

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КОХАН БОГДАН ІГОРОВИЧ

УДК: 616.233:616.24-002(477.44)

ДИСЕРТАЦІЯ

**МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ І КЛІНІЧНО-ЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА
ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ
ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА БРОНХІАЛЬНОЮ
АСТМОЮ У ВІННИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ**

222 – «Медицина»

22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Б.І. Кохан

Науковий керівник:

Очередько Олександр Миколайович, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2025

АНОТАЦІЯ

Кохан Б.І. Медико-соціальні аспекти і клінічно-економічна оцінка ефективності лікування пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та бронхіальною астмою у Вінницькій області. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2025.

У дисертаційній роботі викладено результати проведеного аналізу стосовно клінічно-економічної ефективності післястаціонарного лікування пацієнтів на БА та ХОЗЛ на різних рівнях надання медичної допомоги (надкластерному та кластерному) за співвідношенням «ціна-ефект».

Дисертаційне дослідження здійснено відповідно до планів наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідної роботи “Оптимізація фармакотерапії при патології внутрішніх органів шляхом оцінки користі та ризиків при застосуванні лікарських засобів” (№ державної реєстрації: 0125U000803 від 01.02.2025).

Дослідження виконано на основі ретроспективного аналізу 731 архівної медичної карти стаціонарних пацієнтів з бронхіальною астмою (БА) та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), які проходили лікування у стаціонарних підрозділах трьох медичних закладів Вінницької області в період з 2019 по 2024 роки. Дослідження включає в себе пацієнтів з КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова» (203 карти), КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» (208 карт) та КНП «Гайсинська центральна районна лікарня» (320 карт).

Вибірка була сформована за чітко визначеними критеріями включення та виключення, які забезпечували достовірність і репрезентативність даних. Дані пацієнтів аналізували відповідно до соціально-демографічних (вік, стать, місце проживання), клінічних (діагноз, супутня патологія, результати спірометрії,

ускладнення), організаційних (тривалість госпіталізації, характер лікування) та економічних (вартість післястаціонарного лікування, комплаєнс) параметрів.

Для збору інформації застосовували спеціально розроблену карту вкопіювання даних. Після виписки пацієнтів проводився аналіз їх подальших звернень за допомогою медичної інформаційної системи «МЕДЕЙР», що дозволило встановити дати наступних загострень та рівень прихильності до лікування. Вивчення особливостей післястаціонарного лікування включало аналіз призначених схем терапії, їхньої вартості, відповідності клінічним настановам та ефективності щодо профілактики загострень.

Для статистичної обробки даних використовувалися табличний процесор Excel та аналітичне середовище R (версія 4.3.1), включаючи бібліотеки для непараметричного аналізу, моделювання виживання та оцінки технічної ефективності (DEA-аналіз). Основні методи включали хі-квадрат тест, моделювання часу до подій на основі моделі Вейбулла, а також аналіз співвідношення «ціна-ефект» та ефективності використання ресурсів.

У ході дослідження було виявлено суттєві відмінності в якості амбулаторного, стаціонарного та післястаціонарного лікування пацієнтів із БА та ХОЗЛ залежно від рівня медичного закладу. Найвищу відповідність клінічним настановам GINA та GOLD продемонстрували рекомендації, надані в кластерній міській та надкластерній лікарнях. Пацієнти кластерної міської лікарні також частіше отримували адекватне лікування ще до госпіталізації, що свідчить про кращу роботу первинної ланки медичного персоналу у місті. Водночас, у кластерній міжрайонній лікарні зафіксовано найгіршу відповідність клінічним стандартам.

За показниками клінічної ефективності найкращі результати можна спостерігати у пацієнтів, які проходили лікування у кластерній міській та надкластерній лікарнях. У них достовірно знижувався ризик загострення (на 52 %) та подовжувався період без загострень (на 2,24 та 1,91 дня відповідно), що вказує на високу якість надання медичної допомоги у цих закладах.

За результатами дослідження жодна з базових схем лікування не показала переваг за клінічною ефективністю, однак за економічною ефективністю найкращими були комбінації Будесонід+Формотерол, окремо Будесонід та окремо Формотерол. Супровідна терапія №2 (Монтелукаст) і №5 (Ердостеїн) показали гірші результати, зокрема застосування Ердостеїну статистично достовірно знижувало вартісну ефективність. Також виявлено загальну проблему – більшість пацієнтів отримували завищені дози препаратів, що знижувало ефективність використання ресурсів: тільки 5 із 473 пацієнтів досягли фронт'єра ефективності, а половина мала індекс ефективності менший за 0,1.

Серед факторів, які достовірно впливали на ризик та час загострення, встановлено позитивний вплив зайнятості (зниження ризику на 12 %, подовження періоду до настання загострення на понад 4 дні) та наявності комплаєнсу (зниження ризику на 34 %, подовження на 1,57 дня). Натомість, показник тривалості стаціонарного лікування асоціювався зі зростанням ризику загострень, а щорічний аналіз показав поступове погіршення контролю за перебігом захворювання.

На економічну ефективність схем лікування значно впливали рік спостереження (негативна динаміка з плином часу), вік (менша ефективність у осіб старшого віку), зайнятість (вища ефективність у осіб, що працевлаштовані) та рівень лікувального закладу (кращі результати спостерігались у кластерній міській і надкластерній лікарнях).

Таким чином, найефективнішими за співвідношенням «ціна-ефект» були схеми лікування, які включали Будесонід+Формотерол у середніх дозах (особливо у пацієнтів з високим комплаєнсом). Надкластерна лікарня, водночас, продемонструвала і найбільшу вартість, але і найкращі клінічні результати, тоді як кластерна міська лікарня мала баланс між витратами та ефективністю, що дозволяє розглядати її як зразок раціонального використання ресурсів. Схеми супровідної терапії мали менший вплив на ефективність, хоча схема №2 виявилась найменш доцільною – асоціювалась зі зростанням ризику загострення ($RR = 1,383$). Аналіз показав, що правильний вибір контролюючої схеми

лікування з оптимальним дозуванням і забезпеченням комплаєнсу дозволяє досягти позитивних результатів, навіть при помірних витратах, що є ключовим у системі соціально орієнтованої економіки охорони здоров'я.

Тип захворювання (БА проти ХОЗЛ) має істотний вплив на результати лікування, і цей фактор необхідно враховувати під час формування індивідуального плану нагляду для пацієнта після виписки. Стать не була достовірним прогностичним фактором ефективності лікування в дослідженні. Соціально-географічні чинники, зокрема місце проживання, через асоційовані фактори (комплаєнс, діагностика, призначення) значною мірою впливають на якість лікування.

Таким чином, для покращення лікування ХОЗЛ і БА та організації надання медичної допомоги рекомендованим є покращення організаційного елементу післястаціонарного етапу лікування, що можливо зробити шляхом стандартизації схем, моніторингу успішності застосування, забезпечення рівного доступу до діагностики – усі ці фактори є критичними для зменшення ризику виникнення повторних загострень та підвищення ефективності витрат у системі охорони здоров'я. Результати дослідження надають вагомі підстави для перегляду підходів до ведення пацієнтів із БА та ХОЗЛ, особливо в громадах із низьким рівнем медичних ресурсів.

Ключові слова: ХОЗЛ, бронхіальна астма, громадське здоров'я, оцінка ефективності, організація охорони здоров'я, хронічні неінфекційні захворювання, заклади охорони здоров'я, профілактика, управління, фактори ризику, GINA та GOLD настанови, медико-соціальні характеристики, схеми лікування

ANNOTATION

Kokhan B.I. Medical and social aspects and clinical-economic assessment of the effectiveness of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma in Vinnytsia region. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine". – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2025.

The dissertation presents the results of the analysis of the clinical and economic effectiveness of post-hospital treatment of patients with asthma and COPD at different levels of medical care (supracluster and cluster) in terms of the "price-effect" ratio.

The dissertation study was carried out in accordance with the scientific research plans of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya and is a fragment of the scientific research work "Optimization of pharmacotherapy for internal organ pathology by assessing the benefits and risks of using drugs" (state registration number: 0125U000803 dated 01.02.2025).

The study was conducted based on a retrospective analysis of 731 medical records of inpatients with bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who were treated in the stationary units of three medical institutions in Vinnytsia region during 2019-2024. The study included patients from the Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after M. I. Pirogov (203 records), Vinnytsia City Clinical Hospital No. 1 (208 records), and Haisyn Central District Hospital (320 records). The sample was formed according to clearly defined inclusion and exclusion criteria that ensured the reliability and representativeness of the data. Patients were analyzed according to socio-demographic (age, gender, place of residence), clinical (diagnosis, comorbidity, spirometry results, complications), organizational (duration of hospitalization, nature of treatment) and economic (cost of post-hospital treatment, compliance) parameters.

A specially designed data extraction card was used to collect information. After the patients were discharged, their subsequent visits were analyzed using the MEDAIR medical information system, which allowed them to establish the dates of subsequent exacerbations and the level of adherence to treatment. The study of post-hospital treatment included an analysis of the prescribed therapy regimens, their cost, compliance with clinical guidelines and effectiveness in preventing exacerbations.

For statistical data processing, the Excel spreadsheet processor and the R analytical environment (version 4.3.1) were used, including libraries for non-parametric analysis, survival modeling and technical efficiency assessment (DEA analysis). The main methods included the chi-square test, time-to-event modeling based on the Weibull model, as well as cost-effectiveness and resource efficiency analysis.

The study revealed significant differences in the quality of outpatient, inpatient and post-hospital treatment of patients with asthma and COPD depending on the level of the medical institution. The highest compliance with the GINA and GOLD clinical guidelines was demonstrated by recommendations provided in cluster-city and supracluster hospitals. Patients in the cluster-city hospital also received adequate treatment more often before hospitalization, which indicates better work of the primary care medical staff in the city. At the same time, the worst compliance with clinical standards was recorded in the cluster-interdistrict hospital.

In terms of clinical effectiveness, the best results can be observed in patients who underwent treatment in cluster-city and supracluster hospitals. They had a significantly reduced risk of exacerbation (by 52 %) and an extended period without exacerbations (by 2.24 and 1.91 days, respectively), which indicates the high quality of medical care provided in these institutions.

According to the results of the study, none of the basic treatment regimens showed advantages in terms of clinical effectiveness, but the best in terms of cost-effectiveness were the combinations Budesonide + Formoterol, Budesonide separately and Formoterol separately. Concomitant therapy No. 2 (Montelukast) and No. 5 (Erdostein) showed worse results, particularly the use of Erdosteine statistically significantly reduced cost-effectiveness. A common problem was also identified - most

patients received excessive doses of drugs, which reduced the efficiency of resource use: only 5 out of 473 patients reached the frontier of effectiveness, and half had an efficiency index of less than 0.1.

Among the factors that significantly affected the risk and time of exacerbation, a positive effect of employment (risk reduction by 12 %, prolongation of the period before exacerbation by more than 4 days) and compliance (risk reduction by 34 %, prolongation by 1.57 days) was found. In contrast, the duration of inpatient treatment was associated with an increased risk of exacerbations, and annual analysis showed a gradual deterioration in disease control.

The cost-effectiveness of treatment regimens was significantly influenced by the year of observation (negative dynamics over time), age (lower effectiveness in older people), employment (higher effectiveness in employed people), and the level of the medical institution (the best results were observed in cluster-city and supracluster hospitals).

Thus, the most effective in terms of the "price-effect" ratio were treatment regimens that included Budesonide+Formoterol in medium doses (especially in patients with high compliance). The supracluster hospital, at the same time, demonstrated both the highest cost and the best clinical results, while the cluster city hospital had a balance between costs and effectiveness, which allows it to be considered an example of rational use of resources. Concomitant therapy regimens had a smaller impact on efficacy, although regimen 2 was the least appropriate, being associated with an increased risk of exacerbation (RR=1.383). The analysis showed that the correct choice of a basic treatment regimen with optimal dosing and compliance allows achieving positive results, even at moderate costs, which is key in a socially oriented health economy.

The type of disease (BA vs. COPD) has a significant impact on treatment outcomes, and this factor must be considered when developing an individualized care plan for the patient after discharge. Gender was not a reliable predictor of treatment efficacy in the study. Socio-geographical factors, in particular place of residence, through associated factors (compliance, diagnosis, prescription) significantly affect the quality of treatment.

Thus, to improve the treatment of diseases with bronchoobstructive syndrome and the organization of medical care, it is recommended to improve the organizational element of the post-hospital stage of treatment, which can be done by standardizing regimens, monitoring the success of application, ensuring equal access to diagnostics - all these factors are critical for reducing the risk of repeated exacerbations and increasing cost efficiency in the health care system. The results of the study provide strong grounds for reviewing approaches to the management of patients with asthma and COPD, especially in communities with low levels of medical resources.

Keywords: COPD, bronchial asthma, public health, performance evaluation, healthcare organization, chronic non-communicable diseases, healthcare facilities, prevention, management, risk factors, GINA and GOLD guidelines, medical and social characteristics, treatment regimens

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kokhan, B.I., Ocheredko, O.M. (2024). Analysis of the effectiveness of treatment schemes for diseases with broncho-obstructive syndrome in patients of MNCE "Haysynska CDH of HCC". *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 11(45), 1754-1766. **(Фахове видання України)**

2. Kokhan, B.I., Ocheredko, O.M. (2024). The effectiveness of the use of schemes for the treatment of bronchial asthma and COPD on the example of the CNCE "Vinnytsia City Clinical Hospital №1". *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 12(46), 1461-1473. **(Фахове видання України)**

3. Kokhan, B.I., Ocheredko, O.M. (2025). Comparison of the effectiveness of schemes for the treatment of diseases with broncho-obstructive syndrome in institutions of different levels of medical care. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 4(50), 1918-1932. **(Фахове видання України)**

4. Kokhan, B.I. (2025). Assessment of the effects of biological, social, organizational factors, and treatment regimens on the risk of exacerbation of diseases with broncho-obstructive syndrome using the example of institutions of different levels of medical care. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 3(29), 486-493. **(Фахове видання України)**

5. Kokhan, B.I., Ocheredko, O.M., Krishna, A., Kartelian, R.O., Komlevoi, O.M. (2025). Comparison of the effectiveness of the application of various schemes for the treatment of bronchial asthma and COPD in a supra-cluster level of care institution. *Одеський медичний журнал*, 2(193), 42-48. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Кохан Б.І. Аналіз терапії пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень на стаціонарному етапі медичної допомоги в лікарні районного рівня. *Український науково-медичний молодіжний журнал (науково-практичне видання): тези доповідей «Весняної наукової сесії 2024»*, м. Київ, 22-26 квітня 2024 р., спецвипуск №1, С. 133. Київ: КНМУ ім. О.О. Богомольця. **(Тези)**

7. Кохан Б.І. Виклики та проблеми у діагностиці та лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ у Гайсинському районі. *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука–2024»*, м. Вінниця, 17 травня 2024 р., С. 65-66. Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова. **(Тези)**

8. Кохан Б.І. Аналіз лікування пацієнтів з бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень на різних етапах та рівнях надання медичної допомоги у Вінницькій області. *Матеріали XXIX Конгресу студентів та молодих вчених «Майбутнє за наукою»*, м. Тернопіль, 9-11 квітня 2025 р., С. 315. Тернопіль: ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. **(Тези)**

9. Кохан Б.І. Медико-соціальні аспекти пацієнтів з бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень лікувальних закладів різних типів надання медичної допомоги у Вінницькій області. *Матеріали XXII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*, м. Харків, 10-11 квітня 2025 р., С. 112-113. Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна. **(Тези)**

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1. ЗАХВОРЮВАННЯ З БРОНХООБСТРУКТИВНИМ СИНДРОМОМ: СУЧАСНІ ДАНІ СТОСОВНО ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, ПОШИРЕНOSTІ І ФАРМАКОТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	22
1.1. Захворювання з бронхообструктивним синдромом: патогенез, фактори ризику та діагностика	22
1.2. Діагностика захворювань з бронхообструктивним синдромом	32
1.3. Епідеміологія захворювань з бронхообструктивним синдромом	36
1.4. Новітні досягнення фармакотерапії захворювань з бронхообструктивним синдромом	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	47
2.1. Дизайн дослідження	47
2.2. Ретроспективний аналіз архівного матеріалу	48
2.3. Аналіз даних згідно з медичною інформаційною системою «МЕДЕЙР»	53
2.4. Статистичні методи дослідження	55
РОЗДІЛ 3. ДЕСКРИПТИВНИЙ АНАЛІЗ НАБРАНОГО МАТЕРІАЛУ	61
3.1. Аналіз анамнестичних ознак пацієнтів	61
3.2. Аналіз клінічних ознак пацієнтів	64
3.3. Аналіз лікування пацієнтів до, під час стаціонару та після виписки	69
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ	80

З ХОЗЛ ТА БА У МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДАХ РІЗНОГО ТИПУ

4.1. Оцінка ефектів біологічних, соціальних, організаційних факторів і схем лікування на ризик виникнення загострення 80

4.2. Оцінка ефектів біологічних, соціальних, організаційних факторів, і схем лікування на термін настання загострення 88

4.3. Аналіз динаміки базового ризику та виживання, функція щільності розподілу проміжків до настання загострення 89

РОЗДІЛ 5. ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ ТА БА У МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДАХ РІЗНОГО ТИПУ

5.1. Економічна ефективність лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА у кластерній міжрайонній лікарні 95

5.2. Економічна ефективність лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА у кластерній міській лікарні 102

5.3. Економічна ефективність лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА у надкластерній лікарні 108

5.4. Економічна ефективність лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА у всіх трьох медичних закладах 116

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

ВИСНОВКИ

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

ДОДАТОК А

ДОДАТОК Б

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

БА – бронхіальна астма

ООЗ – організація охорони здоров'я

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

КНП – комунальне некомерційне підприємство

БАГк – бета-агоністи короткої дії

БАГпр – бета-агоністи тривалої дії

МХЛк – М-холінолітики короткої дії

МХЛт – М-холінолітики тривалої дії

іГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди

сГКС – системні глюкокортикостероїди

АЛК – антилейкотрієнові препарати

МІС – медична інформаційна система

GINA – Global Initiative for Asthma

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за 1 секунду

ВМКЛ – Вінницька міська клінічна лікарня

ВОКЛ – Вінницька обласна клінічна лікарня

ЦРЛ – Центральна районна лікарня

ЛН – легенева недостатність

ЗЗТБ – залишкові зміни туберкульозу

АКТ – астма-контроль тест

АСІТ – алерген-специфічна імунотерапія

ВСТУП

Актуальність теми. За орієнтовними оцінками, на хронічне обструктивне захворювання легень страждає 10,6 % людей у віці старше 40 років [61], а в структурі летальності ХОЗЛ є третьою провідною причиною смерті у світі. У 2019 від ХОЗЛ померло понад 3 млн людей, що становить 6 % усіх смертей у світі. Зазначені обставини вказують на той факт, що ХОЗЛ є значною проблемою для системи організації охорони здоров'я. Водночас, важливо розуміти, що дана патологія у значній мірі підлягає медикаментозній корекції, та накопичені наразі знання дозволяють її профілакувати [96]. В Україні, за різними оцінками, від ХОЗЛ страждає щонайменше 4% населення, і близько 2 % смертей українців обумовлено саме цією хворобою [15].

На бронхіальну астму страждають принаймні 300 мільйонів осіб у світі [26]. Ця патологія, як і ХОЗЛ, є глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки вражає всі вікові групи населення, частота її виявлення зростає в багатьох країнах, а особливо в тих, що розвиваються. Унаслідок цього зростають витрати на лікування БА, а також посилюється тягар захворювання на пацієнтів і громаду загалом. В Україні станом на 2017 захворюваність на БА складала 504,2 на 100 тисяч дорослого населення, і як показують дані досліджень, така тенденція до зростання захворюваності на БА невпинно поширюється не тільки в Україні, але й у світі [60].

У зв'язку з появою нових клінічних рекомендацій GINA та GOLD підходи до лікування ХОЗЛ та БА з часом змінювалися, вдосконалювався менеджмент даних захворювань, певною мірою коригувалися критерії формулювання діагнозу даних захворювань [78]. Разом із тим дослідження ефективності лікування пацієнтів із цими захворюваннями, враховуючи не тільки клінічний ефект від лікування, але й вартість лікування як за рахунок пацієнта, так і за коштів держави (програма «Доступні ліки»), залишаються недостатньо вивченими.

Тому важливим є проведення аналізу клінічної ефективності отриманого амбулаторного лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА та відповідно витрат на

післястаціонарне лікування пацієнтів протягом місяця. Не менш важливим є визначення співвідношення «ефект-ціна» при лікуванні обох нозологій на різних рівнях надання медичної допомоги, а також залежно від таких факторів, як стать, вік та місця проживання пацієнта.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: «Оптимізація фармакотерапії при патології внутрішніх органів шляхом оцінки користі та ризиків при застосуванні лікарських засобів» (№ державної реєстрації: 0125U000803 від 01.02.2025).

Мета дослідження – визначити клінічно-економічну ефективність післястаціонарного лікування пацієнтів на БА та ХОЗЛ на різних рівнях надання медичної допомоги (надкластерному та кластерному) за співвідношенням «ціна-ефект» та обґрунтувати можливості її підвищення за рахунок удосконалення медико-організаційних технологій надання медичної допомоги пацієнтам із зазначеними патологіями.

Завдання дослідження:

1) Проаналізувати клінічно-економічну ефективність післястаціонарного лікування пацієнтів на БА та ХОЗЛ на різних рівнях надання медичної допомоги (надкластерний – КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» та кластерний – КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» та КНП «Гайсинська Центральна районна лікарня Гайсинської міської ради».

2) Проаналізувати клінічно-економічну ефективність рекомендованих схем післястаціонарного лікування за співвідношенням «ціна-ефект».

3) Проаналізувати ефективність лікування залежно від нозології (БА та ХОЗЛ), статі пацієнта та місця проживання (житель міста чи села).

4) На основі отриманих даних надати рекомендації щодо покращення лікування даних патологій та організації надання медичної допомоги.

Об'єкт дослідження – лікувальні рекомендації пацієнтів на БА та ХОЗЛ після виписки зі стаціонару, вартість рекомендацій та тривалість часу до наступного погіршення стану.

Предмет дослідження – клінічно-економічна ефективність післястаціонарного лікування пацієнтів, враховуючи вартість лікування на місяць і тривалість життя пацієнта до наступного загострення.

Методи дослідження: системний підхід та аналіз, ретроспективний аналіз (аналіз архівних історій хвороб пацієнтів та дати наступного загострення пацієнтів після стаціонару згідно з даними медичної інформаційної системи), фармакоепідеміологічний (аналіз кількості та частоти схем лікування пацієнтів після виписки зі стаціонару), інформаційно-аналітичний (визначення дат загострення стану пацієнтів після стаціонару та їх прихильності до лікування після виписки), статистичний (аналіз даних з відповідною інтерпретацією результатів).

Наукова новизна одержаних результатів. В ході проведеного дослідження:

вперше проведено комплексний клінічно-економічний аналіз ефективності післястаціонарного лікування пацієнтів із БА та ХОЗЛ на різних рівнях надання медичної допомоги – надкластерному, кластерному міському та кластерному міжрайонному. Дослідження дозволило встановити вплив різних чинників. А саме – організаційних, клінічних, соціально-демографічних та економічних на результати лікування та сформувані обґрунтовані рекомендації для оптимізації надання медичної допомоги при даних патологіях;

вперше виконано порівняльний аналіз показників трьох закладів охорони здоров'я різного рівня стосовно ефективності надання медичної допомоги при лікуванні БА та ХОЗЛ. Обґрунтовано, що клінічна ефективність післястаціонарного ведення пацієнтів із БА та ХОЗЛ прямо залежить від рівня закладу, де надається допомога. Використовуючи багатофакторний аналіз ризику загострень та середньої тривалості періоду до загострення встановлено, що заклади надкластерного (КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова») та кластерного

міського рівня (КНП «ВМКЛ №1») досягають достовірно кращих результатів у контролі виникнення загострень БА та ХОЗЛ, ніж заклади кластерного міжрайонного рівня (КНП «Гайсинська ЦРЛ»). Отримані дані дають підстави вважати, що у випадку системного інвестування у кадрове та ресурсне забезпечення закладів кластерного рівня можливе зростання загальної ефективності надання медичної допомоги;

уперше проведено оцінку клінічно-економічної ефективності основних схем післястаціонарного лікування БА та ХОЗЛ на основі критеріїв «ціна-ефект» із застосуванням регресійних моделей та аналізу ефективності лікування за даними медичної інформаційної системи. Встановлено, що найкращі показники економічної ефективності демонструє комбінація лікувальних засобів Будесонід+Формотерол, яка забезпечує оптимальне співвідношення між вартістю терапії та отриманим клінічним результатом. Водночас встановлено, що деякі поширені схеми супровідної терапії (зокрема, з використанням Монтелукасту та Ердостеїну) можуть знижувати вартісну ефективність лікування. Таким чином, в дослідженні вперше наочно показано й ідентифіковано вплив окремих фармакотерапевтичних стратегій на ефективність використання ресурсів системи охорони здоров'я;

також уперше у рамках одного дослідження системно проаналізовано вплив біологічних (нозологія, стать), соціально-демографічних (місце проживання, працевлаштованість), поведінкових (комплаєнс) та організаційних чинників на ефективність лікування пацієнтів із БА та ХОЗЛ. Доведено, що пацієнти з БА мають істотно нижчий ризик виникнення загострень та довший період ремісії порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ. Уперше емпірично підтверджено, що стать пацієнта не є достовірним предиктором ефективності лікування ХОЗЛ та БА, що дозволяє змістити фокус на інші фактори для прогнозування результатів терапії;

виявлено, що пацієнти, які проживають у сільській місцевості, демонструють нижчі значення комплаєнсу, рідше проходять інструментальні дослідження (спірометрію) та отримують менш ефективні схеми контролюючої терапії, що також було вперше підтверджено системним аналізом даних медичних

інформаційних систем та облікових документів у нашому дослідженні. Отримані результати можуть бути використані для впровадження цільових програм моніторингу та підтримки пацієнтів у сільській місцевості;

також уперше проведено інтегральну оцінку клінічно-економічної ефективності післястаціонарного лікування із врахуванням технічної ефективності використання ресурсів (DEA-аналіз), що дозволило встановити наступне: у 50 % пацієнтів значення індексу ефективності становило менше 0,1, а з усієї вибірки дослідження лише 5 пацієнтів досягли умовного фронт'єра ефективності. Таким чином об'єктивно оцінено не лише результат лікування, але й оптимальність витрат на досягнення стабільної ремісії;

окрім того, у дослідженні вперше встановлено низку модифікуючих факторів, які суттєво впливають на ризик виникнення загострення, його частоту виникнення та інші параметри: зайнятість, тривалість госпіталізації, період дослідження та наявність комплаєнсу. Особливо важливим в даному контексті є вплив фактору комплаєнсу – його присутність асоціювалася зі зменшенням ризику загострення досліджуваних захворювань на 34 % та подовженням періоду без загострення майже на 1,6 дня. Ці результати доводять необхідність розробки програм підвищення комплаєнсу як одного з найефективніших інструментів покращення клінічних результатів.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дали змогу порівняти ефективність лікування між закладами різних рівнів надання медичної допомоги, що дозволить сформулювати рекомендації тим закладам, які показали гірші результати. Враховуючи економічний аспект отриманого лікування, результати дослідження показали оптимальність і економічну ефективність доз і наданих схем лікування, чимало з яких входять до програми «Доступні ліки» і оплачуються коштом держави. Отримані результати вказали на стан пацієнтів з БА та ХОЗЛ у Вінницькій області та якість надання їм медичної допомоги, а також на можливі шляхи покращення надання медичної допомоги даним пацієнтам за рахунок встановлених у дослідженні резервів щодо підвищення клінічно-економічної ефективності їх лікування.

Результати досліджень впроваджено у лікувальний процес КНП «Гайсинська ЦРЛ ГМР», а також у науковий і навчальний процес кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова в лекційний курсах та під час практичних занять.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно опрацьовано наукову літературу та проведено інформаційно-патентний пошук за темою дисертації. Розроблено дизайн наукової роботи, проведено ретроспективний аналіз архівних історій хвороб стаціонарних пацієнтів профільних стаціонарних підрозділів, а також визначено дати наступних загострень відповідних пацієнтів у медичній інформаційній системі «МЕДЕЙР». Дисертантом разом з науковим керівником проведено статистичний аналіз отриманих результатів та сформульовано висновки. Автором написано всі розділи дисертації та виконано аналіз і узагальнення отриманих результатів, згідно з якими були написані та опубліковані статті у фахових виданнях України. У сумісних з науковим керівником та іншими колегами наукових публікаціях здобувачу належать основні результати стосовно дослідження ефективності лікування пацієнтів з БА та ХОЗЛ.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені та обговорені на науково-практичній конференції «Майбутнє за наукою» 9-11 квітня, ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського (Тернопіль, 2025); науково-практичній конференції «Весняна наукова сесія 2024» 22-26 квітня, КМУ ім. О.О. Богомольця (Київ, 2024); науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука-2024» 17 травня, ВНМУ ім. М.І. Пирогова (Вінниця, 2024); XXII міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» 10-11 квітня, ХНУ імені В.Н. Каразіна (Харків, 2025).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 9 наукових праць, з них 5 статей і 4 тези. Усі 5 статей опубліковано у фахових виданнях

України (1 з них відноситься до міжнародної наукометричної бази Scopus). 4 тези опубліковано в матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 216 сторінках (з них 158 сторінок залікового машинописного тексту) та складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, а також списку використаних джерел (з них 17 кирилицею та 187 латиницею) та додатків. Дисертаційне дослідження ілюстровано 9 рисунками та 45 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ЗАХВОРЮВАННЯ З БРОНХООБСТРУКТИВНИМ СИНДРОМОМ: СУЧАСНІ ДАНІ СТОСОВНО ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, ПОШИРЕНOSTІ І ФАРМАКОТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Захворювання з бронхообструктивним синдромом: патогенез, фактори ризику та діагностика

Термін «захворювання з бронхообструктивним синдромом», або англomовний відповідник термін «obstructive lung disease», включає в себе бронхіальну астму, бронхоектатичну хворобу, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіоліт, бронхіт [51, 131, 158, 197].

В першу чергу, при вживанні терміну «захворювання з бронхообструктивним синдромом» звертає на себе увагу саме бронхіальна астма. Перша згадка про цю хворобу відноситься до 420-370 років до н.е. і зустрічається в Гіппократовій колекції текстів «Про священну хворобу», де автор описує астму як ускладнення епілепсії, яке викликано мокротою з мозку, що затримується в легенях та сприяє утрудненню дихання. Про спазматичний елемент даного захворювання вперше заговорив вже в 17 столітті Джон Флоєр [76].

Офіційне визначення терміну «астма» дано в Рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я щодо астми 1991, 1997 та 2007 років та звіті The Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2025 року: «Астма – це гетерогенне захворювання, яке зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Вона визначається наявністю респіраторних симптомів в анамнезі, таких як хрипи, задишка, стиснення у грудях та кашель, які змінюються з часом та інтенсивністю, разом зі змінним потоком повітря на видиху. Обмеження потоку повітря може згодом стати стійким» [78].

Фактори ризику астми можна поділити на модифіковані (ті, які можна змінити або контролювати) і немодифіковані (ті, які не можна змінити або на які важко вплинути). Кожна з цих категорій включає певні аспекти, які сприяють

розвитку або загостренню астми. До модифікованих факторів ризику відносять куріння, забруднення повітря, алергени, інфекції, ожиріння, стрес, порушення дієти. Немодифіковані фактори ризику включають в себе генетичну схильність, стать, вік, атопічний статус [31, 185].

Головним фактором, що потребує окремої уваги, є генетична схильність. Наразі 600 генів асоціюють з ризиком виникнення бронхіальної астми [185]. Серед них важливо відмітити ORMDL3, GSDMB, ZPBPW, IKZFE, які приймають роль у регулюванні згортання білка в ендоплазматичному ретикулумі. ORMDL3 є третім членом класу генів, які кодують трансмембранні білки, закріплені в ендоплазматичному ретикулумі і регулюють синтез сфінголіпідів, а ген GSDMB кодує член сімейства білків, що містять GSDMD-домен, і бере участь у регуляції апоптозу в епітеліальних клітинах [23, 91, 100, 131, 143].

Також важливо зробити акцент на алергени, що приймають роль у виникненні астми. В даному випадку їх поділяють на біологічні та небіологічні. Небіологічні алергени представлені твердими частинками, що мають розміри від 0,1 до 10 нм і їх джерелом є продукти згорання в транспортних засобах, електростанціях, частинки ґрунту, що піддалися ерозії тощо. Органічні ж представлені продуктами життєдіяльності кліщів, тарганів, домашніх тварин, цвіллю, пилом тощо [29]. Частинки фекалій кліщів містять складну суміш алергенних білків, ендотоксину, ферментів, ДНК кліщів і бактерій, які всі або частина з них можуть мати імуностимулюючий ефект. Алерген *Fel d 1* (секретоглобулін) міститься в котячій шкірі та шерсті в основному як продукт сальних і слинних залоз, тоді як алергени у собак переважно містяться в їх шерсті та слині *Can f 1* (ліпокалін), а у гризунів - в сечі (*Mus m1*, *Rat 1*). Таргани ж здатні виділяти крихітні частинки білка з алергенними властивостями. Діаметр одного пилку коливається від 10 до 100 мкм та здебільшого видаляється слизовою оболонкою носа та верхніми дихальними шляхами. Головну небезпеку складають субмікронні пилові біоаерозолі (<5 мкм), що вивільняються при розривах пилку, до прикладу, при контакті з водою, і містять основні алергени [52].

Зв'язок бронхіальної астми з алергічним компонентом був доведений вже в кінці 1980-х років [76]. В патогенезі астми прийнято вважати, що першим етапом у розвитку даної патології є тригерний вплив одного з факторів ризику виникнення, зокрема, описаних вище. Даний тригер тим чи іншим чином впливає на аферентні нерви та епітеліальні клітини дихальних шляхів, що викликає метаблізм слизової оболонки бронхів та скорочення гладкої мускулатури дихальних шляхів. Усе це стає можливим, що варто зазначити, за умови генетичної схильності особи [68]. Ключову роль в імунології астми відіграють два типи клітин, а саме Т-хелперні клітини другого типу та вроджені лімфоїдні клітини другого типу, які обидва експресують транскрипційний фактор GATA-3, він стимулює вироблення цитокінів TH2 і хемокинові рецептори CCR4, CCR8 та CCR2; стимуляція вироблення IL-5 дозволяє контролювати розвиток еозинофілів, а стимуляція IL-13 провокує метаблізм бокаловидних клітин та бронхіальну гіперреактивність з одного боку, а з іншого – полегшує вихід еозинофілів через стінку судин шляхом підвищення експресії адгезійних молекул VCAM-1 та ICAM-1 [112].

На клітинному рівні можна спостерігати численні процеси ремоделювання повітряносних шляхів при астмі, зокрема такі, як гіпертрофія та гіперплазія м'язових волокон, підвищена кількість еозинофілів, гіперплазія келихоподібних клітин, субепітеліальний фіброз [69]. Аутопсійний матеріал осіб, які померли від астми, показав поширену інтерстиціальну емфізему, екстазію бронхіальних залоз [123]. Разом з тим деякі з класичних ознак потребують перегляду, як приклад – відшарування епітеліальних клітин. Дані досліджень показали, що ступінь десквамації епітелію негативно корелює з розміром зразка біопсії, що вказує на те, що відшарування має артефактну етіологію. Також дискусійною ознакою є потовщення базальної мембрани: встановлено, що у випадку зрізу препарату під кутом (відносно мембрани) відбувається її псевдо-потовщення. Оскільки в більшості досліджень не дотримувалися чітких протоколів виконання зрізів, дана ознака також втрачає свою цінність [69].

Класичні симптоми астми включають свистяче дихання, задишку, нестачу повітря та кашель, які при ускладненні перебігу протікають у нічний час доби. У випадку контрольованої астми в період ремісії дані фізикального огляду є мінімальними. Проте при неконтрольованому перебігу добре чутні хрипи під час аускультації, а під час гострого загострення спостерігаються тахіпное, парадоксальний пульс, ціаноз і використання допоміжної дихальної мускулатури. Більш інформативним та доказовим є застосування інструментальних методів обстеження, а саме: спірометрія, рентгенографія або КТ грудної клітки, імпедансна осцилометрія та лабораторні методи, що включають в себе визначення рівню загального IgE сироватки, фракційного виділення оксиду азоту та шкірний прик-тест або сироватково-специфічний IgE на аероалергени [124].

Астма чинить довгостроковий вплив на подальшу функцію легень. Так, астма в дитячому віці і в подальшому в підлітковому віці спричинює зниження розвитку функцій легень. Сповільнення розвитку дихальних шляхів і легень викликає стабільне зниження ОФВ1 в дорослому віці [62].

Бронхоектатична хвороба є ще одним захворюванням з бронхообструктивним синдромом, що вартує розгляду. Вперше описана у 1819 році Рене Лаеннеком [43], в літературі визначено її як постійне розширення дихальних шляхів, що клінічно проявляється рецидивуючими інфекціями нижніх дихальних шляхів і обмеженням повітряного потоку [44]. Для оцінки розширення дихальних шляхів застосовують бронхо-артеріальне співвідношення, яке полягає в порівнянні розмірів дихального шляху та супроводжуючої його артерії. Якщо співвідношення складає більше ніж 1, мова йде про патологічне розширення дихальних шляхів [37]. Клінічна симптоматика бронхоектатичної хвороби включає в себе задишку, хронічний кашель і виділення мокротиння, з або без кровохаркання (особливо стосується некурців). Традиційно відповідно до анатомічних фенотипів виділяють три різновиди бронхоектатичної хвороби: циліндрична (розширені повітряносні шляхи з гладкими стінками бронхів), варикозна (нерівномірне розширення і звуження повітряносних шляхів, які

чередуються) та мішковидна (кістозне викривлення дистальних повітряноспних шляхів) [44].

Серед генетичних аномалій, які викликають бронхоектатичну хворобу, найбільш часто згадують муковісцидоз, синдром Юнга, первинну цилиарну дискінезію, дефіцит альфа-1-антитрипсину [44]. Частим явищем є постаспіраційна бронхоектатична хвороба, що виникає на фоні гастроезофагальної рефлюксної хвороби, езофагальних фістул або гриж та наявності сторонніх тіл в дихальних шляхах [37].

Основні патофізіологічні механізми розвитку даної патології охоплюють мікробну колонізацію, що відбувається за рахунок згущення слизу в дихальних шляхах і порушення мукоциліарного кліренсу, яке стає придатним місцем для розвитку мікрофлори [43]. Серед мікрофлори, що найбільш часто зустрічається, виділяють *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus*, *Aspergillus fumigatus* і нетуберкульозні мікобактерії [34]. Також має місце порушення імунітету, що може бути проявами імунодефіциту, зниженої імунної відповіді. Не менш важливим є участь оксидативного стресу та гіпоксії. В цілому на практиці має місце комбінована дія усіх цих факторів, які по суті є взаємопов'язаними [43].

Проведений мета-аналіз численних літературних джерел показав, що в 44,8 % випадків мала місце ідіопатична бронхоектатична хвороба, в 29,9% - пост-інфекційна, в 5 % - імунодефіцитна [75].

Рентгенологічна діагностика грудної клітки дозволяє виявити такі специфічні ознаки в легенях, як кільцеві помутніння, «трамвайні колії», «палець в рукавичці» [44]. Водночас спірометрія не охоплює різноманітність патофізіологічних характеристик бронхоектатичної хвороби і показує такі функціональні відхилення, як утримання повітря та порушення дифузії [161].

Виходячи з ключових ланок патогенетичних механізмів, впливає підхід до лікування бронхоектатичної хвороби. Так, порушення кліренсу коригується за рахунок спеціального роду фізіотерапевтичних вправ тулуба, небулізованих гіпертонічних сольових розчинів, муколітиків, в боротьбі з мікрофлорою застосовують антибіотики групи макролідів, ефективність яких була підтверджена

в 2012-2013 роках трьома клінічними дослідженнями. Водночас немає жодного доказу щодо ефективності застосування ерадикуючої терапії [42], а ефективність всіх вищезазначених методик, окрім фізіотерапевтичних вправ, є низькою і практично не пропонується до використання в рекомендації Європейського респіраторного товариства [155]. Тому наразі проводяться активні клінічні дослідження щодо ефективності застосування імуномодельюючих препаратів, як, наприклад, вітаміну D [41].

Варто відзначити існування міцного зв'язку між бронхоектатичною хворобою та хронічним обструктивним захворюванням легень, про яке піде мова далі. У 2014 році Глобальна ініціатива з хронічної обструктивної хвороби легень (GOLD) вперше відзначила бронхоектатичну хворобу як одне із супутніх захворювань хронічного обструктивного захворювання легень. Дані мета-аналізу показують, що коморбідна бронхоектатична хвороба підвищує ризик загострення, тяжкої обструкції дихальних шляхів та смертність (1,97, 95 % ДІ, 1,29–3,00; 1,31, 95 % ДІ, 1,09–1,58; 1,96, 95 % ДІ, 1,04–3,70 відповідно) [65].

Рекомендації GOLD-2025 дають визначення хронічному обструктивному захворюванню легень як неповній оборотній обструкції дихальних шляхів, з відношенням об'єму форсованого видиху після прийому бронходилататора за 1 с до форсованої життєвої ємності легень (співвідношення ОФВ1:ФЖЕЛ) менше 70 %. [78]. Історія дослідження ХОЗЛ починається в далекому 1819 році, коли Рене Лаеннек (який в цьому ж році, як було згадано вище, описав бронхоектатичну хворобу) визнав хронічний бронхіт і емфізему як супутні захворювання [87].

Окрім куріння варто розглянути і інші фактори ризику виникнення хронічного обструктивного захворювання легень. Так, глобальна ініціатива щодо хронічної обструктивної хвороби в 2025 зазначила, що дана патологія «зазвичай спричинена значним впливом шкідливих часток або газів». У некурців факторами ризику є: забруднення повітря, наявність супутньої астми, туберкульозу, ВІЛ, робота на шахті, в сільському господарстві, обтяжний сімейний анамнез, гіперреактивність бронхів, атопія, знижена функція легень [78]. Проте не варто

забувати і про генетичну схильність до захворювання. Наразі відомо близько 234 генів, що асоційовані з підвищеним ризиком виникнення ХОЗЛ [35].

Супутніми захворюваннями, що найбільш часто супроводжують ХОЗЛ, є: з боку дихальної системи – астма, рак легень, фіброз легень; з боку серцево-судинної системи – артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь, гіпертензія легеневої артерії та подальша правостороння серцева недостатність, тромбоемболія та, зрештою, інфаркт міокарду [89].

З патоморфологічної точки зору ХОЗЛ представлений поєднанням трьох компонентів: це емфізема, яка в свою чергу представлена проксимальною ацинарною емфіземою з деструкцією респіраторних бронхіол з відносним збереженням дистальних альвеол та панацинарною емфіземою, з деструкцією респіраторних бронхіол до кінцевих альвеол; запальні зміни дихальних шляхів у вигляді бронхіоліта, і, як наслідку, фіброзу бронхіол; плоскоклітинної метаплазії, з потовщенням інтими з проліферацією гладкої мускулатури та відкладенням еластину/колагену і гіперплазії медії гладкої мускулатури [32].

З точки зору класичної імунології ХОЗЛ пусковий механізм (зокрема сигаретний дим) спричинює активацію макрофагів, дендритних клітин та епітеліальних клітин. Вищезазначені клітини надалі вивільняють медіатори, які, своєю чергою, рекрутують і активують CD8⁺ Т-лімфоцити і нейтрофіли. Місцевий запальний процес провокує зрештою утворення фіброзу, що надалі викликає ремоделювання структури бронхіального дерева в цілому [40]. Дослідження з застосуванням мікроКТ показують зменшення кількості дихальних шляхів діаметром 2–2,5 мм, площі просвіту дихальних шляхів п'ятого покоління. Гістологічні дослідження виявили збільшення В-клітинної інфільтрації в стінці бронхіол ТВ-1 і ТВ-2, що в повній мірі наочно показує описані процеси розвитку ХОЗЛ [180].

Наступною патологією, що входить до досліджуваного нами переліку, є бронхіоліт – гостра інфекція нижніх дихальних шляхів, спричинена різними вірусами, основними симптомами якої є кашель, хрипи та знижений апетит.

Здебільшого, коли мова йде про бронхіоліт, контингент осіб, що страждають від нього, представлений дітьми віком менше 1 року [59, 150]. Рекомендації Національного інституту здоров'я та догляду (NICE) стосовно діагностики бронхіоліту включають: орієнтацію на вік до 2 років, з піком захворюваності у віці від 3 до 6 місяців, найбільша вираженість симптоматики спостерігається на 3-5 добу, симптоми мають мінімум включати в себе наявність постійного кашлю, тахіпное та хрипи; гарячка зустрічається лише в кожному третьому випадку [163].

При бронхіоліті навантаження на дихальну роботу (сила необхідна для подолання як еластичного, так і непружного опору в дихальних шляхах) зростає у 2-6 разів порівняно з нормою [181].

Водночас, дана патологія зустрічається і серед дорослих осіб. В такому випадку це зазвичай не гостра форма (як у дітей), а хронічна і практично завжди напряму пов'язана з курінням або аспірацією (дифузний аспіраційний бронхіоліт). Також нещодавно описано нові форми бронхіоліту дорослих – лімфоцитарний бронхіоліт і альвеолярний дуктит з емфіземою, які виявлені у осіб зі шкідливими умовами праці [169].

Факторами ризику виникнення бронхіоліту, відповідно до даних дослідження Nenna R. зі співавторами, у 213 дітей є грудне вигодовування у віці більше 3 місяців (ВШ: 2,1, 95 % ДІ: 1,2–3,6), наявність старших братів і сестер (ВШ: 2,8, 95 % ДІ: 1,7–4,7), наявність більше 4 співмешканців (ВШ: 1,5, 95 % ДІ: 1,1–2,1) і використання оливкової олії та олії з насіння для приготування їжі (ВШ: 1,7, 95 % ДІ: 1,2–2,6). Також виявлено зв'язок з такими факторами як ремонт будинку протягом року і щоденне куріння ($p = 0,021$ і $0,05$) [142].

В більше ніж половині випадків бронхіоліт поєднаний з респіраторно-синцитіальним вірусом, що вперше був описаний в 1941 році. Даний вірус напряму впливає на респіраторний епітелій дихальних шляхів і знижує рухливість війок епітелію, викликає набряк підслизової оболонки бронхів, підвищену секрецію слизу. В подальшому до цього приєднується інфільтрація лейкоцитами, некроз і відшарування респіраторних епітеліальних клітин малих дихальних шляхів, що зрештою викликає їх блокування [184].

Терапія бронхіоліту включає в себе ортостатичну підтримуючу позу (нахил під кутом 45 градусів), використання бронходилататорів, кортикостероїдів, гіпертонічних розчинів та антибіотиків [128]. За необхідності рекомендовано виконувати очищення дихальних шляхів та оксигенотерапію [104]. Проте, оскільки достеменно патофізіологічний механізм бронхіоліту досі не встановлений, уся ця терапія є симптоматичною і не відповідає стандартам доказової медицини [128, 150]. Саме тому останнє Керівництво з клінічної практики Американської академії педіатрії стосовно лікування бронхіоліту рекомендує: не використовувати сальбутамол, епінефрин, системні кортикостероїди, антибіотики (тільки якщо не є очевидним приєднання бактеріальної інфекції), полівізумаб [174].

Останньою для розгляду в даному огляді патологією з бронхообструктивним синдромом є бронхіт. Хронічний бронхіт розглядають як один із класичних фенотипів ХОЗЛ поряд з емфізематозним типом. За сучасними рекомендаціями GOLD, хронічний бронхіт у складі ХОЗЛ пов'язують із наявністю хронічного кашлю з продукцією мокротиння протягом щонайменше трьох місяців на рік упродовж двох послідовних років у пацієнта з підтвердженим стійким обмеженням повітряного потоку за даними спірометрії. Такий фенотип відображає переважне ураження провідних дихальних шляхів з хронічним запаленням, гіпертрофією слизових залоз, гіперсекрецією слизу та порушенням мукоциліарного кліренсу, що створює умови для формування слизових пробок і персистуючої бронхообструкції. GOLD Report 2025 наголошує, що фенотип хронічного бронхіту асоціюється з більш вираженим симптомним тягарем (кашель, відходження мокротиння, задишка), підвищеним ризиком загострень, пришвидшеним зниженням ОФВ₁ та гіршою якістю життя порівняно з пацієнтами без хронічного бронхіту, навіть за подібного ступеня обмеження повітряного потоку. В оновленому Уніфікованому клінічному протоколі первинної, спеціалізованої та екстреної медичної допомоги «Хронічне обструктивне захворювання легень» (наказ МОЗ України № 1610 від 20.09.2024) акцентовано,

що виділення фенотипу хронічного бронхіту має значення для стратифікації ризику та вибору терапевтичної тактики [12, 78].

Клінічно бронхіт поділяють на гостру (до 2 тижнів клінічної симптоматики) і хронічну (виділення надмірної кількості мокротиння протягом більшості днів протягом щонайменше 3 місяців і протягом щонайменше 2 років поспіль) форми [105, 194]. З огляду на те, що хронічний бронхіт є безпосередньо пов'язаним з ХОЗЛ, яке вже розглянуто, сконцентруємо увагу саме на гострому бронхіті. В цілому бронхіт є запальним процесом, що поширюється на бронхи або великі провідні дихальні шляхи легень дистальніше трахеї та проксимальніше бронхіол [38, 194].

Серед головних інфекційних агентів, що спричиняють гострий бронхіт, виділяють віруси грипу, риновіруси, коронавіруси, аденовіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, метапневмовірус людини, віруси парагрипу, вірус кору, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* та *Bordetella pertussis* [190]. Також серед факторів, що викликають гострий бронхіт, превалюють куріння, шкідливі умови праці. Не менш важливим є і фактор забрудненості повітря. Так, в дослідженні Bai L. зі співавторами [28] було виявлено, що в районах з активним транспортним рухом спостерігається підвищена концентрація діоксиду азоту, твердих часток $<2,5$ мкм і монооксиду вуглецю, і у дітей, що проживають в таких районах, збільшена кількість щоденних відвідувань лікарні стосовно гострого бронхіту з 4-денними оцінками кумулятивного ефекту (відносні ризики: 1,03, 95 % ДІ 1,01 до 1,05; 1,09, 95 % ДІ від 1,07 до 1,11; 95 % ДІ від 1,05 до 1,09).

Як у людей, так і у тварин патоморфологічно відзначаються спільні мікроскопічні зміни: стази еритроцитів в просвітах судин в оболонках бронхів, набряк, накопичення слизу та фібрину в просвітах дихальних шляхів, інфільтрація стінок бронхів клітинами білої крові, часто спостерігається десквамація епітелію в просвіт бронха [38, 90].

Лікування гострого бронхіту переважно симптоматичне: рекомендовано забезпечити відпочинок, адекватну гідратацію та застосування жарознижувальних чи протикашльових засобів при відповідних показаннях. Антибіотики слід

призначати тільки за чіткими показами (наприклад, підозра на коклюш чи бактеріальну інфекцію) – у типових випадках гострого бронхіту без ускладнень систематичної антибіотикотерапії не рекомендуються [67, 84, 179].

Економічні збитки від гострого бронхіту сягають близько 13,5 мільярда доларів на рік, до яких входять наслідки від тимчасової втрати працездатності, лікарняні, витрати на лікування, включаючи реабілітацію [137]. Щорічні витрати на лікування гострого бронхіту у пацієнта в середньому складають від 2574 до 2805 доларів, залежно від стратегії підбору терапії (ручний режим чи комп'ютерний алгоритм) [126].

1.2. Діагностика захворювань з бронхообструктивним синдромом

Діагностика бронхообструктивних захворювань, таких як астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіоліт і бронхоектазії, включає комплексний підхід, що поєднує клінічні, функціональні та інструментальні методи обстеження. Сучасні рекомендації наголошують на важливості диференційованого підходу до кожного з цих захворювань, використовуючи як стандартизовані, так і нові методи діагностики для досягнення максимальної точності.

Астма є одним з найпоширеніших бронхообструктивних захворювань, діагностика якого базується на підтвердженні зворотної бронхіальної обструкції. Згідно з оновленими рекомендаціями GINA (2025) спірометрія є основним інструментом діагностики, що дозволяє визначити ступінь обструкції дихальних шляхів. Зміна показника об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV1) на $\geq 12\%$ і ≥ 200 мл після застосування бронходилататора свідчить про наявність оборотності бронхіальної обструкції, що є ключовим критерієм для підтвердження астми. Показник бронхіальної гіперреактивності, який визначається як зниження FEV1 на $\geq 20\%$ під час провокаційного тесту з метахоліном, вказує на високий ризик розвитку астми. Застосування пікової швидкості видиху (PEF) рекомендується для щоденного моніторингу симптомів,

що дозволяє вчасно коригувати терапію залежно від зміни стану пацієнта. Зокрема, дослідження показують, що пацієнти з контрольованою астмою мають значно нижчий ризик загострень і госпіталізацій, що підтверджується зменшенням числа госпіталізацій на 38 % у пацієнтів, що регулярно використовують PEF моніторинг [78].

У рекомендаціях Cloutier зі співавторами зазначається, що діагностичний процес повинен включати оцінку контролю над астмою за допомогою спеціальних шкал, таких як Asthma Control Test (ACT) та Childhood Asthma Control Test (C-ACT). Зокрема, ACT є валідованим інструментом для оцінки симптомів, що дозволяє класифікувати астму як контрольовану, частково контрольовану або неконтрольовану. В дослідженні, наведеному Cloutier зі співавторами, у 72 % пацієнтів із показником $ACT \leq 19$ спостерігався підвищений ризик загострень астми протягом наступних трьох місяців, що підтверджує високу прогностичну цінність даного тесту [53].

Для діагностики ХОЗЛ основним методом є спірометрія, де ключовим діагностичним критерієм є зниження співвідношення FEV1/FVC (форсована життєва ємність легень) до значення нижче 0,7 після застосування бронходилататора. Цей показник свідчить про наявність необоротної бронхіальної обструкції. Lange зі співавторами підкреслюють, що функціональні зміни легень, виявлені за допомогою спірометрії, повинні поєднуватися з оцінкою симптомів за шкалою mMRC (Modified Medical Research Council) або COPD Assessment Test (CAT), що дозволяє більш точно оцінити вплив захворювання на якість життя пацієнта. Зокрема, показник $CAT > 10$ свідчить про значний вплив ХОЗЛ на повсякденну активність пацієнта і є важливим фактором у визначенні необхідності інтенсифікації лікування [114]. Johns зі співавторами наголошують на важливості раннього виявлення ХОЗЛ за допомогою спірометрії, особливо у пацієнтів з груп ризику, таких як курці або особи з професійними шкідливостями [99].

Згідно з оновленням рекомендацій GOLD 2024 року додаткове використання тесту на бронходилататорну відповідь і визначення рівня

еозинофілів може допомогти в диференційній діагностиці ХОЗЛ і астми [187]. Оновлення також включають розширення використання біомаркерів для прогнозування ризику загострень, що може допомогти в індивідуалізації лікування. Зазначено, що біомаркери, такі як рівень еозинофілів у крові, можуть слугувати предикторами відповіді на інгаляційні кортикостероїди, що відкриває нові можливості для персоналізованого підходу до лікування пацієнтів з ХОЗЛ [134].

Діагностика хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) зазнала значних змін завдяки сучасним підходам, які враховують не лише функціональні, а й структурні зміни в легенях. Згідно з дослідженням COPDGene® (2019), діагностика ХОЗЛ має включати розширені методи візуалізації, такі як комп'ютерна томографія (КТ), яка дозволяє оцінювати емфізему і потовщення стінок дихальних шляхів, що раніше не враховувалися у традиційній діагностиці. Встановлено, що використання КТ може покращити діагностичну точність на 25%, особливо у пацієнтів з нормальною спірометрією, але з наявністю симптомів. Це підкреслює важливість комплексного підходу, який поєднує функціональне та структурне оцінювання для точної діагностики ХОЗЛ. Додатково, COPDGene® зазначає, що раннє виявлення структурних змін може допомогти в оптимізації терапевтичних стратегій, особливо у пацієнтів з ризиком швидкого прогресування захворювання [118].

Venkatesan підкреслює, що нові критерії для діагностики ХОЗЛ включають також оцінку за допомогою САТ-тесту та 6-хвилинного тесту ходьби, що дозволяє краще визначити функціональний статус пацієнта [187].

Бронхіоліт, який найчастіше зустрічається у дітей до двох років, має свої особливості діагностики. Згідно з рекомендаціями Kirolos зі співавторами, бронхіоліт діагностується на основі клінічного обстеження без необхідності рутинного використання лабораторних та інструментальних методів. Рентгенографія грудної клітки показана тільки у випадках підозри на ускладнення, такі як пневмонія. Використання рентгенографії у рутинній практиці не є доцільним, оскільки воно не впливає на подальшу тактику лікування [104].

Friedman зі співавторами також зазначають, що основним методом діагностики залишається клінічний огляд, який включає оцінку симптомів дихальної недостатності та сатурації кисню. Зокрема, у дітей з сатурацією нижче 90% рекомендується госпіталізація для проведення кисневої терапії [72]. Систематичний огляд показав, що лише 10-15 % дітей з бронхіолітом потребують госпіталізації, проте цей показник може бути значно вищим у групах високого ризику, таких як недоношені діти або діти з супутніми хронічними захворюваннями [104].

Chang зі співавторами у своїх рекомендаціях для дітей та підлітків з бронхоектазіями наголошують на необхідності ранньої діагностики для попередження прогресування захворювання. Основним методом є високороздільна комп'ютерна томографія (HRCT), яка дозволяє виявити структурні зміни в бронхах, зокрема їхнє розширення, потовщення стінок та обструкцію. Діагностика бронхоектазій ґрунтується на виявленні цих змін, причому точність HRCT перевищує 90 %, що робить цей метод незамінним у клінічній практиці [46].

Бронхоектазії також часто супроводжуються специфічними клінічними симптомами, такими як хронічний кашель з мокротинням та повторювані інфекції дихальних шляхів. Aliberti зі співавторами рекомендують проводити діагностичні тести, включаючи бактеріологічні дослідження мокротиння, щоб ідентифікувати патогени, що викликають інфекційний процес, що дозволяє краще контролювати захворювання і попереджати загострення [21].

Щоб розширити огляд діагностичних підходів до бронхообструктивних захворювань, необхідно звернути увагу на настанови Міністерства охорони здоров'я України, викладені у публікації Гузія. Згідно з новими рекомендаціями підходи до діагностики бронхообструктивних захворювань в Україні зазнали певних змін з метою адаптації до міжнародних стандартів. Особлива увага приділяється обстеженню пацієнтів із бронхообструктивними захворюваннями, зокрема бронхіальною астмою та ХОЗЛ, з використанням спірометрії як основного методу оцінки функції легень. Ці рекомендації наголошують на

важливості своєчасного виявлення хронічної обструкції дихальних шляхів і її оцінки для забезпечення адекватного лікування. Спірометрія дозволяє встановити ступінь тяжкості обструкції та відстежувати динаміку захворювання під впливом терапії. Крім того, українські настанови підкреслюють важливість диференційної діагностики бронхообструктивних захворювань із урахуванням анамнезу, клінічних проявів та лабораторних досліджень [4].

Національні рекомендації також акцентують увагу на необхідності регулярного моніторингу контролю астми за допомогою шкал, таких як АСТ, що дозволяє визначити ступінь контролю над захворюванням і адаптувати лікування в залежності від стану пацієнта [4]. Це відповідає міжнародним рекомендаціям, що свідчить про інтеграцію сучасних підходів у національні стандарти охорони здоров'я України.

Таким чином, діагностика бронхообструктивних захворювань має на меті комплексне використання клінічних, функціональних та інструментальних методів, що дозволяє досягти високої точності і визначити найбільш ефективні підходи до лікування кожного конкретного пацієнта.

1.3. Епідеміологія захворювань з бронхообструктивним синдромом

Астма є чи не найбільш поширеним захворюванням з бронхообструктивним синдромом у світі та вражає різні вікові категорії і соціальні прошарки населення. За даними Гацької Д.О. [85] поширеність бронхіальної астми серед дітей та молоді Вінницької області складає 4,41 %, серед яких у 64,14 % спостерігається легкий перебіг захворювання та у 68,89 % - поєднання астми з алергічним ринітом чи атопічним дерматитом. Найбільша поширеність астми спостерігається у дітей віком 3-6 років, порівняно з віковими групами 7-18 та 19-27 років.

Проте в цілому, динаміка спостережень за поширеністю і захворюваністю на астму в Україні серед дітей з 2005 по 2014 роки показує зниження обох

показників. Так, поширеність знизилася за даний період спостереження на 11,4 % а захворюваність – на 11,9 % [1].

Найбільша поширеність астми серед дітей спостерігається в Вінницькій, Дніпропетровській, Запорізькій, Харківській областях та м. Києві. Зокрема, саме у Вінницькій області найбільша поширеність астми серед дітей віком 0-6 років. Найнижчі показники поширеності астми виявлені в Рівненській, Хмельницькій, Сумській та Миколаївській областях [1].

Загалом поширеність астми серед дорослого населення України складає 0,5 %, проте дана цифра на думку спеціалістів занижена [62], що може бути наслідком гіподіагностики, про яку вже повідомляв (стосовно дітей) Коцур Л.Д. [10]. За його даними, несвоєчасна діагностика астми у віковій групі 7-14 років складала 2,97 %. Разом з тим викликає недовіру і значний розрив в показнику поширеності астми між дорослими та дітьми. Ще одним доказом, що існує гостра проблема гіподіагностики, є дослідження поширеності астми в межах одного регіону, що належить різним країнам. В фінській частині Карелії в 2010 році поширеність астми склала 8,1 %; водночас в російській частині Карелії в цей же час практично не фіксували випадки астми [173].

З 1990 по 2000 роки поширеність астми у світі зросла з 4,1 до 6,6 % [173]. За даними Global Burden of Disease Study, зібраними з 121 країни, станом на 2000 рік у світі налічувалося 220,4 млн хворих на астму, в 2010 число яких зросло до 334,2 млн, а в 2016 – 339,4 млн. Проте, вже в 2017 число хворих зменшилося і склало 272,7 млн. В середньому поширеність астми серед жінок склала 3,6 %, серед чоловіків – 3,3 % [26].

Поширеність астми в Південній Америці різниться від країни до країни. Так, найвища поширеність зафіксована в Бразилії, де близько 12 % дорослого населення мають астму. Найнижчі показники зафіксовано в Еквадорі – на рівні 2 % [119]. Проте, важливим є не тільки географічні особливості поширеності астми. Так, мета аналіз 70 публікацій стосовно поширеності астми в країнах, що розвиваються, виявив, що проживання в місті асоціювалося з вищою поширеністю астми порівняно з сільською місцевістю [165]. Водночас, результати

іншого мета аналізу, що враховував дані з різних країн Європи, встановив, що не існує статистично значного зв'язку між поширеністю астми та забрудненістю повітря [135].

Аналіз даних в США з 2001 по 2014 роки виявив зростання поширеності астми в період спостереження з 7,1 % до 9,2 %. Окрім того встановлено, що підвищена поширеність астми спостерігалася серед осіб з ожирінням (11,1 %) порівняно з дорослими з нормальною вагою (7,1 %) і надлишковою вагою (7,8 %). При аналізі за статтю виявлено, що жінки з ожирінням мали вищу поточну поширеність астми (14,6 %), ніж жінки з нормальною вагою (7,9 %) і надлишковою вагою (9,1 %). Стосовно чоловіків статистично значимих відмінностей відповідно до ваги не виявлено [19].

Серед дитячого населення також відмічається неоднорідність поширення астми в різні часові періоди. З 2001 по 2009 роки було зафіксовано зростання поширеності астми, на зміну якому до 2013 тривала стабілізація, і з 2013 відмічається поступове зниження показника поширеності [18].

Відмінності у різних значеннях поширеності астми серед представників жіночої і чоловічої статей є предметом окремих досліджень. Вчені звернули увагу на те, що пік поширеності астми у чоловіків спостерігається у віці 2-13 років, в той час як у жінок – в віці 23-64 роки. Причиною таких відмінностей є як особливості розвитку бронхіального дерева – дизанаяс легень більш поширений у дорослих жінок, так і специфіка гормонального розвитку. Наприклад, підвищення дегідроепіандростерону сульфату позитивно корелює з об'ємом форсованого видиху за першу секунду у відсотках (рівні якого збільшуються в пост-пубертатному віці у хлопців). Водночас підвищення рівня циркулюючого 17 β -естрадіолу (що зустрічається у жінок в менопаузі) корелює з рівнем підвищення тяжкості астми, а підвищені рівні тестостерону або дегідроепіандростерон знижують захворюваність на астму та можуть зменшити симптоми астми. Усі ці фактори укладаються з наведеною раніше специфікою поширеності астми в різних вікових категоріях у чоловіків і жінок [50].

Бронхоектатична хвороба також перебуває під уважним наглядом епідеміологів. Так, згідно з даними британських вчених, з 2004 по 2013 роки виявили зростання захворюваності як серед чоловіків, так і жінок. У жінок – з 21,2 на 100 000 людино-років у 2004 році до 35,2 на 100 000 людино-років у 2013 році, у чоловіків – з 18,2 на 100 000 людино-років у 2004 році до 26,9 на 100 000 людино-років у 2013 [160]. Аналогічне дослідження в Німеччині виявило станом на 2013 рік рівень захворюваності бронхоектатичною хворобою на рівні 67 (95 % ДІ 64-69) на 100 000 населення, з незначною перевагою у захворюваності серед жінок (68 та 65 на 100 000 населення відповідно). Найвищий рівень захворюваності виявлено серед вікової групи 75-84 роки – 228 на 100 000 населення [164]. В Італії станом на 2015 поширеність бронхоектатичної хвороби склала 163 на 100 000 населення, а захворюваність -16,3 на 100 000 людино-років. Як і в Німеччині, найбільша поширеність виявлена серед старшої вікової групи – понад 75 років [22]. В Іспанії станом на 2012 рік поширеність та захворюваність на бронхоектатичну хворобу становила 36,2 та 4,81 випадки на 10 тис. населення відповідно. Найбільша поширеність захворювання зафіксована серед чоловіків віком більше 65 років [136].

Результати епідеміологічних досліджень стосовно бронхоектатичної хвороби вказують на регіональні відмінності (на прикладі країн Європи) у поширеності і захворюваності, проте, в усіх випадках спостерігається збільшення досліджуваних показників у осіб старших вікових груп.

Бронхіоліт є ще одним захворюванням, що вимагає ретельного епідеміологічного огляду. В США з 2000 по 2016 роки відмічено зниження частоти госпіталізації з приводу бронхіоліту 17,9 до 13,5 на 1000 людино-років серед дітей [73]. В Валенсії (Іспанія) серед усіх народжених з 2009 по 2012 роки дітей (майже 200 тисяч) бронхіоліт зафіксований в перші 2 роки життя у 41479, що відповідає рівню захворюваності 16,4/100 дітей <2 років на рік [138].

Дані стосовно поширеності бронхіту зустрічаються лише у кількох публікаціях. Так, мета аналіз 19 публікацій стосовно поширеності бронхіту в країнах Південної Азії виявив, що сукупна поширеність хронічного бронхіту

становила 5,0 % (95 % ДІ: 4,1–6,0 %) в Індії та 3,6 % (95 % ДІ: 3,1–4,0 %) у Пакистані [96]. Анкетування популяції віком 30-60 років з графства на заході Швеції виявив рівень захворюваності на хронічний бронхіт на рівні 0,9/1000 людино-років. Аналіз даних не виявив істотної різниці між жінками та чоловіками або різними віковими групами. Водночас виявлено вищі рівні захворюваності серед осіб, що курять і мають астму (коефіцієнт захворюваності 3,6, 95 % ДІ 1,9–7 та 5,6, 95 % ДІ 3,5–9,0 відповідно) [92].

Значно більше досліджень стосуються вивчення поширеності хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Мета аналіз стосовно поширеності ХОЗЛ в країнах Африки серед дорослого населення виявив зростання з 20 мільйонів осіб в 2000 році до 26,3 мільйонів осіб в 2010 році [16].

Глобальний аналіз стосовно поширеності ХОЗЛ, виконаний в 2015 році, включив в себе аналіз 123 публікацій і дозволив встановити, що станом на 1990 рік в світі налічувалося близько 227,3 мільйона хворих на ХОЗЛ (глобальна поширеність 10,7 %). В 2010 році кількість випадків ХОЗЛ зросла до 384 мільйонів із загальною поширеністю 11,7 %. Найвища поширеність спостерігалася в Америці (15,2% у 2010 році), а найнижча - в Південно-Східній Азії (9,7 % у 2010 році). Також виявлено зв'язок між курінням та підвищеною поширеністю ХОЗЛ [17]. Ці дані підтверджені в іншому дослідженні. Дані анкетування виявили, що серед чоловіків з ХОЗЛ частка осіб без анамнезу куріння складає лише 7,3 %, а серед жінок 27,2 %. Дані статистично аналізу показали, що частота ХОЗЛ вища серед чоловіків курців [183]. Водночас зв'язок між забрудненням повітря автомобільними вихлопами і підвищеною поширеністю ХОЗЛ встановлений лише для жінок [172].

Як і у випадку з бронхіальною астмою, існують докази того, що показники поширеності ХОЗЛ занижені, що є наслідком гіподіагностики. Дослідження Черепія Н. В. [15] виявило на вибірці з 525 осіб, які не мають в анамнезі діагностованих хронічних захворювань органів дихання, що 14,9 % (79 осіб) з них мали недиагностований ХОЗЛ. Симптоми, що мали ці пацієнти (кашель, задишка тощо), не були враховані лікарями, які їх оглядали до цього.

1.4. Новітні досягнення фармакотерапії захворювань з бронхообструктивним синдромом

Лікування бронхообструктивних захворювань, таких як астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіоліт, бронхоектазії та гострий бронхіт, потребує різноманітних підходів, які націлені на зменшення симптомів та запобігання загостренням.

Медикаментозна терапія бронхіальної астми пройшла довгий шлях від стародавньої медицини до сучасної терапії кортикостероїдами. Такий значний прогрес у терапії бронхіальної астми відбувся у 1952 році, коли саме МакКомбс (англ. McCombs) запропонував комбінацію системних кортикостероїдів і адренкортикотропного гормону для лікування загострень астми. Одним з важливих компонентів, що покращує в подальшому лікування захворювання, є виділення у ньому, якщо це можливо, різних фенотипів. Фенотипування астми почалося ще в 1947 році, і стосувалося відмінностей в клінічних формах протікання [76]. Наразі клінічні фенотипи астми включають в себе: алергічну астму, неалергічну астму, кашлевий варіант астми та астму з переважним кашлем, астму у дорослих (з пізнім початком), астму з постійним обмеженням повітряного потоку та астму з ожирінням [78].

Проте сучасний процес фенотипування відштовхується від молекулярного компоненту. Такий поділ є більш доцільним порівняно з клінічним фенотипуванням, адже він відштовхується від особливостей відповіді пацієнта на лікування. Т2-високий (T2-high) фенотип характеризується підвищеною активністю Th2 (Т-хелпери 2 типу) клітин. Його молекулярні маркери включають в себе підвищені рівні IL-4, IL-5, IL-13, еотоксину та IgE. Т2-низький (T2-low) фенотип, в свою чергу, характеризується низькою активністю Th2 клітин і має молекулярні маркери, що включають підвищені рівні IL-8, IL-17, IL-23 та TNF- α . Основні молекулярні маркери змішаного фенотипу астми включають еозинофільні та нейтрофільні маркери, до яких належать IL-5, еозинофільний

катіонний білок, IL-13, IL-8, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, мієлопероксидаза [76].

Остання версія Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007 року надає класифікацію тяжкості астми: інтермітуючу астму та постійну, останню, в свою чергу, поділяють на легкий, середній та тяжкий ступінь. Для оцінки ступеня тяжкості використовують такі критерії, як тривалість симптомів, частота нічних нападів, частота застосування бета-2-агоністів, вплив на повсякденну активність та показники спірографії [140].

Астма, зокрема, потребує особливого контролю над симптомами та ризиками загострень. Згідно з останніми рекомендаціями Global Initiative for Asthma (GINA) 2024 року основними засобами лікування є інгаляційні кортикостероїди (ІКС) у поєднанні з бронходилататорами, що значно знижує частоту загострень та покращує контроль над симптомами. У лікуванні ХОЗЛ основна увага приділяється зменшенню симптомів і запобіганню загостренням, що також допомагає покращити якість життя пацієнтів. Рекомендації Vogelmeier зі співавторами наголошують на використанні комбінацій інгаляційних бронходилататорів тривалої дії (LABA/LAMA), які знижують частоту загострень на 20-30% порівняно з монотерапією [188]. Дослідження Corhay зі співавторами підкреслюють важливість легеневої реабілітації, яка на 40 % покращує функціональний стан пацієнтів та знижує потребу у госпіталізації на 20 % [55]. Згідно з оновленими рекомендаціями Канадського товариства торакальних хвороб (2019) використання ІКС у поєднанні з LABA/LAMA має додаткову користь у зниженні ризику загострень, особливо у пацієнтів з частими загостреннями [33].

В Україні з метою лікування астми застосовується Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» [11].

Лікування бронхіоліту, особливо у дітей, часто включає використання кисневої терапії та бронходилататорів. Рекомендації NICE (2016) вказують на відсутність доведеної ефективності бронходилататорів у більшості випадків бронхіоліту, підкреслюючи важливість підтримуючого лікування [149]. Натомість

у дорослих пацієнтів із бронхоектазіями ключовими методами залишаються регулярне застосування антибіотиків і фізіотерапія, що суттєво покращує якість життя пацієнтів і знижує частоту загострень на 25-30 % [88, 156]. Британські настанови (2019) підкреслюють, що регулярне фізіотерапевтичне втручання здатне зменшити загострення у дорослих пацієнтів на 20 % [88]. При цьому комбінована терапія, включаючи довготривале використання макролідних антибіотиків, продемонструвала зниження частоти загострень на 40 % [156].

У лікуванні гострого бронхіту рекомендовані симптоматичні заходи, оскільки використання антибіотиків часто не є виправданим через вірусну етіологію хвороби. Zhang і Liu наголошують на важливості застосування методів доказової медицини та недооцінюванні лікувальних властивостей традиційної медицини у комбінованих підходах до лікування бронхіту [203]. Рекомендації CHEST (2017) підкреслюють важливість управління хронічним вологим кашлем у дітей за допомогою антибіотиків лише при доведеному наявності затяжного бактеріального бронхіту, що значно знижує рівень симптоматики та частоту рецидивів [47]. У цьому контексті, систематичне застосування бронходилататорів та оцінка ефективності лікування за шкалою тяжкості бронхіту (BSS) дозволяють досягти суттєвого покращення у 60 % пацієнтів з гострим бронхітом [101].

Аналіз ефективності грошових витрат на лікування різних захворювань з бронхообструктивним синдромом є важливим аспектом сучасної медицини, що спрямований на підвищення якості лікування при мінімізації витрат. Ефективність лікування таких захворювань, як гострий бронхіт, бронхіоліт, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхоектазії та астма досліджувалася у різних країнах і з використанням різноманітних терапевтичних підходів.

Важливим є врахування кошторису лікування бронхіальної астми для пацієнта та її вартість і навантаження на систему охорони здоров'я країни в цілому. Адже дане захворювання може призводити до різного роду наслідків – від короткотривалого розладу здоров'я до інвалідизації і летальних випадків. Варто врахувати також хронічний перебіг захворювання, що потребує довготривалої

терапії, а також високу поширеність захворювання в країнах з високим доходом (окрім деяких виключень). Щорічні втрати середньостатистичного пацієнта в США з астмою на лікування складають 5000 доларів. Витрати державного апарату США на астму в рік невпинно зростають – якщо в 1994 році вони склали 12 мільярдів доларів, то в 2011 вже 56 мільярдів доларів [145].

Економічний аналіз лікування астми показав значну різницю у витратах залежно від типу терапії. Стандартне лікування коштує від 1,2 до 2,8 тисяч доларів на рік, тоді як біологічна терапія, що є більш ефективною, може досягати 50 тисяч доларів на рік на одного пацієнта. Попри високі витрати, біологічна терапія зменшує кількість госпіталізацій та загострень на 60 %, що виправдовує економічні вкладення у середньо- та довгостроковій перспективі [54, 64].

Економічні наслідки від ХОЗЛ вражають за своїм масштабом. Дані досліджень показують, що ХОЗЛ значною мірою пов'язаний з надмірним використанням медичних послуг, тимчасовою непрацездатністю та передчасним виходом на пенсію. Прямі витрати на лікування в середньому складають від 2595 Євро до 8924 Євро на рік для 1 і 4 ступеня відповідно до GOLD, і відповідно непрямі витрати нараховують від 8621 до 27658 Євро [189]. В оглядах літературних джерел показано, що лише слабкий ступінь ХОЗЛ не спричинює навантаження на систему охорони здоров'я країн [94].

Економічна ефективність реабілітаційних програм для хворих на ХОЗЛ підтверджена даними досліджень. Курс реабілітації, що коштує від 800 до 1500 доларів, дозволяє знизити частоту госпіталізацій на 25 %, що еквівалентно заощадженню приблизно 1200 доларів на пацієнта протягом року. Достовірність цих результатів підтверджена статистичними даними з $p < 0.01$, що вказує на значну економічну доцільність таких заходів [116]. Фармакологічне лікування ХОЗЛ може коштувати від 2,5 до 3,5 тисяч доларів на рік, залежно від обраної терапії та частоти загострень.

Для лікування ХОЗЛ в Україні керуються Наказом МОЗ України від 20.09.2024 № 1610 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу

первинної, спеціалізованої та екстреної медичної допомоги "Хронічне обструктивне захворювання легень"» [12].

Аналіз ефективності грошових витрат на лікування захворювань із бронхообструктивним синдромом показує значні розбіжності у вартості та економічній доцільності різних терапевтичних стратегій. Лікування гострого бронхіту, наприклад, демонструє значні можливості для економії при використанні певних стратегій підтримки прийняття рішень. Згідно з дослідженням застосування таких підходів дозволяє знизити витрати на лікування на 15-20 % у порівнянні зі стандартною терапією, що у середньому становить економію близько 400-500 доларів на одного пацієнта [127].

У випадку бронхіоліту було досліджено ефективність першолінійної терапії з використанням високопоточного кисню, яка, однак, не продемонструвала економічної вигоди для системи охорони здоров'я. Замість очікуваної економії, витрати на лікування зросли на 10-15 %, що склало додаткові 250-300 доларів на одного пацієнта через використання дорожчого обладнання та ресурсів. У дослідженні, де брали участь понад 600 дітей, лише у 5 % пацієнтів спостерігалось незначне зменшення тривалості госпіталізації, що ставить під сумнів доцільність цієї терапії [77].

Фенотипічно орієнтована терапія бронхіоліту порівняно з лікуванням, що базується на загальних рекомендаціях, виявилася економічно ефективнішою, зокрема у дітей, які мають відповідний фенотип реактивності на бронходилататори. У цьому випадку витрати на лікування зменшилися на 20 %, що склало близько 600 доларів на пацієнта. Економічна ефективність лікування за рахунок скорочення кількості госпіталізацій та зниження потреби у додаткових інтервенціях виявилась статистично значущою ($p < 0.05$) [166].

Дослідження щодо економічного тягаря респіраторного синцитіального вірусу (RSV) показало, що щорічні витрати на лікування дітей до 5 років у 72 країнах становлять близько 1,3 мільярдів доларів, з яких 70 % припадає на стаціонарне лікування. Економічні моделі показали, що введення вакцинації та профілактичних заходів може знизити витрати на 30-40 %, тобто заощадити

близько 400-500 мільйонів доларів щороку, що є економічно обґрунтованим із точки зору державної політики охорони здоров'я [115].

Бронхоектазії також є захворюванням з високим економічним навантаженням. Вартість лікування одного пацієнта із тяжкими формами може досягати 4,6 тисяч доларів на рік, з яких 60 % витрат пов'язані з госпіталізаціями та тривалою антибіотикотерапією. Таким чином, використання раціональних підходів до лікування бронхообструктивних захворювань може суттєво зменшити фінансове навантаження на систему охорони здоров'я, забезпечуючи ефективне та економічно виправдане лікування для пацієнтів різного віку та стану.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Дизайн дослідження

У ході дослідження було проаналізовано 731 архівну карту стаціонарних пацієнтів стаціонарних підрозділів трьох лікарень Вінницької області за 2019-2024 рр.

Розподіл карт за закладами:

- КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» (стаціонарний підрозділ Обласного лікувально-діагностичного пульмонологічного центру) – надкластерний рівень – 203 карти;

- КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» (клінічне пульмонологічне відділення) – кластерний рівень (міська лікарня) – 208 карт;

- КНП «Гайсинська Центральна районна лікарня Гайсинської міської ради» (терапевтичне відділення) – кластерний рівень (районна лікарня) – 320 карт.

Кarti стаціонарних пацієнтів для дослідження були обрані по нижченаведеним критеріям включення і виключення.

Критерії включення у дослідження:

- пацієнти віком 18 років і старше;
- БА (всі фенотипи): інтермітуюча, персистуюча: легка, середньої важкості та тяжка, у фазі загострення(інфекційні та неінфекційні); код за МКХ-10 J45.0 – J45.9;
- БА у коморбідності з іншими захворюваннями;
- ХОЗЛ, клінічні групи А-Е, GOLD 1-4, у стадії загострення (інфекційні та неінфекційні); код за МКХ-10 J44.0 – J44.9
- ХОЗЛ у коморбідності з іншими захворюваннями;
- БА та ХОЗЛ на тлі супутньої інфекції COVID-19.

Критерії виключення з дослідження:

- пацієнти віком до 18 років;

- БА/ХОЗЛ у поєднанні зі злоякісними пухлинами;
- БА/ХОЗЛ у поєднанні з туберкульозом (крім ЗЗТБ);
- БА/ХОЗЛ у поєднанні з гострим коронарним синдромом, важкою декомпенсацією серцевої недостатності (СН III стадії за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка), тромбоемболією легеневої артерії, гострим порушенням мозкового кровообігу;
- БА/ХОЗЛ у поєднанні з пневмонією.

Дані карти стаціонарних пацієнтів було проаналізовано за спеціально розробленою картою викопіювання даних (приклад карти у Додатку А), детальніше про карту викопіювання даних та обрані показники для аналізу описано у Розділі 2.2.

Згодом з допомогою медичної інформаційної медичної системи «МЕДЕЙР» було встановлено дати наступного загострення (амбулаторного або стаціонарного) та прихильності до лікування проаналізованих уже пацієнтів. З аналізу МІС виключалися ті пацієнти, дані яких у МІС були відсутні з різних причин, і відповідно по них дати загострень та комплаєнтності (і відповідно клінічно-економічна ефективність лікування за співвідношенням «ціна-ефект») не рахувалися.

На основі отриманих даних ретроспективного аналізу стаціонарних карт та медичної інформації пацієнтів у МІС були створені таблиці EXCEL (окремо для кожного закладу), згідно з якими була проведена статистична обробка даних. Отримано результати і зроблено відповідні висновки дослідження.

Комітетом з питань біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 7 від 08.11.2022 та протокол № 10 від 27.10.2025), встановлено, що проведені дослідження відповідають біоетичним і морально-правовим вимогам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ та законам України.

2.2. Ретроспективний аналіз архівного матеріалу

Усі 731 карта стаціонарних хворих профільних відділень та лікарень (зазначено вище) були проаналізовані за самостійно розробленою картою вкопіювання дат (Додаток А). У ході дослідження аналізувалися саме такі фактори з карти:

1) Термін перебування у стаціонарі – важливо проаналізувати скільки днів у середньому знаходилися пацієнти у профільному стаціонарі, чи були відмінності між закладами, оскільки стаціонарний етап надання медичної допомоги доволі витратний і для закладів, і для держави, і тривалий термін госпіталізації може вказувати на низьку економічну ефективність використання ліжкового фонду.

2) Вік – є важливим соціальним фактором, і у ході дослідження була проаналізована вікова структура пацієнтів за закладами та клінічно-економічна ефективність лікування залежно від віку, оскільки пацієнти старшої вікової групи мають триваліший стаж захворювання та коморбідність, що може впливати на важкість стану, а це відповідно визначає їх лікування вдома. На основі віку була проаналізована і прихильність лікування пацієнтів.

3) Стать – також є важливим соціальним параметром, оскільки БА та ХОЗЛ мають різну статеву структуру (якщо для БА більш характерні пацієнти жіночої статі, то для ХОЗЛ – пацієнти чоловічої статі). У ході дослідження була проаналізована статеві структура пацієнтів за закладами, а також клінічно-економічна ефективність лікування залежно від статі. Також стать пацієнта була взята для аналізу прихильності лікування, оскільки жінки загалом більш прихильні до лікування, ніж чоловіки.

4) Місце проживання пацієнта (місто чи село) – визначає доступність медичної допомоги для населення, оскільки у пацієнтів міста кращий доступ до медичних послуг, ніж у жителів села. Аналізували клінічно-економічну ефективність лікування залежно від місця проживання пацієнта, а також даний фактор був взятий для аналізу комплаєнтності пацієнтів, оскільки припускалось, що у пацієнтів міста краща прихильність до лікування, ніж у жителів села.

5) Кількість днів до наступного загострення (амбулаторного чи стаціонарного) – даний параметр мав основне значення, оскільки виконував функцію «ефекту» при визначенні клінічно-економічної ефективності за співвідношенням «ціна-ефект». Кількість днів до наступного загострення вираховували таким чином: кількість днів між датою надходження пацієнта до стаціонару згідно з даними карти стаціонарного пацієнта та датою наступного загострення (дати загострення були отримані згідно з даними медичної інформаційної системи «МЕДЕЙР», див. Розділ 2.3). Якщо загострення на момент аналізу не зазначено – вираховували кількість днів між датою надходження пацієнта до стаціонару згідно із даними карти стаціонарного пацієнта та датою аналізу даних щодо цього пацієнта у МІС. Відповідно відсутність загострення на момент аналізу була відмічена окремою графою у Excel «Не було загострення», і ці дані також були взяті до аналізу клінічно-економічної ефективності лікування.

6) Прихильність пацієнтів до лікування (комплаєнтність) – має безпосередній вплив на стан здоров'я пацієнта та перебігу його захворювання, оскільки максимальний ефект від лікування пацієнт може отримати при повному дотриманні рекомендацій. Прихильність до лікування може бути визначена як особистими факторами пацієнта, так і якістю надання медичної послуги від лікаря та медичної системи у цілому. Прихильність лікування розраховували на отриманих даних у МІС (див. Розділ 2.3), а також на основі ознак пацієнта зазначених вище (стать, вік, місце проживання, анамнестичні дані пацієнта та вартість післястаціонарного лікування). Комплаєнтність також була взята до уваги при аналізі клінічно-економічної ефективності лікування.

7) Лікування пацієнтів до стаціонарного етапу – може вказати чи пацієнт уже отримував контролюючу терапію, що суттєво підвищує його прихильність до лікування. Щодо цього фактора важливо проаналізувати, чи відповідала дана терапія настановам GOLD та GINA, що може вказувати на якість роботи лікарів на різних ланках.

8) Результати спірометрії – є індикатором важкості захворювання та має прогностичне значення для перебігу хвороби (вираженість бронхіальної

обструкції), а при ХОЗЛ – визначає групу захворювання і відповідне контролююче лікування пацієнта.

9) Основний діагноз пацієнта (БА- перебіг, ступінь контролю, варіант загострення, ступінь важкості; ХОЗЛ – клінічна група, GOLD-спірографічна група, варіант загострення, ступінь важкості) – діагноз, встановлений лікарями профільних відділень у наведених закладах, має безпосереднє значення для лікування пацієнта, оскільки на основі встановленого діагнозу призначається відповідне лікування. Чим більш вираженим є захворювання, тим інтенсивнішим та відповідно дорожчим буде контролююче лікування вдома. Критерії діагнозу також були взяті для аналізу клінічно-економічної ефективності лікування.

10) Ускладнення діагнозу (легенева недостатність, емфізема та хронічне легеневе серце) – визначає важкість захворювання та його прогноз перебігу, що у кінцевому підсумку призводить до інвалідизації пацієнта.

11) Проведене лікування пацієнтів у стаціонарі – якість стаціонарного лікування та відповідність його сучасним клінічним настановам є індикатором повної компенсації захворювання, і відповідно кращого стану здоров'я пацієнта після виписки. У даному дослідженні аналізували стаціонарне лікування за групами препаратів окремо для кожного закладу, детальніше було проаналізовано структуру призначення антибіотиків, метилксантинів та ГКС, оскільки вони найчастіше були призначені і мають велике значення для лікування захворювань.

12) Рекомендації для післястаціонарного лікування – мають найбільше значення для пацієнта, оскільки контролююча схема лікування визначає перебіг і контроль захворювання у майбутньому, і відповідно якість рекомендацій та прихильність пацієнта до їх використання визначатимуть виникнення і частоту загострень у пацієнта надалі. Саме контролюючі схеми та їх вартість були взяті до аналізу клінічно-економічної ефективності, а також були проаналізовані за групами препаратів (окремо були проаналізовані дози іГКС). У ході дослідження аналізували такі контролюючі схеми лікування (оскільки вони були найпоширенішими і набрали достатню кількість пацієнтів для проведення статистичного аналізу):

- 1) Симбікорт турбухалер (виробництва AstraZeneca AB, Швеція): формотерол + будесонід;
- 2) Серетид дискус (виробник Glaxo Wellcome Production, Франція): сальметерол + флутиказон;
- 3) Беклазон-Еко (виробник Norton (Waterford) Limited, Ірландія): беклометазон;
- 4) Будесонід-Інтелі (виробник ЛАБОРАТОРІО АЛЬДО-ЮНІОН, С.Л./LABORATORIO ALDO-UNION, S.L, Іспанія): будесонід;
- 5) Зафірон (виробник АТ «Адамед Фарма», Польща): формотерол;
- 6) Беродуал Н (виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина): іпратропію бромід+фенотерол;
- 7) Аноро Елліпта (виробник Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед /Glaxo Operations UK Ltd., Велика Британія): вілантерол+умеклідінію бромід;
- 8) Спіото Респімат (виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ., Німеччина): тіотропію бромід+олодатерол;
- 9) Спірива Респімат (виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Берінгер Інгельхайм Еспана, СА, Іспанія): тіотропію бромід;
- 10) Спірива Хендіхейлер (виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина): тіотропію бромід.

До підтримуючих (патогенетичних та симптоматичних) схем належали:

- 1) Небутамол (виробник ТОВ «Юрія-Фарм», Україна): сальбутамол;
- 2) Монтел (виробник Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) та Монтелукаст-Тева (виробник ТОВ Тева Оперейшнз Поланд, Польща): монтелукаст;
- 3) Лазолван макс (виробник Дельфарм Реймс, Франція) та Амброксол (виробник ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна): Амброксол;
- 4) АЦЦ лонг (виробник Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина): ацетилцистеїн;
- 5) Ермуцин (виробник Едмонд Фарма С.р.л., Італія) та Муцитус (виробник Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія): ердостеїн;

б) L-цет (виробник Кусум Хелтхкер ПБТ ЛТД, Індія): левоцетиризин.

Патогенетична та симптоматичні схеми лікування хоч і були включені у вартість першого місяця лікування, не були проаналізовані за співвідношенням «ціна-ефект», оскільки вони зменшують прояви захворювання, але не визначають перебіг. Патогенетичну схему лікування для амбулаторних умов аналізували за групами препаратів.

13) Вартість післястаціонарного лікування – має безпосереднє значення в аналізі клінічно-економічної ефективності, оскільки виконує функцію «ціна» за співвідношенням «ціна-ефект». Аналізували вартість рекомендацій кожного пацієнта та у середньому за закладами за перший і другий місяці та наступні окремо. Дані періоди лікування були розмежовані, оскільки за перший місяць, крім контролюючої схеми часто були присутні препарати патогенетичного та симптоматичного механізму дії, а з другого місяця лікування пацієнта було здебільшого представлено саме базовою схемою лікування.

Вартість лікування вираховували в американських доларах США (USD), оскільки гривня як валюта сильно змінювалася у вартості протягом періоду дослідження. У ході обрахунку було прийнято долар США як стабільну валюту, яка незначно змінювалася на період проведення дослідження. Долар США був взятий за курс жовтня-листопада 2024 року (1\$= 41 UAH).

2.3. Аналіз дат наступних загострень згідно з медичною інформаційною системою «МЕДЕЙР»

Для підрахунку дат наступних загострень пацієнта була використана МІС «МЕДЕЙР». На даній системі працюють чимало лікувальних закладів Вінницької області. Ця система застосовується не тільки для заповнення амбулаторних та стаціонарних карт пацієнтів, але й для внесення епізодів надання медичної допомоги (сюди входять звернення пацієнтів до лікаря з будь-яких причин: консультації, видача направлень та рецептів, надання планової та невідкладної допомоги тощо). Для цього інформаційна система має прямий зв'язок з сервером

eHealth, куди лікарі заносять епізоди звернення пацієнтів різноманітного характеру, і відповідно за проліковані випадки лікувальні заклади отримують кошти від Національної служби здоров'я України. Варто зазначити, що МІС відрізняються залежно від лікувальних закладів, але усі вони мають доступ до даного серверу eHealth.

Дані пацієнти, карти яких були проаналізовані ретроспективно, також аналізували за датами епізодів повторного звернення до лікаря з приводу загострення своєї патології (БА чи ХОЗЛ). Дати епізодів наступного погіршення стану аналізувалися як амбулаторно (звернення до лікаря і лікування вдома), так і стаціонарно (звернення до лікаря з наступною госпіталізацією у профільний стаціонар).

Згідно з даними МІС для пацієнтів також вираховували комплаєнтність до лікування. Вищевказані схеми лікування в домашніх умовах здебільшого представлені у державній програмі «Доступні ліки». Пацієнт після виписки зі стаціонару з отриманими рекомендаціями звертається до сімейного лікаря за рецептами даних препаратів, згідно з якими отримує у аптечних закладах відповідні ліки безоплатно або з мінімальною доплатою. Це значно спрощує придбання даних препаратів для пацієнта, оскільки контролюючі схеми лікування БА та ХОЗЛ достатньо коштовні, і дана програма значно збільшує прихильність пацієнтів до лікування.

Будь-які виписані рецепти від сімейних лікарів реєструються у системі eHealth і фіксуються відповідно у МІС. Тому відповідно аналізуючи ці дані можна встановити, чи звертався пацієнт до сімейного лікаря за даними рецептами, і відповідно чи отримував дане лікування. До того ж було проаналізовано не лише факт звернення до сімейного лікаря, але й регулярність звернення (з огляду на те, що препарати виписуються на термін від одного до трьох місяців, а захворювання потребує постійного прийому лікарських засобів).

Крім даних МІС для аналізу комплаєнтності враховували сукупність даних, зокрема: вік, стать, місце проживання та дані анамнезу пацієнтів проаналізованих

стаціонарних карт, що заповнювалися лікарями, які переважно надавали рекомендації для післястаціонарного лікування, а також вартість рекомендацій.

Для аналізу дати наступних загострень та комплаєнтності пацієнтів були відібрані саме ті, дані яких були наявні у сервері eHealth. Ті пацієнти, які не мали сімейного лікаря на момент госпіталізації, або інформація щодо яких була відсутня у МІС (стосується це також пацієнтів, госпіталізованих раніше 2020 року, оскільки сервер eHealth був створений саме у 2020 році), за даними показниками не аналізувалися. Відповідно клінічно-економічна ефективність лікування для даних пацієнтів не була визначена.

Кількість пацієнтів за закладами, які були проаналізовані за даними МІС, і відповідно рекомендації яких були включені до аналізу «ціна-ефект»:

- КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» – 111 пацієнтів;
- КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» – 161 пацієнт;
- КНП «Гайсинська Центральна районна лікарня Гайсинської міської ради» – 248 пацієнтів.

2.4. Статистичні методи дослідження

Статистична обробка отриманих даних здійснювали за допомогою комп'ютерних програм варіаційно-статистичного аналізу і проводилась табличним процесором «Office Excel 2007» та міжнародною аналітичною системою R: R version 4.3.1 (2023-06-16).

Для досліджень Розділу 3 було застосовано непараметричний статистичний критерій хі-квадрат Пірсона (χ^2), що використовується для перевірки незалежності між двома категорійними змінними у контингентних таблицях. Його основна ідея – порівняти спостережувані частоти з очікуваними та визначити, чи існує статистично значущий зв'язок між змінними. Формула критерію хі-квадрат Пірсона:

$$\chi^2 = \sum ((O - E)^2 / E) \quad (1)$$

де O – спостережувані значення (емпіричні частоти);

E – очікувані значення (обчислюються за умовою незалежності змінних).

Даний параметр був обчислений за допомогою R for Windows 4.3.1. Якщо значення χ^2 перевищує критичне (визначається за таблицею критичних значень χ^2 при відповідному рівні значущості α та ступенях свободи), то гіпотеза про незалежність змінних відхиляється [125].

У розділі 4 для обрахунків використана міжнародна аналітична система R:

R version 4.3.1 (2023-06-16):

platform aarch64-apple-darwin20

arch aarch64

os darwin20

system aarch64, darwin20

Програмний модуль написаний нами на мові R з використанням бібліотек «nimble», «coda», «readxl», «ggplot2», «survival».

Моделювання проміжків до настання подій ми здійснювали на основі моделі Вейбула. Така назва отримана від розподілу Вейбула, який зручно описує розподіл проміжків до настання подій всього за допомогою двох параметрів, а саме параметру форми (κ , κ) та шкалювання (λ , λ). Функція розподілу проміжків часу $f(t)$ та функція ризику $h(t)$ описуються відповідно як

$$f(t) = \kappa \lambda t^{\kappa-1} \exp(-\lambda t^\kappa) \quad (2)$$

$$h(t) = \kappa \lambda t^{\kappa-1} \quad (3)$$

Функція виживання Вейбула $S(t)$ розраховується теж як двопараметрова:

$$S(t) = \exp(-\lambda t^\kappa) = f(t)/h(t) \quad (4)$$

Унікальною властивістю моделі Вейбула є те, що вона одночасно є:

1) моделлю пропорційних ризиків, так як параметр λ здійснює мультиплікативний ефект на $h(t)$;

2) моделлю акселерації часових проміжків до настання події (accelerated failure time model, AFT), так як κ здійснює функцію ризику h залежною від часу, тобто $h(t)$.

Лінійний предиктор, через який вивчається вплив факторів, виражений через параметр шкалювання (λ) моделі, а саме:

$$\lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p) \quad (5)$$

де x є факторами, а $\beta_0 \dots \beta_p$ відповідні коефіцієнти регресії

Відповідно до унікальних властивостей моделі Вейбула ми можемо оцінити ефект факторів двояко:

1) за (5) на основі ефектів β на ризик настання події. Відповідно позитивні значення ефектів свідчать про збільшення ризику, а негативні про зниження.

2) з властивості 2 можна отримати коефіцієнти γ (γ), які вимірюють ефект факторів на тривалість проміжків до настання подій, які отримуються з ефектів β як:

$$\gamma_p = -\frac{\beta_p}{\kappa} \quad (6)$$

Ефекти звичайно мають протилежні напрямки, тому що фактор, що зменшує ризик, одночасно збільшує проміжки до настання подій.

В різних статистичних бібліотеках параметр шкалювання має різні сігнет альтернативи. Нами використані дві з них:

1. The scale of the hazard в функції `dweib()` R бібліотеки NIMBLE, яка і представлена в формулах (1-4) як λ і яка позначена як b в Wikipedia

2. The scale of the Weibull distribution, представлена як λ в Wikipedia і як `scale` в R (напр., в функціях `rweibull()`, `pweibull()`, `qweibull()`, використаних нами.

Між цими альтернативами є зв'язок, використаний нами, а саме:

$$\text{Scale} = \lambda^{-1/\kappa} \quad (7)$$

Аналітичний програмний модуль

Аналітичний програмний модуль базується на формулах (2-7), написаний нами мовами BUGS (основний модуль) та R (сервісний модуль) з використанням бібліотек R

`nimble`, `coda`, `survival`, з використанням МСМС семплерів Гіббса (параметр форми), Гамільтонівської динаміки (регресійні ефекти), та рандомного блукання

(усі інші параметри моделі). Скрипт запускається як скрипт файл R з середовища R або через Shell за допомогою CMD за умови наявності R та вказаних трьох бібліотек.

Для кращого розуміння скрипту виділимо умовні кроки. Завантаження даних `SurvData<-readRDS(«/Users/SurvData»)`, аналітичний модуль NIMBLE на основі функції `nimbleCode()`, синтезуючий модуль на основі функції `nimbleModel()`, яка об'єднує аналітичний скрипт з ініціуючими значеннями параметрів моделі та даними, конфігуруючий модуль на основі функції `configureMCMC()`, який пов'язує параметри з семплерами та моніторами, побудова MCMC об'єкта моделі на основі функції `buildMCMC()`, компілюючий в C++ об'єкт модуль за допомогою функції `compileNimble()`. Це все технічна послідовність. Інформативним є останній модуль, який генерує MCMC лінцюги параметрів моделі на основі функції `runMCMC()`. Ми задали кількість ітерацій 20000 з зерном генерації 1 для відтворення результатів аналізу на інших комп'ютерах, 1000 перших ітерацій відкинули з аналізу як адаптивні, що є звичайною практикою. Решта програмного скрипту написана на мові R і стосується «витягування» з результатів аналізу потрібних апостеріорних розподілів параметрів, зокрема регресійних коефіцієнтів, значень для функцій $S(t)$, $h(t)$, $f(t)$ та побудови графічних презентацій.

Наведемо стрічки скрипту аналітичного модулю, які відповідають формулам (2-7):

(2) $f[i] <- \mu[i] * \text{kap} * \text{pow}(\text{timeEvent}[i], \text{kap}-1) * S[i]$

(3) $h <- f/S$

(4) $S[i] <- \exp(-\mu[i] * \text{pow}(\text{timeEvent}[i], \text{kap}))$

(5) $\log(\mu[I]) <- \text{beta}[1] + \text{beta}[2] * \text{Age}[i]/100 + \text{beta}[3] * \text{Sex}[i] + \dots$

(6) $\text{gam}[j] <- -\text{beta}[j]/\text{kap}$

(7) $\text{Scale} <- \text{lambda}^{(-1/\text{kap})}$

Право цензуровані дані.

Праве цензурування означає, що ряд проміжків до настання події є відкритими зправа, тобто на момент закінчення спостереження у ряді пацієнтів загострення не виникло.

$$\text{censored}[i] \sim \text{dinterval}(t[i], c[i])$$

$$t[i] \sim \text{dweib}(r, \mu[i])$$

В тексті програмного скрипту це виглядає як:

$$\text{Censur}[i] \sim \text{dinterval}(\text{timeEvent}[i], \text{censored}[i])$$

$$\text{timeEvent}[i] \sim \text{dweib}(\text{shape}=\text{kap}, \text{lambda}=\mu[i])$$

NIMBLE використовує синтаксис JAGS для цензурованих даних, як показано нижче:

У випадку правого цензурування змінна `censored[i]` має значенням 1, якщо `t[i]` право цензурований проміжок (`t[i] > c[i]`), і 0, якщо загострення простежено. Вектор даних для `t` повинен мати NA (що вказує на відсутність даних) для будь-яких цензурованих записів `t[i]`. (Як результат, ці вузли будуть відібрані в MCMC.) Вектор для `c` повинен давати час цензури, що відповідає цензурованим записам, і значення, що перевищує спостережуваний час для нецензурованих записів (наприклад, Inf). Значення для `c` надані нами через дані. Значенням проміжків `t[i]` з правим цензуруванням слід забезпечити ініціююче значення, оскільки ці проміжки будуть оцінюватися як параметри моделі (122 в нашому випадку). Це в скрипті знайшло відображення як:

```
xInit <- rep(NA, dlen)
```

```
xInit[SurvData$Censur==1] <- SurvData$T[SurvData$Censur==1] + 2
```

```
Inits <- list(kap=1, beta = rep(0.1, 20), timeEvent=xInit)
```

Розділ 5. Економічна ефективність Для обрахунків використана міжнародна аналітична система R: R version 4.3.1 (2023-06-16),

```
platform aarch64-apple-darwin20
```

```
arch aarch64
```

```
os darwin20
```

```
system aarch64, darwin20
```

Програмний модуль написаний нами на мові R з використанням бібліотек «Benchmarking», «MASS», «readxl», «ggplot2»

Аналіз технічної ефективності лікування основним препаратом у розділі 5 вивчається за відстанню до фронт'єра, останній утворений найкращими поєднаннями використаних ресурсів (кількість основного препарату) і виробленого продукту, тобто днів до наступного загострення. Ми вивчили як ефективність використання ресурсів, тобто input efficiency за оберненим індексом Фаррела E , так і технічну ефективність вироблення продукту за незмінних ресурсів, тобто output efficiency за індексом Фаррела (Farrell efficiency, $F \sim 1/E$). Вказані індекси визначаються за допомогою DEA (Data Envelopment Analysis), а саме індекс ефективності використання ресурсів обчислюється на основі (х) мінімізації:

$$E^0 = E((x^0, y^0); T^*) = \min\{E \in \mathbb{R}_+ | (Ex^0, y^0) \in T^*\}$$

Тоді як індекс Фаррела визначається через максимізацію виробленого продукту (днів до наступного загострення):

$$F^0 = F((x^0, y^0); T^*) = \max\{F \in \mathbb{R}_+ | (x^0, Fy^0) \in T^*\}$$

РОЗДІЛ 3

ДЕСКРИПТИВНИЙ АНАЛІЗ ОТРИМАНОГО МАТЕРІАЛУ

3.1. Аналіз анамнестичних ознак пацієнтів

Усі набрані в ході дослідження пацієнти були проаналізовані як за анамнестичними, так і за клінічними ознаками, а також за їхнім лікуванням до, під час стаціонару та після виписки.

До анамнестичних ознак належать: вік, стать, місце проживання (місто або село), заклад стаціонарного лікування, а також прихильність пацієнтів до лікування (комплаєнтність).

Варто зазначити, що аналіз даних ознак проводився по кожному закладу окремо, оскільки в процесі дослідження порівнюється ефективність лікування саме між закладами різного профілю (надкластерного, кластерного міського та кластерного районного рівнів).

У ході дослідження було зібрано 731 карту стаціонарних пацієнтів. Дані карти збиралися на базі закладів: КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» (далі – кластерна міська лікарня); КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова» (далі – надкластерна лікарня); КНП «Гайсинська Центральна районна лікарня Гайсинської міської ради» (далі – кластерна міжрайонна).

Розподіл пацієнтів за закладами вказано у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл пацієнтів за лікувальними закладами

Заклади	Кластерна міська	Надкластерна	Кластерна міжрайонна
Кількість пацієнтів	208 (28,45 %)	203 (27,77 %)	320(43,77 %)
X-squared = 35.921, df = 2, p-value = 1.585e-08			

За статевим складом у всіх закладах переважали пацієнти чоловічої статті. Найвища різниця у статевій структурі притаманна для пацієнтів кластерної міжрайонної лікарні. Між іншими закладами суттєвої відмінності у статевому складі пацієнтів не виявлено (Таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Статевий склад пацієнтів за закладами

Стать	Кластерна міська (n-208)	Надкластерна (n-203)	Кластерна міжрайонна (n-320)
Чоловіча	131 (63 %)	122 (60 %)	225 (70,3 %)
Жіноча	77 (37 %)	81 (40 %)	95 (29,7 %)
X-squared = 6.4711, df = 2, p-value = 0.03934			

Вікова структура пацієнтів даних лікувальних закладів була проаналізована за віковою класифікацією ВООЗ: 18-24 років – юний вік; 25-44 років – молодий вік; 45-59 років – середній вік; 60-74 років – похилий вік; 75-89 років – старечий вік, особи, які досягли 90 років і старші – довгожителі.

За віковою структурою пацієнти кластерної міської та надкластерної лікарень помітно не відрізнялися, за винятком дещо вищої частки пацієнтів молодого віку (25-44 років) у кластерній міській порівняно з надкластерною лікарнею, а також суттєвої переваги частки пацієнтів середнього віку (45-59 років) у надкластерній лікарні у порівнянні з кластерною міською лікарнею.

На противагу обом лікувальним закладам вікова структура пацієнтів кластерної міжрайонної лікарні суттєво відрізняється. У даному закладі пролікувалося значно менше пацієнтів юного (18-24 років), молодого (25-44 років) та дещо менше пацієнтів середнього віку (45-59 років) у порівнянні з попередніми закладами. Водночас у віковій структурі пацієнтів даної лікарні переважають пацієнти похилого віку (60-74 років), та значно більше пацієнтів старечого віку (75-89 років) у порівнянні із лікувальними закладами м. Вінниці (Таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів за віковими групами по закладах

Вік пацієнтів	Кластерна міська (n-208)	Надкластерна (n-203)	Кластерна міжрайонна (n-320)
18-24 років	12 (5,77 %)	7(3,45 %)	2(0,62 %)
25-44 років	41 (19,71 %)	31(15,27 %)	15(4,69 %)
45-59 років	63 (30,29 %)	85(41,87 %)	73(22,81 %)
60-74 років	64 (30,77 %)	65(32,02 %)	120(37,5 %)
75-89 років	25 (12,02 %)	15(7,39 %)	104(32,5 %)
старші за 90 років	3 (1,44 %)	0 (0 %)	6(1,88 %)
X-squared = 107.59, df = 10, p-value < 2.2e-16			

Якщо характеризувати місце проживання пацієнтів, то для кластерної міської лікарні характерна висока частка пацієнтів міста. Поряд з тим для надкластерної та кластерної міжрайонної лікарень характерна вища частка пацієнтів з села, порівняно з пацієнтами з міст (Таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

Розподіл пацієнтів за місцем проживання

Місце проживання	Кластерна міська (n-208)	Надкластерна (n-203)	Кластерна міжрайонна (n-320)
Місто	196(94,23 %)	74(36,45 %)	141(44,06 %)
Село	12(5,77 %)	129(63,55 %)	179(55,94 %)
X-squared = 173.54, df = 2, p-value < 2.2e-16			

Для аналізу комплаєнтності пацієнтів враховували такі анамнестичні дані: вік, стать, місце проживання, дані анамнезу пацієнтів щодо їх прихильності до лікування, а також дані, отримані у МІС (див. Розділ 2.3).

Згідно з отриманими даними, для закладів м.Вінниці (надкластерна та кластерна міська лікарні) характерна вища прихильність пацієнтів до лікування. Поряд із тим кластерна міжрайонна лікарня має порівнянно вищу неприхильність пацієнтів до лікування, ніж прихильність до нього (Таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Розподіл пацієнтів за прихильністю до лікування

Прихильність до лікування	Кластерна міська (n-161)	Надкластерна (n-111)	Кластерна міжрайонна (n-248)
Наявна	104(64,6 %)	75(67,57 %)	121(48,8 %)
Сумнівна або відсутня	57(35,4 %)	36(32,43 %)	127(51,2 %)
X-squared = 15.631, df = 2, p-value = 0.0004035			

3.2. Аналіз клінічних ознак пацієнтів

Дані пацієнти були також проаналізовані за нозологіями та їх клінічними групами і ступенем важкості, за частотою призначення спірометрії та рівнем бронхіальної обструкції, а також ускладненнями основної нозології.

За основним захворюванням пацієнти обох нозологій у кластерній міській та надкластерній лікарнях були розподілені майже порівну з невеликими відмінностями у структурі. Поки у кластерній міжрайонній лікарні присутня виражена перевага пацієнтів з ХОЗЛ у порівнянні з пацієнтами на БА (Таблиця 3.6).

У даних пацієнтів було проведено спірометричне обстеження. Рівень проведення спірометрії був різним по закладах:

- кластерна міська лікарня – 119 з 208 пацієнтів (57,21%)
- надкластерна лікарня – 157 з 203 пацієнтів (77,35%)
- кластерна міжрайонна лікарня – 88 з 320 пацієнтів (27,5%)

Таблиця 3.6

Розподіл пацієнтів за основними захворюваннями

Основне захворювання	Кластерна міська (n-208)	Надкластерна (n-203)	Кластерна міжрайонна (n-320)
БА	104(50 %)	100(49,26 %)	74 (23,13 %)
ХОЗЛ	100(48,08 %)	102(50,25 %)	245 (76,56 %)
БА+ ХОЗЛ	4(1,92 %)	1(0,49 %)	1 (0,31 %)
X-squared = 59.807, df = 4, p-value = 3.185e-12			

X-squared = 129.81, df = 2, p-value < 2.2e-16

За нинішньою спірометричною класифікацією GOLD вирізняють такі рівні обструкції:

- GOLD 1 (легка бронхообструкція): $\text{ОФВ1} \geq 80,0 \%$ належного;
- GOLD 2 (помірна): $50,0 \% \leq \text{ОФВ1} < 80,0 \%$ належного;
- GOLD 3 (важка): $30,0 \% \leq \text{ОФВ1} < 50,0 \%$ належного;
- GOLD 4 (дуже тяжка): $\text{ОФВ1} < 30,0 \%$ належного.

У даних пацієнтів переважав помірний (GOLD2) та важкий рівень обструкції (GOLD3) за спірометричною класифікацією GOLD (Таблиця 3.7).

Таблиця 3.7

Розподіл пацієнтів за рівнем обструкції по спірометрії

Рівень обструкції	Кластерна міська (n-208)	Надкластерна (n-203)	Кластерна міжрайонна (n-320)
GOLD1	25(12,02 %)	52(25,62 %)	6(1,88 %)
GOLD2	43(20,67 %)	70(34,48 %)	49(15,31 %)
GOLD3	38(18,27 %)	28(13,8 %)	25(7,81 %)
GOLD4	13(6,25 %)	7(3,45 %)	8(2,5 %)
Не призначено	89(42,79 %)	46(22,65 %)	232(72,5 %)
X-squared = 163.51, df = 8, p-value < 2.2e-16			

За перебігом, контрольованістю, варіантом загострення та ступенем важкості загострення переважали: персистуюча астма середня, інфекційне загострення (вірогідно внаслідок пандемії COVID-19, яка панувала протягом тривалого періоду) середньої важкості. Детальний розподіл за даними критеріями по різних закладах вказаний у Таблицях 3.8-10.

Таблиця 3.8

Розподіл пацієнтів на БА за перебігом захворювання

Перебіг	Кластерна міська (n-104)	Надкластерна (n-100)	Кластерна міжрайонна (n-74)
Інтермітуюча	3(2,88 %)	12(12 %)	3(4,05 %)
Легка персистуюча	18(17,3 %)	22(22 %)	0(0 %)
Помірна персистуюча	52(50 %)	62(62 %)	61(82,43 %)
Тяжка персистуюча	30(28,85 %)	4(4 %)	9(12,16 %)
Не зазначено	1(0,97 %)	0(0 %)	1(1,36 %)
X-squared = 52.266, df = 8, p-value = 1.495e-08			

Таблиця 3.9

Розподіл пацієнтів на БА за варіантом загострення

Варіант загострення	Кластерна-міська (n-104)	Надкластерна (n-100)	Кластерна-міжрайонна (n-74)
Інфекційне	58(55,77 %)	63(63 %)	39(52,71 %)
Неінфекційне	28(26,92 %)	0(0 %)	3(4,05 %)
Не зазначено	18(17,31 %)	37(37 %)	32(43,24 %)
X-squared = 49.487, df = 4, p-value = 4.622e-10			

Таблиця 3.10

Розподіл пацієнтів на БА за ступенем важкості

Ступінь важкості	Кластерна міська (n-104)	Надкластерна (n-100)	Кластерна міжрайонна (n-74)
Легка	5(4,8 %)	23(23 %)	0(0 %)
Середня	75(72,12 %)	60(60 %)	49(66,22 %)
Тяжка	13(12,5 %)	4(4 %)	10(13,51 %)
Не зазначено	11(10,58 %)	13(13 %)	15(20,27 %)
X-squared = 36.346, df = 6, p-value = 2.361e-06			

За клінічною групою, варіантом загострення та важкістю у пацієнтів на ХОЗЛ переважали: клінічні групи В та С, інфекційне загострення середньої важкості. Детальний розподіл за даними критеріями по різних закладах вказаний у Таблицях 3.11-13.

Таблиця 3.11

Розподіл пацієнтів на ХОЗЛ за клінічною групою

Клінічна група	Кластерна міська (n-100)	Надкластерна (n-102)	Кластерна міжрайонна (n-245)
Група А	3(3 %)	20(19,61 %)	7(2,86 %)
Група В	11(11 %)	54(52,94 %)	134(54,7 %)
Група С	39(39 %)	23(22,55 %)	82(33,47 %)
Група Д	32(32 %)	5(4,9 %)	8(3,27 %)
Група Е	15(15 %)	0(0 %)	13(5,31 %)
Не зазначено	0(0 %)	0(0 %)	1(0,39 %)
X-squared = 151.32, df = 10, p-value < 2.2e-16			

Таблиця 3.12

Розподіл пацієнтів на ХОЗЛ за варіантом загострення

Варіант загострення	Кластерна міська (n-100)	Надкластерна (n-102)	Кластерна міжрайонна (n-245)
Інфекційне	88(88 %)	59(57,84 %)	106(43,27 %)
Неінфекційне	9(9 %)	2(1,96 %)	41(16,73 %)
Не зазначено	3(3 %)	41(40,2 %)	98(40 %)
X-squared = 72.984, df = 4, p-value = 5.318e-15			

Таблиця 3.13

Розподіл пацієнтів на ХОЗЛ за ступенем важкості

Ступінь важкості	Кластерна міська (n-100)	Надкластерна (n-102)	Кластерна міжрайонна (n-245)
Легка	0(0 %)	3(2,94 %)	5(2,04 %)
Середня	72(72 %)	9(8,82 %)	79(32,24 %)
Тяжка	20(20 %)	3(2,94 %)	4(1,64 %)
Не зазначено	8(8 %)	87(85,3 %)	157(64,08 %)
X-squared = 161.83, df = 6, p-value < 2.2e-16			

За ускладненнями аналізували наявність у пацієнтів (як на ХОЗЛ, так і на БА) наявність легеневої недостатності різних ступенів важкості, наявність емфіземи та хронічного легеневого серця.

Очікувано, що майже у всіх пацієнтів була присутня Легенева недостатність, переважно II ступеня.

Також у частини пацієнтів були присутні Емфізема та Хронічне легеневе серце. Найбільша частка пацієнтів з Емфіземою була присутня у надкластерній лікарні, а найбільша частка пацієнтів з Хронічним легеним серцем – у пацієнтів

кластерної міської лікарні. Найнижча частка зареєстрованих ускладнень притаманна пацієнтам кластерної міжрайонної лікарні (Таблиця 3.14).

Таблиця 3.14

Розподіл пацієнтів на ХОЗЛ та БА за ускладненнями

Ускладнення	Кластерна міська (n-208)	Надкластерна (n-203)	Кластерна міжрайонна (n-320)
ЛН І	52(25 %)	55(27,1 %)	72(22,5 %)
ЛН ІІ	134(64,42 %)	121(59,61 %)	199(62,19 %)
ЛН ІІІ	19(9,13 %)	14(6,9 %)	18 (5,63 %)
Емфізема	63(30,29 %)	110(54,19 %)	79(24,69 %)
Хронічне легеневе серце	77(37,02 %)	52(25,62 %)	43(13,44 %)
X-squared = 45.086, df = 8, p-value = 3.545e-07			

3.3. Аналіз лікування пацієнтів до та під час стаціонару та після виписки

Важливе значення посідає амбулаторне лікування пацієнтів на ХОЗЛ та БА до моменту надходження до стаціонару, оскільки це є індикатором якості лікування пацієнтів вдома, що у майбутньому може впливати на прогноз якості життя та перебігу захворювання. Чимало пацієнтів дізналися про свій діагноз саме у стаціонарі, але більшість знали про своє захворювання і лікувалися не вперше, тому лікування вдома слугує індикатором як комплаєнтності пацієнтів, так і якості роботи сімейних лікарів, які ведуть пацієнтів протягом їхнього життя.

У таблиці 3.15 наведено розподіл груп препаратів, які пацієнти застосовували до моменту потрапляння у стаціонар (анамнестично). Найважливіше значення тут мають три групи препаратів: іГКС, БАГпр та МХЛт. Найчастіше використовували контролюючі схеми лікування іГКС та БАГпр пацієнти кластерної міської лікарні. Групу МХЛт, яка є стартовою монотерапією

для лікування пацієнтів з ХОЗЛ, отримували вкрай мало пацієнтів, особливо у надкластерній та кластерній міжрайонній лікарнях. Левова частка пацієнтів продовжувала використовувати БАГк для зняття симптомів (Таблиця 3.15).

Таблиця 3.15

Розподіл пацієнтів за групами препаратів, що використовували вдома

Група препаратів	Кластерна міська (n-208)	Надкластерна (n-203)	Кластерна міжрайонна (n-320)
іГКС	122(58,65 %)	65(32,02 %)	73(22,81 %)
<i>БАГк</i>	84 (40,38 %)	59(29,06 %)	40(12,5 %)
БАГпр	115 (56,1 %)	62(30,54 %)	68(21,25 %)
АЛК	6 (2,88 %)	3(1,47 %)	1(0,31 %)
Теофіліни	13(6,25 %)	4(1,97 %)	8(2,5 %)
Антибіотики	18 (8,65 %)	6(2,96 %)	8(2,5 %)
МХЛк	4(1,92 %)	0(0 %)	0(0 %)
МХЛт	27(12,98 %)	5(2,46 %)	3(0,94 %)
Беродуал	31(14,9 %)	15(7,39 %)	13(4,1 %)
ГКС	8(3,85 %)	2(0,99 %)	6(1,88 %)
Муколітики	22(10,58 %)	4(1,97 %)	6(1,88 %)
Жарознижуючі	0(0 %)	0(0 %)	0(0 %)
Антигістамінні	6(2,88 %)	7(3,45 %)	8(2,5 %)
X-squared = 36.448, df = 22, p-value = 0.02717			

Примітка: жирним виділено саме базові групи препаратів, оскільки вони є складовими контролюючих схем лікування БА та ХОЗЛ і безпосередньо впливають на перебіг та прогноз захворювання, а не лише знімають симптоми. Курсивом було виділено БАГк, адже дана група препаратів не рекомендована для купування симптомів через серйозні побічні дії.

Доцільно проаналізувати прийом груп препаратів іГКС та БАГпр детальніше. Схема Будесонід+Формотерол найбільше переважала у пацієнтів кластерної міської лікарні та незначно переважала у пацієнтів надкластерної лікарні. У пацієнтів кластерної міжрайонної лікарні переважала схема лікування Флютиказон + Сальметерол (Таблиця 3.16).

Таблиця 3.16

Розподіл контролюючих схем лікування пацієнтів на ХОЗЛ та БА до госпіталізації

Схеми препаратів	Кластерна міська (n-131)	Надкластерна (n-88)	Кластерна міжрайонна (n-74)
Будесонід+Формотерол	76(58,02 %)	35(39,77 %)	16(21,62 %)
Флютиказон+Сальметерол	31(23,66 %)	32(36,36 %)	52(70,27 %)
Будесонід	7(5,34 %)	5(5,68 %)	2(2,7 %)
Бекламетазон	4(3,05 %)	7(7,95 %)	3(4,05 %)
Флютиказон	4(3,05 %)	2(2,27 %)	0(0 %)
Формотерол	1(0,76 %)	5(5,68 %)	0(0 %)
Олодатерол	5(3,82 %)	1(1,14 %)	0(0 %)
Вілантерол	2(1,53 %)	1(1,14 %)	1(1,35 %)
Інші	1(0,76 %)	0(0 %)	0(0 %)
X-squared = 60.517, df = 16, p-value = 4.282e-07			

На стаціонарному етапі пацієнти отримували однакові групи препаратів в майже однаковій частоті. Варто зазначити, що хоч контролююче лікування ХОЗЛ та БА дещо відрізняються, патогенетичне лікування даних патологій має незначну відмінність. Пацієнти кластерної міжрайонної лікарні відзначилися нижчим прийомом контролюючих препаратів, у порівнянні з іншими закладами (Таблиця 3.17).

Таблиця 3.17

Розподіл груп препаратів для лікування пацієнтів у стаціонарі

Група препаратів	Кластерна міська (n-208)	Надкластерна (n-203)	Кластерна міжрайонна (n-320)
Оксигенотерапія	36(17,31 %)	95(46,8 %)	20(6,25 %)
іГКС	188(90,38 %)	153(75,37 %)	202(63,13 %)
БАГк	139(66,83 %)	97(47,78 %)	160(50 %)
БАГпр	146(70,19 %)	181(89,16 %)	80(25 %)
АЛК	28(13,46 %)	28(13,8 %)	4(1,25 %)
Теофіліни	135(64,9 %)	74(36,45 %)	273(85,31 %)
Антибіотики	144(69,23 %)	104(51,23 %)	200(62,5 %)
МХЛк	23(11,06 %)	6(2,96 %)	48(15 %)
МХЛт	35(16,83 %)	42(20,69 %)	3(0,94 %)
Беродуал	25(12,02 %)	54(26,6 %)	16(5 %)
ГКС	158(75,96 %)	125(61,58 %)	273(85,31 %)
Муколітики	155(74,52 %)	133(63,94 %)	236(73,75 %)
Антигістамінні	5(2,4 %)	39(19,21 %)	2(0,63 %)
Інше	0(0 %)	0(0 %)	0(0 %)
X-squared = 481.18, df = 24, p-value < 2.2e-16			

Важливо проаналізувати детальніше патогенетичну терапію, оскільки коректність її застосування визначає не тільки ефективність лікування у цілому, а і мінімальні побічні ефекти, які можуть виникнути у процесі лікування. У патогенетичній терапії аналізувалася структура призначень саме таких груп препаратів: Антибіотики, Системні глюкокортикостероїди (ГКС) та Метилксантини.

Проведено аналіз структури призначень Антибіотиків у стаціонарах. Пацієнти у всіх закладах отримували переважно антибіотики групи «резерву»: Цефалоспорины та Фторхінолони, що може сприяти формування стійкості мікроорганізмів до них у майбутньому. Найвища частота прийому Макролідів була у пацієнтів надкластерної лікарні (Таблиця 3.18).

Таблиця 3.18

Структура призначення Антибіотиків у відділенні

Група антибіотиків	Кластерна міська (n-173)	Надкластерна (n-120)	Кластерна міжрайонна (n-277)
Пеніциліни	2(1,16 %)	2(1,67 %)	3(1,08 %)
Цефалоспорины	89(51,45 %)	70(58,33 %)	176(63,54 %)
Карбапенеми	4(2,31 %)	0(0 %)	1(0,36 %)
Фторхінолони	60(34,68 %)	21(17,5 %)	85(30,69 %)
Макроліди	12(6,94 %)	26(21,67 %)	5(1,8 %)
Аміноглікозиди	4(2,31 %)	0(0 %)	0(0 %)
Інше	2(1,16 %)	1(0,83 %)	7(2,53 %)
X-squared = 36.448, df = 22, p-value = 0.02717			

Проаналізувавши терапію системними ГКС у стаціонарах, було виявлено, що пацієнти кластерної міської лікарні отримували переважно менші дози препаратів (Дексаметазон 4 мг та Преднізолон 30 мг), поки переважна більшість пацієнтів надкластерної та кластерної міжрайонної отримували вищі дозування ГКС (Дексаметазон 8 мг та Преднізолог 60 мг і більше) (Таблиця 3.19).

Проаналізувавши терапію Метилксантинами у стаціонарах, було виявлено, що пацієнти кластерної міської лікарні отримували переважно нижчу дозу Теофіліну (100 мг), порівняно з пацієнтами надкластерної та кластерної міжрайонної лікарень (200 мг) (Таблиця 3.20).

Таблиця 3.19

Структура призначення ГКС у стаціонарі (препарат та доза)

Лікарський препарат (доза)	Кластерна міська (n-159)	Надкластерна (n-125)	Кластерна міжрайонна (n-281)
Преднізолон 30мг	1(0,63 %)	14(11,2 %)	71(25,27 %)
Преднізолон 30-60мг	0(0 %)	1(0,8 %)	1(0,36 %)
Преднізолон 60 мг і більше	0(0 %)	2(1,6 %)	73(25,98 %)
Дексаметазон 4 мг	105(66,04 %)	38(30,4 %)	48(17,08 %)
Дексаметазон 4-8 мг	0(0 %)	1(0,8 %)	0(0 %)
Дексаметазон 8 мг і більше	52(32,7 %)	69(55,2 %)	85(30,25 %)
Інше	1(0,63 %)	0(0 %)	3(1,06 %)
X-squared = 204.67, df = 12, p-value < 2.2e-16			

Таблиця 3.20

Структура призначення Метилксантинів у стаціонарі (доза Теофіліну)

Доза препарату (за добу)	Кластерна міська (n-135)	Надкластерна (n-74)	Кластерна міжрайонна (n-273)
До 100 мг	5(3,7 %)	0(0 %)	0(0 %)
100 мг	109(80,74 %)	6(8,11 %)	40(14,65 %)
100-200 мг	0(0 %)	0(0 %)	1(0,37 %)
200 мг	21(15,56 %)	65(87,84 %)	230(84,25 %)
Інше	0(0 %)	3(4,05 %)	2(0,73 %)

$X\text{-squared} = 231.8, df = 8, p\text{-value} < 2.2e-16$
--

Середня тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі між закладами не мала суттєвої різниці, і становила:

- кластерна міська лікарня – 8,61 дня
- надкластерна лікарня – 8,1 дня
- кластерна міжрайонна лікарня – 7,82 дня

$$W = 0.97252, p\text{-value} = 0.6819$$

Важливо проаналізувати лікувальні рекомендації пацієнтів після виписки додому. Окремо аналізували контролюючу та патогенетичну схеми лікування вдома, оскільки вони відмінні за призначенням та тривалістю лікування (контролююча схема застосовується тривало і визначає контроль захворювання, поки патогенетична терапія призначається на певний час і зменшує прояви захворювання, але не впливає на його перебіг у майбутньому).

Щодо контролюючих схем лікування у кластерній міській та надкластерній лікарнях переважала схема Будесонід+Формотерол. Поряд з тим, у пацієнтів кластерної міжрайонної лікарні превалювала схема Флутиказон+Сальметерол, а певна частка пацієнтів і взагалі не отримала жодного контролюючого лікування в домашніх умовах. Щодо лікування ХОЗЛ у пацієнтів кластерної міської та кластерної міжрайонної лікарнях превалювала потрійна схема Тіотропію бромід+Формотерол+Будесонід, поки пацієнтам з ХОЗЛ у надкластерній лікарні рекомендували інші схеми лікування (Таблиця 3.21).

Важливим аспектом є дози іГКС у лікувальних рекомендацій для пацієнтів. Розрізняють «малі», «середні», «високі» дози іГКС. Класифікація доз іГКС (на добу) для дорослих за рекомендаціями GINA 2025:

– Будесонід (Budesonide): низька доза: ≤ 400 мкг; середня доза: 401–800 мкг; висока доза: > 800 мкг.

– Флутиказон пропіонат (Fluticasone propionate): низька доза: ≤ 250 мкг; середня доза: 251–500 мкг; висока доза: > 500 мкг.

–Беклометазон (Beclometasone dipropionate): низька доза: ≤ 200 мкг; середня доза: 201–400 мкг; висока доза: >400 мкг.

Таблиця 3.21

Структура рекомендацій для контролюючого лікування вдома пацієнтам з ХОЗЛ та БА

Схеми препаратів	Кластерна міська (n-208)	Надкластерна (n-203)	Кластерна міжрайонна (n-320)
Будесонід+Формотерол	99(47,6 %)	91(44,83 %)	35(10,94 %)
Флютиказон+Сальметерол	21(10,1 %)	23(11,33 %)	179(55,94 %)
Будесонід	15(7,21 %)	5(2,46 %)	1(0,32 %)
Бекламетазон	0(0 %)	1(0,49 %)	8(2,5 %)
Формотерол	2(0,96 %)	15(7,39 %)	1(0,32 %)
Тіотропій бромід	8(3,85 %)	1(0,49 %)	3(0,94 %)
Тіотропій+Олодатерол	9(4,33 %)	8(3,94 %)	5(1,56 %)
Умеклідініум+Вілантерол	0(0 %)	11(5,42 %)	0(0 %)
Будесонід+ Умеклідініум+Вілантерол	0(0 %)	10(4,93 %)	0(0 %)
Тіотропій бромід + Будесонід+ Формотерол	30(14,42 %)	2(0,98 %)	25(7,81 %)
Беродуал або Сальбутамол	9(4,33 %)	15(7,39 %)	6(1,86 %)
Інше	15(7,2 %)	21(10,35 %)	13(4,06 %)
Нічого	0(0 %)	0(0 %)	44(13,75 %)
X-squared = 414.74, df = 24, p-value < 2.2e-16			

За розподілом доз іГКС пацієнти надкластерної лікарні переважно отримали «середні дози» препаратів. Пацієнти кластерної міської лікарні

отримали «низькі» дози іГКС додому, а пацієнти кластерної міжрайонної лікарні - переважно «високі» дози іГКС (Таблиця 3.22).

Таблиця 3.22

Структура доз іГКС для лікувальних рекомендацій вдома

Дози іГКС	Кластерна міська (n-176)	Надкластерна (n-149)	Кластерна міжрайонна (n-253)
«Малі» дози	80(45,45 %)	11(7,38 %)	37(14,63 %)
«Середні» дози	59(33,53 %)	93(62,42 %)	65(25,69 %)
«Високі» дози	37(21,02 %)	45(30,2 %)	151(59,68 %)
X-squared = 142.66, df = 4, p-value < 2.2e-16			

Патогенетичне лікування пацієнтів на ХОЗЛ та БА має велике значення для зменшення проявів захворювання та швидшого відновлення до стану компенсації. У пацієнтів надкластерної лікарні зафіксовано високий рівень призначення АЛК та низький рівень призначення Метилксантинів та Антибіотиків. Вкрай низькій частці пацієнтів кластерної міжрайонної лікарні були призначені АЛК та Антигістамінні. Майже половині пацієнтів кластерної міської лікарні були призначені АЛК, та спостерігається найвища частка призначень Метилксантинів серед закладів (Таблиця 3.23).

Таблиця 3.23

Структура рекомендацій для патогенетичного лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА

Група препаратів	Кластерна міська	Надкластерна	Кластерна міжрайонна
АЛК	50 з 104(48,1 %)	69 з 100(69 %)	21 з 74(28,38 %)
Метилксантини	26 з 208(12,5 %)	5 з 203(2,46 %)	7 з 320(2,19 %)
Антибіотики	14 з 208(6,73 %)	6 з 203(2,96 %)	16 з 320(5 %)

Муколітики	71 з 208(34,13 %)	91 з 203(44,83%)	92 з 320(28,75 %)
Антигістамінні	18 з 104(17,31 %)	12 з 100(12 %)	0 з 74(0 %)
X-squared = 64.738, df = 8, p-value = 5.438e-11			

Також була проведена оцінка вартості рекомендацій в доларах США. Методика розрахунку вартості рекомендацій вказана у Розділі 2.2. Вартість рекомендацій рахувалася за перший місяць після стаціонарного лікування та за другий місяць та наступні окремо.

Найвища вартість рекомендацій була у пацієнтів надкластерної лікарні, найнижча - у пацієнтів кластерної міжрайонної лікарні. Вартість рекомендацій пацієнтів кластерної міської лікарні була проміжною між закладами (Таблиця 3.24).

Таблиця 3.24

Вартість наданих рекомендацій для пацієнтів у доларах США по закладам

Вартість	Кластерна міська (n-208)	Надкластерна (n-203)	Кластерна міжрайонна (n-320)
1-ий місяць	34,95 \$	43,18 \$	20,72 \$
2-ий місяць і наступні	26,55 \$	28,76 \$	19,72 \$
X-squared = 0.81462, df = 2, p-value = 0.6654			

Таким чином, у ході дескриптивного аналізу встановлено, що структура пацієнтів із БА та ХОЗЛ суттєво відрізняється залежно від типу закладу: у кластерній міжрайонній лікарні відмічено більше чоловіків старших вікових груп та мешканців сільської місцевості, тоді як у кластерній міській і надкластерній лікарнях контингент є у більшій мірі молодшим і урбанізованим.

Окрім того, виявлено достатні відмінності і у нозологічній структурі: частка пацієнтів із ХОЗЛ є найбільшою в кластерній міжрайонній лікарні, тоді як у

міській та надкластерній лікарнях спостерігається більш-менш рівномірний розподіл БА та ХОЗЛ.

Якщо йде мова про клінічні характеристики, то у хворих з БА домінує помірна персистуюча форма із загостреннями середньої тяжкості, а у пацієнтів із ХОЗЛ – клінічні групи В і С з переважанням інфекційних загострень середньої тяжкості.

Встановлена недостатня частота проведення спірометрії, особливо на рівні кластерної міжрайонної лікарні, де понад дві третини пацієнтів не мали спірометричного обстеження, що в свою чергу обмежує можливості коректного фенотипування та стратифікації ризику.

Рівень комплаєнтності до лікування спостерігався на вищому рівні у жителів міста, які лікуються у надкластерній та кластерній міській лікарнях. Водночас, у пацієнтів міжрайонної лікарні наявна тенденція до переважання сумнівної або відсутньої прихильності до назначеної терапії.

Проаналізовано до- та стаціонарне лікування, що засвідчило надмірне використання БАГк для купування симптомів, недостатнє застосування стартової терапії МХЛт у пацієнтів з ХОЗЛ, а також значну частку використання антибіотиків «резерву» та високих доз системних ГКС у ряді закладів.

Отримані дані вказують на гетерогенність клінічного контингенту та практик лікування між закладами і підкреслюють критичну важливість стандартизації обстеження, фармакотерапії та моніторингу комплаєнтності на регіональному рівні. У сукупності це формує підґрунтя для таргетованого удосконалення організації медичної допомоги пацієнтам із БА та ХОЗЛ з урахуванням типу закладу, віку, місця проживання та особливостей перебігу захворювання.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені в 4 тезах міжнародних науково-практичних конференцій [6, 7, 8, 9].

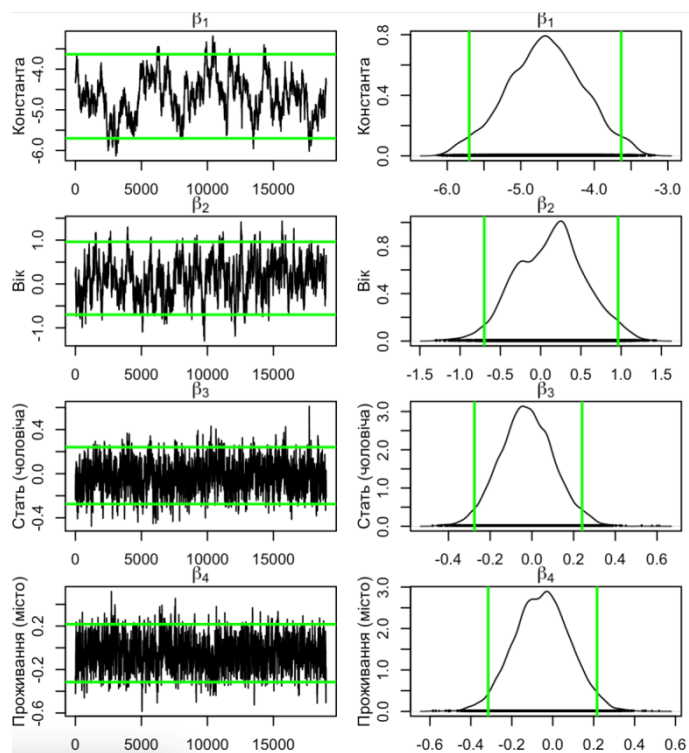
РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ ТА БА У МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДАХ РІЗНОГО ТИПУ

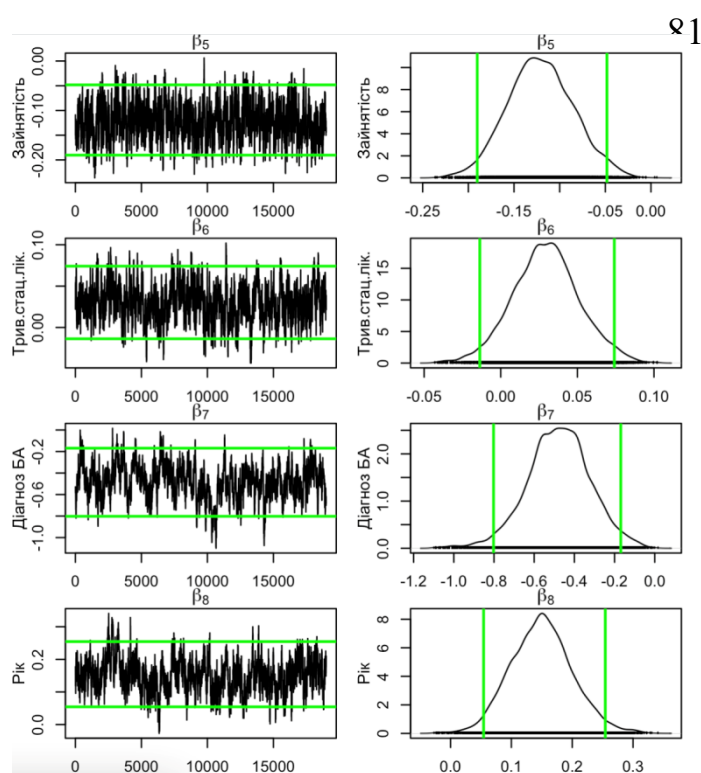
4.1. Оцінка ефектів біологічних, соціальних, організаційних факторів, і схем лікування на ризик виникнення загострення

Ми провели аналіз двох типів ефектів факторів: на ризик наступного загострення, а також на проміжок часу до наступного загострення. Як перший, так і другий тип ефектів мають свої особливості практичного застосування. Якщо ризик є науковою категорією вивчення впливу експозиції на результат і превалює в доказовій медицині, термін до загострення є більш зручним для індивідуального прогнозу, а також для розуміння ефективності і важливості фактору в природному вимірі.

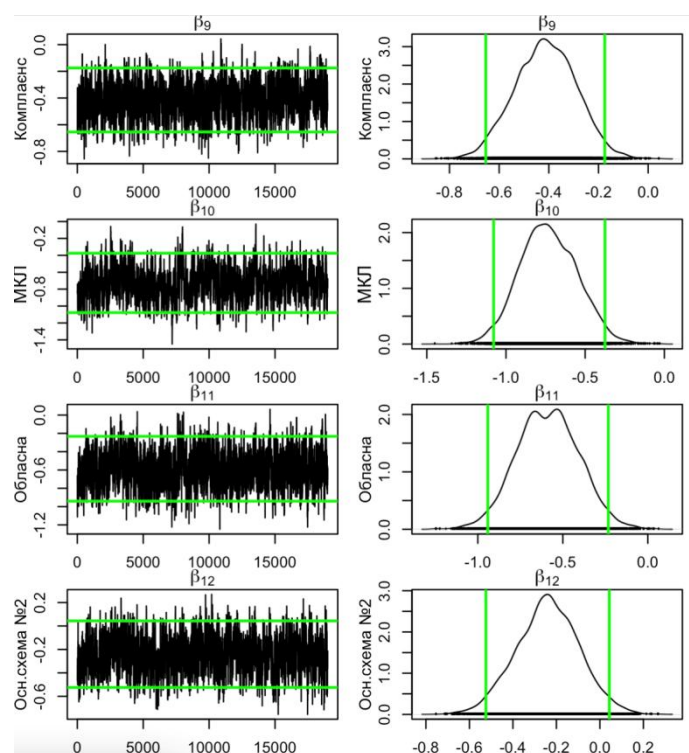
Розглянемо спочатку ефекти факторів на ризик наступного загострення. На Рис. 4.1 зображені трейсплоти МСМС ланцюгів параметрів моделі та відповідні денсплоти апостеріорних розподілів, отриманих за текстом скрипту. Трейсплоти зображені зліва кожної пари і свідчать про досягнення стаціонарності за виключенням константи моделі. Форма трейсплоту у вигляді «жирної волохатої гусені» свідчить про стаціонарність МСМС ланцюга. Досягнення стаціонарності забезпечує валідність висновків щодо апостеріорного розподілу параметра. Дещо під питанням є досягнення стаціонарності ланцюгів регресійних ефектів $\beta_2, \beta_6, \beta_7, \beta_8$. МСМС моделювання має багато переваг над класичним, що базується на максимізації функції правдоподібності, зокрема в можливості знаходження точного довірчого інтервалу, як правило для цього використовують 95%CI, тобто 0.025 і 0.975 центилі апостеріорного розподілу.



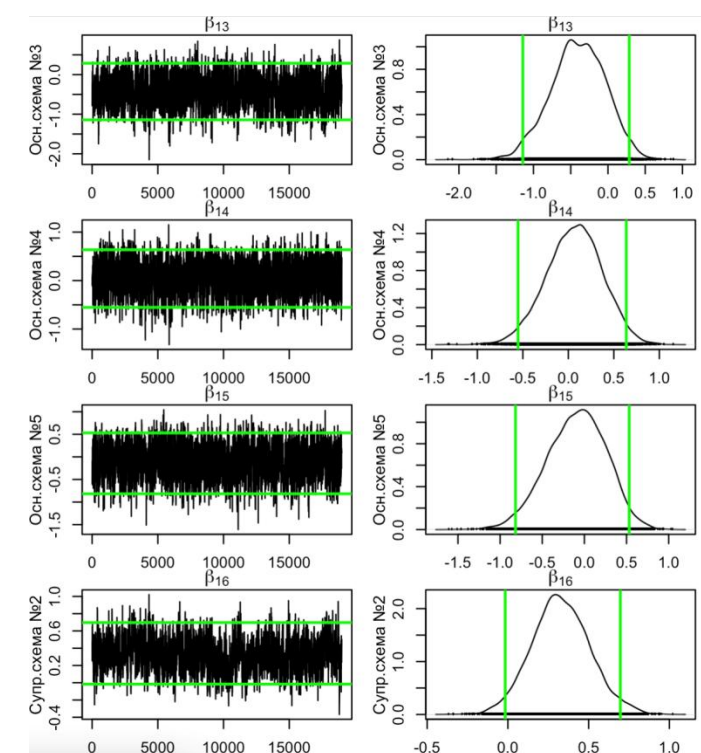
А



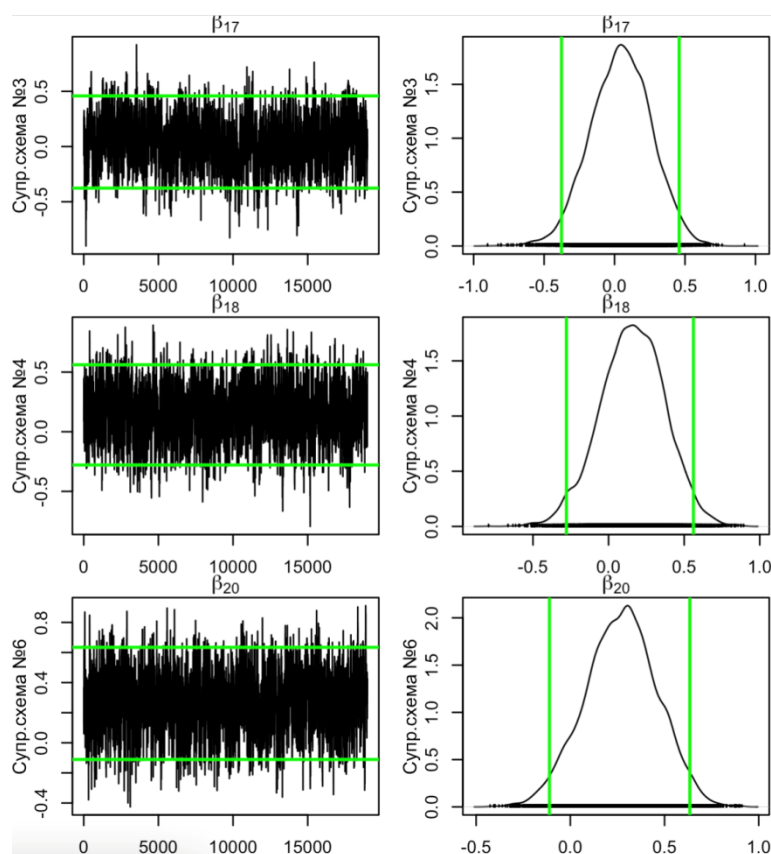
Б



В



Г



Д

Рис. 4.1. Трейсплоти МСМС ланцюгів параметрів моделі та відповідні денсплоти апостеріорних розподілів, отриманих за текстом скрипту. Усі апостеріорні розподіли (зображені праворуч кожної пари) вказують на унімодальний характер (зазубрення на кількох плотах не відмінюють унімодальності), тобто можливість використання медіани як надійного оцінщика усередненого чи типового ефекту. На трейсплотах та денсплотах довірчі інтервали зображено зеленими лініями. Входження нуля в інтервал свідчить про відсутність достовірності ефекту.

Таким чином, відразу можна стверджувати відсутність достовірного впливу таких факторів, як вік, стать, проживання. Очевидна також недостовірність відмінностей ефектів схем лікування основної терапії. Фактично ми порівнювали ефекти схем №2-5 зі схемою №1 як найбільш поширеною. У разі відсутності відмінностей зі схемою №1 усіх інших ми можемо стверджувати про відсутність достовірної відмінності ефективності між ними.

З представлених графічних зображень очевидно, що зі схем супроводжувальної терапії найменш ефективною була схема №2.

Детальніше достовірні ефекти факторів проаналізовані за Таблицею 4.1, де викладені основні центилі апостеріорних розподілів ефектів регресії. Слід відмітити доречність застосування відносного ризику (RR) як наглядну міру епідеміологічного зв'язку. Значення RR, що перевищують 1, свідчать про збільшення ризику загострення фактором, менші за 1, навпаки, стверджують протективну роль фактора. RR отримується шляхом експоненціювання регресійного ефекту, тобто $RR=e^{\beta}$. RR дозволяє оцінити вплив фактора у відсотках зменшення та підвищення ризику. Нажаль, епідеміологи не спромоглися пояснити комбінацію зменшення чи збільшення ризиків. Наприклад, як пояснити сумарне зменшення ризику за 300 %. Відповідь проста, якщо виходити з математичної статистики, вплив кожного фактору є парціальним і тому коефіцієнти регресії правильно називати парціальними, тобто за умови здійснених типових впливів інших факторів. Виходячи з цього, ми оцінюємо модифікацію залишкового ризику, дисперсія якого береться за 100%. Таким чином, завжди залишається якийсь ризик наслідку, навіть якщо сумарне зменшення далеко за 100 %, тому що сумуються впливи невірно як аддитивні від однієї основи. Для сумації дисперсій тому й використовується дисперсійний аналіз, який є валідним лише для лінійних моделей з нормальним розподілом змінних. Використання ж відсотків змін ризику як дисперсій є абсолютно грубою помилкою, яка приводить в замешкання і викликає збентеження епідеміологів і спеціалістів з експериментальної медицини і часто трапляється у фахових публікаціях і дидактичному матеріалі цих дисциплін. Зважаючи на це, проведемо пояснення результатів моделювання.

Зайнятість виявляється важливим соціальним фактором, а саме: зайняте населення мало достовірно менший ризик настання загострення, з медіанним ефектом -0,122, 95 %CI = (-0,19; -0,048). В термінах відносного ризику можна оцінити, що зайняте населення за усереднених значеннях усіх інших досліджених факторів мало на 12 % менший ризик настання загострення, оскільки $RR=0.885$.

Тривалість стаціонарного лікування як медико-організаційний фактор має вплив на межі достовірності. Медіанний ефект регресії склав 0,03 з 95 %CI = (-0,014; -0,074). Тобто кожний додатковий день перебування в стаціонарі пов'язаний зі збільшенням ризику настання загострення на 3 %, RR=1.030.

Особи з діагнозом БА мали менший ризик загострень, медіанний ефект = -0,476, з довірчим інтервалом від -0,802 до -0,169. Через те, що RR=0.621, зменшення ризику становило 48 % проти осіб з ХОЗЛ за усереднених значеннях усіх інших досліджених факторів.

Кожний наступний рік дослідження збільшував ризик настання загострення з ефектом регресії $\beta=0,15$, 95%CI= (0,054; 0,254), тобто щорічне підвищення ризику складало 16 % з RR=1.162.

Наявність комплаєнсу достовірно зменшувала ризик загострення з ефектом $\beta=-0,411$, 95 %CI= (-0,654; -0,175), таким чином, комплаєнс достовірно забезпечував зменшення ризику на 34 %, RR=0.663.

Таблиця 4.1

Основні центилі апостеріорних розподілів ефектів регресії факторів на ризик виникнення загострення після стаціонарного лікування

	Центилі апостеріорних розподілів				
1	2	3	4	5	6
Ефект	0,025	0,250	0,500	0,750	0,975
Константа	-5,701	-5,020	-4,662	-4,312	-3,634
Вік	-0,700	-0,185	0,148	0,406	0,962
Стать	-0,275	-0,110	-0,026	0,063	0,241
Проживання в селі	-0,315	-0,144	-0,051	0,041	0,217
Зайнятість	-0,190	-0,146	-0,122	-0,097	-0,048

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6
Тривалість стаціон. лікування	-0,014	0,015	0,030	0,043	0,074
Діагноз БА	-0,802	-0,576	-0,476	-0,376	-0,169
Рік	0,054	0,115	0,150	0,182	0,254
Комплаєнс	-0,654	-0,498	-0,411	-0,327	-0,175
Кластерна міська	-1,078	-0,856	-0,737	-0,605	-0,375
Надкластерна	-0,941	-0,713	-0,587	-0,463	-0,232
Основна схема №2	-0,524	-0,334	-0,237	-0,141	0,114
Основна схема №3	-1,143	-0,637	-0,394	-0,141	0,286
Основна схема №4	-0,553	-0,135	0,074	0,274	0,637
Основна схема №5	-0,817	-0,329	-0,077	0,151	0,532
Супров. схема №2	-0,016	0,208	0,324	0,447	0,697
Супров. схема №3	-0,377	-0,099	0,049	0,194	0,459
Супров. схема №4	-0,279	0,016	0,163	0,303	0,561
Супров. схема №5	-2,158	-0,934	-0,359	0,114	0,889
Супров. схема №6	-0,111	0,143	0,274	0,398	0,634

Рівень обґрунтування призначень відслідкований за рівнем лікарняного закладу, де перебував пацієнт на момент попереднього загострення, трьома варіантами були: кластерна міжрайонна, кластерна міська та надкластерна лікарні. Відповідно вирізняються два регресійні ефекти (контрасти): кластерна міська та надкластерна лікарні порівняно з кластерною міжрайонною, позначені як «Кластерна міська» та «Надкластерна» в таблиці. Обидва ефекти достовірні і вказують на менші ризики настання загострення при обґрунтуванні лікування в

кластерній міській та надкластерній лікарнях порівняно з кластерною міжрайонною. Так, медіанний ефект «Кластерна міська» був -0,737 з 95 %СІ від -1,078 до -0,375, зменшення ризику становило 52 % проти осіб з ХОЗЛ за усереднених значеннях усіх інших досліджених факторів (RR=0.478). Медіанний ефект «Надкластерна» був -0,587 з 95 %СІ від -0,941 до -0,375, зменшення ризику становило 52 % проти осіб з ХОЗЛ за усереднених значеннях усіх інших досліджених факторів (RR=0.478).

Таблиця 4.2

Основні центилі апостеріорних розподілів ефектів регресії факторів на час настання загострення після стаціонарного лікування

	Центилі апостеріорних розподілів				
1	2	3	4	5	6
Ефект	0,025	0,250	0,500	0,750	0,975
Константа	4,131	4,777	5,111	5,398	6,112
Вік	-1,071	-0,449	-0,163	0,201	0,765
Стать	-0,266	-0,069	0,028	0,119	0,302
Проживання в селі	-0,241	-0,044	0,056	0,157	0,348
Зайнятість	0,053	0,105	0,133	0,160	0,210
Тривалість стаціон. лікування	-0,080	-0,048	-0,033	-0,017	0,015
Діагноз БА	0,182	0,407	0,518	0,636	0,911
Рік	-0,276	-0,198	-0,163	-0,127	-0,059
Комплаєнс	0,192	0,358	0,450	0,543	0,718
Кластерна міська	0,411	0,667	0,807	0,936	1,171

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6
Надкластерна	0,258	0,510	0,645	0,782	1,024
Основна схема №2	-0,049	0,156	0,260	0,365	0,567
Основна схема №3	-0,315	0,155	0,429	0,699	1,247
Основна схема №4	-0,699	-0,301	-0,080	0,149	0,604
Основна схема №5	-0,578	-0,165	0,085	0,359	0,890
Супров. схема №2	-0,764	-0,488	-0,354	-0,230	0,018
Супров. схема №3	-0,500	-0,210	-0,054	0,109	0,412
Супров. схема №4	-0,622	-0,333	-0,177	-0,018	0,307
Супров. схема №5	-0,968	-0,125	0,389	1,016	2,400
Супров. схема №6	-0,695	-0,434	-0,301	-0,157	0,122
Парам. форми κ	0,824	0,888	0,915	0,943	0,995

Як уже зазначалось з графічного аналізу трейсплот і денсплот, що зі схем супроводжувальної терапії найменш ефективною була схема №2. З таблиці 4.2 медіанний ефект контрасту зі схемою супроводжувальної терапії №1 дорівнював 0,324 з 95 %CI від -0,016 до 0,697, що відповідає збільшенню ризику на 38.3 %, $RR=1.383$ на межі достовірності.

Жодних достовірних відмінностей ефективності не спостерігалось для схем основної терапії.

4.2. Оцінка ефектів біологічних, соціальних, організаційних факторів і схем лікування на термін настання загострення

Звичайно достовірність впливу факторів однакова в двох іпостасях, якщо фактор достовірно впливає на ризик загострення, він достовірно змінює час до настання загострення. Для кращого розуміння зв'язок лінійного предиктору з часом настання загострення наводиться нижче:

$$\log(t) = -\frac{\log \lambda}{\kappa} - x_1 \frac{\beta_1}{\kappa} - \dots - x_p \frac{\beta_p}{\kappa} = -\frac{\log \lambda}{\kappa} + x_1 \gamma_1 + \dots + x_p \gamma_p \quad (8)$$

Важливі центилі апостеріорних розподілів регресійних ефектів факторів на час настання загострення (γ) наведені разом з параметром форми κ в таблиці 4.2.

Таким чином, зайняте населення мало достовірно більший очікуваний час настання загострення, з медіанним ефектом 0,133, 95 %CI = (0,053; 0,210), тобто на $1.14225 \cdot 4 = 4.569$ днів триваліший, так як середнє значення коду для змінної зайнятості $x=4$.

Тривалість стаціонарного лікування мала вплив на межі достовірності з медіанним ефектом $\gamma = -0,033$ з 95 %CI = (-0,08; 0,015). Тобто кожний додатковий день перебування в стаціонарі пов'язаний із зменшенням часу до настання загострення на день (0.968).

Особи з діагнозом БА мали достовірно більшу очікувану тривалість до настання загострення, $\gamma = 0,518$ з 95 %CI = (0,182; 0,911). У них очікувана тривалість до настання загострення збільшена на 1.679 днів.

Кожний наступний рік дослідження зменшував тривалість до настання загострення з ефектом регресії -0,163, 95 %CI = (-0,276; -0,059), тобто щорічно очікувана тривалість до настання загострення зменшувалась на 0.850 днів.

Наявність комплаєнсу достовірно збільшувала тривалість до настання загострення з медіанним ефектом регресії $\gamma = 0,450$, 95 %CI = (0,192; 0,718), тобто

щорічно очікувана тривалість до настання загострення збільшувалась на 1.568 днів.

Ефекти «Кластерна міська» та «Надкластерна» достовірні і збільшували тривалість до настання загострення при обґрунтуванні лікування в міській кластерній та обласній надкластерній лікарнях порівняно з кластерною міжрайонною. Медіанний ефект «Кластерна міська» був 0,807 з 95 %СІ від 0,411 до 1,171, очікувана тривалість до настання загострення збільшувалась на 2.241 дня.

Медіанний ефект «Надкластерна» був 0,645 з 95 %СІ від 0,258 до 1,024, очікувана тривалість до настання загострення збільшувалась на 1.906 дня порівняно з обслуговуванням в кластерній міжрайонній лікарні.

За схеми супроводжувальної терапії №2 як найменш ефективної з медіанним ефектом -0,354 очікується зменшення тривалості до настання загострення на 0.702 дня.

4.3. Аналіз динаміки базового ризику та виживання, функція щільності розподілу проміжків до настання загострення

Зі значення параметру форми розподілу $k=0,915$, що менше за одиницю, стає очевидно, що ризик загострення зменшується з часом (ф. 2). Ця динаміка, отримана на експериментальних даних, зображена на Рис. 4.2.

Відповідно до параметру форми і експериментальних даних відмічається швидкий спад ризику в перші дні (десятки днів), із різким зниженням темпів падіння уже на другому місяці після виписування зі стаціонару. Це відповідає динаміці розмірів фракції без загострень (Рис. 4.3), що описується кривою виживання S (ф. 3). Логічно, що крива виживання спадає з меншою інтенсивністю, адже ризик відображує свою дію на спад виживаності з інерцією, тобто лаговим (відстроченим) ефектом.

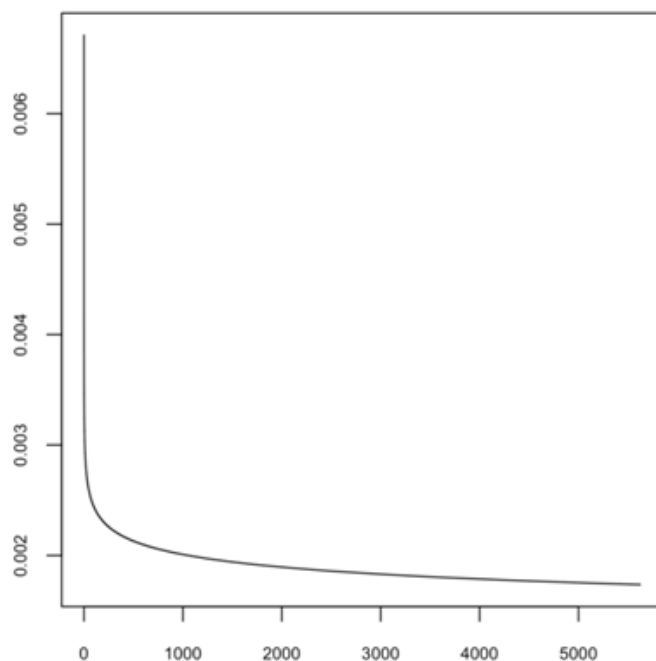


Рис. 4.2. Динаміка ризику (hazard rate) загострення після виписки зі стаціонару. По осі абсцис – кількість днів після виписки зі стаціонару; по осі ординат- наявність ризику (hazard rate).

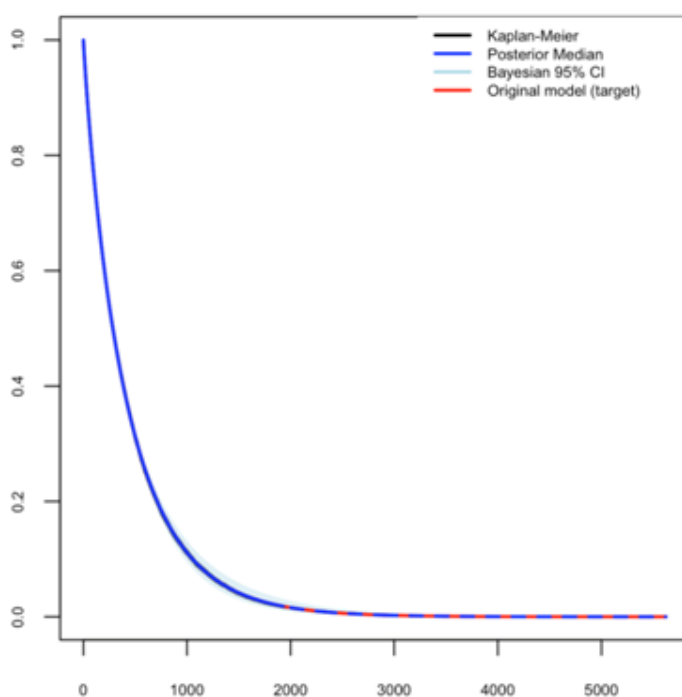


Рис 4.3. Розподіл фракції без загострення за днями після стаціонарного лікування. По осі абсцис – кількість днів після виписки зі стаціонару, по осі ординат – фракція без загострення. Застосовано різні оцінщики динаміки виживання, а саме непараметричний метод Кеплена-Майєра (чорна крива), метод

експериментальної кривої (семипараметричний підхід, червона крива), а також за параметрами моделі Вейбула (синя крива). Зображений і 95 % довірчий інтервал у вигляді полігона блідо-блакитного кольору. Полігон у вигляді вузької смужки вказує на гарну апроксимацію моделі даним.

Доказом вже прогностичної потужності моделі служить Q-Q діаграма (Рис. 4.4). Остання показує змодельовані квантилі розподілу фракції без загострення протягом часу до спостережених.

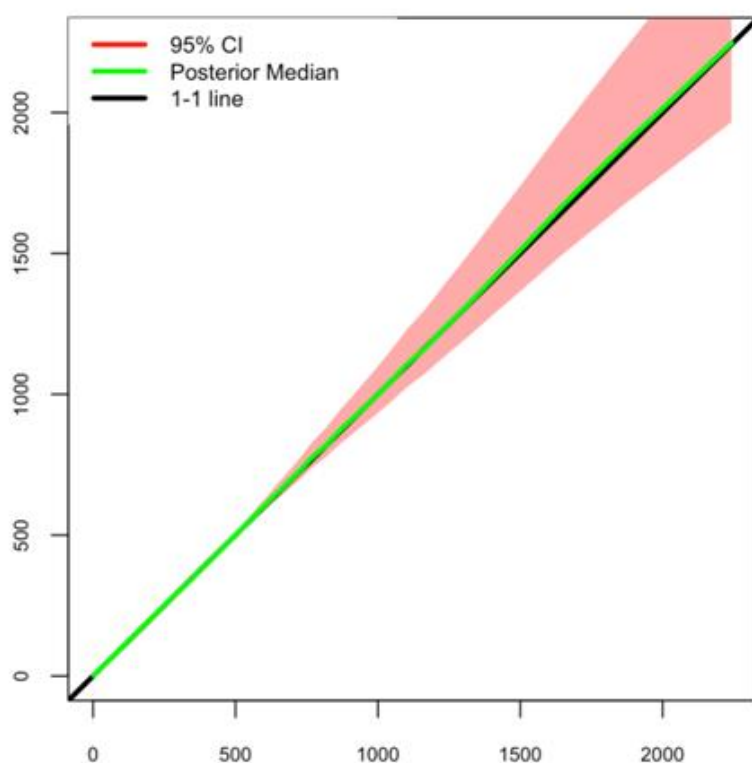


Рис. 4.4. Q-Q графік відповідності модельних і спостережених квантилів розподілу фракції без загострення. По осі абсцис- спостережені квантилі, по осі ординат- модельні квантилі. Відзначачені два докази прогностичної потужності моделі: 1) лінія апостеріорних медіан розподілів (зелена) збігається з діагоналлю (чорна лінія 1-1); 2) вузький довірчий інтервал, зображений рожевим полігоном, що свідчить про прийнятний ступінь розмивання прогнозу на далеких часових горизонтах. До двох років (~700) прогноз дуже точний.

Найзручніше прогноз здійснювати за (ф. 7), підставляючи характеристики особи в якості іксів, $\lambda = 0.00394$, $\kappa = 0,915$.

Аналіз завершимо розглядом щільностей розподілів проміжків часу до загострення (f) та ризику (h) у нашій вибірці.

Гістограма значень функції щільності розподілу проміжків до загострення наведена на Рис. 4.5. Видно, що більшість осіб характеризувалось високою резистентністю до виникнення загострення, гістограма нагадує гіперболу, тобто слідує закону Пуассона, який є природнім до таких ситуацій. Лише слідова кількість осіб мали велику чутливість до негайного виникнення загострення, вони знаходяться в правому хвості розподілу.

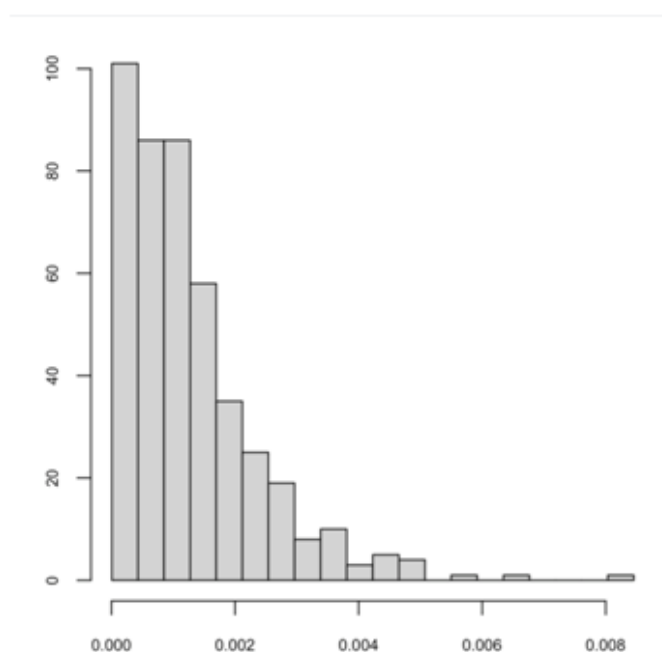


Рис. 4.5. Гістограма значень функції щільності розподілу проміжків до загострення. По осі абсцис – значення функції щільності розподілу, по вісі ординат-частота.

На Рис. 4.6 наведена гістограма значень ризику по членах вибірки. Не дивно, що розподіл ризику приймає форму скошеного вправо біноміального розподілу, що нагадує розподіл f. Точніше аналітика такого переходу обумовлена (ф. 3), а саме $h=f/S$. Тобто розподіл h є згортокою розподілів S і f, а саме

$$h = (f * S^{-1})(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(\tau) S^{-1}(t - \tau) \Delta\tau$$

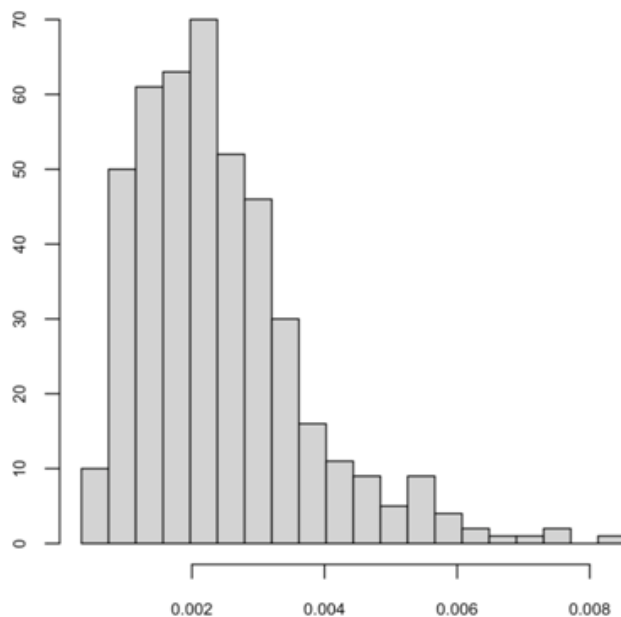


Рис. 4.6. Гістограма значень функції ризику (hazard rate). По осі абсцис-значення функції ризику (hazard rate), по осі ординат- частота.

Як наслідок ми маємо певне зміщення вправо у h порівняно з f . В цілому висновки співпадають з такими отриманими при аналізі f , а саме, лише невелика кількість осіб мали велику чутливість до негайного виникнення загострення, вони знаходяться в правому хвості розподілу. Який стосунок це має до практики контролю загострень? Прямий – обидві гістограми показують резерви покращення ситуації, яка є дійсно контрольованою, бо фракція резистентних пацієнтів явно переважає. Також з динаміки S (Рис. 4.3) впливає критичність перших місяців контролю після чергового загострення, на які слід зосередити основні лікувально-профілактичні ресурси та щільний нагляд за поведінкою пацієнта.

Проведене моделювання продемонструвало, що в більшості пацієнтів ризик негайного розвитку загострення є відносно невисоким, а найбільш вразливу групу становлять лише поодинокі хворі з високим рівнем чутливості.

Проаналізована динаміка кривих виживання підтвердила критичне значення перших місяців після загострення, упродовж яких концентрація лікувально-профілактичних заходів та щільний клінічний нагляд вносять максимальний внесок у профілактику епізодів загострення.

Встановлено, що оптимальний клінічний ефект досягається при застосуванні середніх доз інгаляційних ГКС у складі контролюючих схем. Пацієнти, які отримували такі дози, мали один з найнижчих ризиків загострення, що особливо простержувалося у надкластерній лікарні.

Натомість використання високих доз іГКС (частіше спостерігалось в кластерній міжрайонній лікарні) не забезпечувало додаткового зниження ризику загострень і не відповідало принципам ескалації-редукції доз, рекомендованим сучасними настановами GINA/GOLD.

У моделі також показано, що біологічні (вік, стать), соціальні (місце проживання, комплаєнтність) та організаційні фактори (тип закладу, доступність спірометрії, структура госпітального лікування) суттєво модифікують ризик загострення, що вимагає індивідуалізованих маршрутів ведення пацієнтів.

Таким чином, результати даного розділу формують доказову базу для перегляду локальних протоколів, оптимізації обсягів і структури фармакотерапії та запровадження ризик-орієнтованих програм спостереження за пацієнтами з БА та ХОЗЛ у закладах різного типу.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені в статті у фаховому науковому журналі України [110].

РОЗДІЛ 5

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ ТА БА У МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДАХ РІЗНОГО ТИПУ

5.1. Економічна ефективність лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА у кластерній міжрайонній лікарні

Аналіз ефективності лікування за input efficiency показав, що фронт'єр ефективності утворили лише 4 пацієнти із 154 включених в аналіз, що є доказом того, що режими призначення контролюючої терапії погано адаптовані до пацієнтів. Розподіл за центилями наведений в Таблиці 5.1. Видно, що 50 % пацієнтів характеризувалися індексом ефективності меншим за 0.328, а у чверті індекс не перевищував 0.1.

Аналіз ефективності внаслідок обсягу. Індекс є важливим, оскільки показує втрати ефективності суто внаслідок перевищення доз медикаменту чи їх недостаті. Технічна ефективність є ширшим поняттям, яке включає нераціональність вибору препарату чи схеми лікування, а також дозування. Ефективність внаслідок обсягу допомагає встановити саме неефективність дозування. Лише в 51 з 154 пацієнтів дози виявилися оптимальними, у переважній же більшості - надмірними. Оптимальні дози визначаються, як відношення індексів E за CRS (Constant Returns to Scale) до таких за VRS (Variable Returns to Scale). Оптимальність досягається за значенням співвідношення 1. Недостатність чи надмірність дозування визначаються при співставленні індексу VRS з таким за DRS (Decreasing Returns to Scale), а саме якщо $VRS < DRS$, маємо недостатність дозування, а при $VRS = DRS$ і ефективності внаслідок обсягу меншій за одиницю визначаємо надмірність дозування.

Результат показав, що усі пацієнти з ефективністю внаслідок обсягу меншою за 1, а саме $154 - 51 = 103$ пацієнта, мали надмірне дозування. Вивчення ефективності основного лікування (контролюючої терапії) АБ і ХОЗЛ проводилось на основі технічної ефективності вироблення продукту за незмінних

ресурсів, тобто output efficiency за індексом Фаррела. З'ясувалося, що 8 з 47 пацієнтів з БА утворили фронт'єр технічної ефективності за індексом Фаррела, тобто мали оптимальні призначення. Тоді як лише 6 з 107 пацієнтів з ХОЗЛ мали оптимальні призначення. Центилі розподілів індекса Фаррела пацієнтів з БА і ХОЗЛ наведені в Таблиці 5.1. На відміну від індекса Е індекс Фаррела має більші за 1 значення пропорційно до меншої ефективності. З даних розподілів можна зробити висновок про кращу ефективність призначень пацієнтам з БА.

Таблиця 5.1

Розподіл центилів індекса Фаррела пацієнтів з БА і ХОЗЛ

		Min	25%	50%	Mean	75%	Max
Input E		0.01638	0.1	0.32799	0.28031	0.33265	1
За обсягом		0.3	0.3007	0.3023	0.5331	1	1
БА Фаррел		1	1.255	2.550	2.431	2.998	5.978
ХОЗЛ Фаррел		1	3	3.010	3.675	3.699	12.543
Схема Фаррел	1	1	1	1.768	1.824	2.537	3.552
Схема Фаррел	2	1	1.799	2.004	2.182	2.799	4.797
Схема Фаррел	3	1	1.001	1.182	1.376	1.730	2.005
Схема 1 СЕ		0.2822	0.4321	0.5656	0.6490	1	1
Схема 2 СЕ		0.05	0.2	0.4962	0.4438	0.4994	1
Схема 3 СЕ		0.4976	0.4999	0.8181	0.7666	0.9995	1

Графічно функції кумулятивних розподілів значень індексу Фаррела пацієнтів з БА та ХОЗЛ наведені на Рис. 5.1.

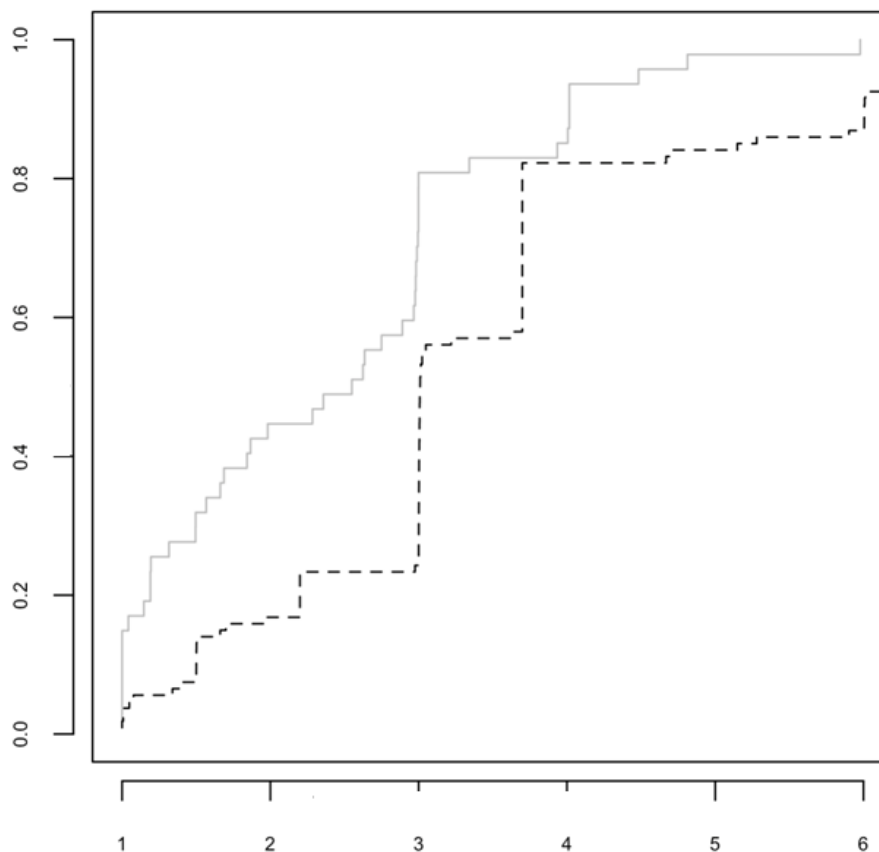


Рис. 5.1. Кумулятивні розподіли технічної ефетивності лікування, тип Output для пацієнтів на БА і ХОЗЛ. По вісі абсцисс – технічна ефективність, по вісі ординат – ймовірність. Пунктиром виділено ХОЗЛ, а суцільною лінією – БА. Досить широка площа між кривими вказує на великі розбіжності, тестування яких здійснено на основі як параметричного критерію Фішера (F), так і на основі непараметричного критерія розбіжності двох кумуляційних розподілів Колмогорова.

Результати двох тестів наведені в Таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Центилі розподілів індекса Фаррела пацієнтів за трьома схемами лікування

	Тест Колмогорова	F - тест	95% CI
АБ - ХОЗЛ, Farrel	D = 0.56552, p-value = 3.079e-10	0.5349874	0.7002284 - 1.395069
Схема 1 проти 2, Farrel	D = 0.43856, p-value = 3.31e-06	0.6968139	0.7022636 - 1.400427
Схема 1 проти 3, Farrel	D = 0.35294, p-value = 0.2333	2.189973	0.5164152 - 2.394595
Схема 2 проти 3, Farrel	D = 0.56111, p-value = 0.009373	3.142838	0.5325012 - 2.361174
Схема 1 проти 2, CE	D = 0.58954, p-value = 4.281e-11	0.6309457	0.7022636- 1.400427
Схема 1 проти 3, CE	D = 0.2549, p-value = 0.5874	1.503605	0.5164152- 2.394595
Схема 2 проти 3, CE	D = 0.66389, p-value = 0.00115	2.383097	0.5325012- 2.361174

Значення достовірності тесту Колмогорова $p = 3.079e-10$, що свідчить про наявність високодостовірних розбіжностей кривих, те ж саме доводить і параметричний тест Фішера з тестовою статистикою 0.5349874, яка знаходиться поза межами 95 % довірчого інтервалу F-розподілу, а саме 0.7002284 – 1.395069. Це говорить про те, що встановлена достовірно краща ефективність призначень базової терапії пацієнтам з БА.

Порівняльний аналіз ефективності схем лікування на основі контролюючої терапії за критеріями Фаррела

Ми враховували як контролюючу, так і супроводжувальну терапію, тобто розглядали лікування в комплексі, хоча схема визначалась саме за основною терапією. Таких поширених схем виявилось три, з відповідною кількістю пацієнтів 51, 90, і 8. Зрозуміло, що за критерієм Фаррела вивчалась технічна ефективність Output. В Таблиці 5.2 наведені центилі розподілів індекса Фаррела пацієнтів за трьома схемами лікування. Очевидною є перевага третьої схеми, проте її превалювання скомпроментовано малою кількістю спостережень, тому основні висновки все ж за першою і другою схемами. Виразно кращою є перша схема, яка має менші значення індекса Фаррела на всіх центилях розподілу, що вказує на її регулярно вищу ефективність. Результати застосування непараметричного тесту Колмогорова і параметричного F тесту наведені в Таблиці 5.2. Є суттєва відмінність в ефективності між першою і другою групами, р-рівень достовірності дуже високий ($p=3.31e-06$), оцінка критерію Фішера 0.6968139 знаходиться за межами 95 %-го довірчого інтервалу. Схема 2 також має достовірно нижчу Фарелл ефективність порівняно зі схемою №3, а саме р-рівень достовірності тесту Колмогорова відповідає 0.009373 центилу щільності розподілу критерія. Про достовірність ефективності також свідчить оцінка критерію Фішера 3.142838, яка знаходиться за межами довірчого інтервалу. Не встановлено достовірних різниць Фаррел ефективності між першою і третьою схемами.

Аналіз факторів, які суттєво модифікували критерій витрати-ефективність за схемами лікування

Ми провели визначення факторів, які суттєво модифікували критерій витрати-ефективність за схемами лікування, так як вплив факторів може бути відмінний. Такими факторами були: вік та стать пацієнта, місце проживання (село; місто), зайнятість, тривалість перебування в стаціонарі, діагноз (БА; ХОЗЛ), рік спостереження. Із усіх критеріїв ми обрали саме витрати-ефективність як багатопросторовий і отже, найбільш інформативний.

Аналіз здійснювався на основі тобіт регресії (бібліотека «AER» міжнародної аналітичної системи R). Нам вдалося проаналізувати лише першу та другу схеми, третю схему внаслідок малої кількості пацієнтів прийшлося залишити. Базисна формуляція робіт моделі представлена нижче, α є вектор коефіцієнтів моделі, представлені в колонці «Коефіцієнти» таблиць 29 і 30, ε є залишками моделі з стандартним нормальним розподілом, тобто $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$. Оцінка параметра шкалювання σ , точніше логарифм оцінки, представлений в останньому рядку як ефект «Log(scale)».

$$E = \begin{cases} 0, & \text{if } az + \varepsilon \leq 0 \\ az + \varepsilon & \text{if } 0 < az + \varepsilon < 1 \\ 1 & \text{if } az + \varepsilon \geq 1 \end{cases}$$

Результати робіт регресії наведені для першої і другої схем лікування відповідно в таблицях 5.3 і 5.4.

Таблиця 5.3

Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність першої схеми лікування за тобіт регресією

Ефект	Коефіцієнт	Похибка	z	p
Константа	-0,1062	0,2604	-0,4080	0,6833
Вік	0,0028	0,0030	0,9230	0,3560
Стать	-0,1210	0,1042	-1,1618	0,2453
Проживання в селі	-0,0572	0,0721	-0,7939	0,4272
Зайнятість	-0,0065	0,0226	-0,2855	0,7753
Тривалість стаціон.	0,0040	0,0158	0,2535	0,7999
Діагноз	0,0720	0,0927	0,7767	0,4373
Рік	0,1267	0,0292	4,3387	1,43E-05
Log(scale)	-1,4896	0,0990	-15,0445	3,75E-51

З таблиці 5.3 очевидно, що єдиним з включених факторів з достовірним впливом є рік спостереження. З позитивного значення коефіцієнта регресії виходить, що витрати-ефективність першої схеми покращилась впродовж років з 2019 до 2024.

Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність другої схеми лікування за тобіт регресією показує, що протягом років спостереження з 2019 до 2024 витрати-ефективність другої схеми знизилась, $\alpha=-0,0733$, $p=0,0094$. Схема спрацювала краще за критерієм витрати-ефективність на пацієнтах чоловічої статі, $\alpha=0,1269$, $p=0,0367$. Всі інші розглянуті фактори не здійснювали суттєвого впливу на витрати-ефективність другої схеми лікування (Таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність другої схеми лікування за тобіт регресією

Ефект	Коефіцієнт	Похибка	z	p
Константа	0,4950	0,2267	2,1831	0,0290
Вік	0,0005	0,0029	0,1830	0,8548
Стать	0,1269	0,0607	2,0893	0,0367
Проживання в селі	0,0702	0,0565	1,2432	0,2138
Зайнятість	0,0301	0,0298	1,0097	0,3127
Тривалість стаціон.	0,0001	0,0103	0,0117	0,9907
Діагноз	-0,0636	0,0639	0,9951	0,3197
Рік	-0,0733	0,0282	2,5983	0,0094
Log(scale)	-1,3672	0,0754	18,1385	1,58E-73

5.2. Економічна ефективність лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА у кластерній міській лікарні

Аналіз ефективності лікування за input efficiency показав, що фронт'єр ефективності утворили лише 4 пацієнти із 172 включених в аналіз, що є доказом того, що режими призначення контролюючої терапії погано адаптовані до пацієнтів. Розподіл за центилями наведений в Таблиці 5.5. Видно, що 50 % пацієнтів характеризувалися індексом ефективності меншим за 0.1831, а у чверті індекс не перевищував 0.1221.

Таблиця 5.5

Розподіл центилів індекса Фаррела пацієнтів з БА і ХОЗЛ

	Min	25%	50%	Mean	75%	Max
Input E	0.0021	0.1221	0.1831	0.2477	0.2869	1
За обсягом	0.05	0.3368	0.4343	0.4882	0.6451	1
БА Фаррел	1	2.540	3.296	4.136	4.392	15.387
ХОЗЛ Фаррел	1	1.942	1.996	2.693	3.935	5.466
Схема 1 Фаррел	1	1.459	1.957	2.144	2.575	4
Схема 2 Фаррел	1	1.650	2.315	2.444	2.616	7.085
Схема 1 СЕ	0.1250	0.3085	0.5026	0.4987	0.5807	1
Схема 2 СЕ	0.1105	0.1936	0.3394	0.4230	0.5306	1

Аналіз ефективності внаслідок обсягу. Індекс є важливим, оскільки показує втрати ефективності суто внаслідок перевищення доз медикаменту чи їх нестачі. Технічна ефективність є ширшим поняттям, яке включає нераціональність вибору

препарату чи схеми лікування, а також дозування. Ефективність внаслідок обсягу допомагає встановити саме неефективність дозування. Лише в 1 з 172 пацієнтів дози виявилися оптимальними. Оптимальні дози визначаються як відношення індексів E за CRS (Constant Returns to Scale) до таких за VRS (Variable Returns to Scale). Оптимальність досягається за значенням співвідношення 1. Недостатність чи надмірність дозування визначаються при співставленні індексу VRS з таким за DRS (Decreasing Returns to Scale), а саме якщо $VRS < DRS$, маємо недостатність дозування, а при $VRS = DRS$ і ефективності внаслідок обсягу меншій за одиницю визначаємо надмірність дозування. Результат показав, що з усіх пацієнтів з ефективністю внаслідок обсягу меншою за 1, а саме $172 - 1 = 171$ пацієнт, мали надмірне дозування 100, а у 71 дози були нижчі оптимальних.

Вивчення ефективності основного лікування (контролюючої терапії) АБ і ХОЗЛ проводилось на основі технічної ефективності вироблення продукту за незмінних ресурсів, тобто output efficiency за індексом Фаррела. З'ясувалося, що лише 3 з 96 пацієнтів з БА утворили фронт'єр технічної ефективності за індексом Фаррела, тобто мали оптимальні призначення. 3 з 76 пацієнтів з ХОЗЛ мали оптимальні призначення, тобто утворювали фронт'єр. Центилі розподілів індекса Фаррела пацієнтів з БА і ХОЗЛ наведені в Таблиці 5.5. На відміну від індекса E індекс Фаррела має більші за 1 значення пропорційно до меншої ефективності. З даних розподілів можна зробити висновок про кращу ефективність призначень пацієнтам з БА. Графічно функції кумулятивних розподілів значень індексу Фаррела пацієнтів з БА та ХОЗЛ наведені на Рис. 5.2.

Результати двох тестів наведені в Таблиці 5.6. Значення статистики тесту Колмогорова $D = 0.36732$ з $p = 1.267 \times 10^{-5}$ свідчить про наявність високодостовірних розбіжностей кривих, про це ж свідчить і параметричний тест Фішера з тестовою статистикою 1.852298, яка знаходиться поза межами 95 % довірчого інтервалу F-розподілу, а саме 0.7413575 - 1.356138.

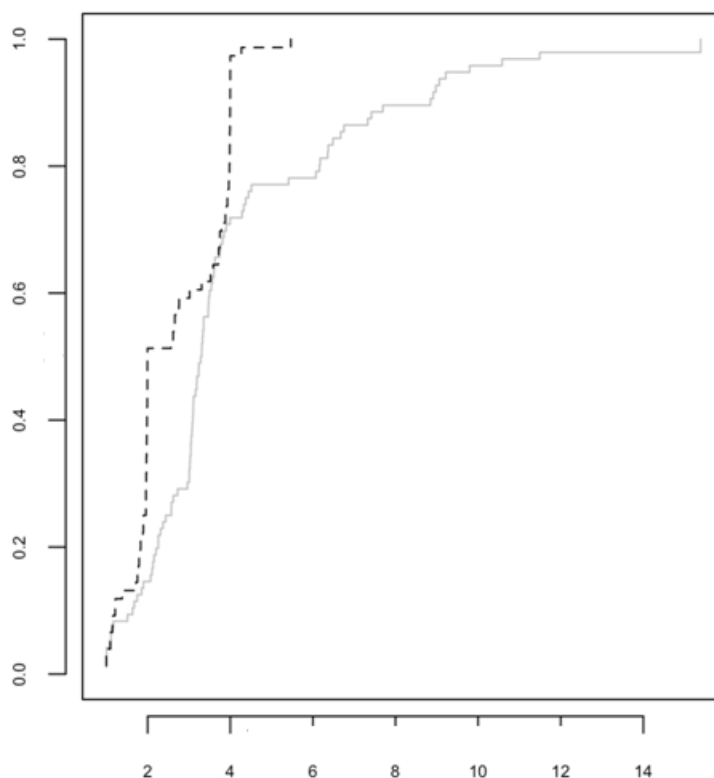


Рис. 5.2. Кумулятивні розподіли технічної ефективності лікування, тип Output для пацієнтів на БА і ХОЗЛ. По вісі абсцисс – технічна ефективність, по вісі ординат – ймовірність. Пунктиром виділено ХОЗЛ, а суцільною лінією – БА. Досить широка площа між кривими вказує на великі розбіжності, тестування яких здійснено на основі як параметричного критерію Фішера (F), так і на основі непараметричного критерія розбіжності двох кумуляційних розподілів Колмогорова.

Це говорить про те, що встановлена достовірно краща ефективність призначень базової терапії пацієнтам з БА.

Порівняльний аналіз ефективності схем лікування на основі контролюючої терапії за критеріями Фаррела

Ми враховували як базову, так і супроводжувальну терапію, тобто розглядали лікування в комплексі, хоча схема визначалась саме за основною терапією. Таких поширених схем виявилось дві, з відповідною кількістю пацієнтів 123 і 23. Зрозуміло, що за критерієм Фаррела вивчалась технічна ефективність

Output. В Таблиці 5.6 наведені центилі розподілів індекса Фаррела пацієнтів за двома схемами лікування.

Таблиця 5.6

Центилі розподілів індекса Фаррела пацієнтів за двома схемами лікування

	Тест Колмогорова	F - тест	95 % CI
АБ - ХОЗЛ, Farrel	D = 0.36732, p-value = 1.267e-05	1.852298	0.7413575 - 1.356138
Схема 1 проти 2, Farrel	D = 0.3298, p-value = 0.02222	0.7920486	0.6604525 - 1.62339
Схема 1 проти 2, CE	D = 0.38317, p-value = 0.004468	0.8688075	0.6604525-1.62339

Виразно кращою є перша схема, яка має менші значення індекса Фаррела на всіх центилях розподілу, що вказує на її регулярно вищу ефективність. Результати застосування непараметричного Колмогорова і параметричного F тестів наведені в Таблиці 5.6. Є суттєва відмінність в ефективності між першою і другою групами за тестом Колмогорова ($D=0.3298$), p-рівень достовірності високий ($p=0.02222$), оцінка критерію Фішера 0.7920486, проте знаходиться близько до нижньої межі 95 %-го довірчого інтервалу 0.6604525 - 1.62339.

Порівняльний аналіз схем лікування на основі контролюючої терапії за критеріями витрати-ефективність (CE)

Порівняльний аналіз схем лікування на основі контролюючої терапії за критеріями витрати-ефективність не можна провести для пацієнтів з БА та ХОЗЛ, оскільки застосовуються різні схеми по кожній групі нозологій. Проте це можна зробити за схемами лікування. Ми також враховували як базову, так і супроводжувальну терапію, і схема визначалась за основною терапією, тобто дві

основні схеми описані вище. Відповідно схеми враховували 123 і 23 пацієнтів. Слід нагадати, що індекс витрати-ефективність має шкалу від 0 (нульова ефективність) до 1 (100 % ефективність). Критерій витрати-ефективність враховує не лише ресурси, вироблений продукт, а ще й ціни ресурсів, тобто додає до розгляду ціновий компонент, і тому вважається переважним. Вираховується як співвідношення оптимальних витрат за даного фронт'єра до спостережених за однакового виробленого продукту.

Як і у випадку технічної ефективності Фаррела, індекс витрати-ефективність надає перевагу першій схемі лікування (Таблиця 5.7), де 9 з 123 пацієнтів мали значення індексу, що перевищує 0.999.

Таблиця 5.7

Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність першої схеми лікування за тобіт регресією

Ефект	Коефіцієнт	Похибка	z	p
Константа	0,8785	0,1386	6,3378	2,33E-10
Вік	-0,0019	0,0014	1,3405	0,1801
Стать	0,0270	0,0414	0,6516	0,5147
Проживання в селі	-0,0110	0,0837	0,1314	0,8954
Зайнятість	0,0084	0,0119	0,7045	0,4811
Тривалість стаціон.	-0,0081	0,0073	1,1217	0,2620
Діагноз	-0,0371	0,0458	0,8101	0,4179
Рік	-0,0506	0,0135	3,7465	0,0002
Log(scale)	-1,6319	0,0638	25,595	1,71E-144

За другої схеми така кількість становила 3 з 23. Вказані відмінності регулярні за всіма центилями, тобто стосуються розподілів в цілому. Про суттєво гірше значення показника «витрати-ефективність» другої схеми лікування свідчать статистичні тести. Так, достовірно нижча витрати-ефективність другої

схеми порівняно з першою схемою підтверджена тестом Колмогорова з статистикою $D = 0.38317$, $p\text{-value} = 0.004468$. Оцінка критерію Фішера 0.8688075 проте знаходиться близько до нижньої межі 95%-го довірчого інтервалу $0.6604525 - 1.62339$.

Алокативна ефективність схем лікування на основі контролюючої терапії

З'ясувалось, що усі схеми мають оптимальну алокативну ефективність, тобто найкращу комбінацію розмірів основної і супроводжувальної терапії. Більш того, не спостережено жодного «хвоста» (slack) по жодному пацієнту, тобто не було неузгоджень розмірів (диспропорцій) призначень обсягів основної і супроводжувальної терапії. Тобто у більшості випадків як основна, так і супроводжувальна терапії використані в надлишкових розмірах, як було встановлено вище, проте перевищення було пропорційно.

Аналіз факторів, які суттєво модифікували критерій витрати-ефективність за схемами лікування

Ми провели визначення факторів, які суттєво модифікували критерій витрати-ефективність за схемами лікування, так як вплив факторів може бути відмінний. Такими факторами були: вік та стать пацієнта, місце проживання (село; місто), зайнятість, тривалість перебування в стаціонарі, діагноз (БА; ХОЗЛ), рік спостереження. Із усіх критеріїв ми обрали саме витрати-ефективність як багатопросторовий і отже, найбільш інформативний.

Аналіз здійснювався на основі тобіт регресії (бібліотека «AER» міжнародної аналітичної системи R). Опис методики здійснений у Розділі 5.1. Ми проаналізувати першу та другу схеми окремо. Результати робіт регресії наведені для першої і другої схем лікування відповідно в таблицях 5.7 і 5.8.

З таблиці 5.7 очевидно, що єдиним з включених факторів з достовірним впливом є рік спостереження. З негативного значення коефіцієнта регресії виходить, що витрати-ефективність першої схеми погіршилась впродовж років з 2019 до 2024.

Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність другої схеми лікування за тобіт регресією

Ефект	Коефіцієнт	Похибка	z	p
Константа	1,0606	0,3229	3,2841	0,0010
Вік	-0,0029	0,0037	-0,7675	0,4428
Стать	-0,1149	0,1164	-0,9867	0,3238
Зайнятість	-0,0209	0,0427	-0,4895	0,6245
Тривалість стаціон.	-0,0638	0,0192	-3,3234	0,0009
Діагноз	0,0901	0,1243	0,7248	0,4686
Рік	0,0494	0,0492	1,0039	0,3154
Log(scale)	-1,5162	0,1474	-10,2831	8,40E-25

Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність другої схеми лікування за тобіт регресією показує, що єдиним достовірним фактором був «тривалість стаціонарного лікування», а саме витрати-ефективність другої схеми лікування погіршувалась при скороченні тривалості перебування в стаціонарі $\alpha = -0,0638$, $p = 0,0009$. Всі інші розглянуті фактори не здійснювали суттєвого впливу на витрати-ефективність другої схеми лікування.

5.3. Економічна ефективність лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА у надкластерній лікарні

Аналіз ефективності лікування за input efficiency показав, що фронт'єр ефективності утворили лише 5 пацієнтів із 97 включених в аналіз, що є доказом того, що режими призначення контролюючої терапії неадекватно адаптовані до пацієнтів.

Розподіл за центилями наведений в Таблиці 5.9. Видно, що 50 % пацієнтів характеризувалися індексом ефективності меншим за 0.2302, а у чверті індекс не перевищував 0.1250.

Таблиця 5.9

Розподіл центилів індекса Фаррела пацієнтів з БА і ХОЗЛ

	Min	25%	50%	Mean	75%	Max
Input E	0.0208	0.125	0.2302	0.2982	0.3452	1
За обсягом	0.1806	0.8145	1	0.8463	1	1
БА Фаррел	1	1.743	2.532	2.665	3.227	6.518
ХОЗЛ Фаррел	1	1.560	2.518	3.090	3.741	12.435
Схема 1 Фаррел	1	1.117	1.459	1.483	1.879	2
Схема 2 Фаррел	1	1.349	2	2.341	3.766	4
Схема 3 Фаррел	1	1	1	1.158	1.320	1.472
Схема 1 СЕ	0.5	0.5	0.5	0.6610	0.8678	1
Схема 2 СЕ	0.25	0.2772	0.5	0.5281	0.6596	1
Схема 3 СЕ	0.7074	0.8018	1	0.9018	1	1

Аналіз ефективності внаслідок обсягу. Індекс є важливим, тому що показує втрати ефективності суто внаслідок перевищення доз медикаменту чи їх нестачі. Технічна ефективність є ширшим поняттям, яке включає нераціональність вибору препарату чи схеми лікування, а також дозування. Ефективність внаслідок обсягу

допомагає встановити саме неефективність дозування. Лише в 3 з 97 пацієнтів дози виявилися оптимальними.

Оптимальні дози визначаються як відношення індексів Е за CRS (Constant Returns to Scale) до таких за VRS (Variable Returns to Scale). Оптимальність досягається за значенням співвідношення 1.

Недостатність чи надмірність дозування визначаються при співставленні індексу VRS з таким за DRS (Decreasing Returns to Scale), а саме якщо $VRS < DRS$, маємо недостатність дозування, а при $VRS = DRS$ і ефективності внаслідок обсягу меншій за одиницю визначаємо надмірність дозування. Результат показав, що з усіх пацієнтів з ефективністю внаслідок обсягу меншою за 1, а саме $97 - 3 = 94$ пацієнти, 67 мали надмірне дозування, тоді як у 27 дози були нижчі за оптимальні.

Вивчення ефективності основного лікування (контролюючої терапії) АБ і ХОЗЛ проводилось на основі технічної ефективності вироблення продукту за незмінних ресурсів, тобто output efficiency за індексом Фаррела. З'ясувалося, що лише 5 з 53 пацієнтів з БА утворили фронт'єр технічної ефективності за індексом Фаррела, тобто мали оптимальні призначення. У той же час 4 з 44 пацієнтів з ХОЗЛ мали оптимальні призначення, тобто утворювали фронт'єр. Центилі розподілів індекса Фаррела пацієнтів з БА і ХОЗЛ наведені в Таблиці 5.9. На відміну від індекса Е індекс Фаррела має більші за 1 значення пропорційно до меншої ефективності. З даних розподілів можна зробити висновок про кращу ефективність призначень пацієнтам з БА.

Графічно функції кумулятивних розподілів значень індексу Фаррела пацієнтів з БА та ХОЗЛ наведені на Рис. 5.3.

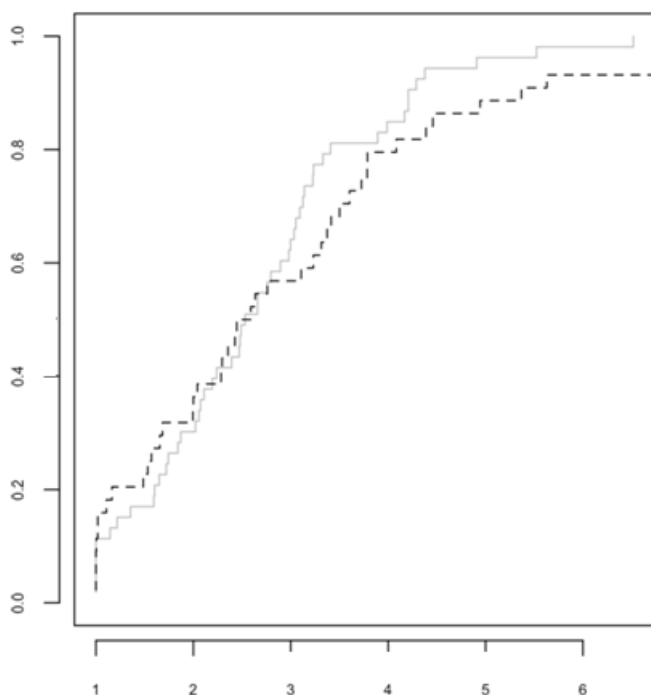


Рис. 5.3. Кумулятивні розподіли технічної ефективності лікування, тип Output для пацієнтів на БА і ХОЗЛ. По вісі абсцисс – технічна ефективність, по вісі ординат – ймовірність. Пунктиром виділено ХОЗЛ, а суцільною лінією – БА. Досить широка площа між кривими вказує на великі розбіжності, тестування яких здійснено на основі як параметричного критерію Фішера (F), так і на основі непараметричного критерія розбіжності двох кумуляційних розподілів Колмогорова.

Результати двох тестів наведені в Таблиці 5.10. Значення статистики тесту Колмогорова $D = 0.16381$, $p\text{-value} = 0.4765$ свідчить про відсутність достовірних розбіжностей кривих, про це ж свідчить і параметричний тест Фішера з тестовою статистикою 0.79708 , яка знаходиться поза межами 95% довірчого інтервалу F-розподілу, а саме $0.7413575 - 1.356138$. Це говорить про те, що встановлена достовірно краща ефективність призначень базової терапії пацієнтам з БА.

Таблиця 5.10

Центилі розподілів індекса Фаррела пацієнтів за двома схемами лікування

	Тест Колмогорова	F - тест	95% CI
АБ - ХОЗЛ, Farrel	D = 0.16381, p-value = 0.4765	0.79708	0.6714396 - 1.500687
Схема 1 проти 2, Farrel	D = 0.42004, p-value = 0.009244	0.3600035	0.6073806- 1.759054
Схема 1 проти 3, Farrel	D = 0.48077, p-value = 0.1661	3.046865	0.4599551- 3.149015
Схема 2 проти 3, Farrel	D = 0.68421, p-value = 0.03091	8.463432	0.4154131- 3.264267
Схема 1 проти 2, CE	D = 0.47368, p-value = 0.002027	0.7183119	0.6073806- 1.759054
Схема 1 проти 3, CE	D = 0.67308, p-value = 0.01492	3.452706	0.4599551- 3.149015
Схема 2 проти 3, CE	D = 0.73684, p-value = 0.01515	4.806694	0.4154131- 3.264267

Порівняльний аналіз ефективності схем лікування на основі контролюючої терапії за критеріями Фаррела

Ми враховували як контролюючу, так і супроводжувальну терапію, тобто розглядали лікування в комплексі, хоча схема визначалась саме за основною терапією. Таких поширених схем виявилось три, з відповідною кількістю пацієнтів 52, 19, і 5. Зрозуміло, що за критерієм Фаррела вивчалась технічна ефективність Output. В Таблиці 5.9 наведені центилі розподілів індекса Фаррела

пацієнтів за трьома схемами лікування. Очевидна перевага третьої схеми, проте її превалювання скомпроментовано малою кількістю спостережень, тому основні висновки все ж за першою і другою схемами. Виразно кращою є перша схема, яка має менші значення індекса Фаррела на всіх центилях розподілу, що вказує на її регулярно вищу ефективність. Результати застосування непараметричного тесту Колмогорова і параметричного F тесту наведені в Таблиці 5.10. Є суттєва відмінність в ефективності між першою і другою групами за тестом Колмогорова ($D = 0.42004$, $p\text{-value} = 0.009244$), p -рівень достовірності високий ($p < 0.01$), оцінка критерію Фішера 0.3600035 і знаходиться поза межами 95 %-го довірчого інтервалу $0.6714396 - 1.500687$. Схема 2 також має достовірно нижчу Фарелл ефективність порівняно зі схемою №3, а саме p -рівень достовірності тесту Колмогорова відповідає 0.03091 центилу щільності розподілу критерія ($D = 0.68421$, $p\text{-value} = 0.03091$). Про достовірність ефективності також свідчить оцінка критерію Фішера 8.463432 , яка знаходиться за межами довірчого інтервалу $(0.4154131 - 3.264267)$. Не встановлено достовірних різниць Фаррел ефективності між першою і третьою схемами лікування ($D = 0.48077$, $p\text{-value} = 0.1661$).

Порівняльний аналіз схем лікування на основі контролюючої терапії за критеріями витрати-ефективність (CE)

Порівняльний аналіз схем лікування на основі контролюючої терапії за критеріями витрати-ефективність не можна провести для пацієнтів з БА та ХОЗЛ, через те, що застосовуються різні схеми по кожній групі нозологій. Проте це можна зробити за схемами лікування. Ми також враховували як базову, так і супроводжувальну терапію, і схема визначалась за основною терапією. Відповідно схеми враховували 52, 19, і 5 пацієнтів. Слід нагадати, що індекс витрати-ефективність має шкалу від 0 (нульова ефективність) до 1 (100 % ефективність). Критерій витрати-ефективність враховує не лише ресурси, вироблений продукт, а ще й ціни ресурсів, тобто додає до розгляду ціновий компонент і тому вважається переважним. Вираховується як співвідношення оптимальних витрат за даного фронт'єра до спостережених за однакового виробленого продукту.

Як і у випадку технічної ефективності Фаррела, індекс витрати-ефективність надає перевагу третій схемі лікування (Таблиця 5.9), де 3 з 5 пацієнтів мали значення індексу, що перевищує 0.999. За першої схеми така кількість становила 8 з 52, за другої - 3 з 19. Вказані відмінності регулярні за всіма центилями, тобто стосуються розподілів в цілому. Про суттєво гірший показник «витрати-ефективність» другої схеми лікування свідчать статистичні тести. Так, достовірно нижчий індекс «витрати-ефективність» другої схеми порівняно з першою схемою підтверджена тестом Колмогорова зі статистикою $D = 0.47368$, $p\text{-value} = 0.002027$ і критерієм Фішера 0.7183119. Не встановлено достовірних відмінностей розподілів індексу «витрати-ефективність» першої і третьої схем лікування. Третя схема виявилась достовірно СЕ ефективнішою від першої ($D = 0.67308$, $p\text{-value} = 0.01492$) та другої ($D = 0.73684$, $p\text{-value} = 0.01515$), такі ж висновки маємо і за тестами Фішера (Табл. 5.10).

Алокативна ефективність схем лікування на основі контролюючої терапії

З'ясувалось, що усі схеми мають оптимальну алокативну ефективність, тобто найкращу комбінацію розмірів основної і супроводжувальної терапії. Більш того, не спостережено жодного «хвоста» (slack) по жодному пацієнту, тобто не було неузгоджень розмірів (диспропорцій) призначень обсягів основної і супроводжувальної терапії. Тобто у більшості випадків як основна, так і супроводжувальна терапії використані в надлишкових розмірах, як було встановлено вище, проте перевищення було пропорційно.

Аналіз факторів, які суттєво модифікували критерій витрати-ефективність за схемами лікування

Ми провели визначення факторів, які суттєво модифікували критерій витрати-ефективність за схемами лікування, оскільки вплив факторів може бути відмінний. Такими факторами були: вік та стать пацієнта, місце проживання (село, місто), зайнятість, тривалість перебування в стаціонарі, діагноз (БА, ХОЗЛ), рік спостереження, комплаєнс. Із усіх критеріїв ми обрали саме витрати-ефективність як багатоплосковий і, отже, найбільш інформативний.

Аналіз здійснювався на основі тобіт регресії (бібліотека «AER» міжнародної аналітичної системи R). Детальніше опис методики описано у Розділі 5.1. Ми проаналізувати першу та другу схеми окремо. Результати тобіт регресії наведені для першої і другої схем лікування відповідно в таблицях 5.11 і 5.12.

Таблиця 5.11

Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність першої схеми лікування за тобіт регресією

Ефект	Коефіцієнт	Похибка	z	p
Константа	0,8235	0,1869	4,4067	1,05E-05
Вік	-0,0006	0,0030	-0,1852	0,8531
Стать	-0,1818	0,0545	-3,3343	0,0009
Проживання в селі	0,0318	0,0483	0,6577	0,5108
Зайнятість	0,0046	0,0198	0,2337	0,8152
Тривалість стаціон.	-0,0077	0,0098	-0,7844	0,4328
Діагноз	0,1348	0,0593	2,2715	0,0231
Рік	-0,0604	0,0233	-2,5948	0,0095
Комплаєнс	0,0650	0,0537	1,2095	0,2265
Log(scale)	-1,8008	0,0981	-18,3642	2,54E-75

З таблиці 5.11 очевидно, що з включених факторів з достовірним впливом є стать, діагноз та рік спостереження. З негативного значення коефіцієнта регресії виходить, що показник «витрати-ефективність» першої схеми погіршився впродовж років з 2019 до 2024. Достовірно кращим коефіцієнт був у жінок. Достовірно СЕ ефективнішою перша схема була саме при лікуванні БА. Наявність комплаєнсу збільшувала ефективність, проте недостовірно.

Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність другої схеми лікування за тобіт регресією показує, що достовірний вплив здійснювали стать та зайнятість,

а саме показники «витрати-ефективність» другої схеми лікування були кращими для чоловіків $\alpha=0,4309$, $p=0,0117$, а також для зайнятого населення (Таблиця 5.12). Всі інші розглянуті фактори не здійснювали суттєвого впливу на витрати-ефективність другої схеми лікування. Знову наявність комплаєнсу збільшувала ефективність, проте недостовірно.

Таблиця 5.12

Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність другої схеми лікування за тобіт регресією

Ефект	Коефіцієнт	Похибка	z	p
Константа	1,5276	0,6606	2,3125	0,0208
Вік	0,0059	0,0042	1,4252	0,1541
Стать	0,4309	0,1708	2,5224	0,0117
Проживання в селі	-0,0877	0,1153	0,7607	0,4469
Зайнятість	-0,1024	0,0320	3,2033	0,0014
Тривалість стаціон.	-0,0547	0,0350	1,5659	0,1174
Діагноз	-0,2749	0,1725	1,5939	0,1110
Рік	-0,0857	0,0657	1,3052	0,1918
Комплаєнс	0,0753	0,2088	0,3607	0,7183
Log(scale)	-1,5739	0,1622	9,7019	2,95E-22

5.4. Економічна ефективність лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА у всіх трьох медичних закладах

Аналіз факторів, що формують економічні ефекти за об'єднаною вибіркою

Фактично ми об'єднали в одну вибірку всі три рівні надання медичної допомоги. Потребує роз'яснення міра допустимості такого об'єднання. Вона полягає в тому, наскільки ми розуміємо всі побічні ефекти і зміщення такого об'єднання. Найбільша проблема у тому, що ми фактично об'єднуємо різні

технології надання допомоги, чого робити не рекомендується. Основна причина – ми намагаємося співставити неспівставне з точки зору теорії процесу виробництва послуг. Мало того, що виробництва різні (гетерогенні), але до цього ще додається величезне зміщення внаслідок селекції пацієнтів за рівнями допомоги. З точки зору теорії бенчмаркінгу ми намагаємося об'єднати гетерогенні профілі ефективності. В такій ситуації немає обґрунтованої «стяжки». Між недолугим варіантом просто об'єднати дані і робити аналіз у межах гомогенних фронт'єрів (що й було зроблено до цього) існує суто технічний спосіб «примирення» через окреслення спільного референтного фронт'єру, – методологія, яка використовується для аналізу мерджів. Проте, будучи логічною для оригінального застосування, ця методологія не має логічного фрейму для даної ситуації. Ми просто не маємо стандарту, що послужив би основою для створення референтного фронт'єру. Жодна з трьох груп пацієнтів не може претендувати на стандарт у зв'язку з тим, що саме поняття стандарту не визначено для таких ситуацій. Також очікуємо падіння ефективності індивідуальних спостережень через більшу віддаленість від краю об'єднаної вибірки внаслідок гетерогенності оригінальних фронт'єрів.

Постає логічне питання: а навіщо взагалі аналізувати об'єднану вибірку? Адже усі висновки щодо технічної ефективності, внаслідок обсягу, алокативної та витрати-ефективності будуть зміщені. Справа у тому, що метою підрозділу є дослідження факторів, що формують ефективність, а не власно фронт'єри. Припустимо, що оцінки ефективності кожної з трьох оригінальних вибірок в об'єднаній будуть зміщені, але вони будуть зміщені систематично. Наприклад, технічна ефективність послуг представникам першої вибірки зміщена на невідому константу c_1 , другої - на c_2 і третьої - на c_3 . Чому? Тому що DEA використовує лише лінійні перетворення, тобто і зміщення лінійні. Коли ж ми оцінюємо роль факторів, що формують зазначені ефективності, оцінщику регресії потрібно вказати на ці гетерогенності через введення унікальних констант (котрі реально відтворюють c_1 , c_2 і c_3 в процесі оцінювання параметрів регресійної моделі), які

процедура регресії по-перше оцінить, а по-друге, нівелює їх змішувальний вплив на ефекти факторів.

Отже, ми здійснюємо доволі ризикований крок, зосереджуючи увагу виключно на коефіцієнтах регресії тобіт моделей.

Ми наводимо отримані значення ефективності в термінах попередніх профілів без інтерпретації (Таблиця 5.13).

Таблиця 5.13

Розподіл ефективності за центилями в об'єднаній вибірці

Ефективність	Min	25%	50%	Mean	75%	Max
Input E	0.0018	0.0831	0.1	0.158316	0.2	1
За обсягом	0.0500	0.5016	1	0.7701	1	1
БА Фаррелл	1	2.912	3.553	4.629	6.179	18.436
ХОЗЛ Фаррелл	1	2.873	4.123	4.618	5.213	44.134
Схема 1 Фаррелл	1	1.842	2	2.375	2.958	4
Схема 2 Фаррелл	1	2.416	4.025	4.990	5.970	20
Схема 3 Фаррелл	1	1.379	2.105	2.287	3.064	4.684
Схема 4 Фаррелл	1	1.038	2.019	1.725	2.186	3.030
Схема 5 Фаррелл	1	1.391	1.839	1.613	1.844	1.846
Схема 1 СЕ	0.1250	0.2539	0.4946	0.4321	0.5059	1
Схема 2 СЕ	0.0500	0.1	0.1155	0.2	0.2196	1
Схема 3 СЕ	0.1825	0.2321	0.3327	0.5113	0.7467	1
Схема 4 СЕ	0.3120	0.4260	0.5771	0.6743	0.9636	1
Схема 5 СЕ	0.5418	0.5425	0.5449	0.6473	0.6369	1

Єдине, що зауважимо, – це різке падіння ефективності. Це й зрозуміло, тому що профілі складають ті ж декілька осіб, проте тепер внаслідок гетерогенностей окремі спостереження знаходяться на значно більшій відстані від «збірного» фронт'єру, що й обумовлює різке зниження ефективності. Так, розгляд input efficiency показав, що фронт'єр ефективності утворили лише 5 пацієнтів із 473 включених в аналіз.

Аналіз факторів, які суттєво модифікували критерій технічної ефективності за схемами лікування

Технічна ефективність виражає клінічну ефективність схем лікування. В якості індекса взятий коефіцієнт аутпут ефективності за Фарреллом. Аналіз здійснювався на основі тобіт регресії (бібліотека «AER» міжнародної аналітичної системи R). Ми проаналізувати першу та другу схеми окремо.

Ми визначили фактори, які суттєво модифікували критерій витрати-ефективність за схемами лікування. До переліку розглянутих увійшли: вік та стать пацієнта, місце проживання (село, місто), зайнятість, тривалість перебування в стаціонарі, діагноз (БА, ХОЗЛ), рік спостереження, комплаєнс, тривалість стаціонарного етапу лікування, використаного зокрема для вибору медикаментозної схеми позастанціонарного лікування, вид стаціонару (кластерна міжрайонна, кластерна міська, надкластерна лікарні), схема супроводжувальної терапії. Результати тобіт регресії наведені для першої і другої схем лікування відповідно в таблицях 5.14 і 5.15.

Нагадаємо, що більші значення індекса аутпут ефективності Фаррелла пов'язані з меншою ефективністю. Тому позитивні значення регресійних коефіцієнтів свідчать, що вищі рівні фактора зменшують ефективність лікування.

З таблиці 5.14 очевидно, що з включених факторів з достовірним впливом є вік, зайнятість, тривалість стаціонарного етапу лікування, та рік спостереження. З позитивного значення коефіцієнта регресії слідує, що ефективність першої схеми погіршилась впродовж років з 2019 до 2024 з річним абсолютним приростом 0,2248. Достовірно кращою була ефективність лікування зайнятих пацієнтів. Достовірно ефективнішою перша схема була при лікуванні молодших пацієнтів.

Таблиця 5.14

Аналіз впливу факторів на Farrell-ефективність першої схеми лікування за тобіт регресією

Ефект	Коефіцієнт	Похибка	z	p
Константа	0,7501	0,4679	1,6031	0,10890
Вік	0,0103	0,0050	2,0814	0,03739
Стать	0,1075	0,1355	0,7934	0,42756
Проживання в селі	0,0478	0,1573	0,3036	0,76144
Зайнятість	-0,0654	0,0386	1,6929	0,09047
Тривалість стаціон.	0,0418	0,0234	1,7844	0,07437
Діагноз	-0,1590	0,1626	0,9778	0,32815
Рік	0,2248	0,0483	4,6564	0,00000
Комплаєнс	-0,1643	0,1205	1,3629	0,17293
Кластерна міська	-0,0575	0,1609	0,3570	0,72107
Надкластерна	-0,4178	0,1814	2,3035	0,02125
Type2_1	0,3090	0,1760	1,7555	0,07917
Type2_2	0,2707	0,2074	1,3056	0,19167
Type2_3	0,3542	0,1997	1,7741	0,07605
Type2_4	-0,2290	0,4996	0,4584	0,64663
Type2_5	0,6194	0,2138	2,8963	0,00378
Log(scale)	-0,1839	0,0465	3,9535	7,70E-05

В середньому постаршання на рік зменшувало ефективність на 0,0103. Збільшення тривалості стаціонарного етапу лікування пов'язано з гіршою

ефективністю, можливо у зв'язку із складнішим клінічним перебігом та обтяжуючими факторами.

Надання послуг, в тому числі призначення першої схеми в кластерній міській лікарні і особливо в надкластерній лікарні, підвищували ефективність лікування.

Перша схема працювала з різною ефективністю залежно від варіанта супроводжувальної. Достовірно гірший ефект спостережений для варіантів супроводжувальної терапії 1, 3, та 5.

Аналіз впливу факторів на Фаррелл-ефективність другої схеми лікування за тобіт регресією показує, що достовірний вплив здійснювали тривалість стаціонарного лікування, протягом якого власне і вишукувалась оптимальна схема постстаціонарного медикаментозного лікування (Табл. 5.15).

А саме, велика тривалість пов'язана з гіршою ефективністю, можливо у зв'язку із складнішим клінічним перебігом та обтяжуючими факторами, які її (тривалість) обґрунтували.

Фаррелл-ефективність другої, як і першої схеми достовірно погіршувалась впродовж років з 2019 до 2024 з річним абсолютним приростом 0,4316. Наявність комплаєнсу на межі достовірності збільшувала ефективність ($p=0.09$). Як і для першої схеми, призначення другої в МКЛ і особливо в надкластерній лікарні підвищували ефективність лікування.

Друга схема працювала однаково ефективно незалежно від варіанта супроводжувальної. Достовірно гірший ефект спостережений для варіанта супроводжувальної терапії 5.

Всі інші розглянуті фактори не здійснювали суттєвого впливу на витрати-ефективність другої схеми лікування.

Перша і друга схеми лікування були найпоширеніші 86.3% (першою користувалось 231, другою 231, 3 - 14, 4 - 16, 5 - 15, 6 - 6, 7 - 4, 8 - 5, 9 - 1, 10 - 4 пацієнта). Тому ми проаналізували кожну з них окремо.

Доречно розглянути і всі 10 схем основної терапії в цілому (Таблиця 5.16). Достовірний вплив здійснював вік. Достовірно ефективнішою основне лікування

було при лікуванні міських пацієнтів. Велика тривалість стаціонарного лікування також пов'язана з гіршою Фаррелл ефективністю.

Таблиця 5.15

Аналіз впливу факторів на Farrell-ефективність другої схеми лікування за тобіт регресією

Ефект	Коефіцієнт	Похибка	z	p
Константа	3,9143	2,5349	1,5442	0,12255
Вік	-0,0312	0,0243	1,2823	0,19973
Стать	0,0529	0,6024	0,0878	0,93003
Проживання в селі	-0,6128	0,5836	1,0501	0,29368
Зайнятість	-0,0255	0,2406	0,1060	0,91559
Тривалість стаціон.	0,2467	0,1128	2,1875	0,02870
Діагноз	0,2132	0,8504	0,2507	0,80206
Рік	0,4316	0,2532	1,7048	0,08822
Комплаєнс	-1,0956	0,6512	1,6826	0,09246
Кластерна міська	-1,6185	1,0048	1,6108	0,10723
Надкластерна	-2,7913	1,0264	2,7194	0,00654
Type2_1	1,1381	1,0217	1,1139	0,26532
Type2_2	0,2306	1,0792	0,2137	0,83080
Type2_3	0,2823	1,0257	0,2752	0,78316
Type2_5	1,7295	0,7375	2,3452	0,01902
Type2_6	2,6844	3,5545	0,7552	0,45013
Log(scale)	1,1972	0,0552	21,6815	3,06E-104

Таблиця 5.16

**Аналіз впливу факторів на Farrell-ефективність лікування за тобіт
регресією**

Ефект	Коефіцієнт	Похибка	z	p
Константа	1,1949	0,9519	1,2553	0,20936
Вік	-0,0030	0,0095	0,3141	0,75346
Стать	0,0548	0,2526	0,2167	0,82842
Проживання в селі	-0,4418	0,2661	1,6600	0,09692
Зайнятість	-0,0108	0,0804	0,1347	0,89286
Тривалість стаціон.	0,1013	0,0432	2,3445	0,01905
Діагноз	0,0501	0,3225	0,1553	0,87655
Рік	0,2978	0,0957	3,1124	0,00186
Комплаєнс	-0,5075	0,2376	2,1362	0,03266
Кластерна міська	-0,5849	0,3330	1,7561	0,07907
Надкластерна	-0,6262	0,3617	1,7314	0,08338
Основна_2	2,1190	0,2776	7,6342	0,00000
Основна_3	0,0501	0,6926	0,0723	0,94235
Основна_4	-0,4237	0,6232	0,6799	0,49654
Основна_5	-0,8050	0,6332	1,2712	0,20366
Type2_1	0,6500	0,3676	1,7681	0,07705
Type2_2	0,5092	0,4204	1,2111	0,22586
Type2_3	0,1922	0,3915	0,4909	0,62347
Type2_4	0,0900	1,3193	0,0682	0,94560
Type2_5	1,3736	0,3516	3,9072	0,00009
Type2_6	0,8374	2,2937	0,3651	0,71503
Log(scale)	0,8042	0,0338	23,8028	0,00000

Технічна ефективність достовірно погіршувалась впродовж років з 2019 до 2024 з річним абсолютним приростом 0,2978. Наявність комплаєнсу достовірно підвищувала ефективність ($p=0.03$). Призначення в кластерній міській та надкластерній лікарнях на межі достовірності підвищувало ефективність лікування ($p=0.08$). Достовірно гірший ефект спостерігався для варіанта супроводжувальної терапії 5 ($p=0,00009$), що знижувало ефективність на 1,3736 проти інших схем.

Аналіз факторів, які суттєво модифікували критерій витрати-ефективність за схемами лікування

Технічна ефективність свідчить про клінічну ефективність схем лікування, проте вирішальною для задоволення попиту і ринку медичних послуг є критерій витрати-ефективність (СЕ).

Ми провели визначення факторів, які суттєво модифікували критерій витрати-ефективність за схемами лікування, тому що вплив факторів може бути відмінний.

Такими факторами були: вік та стать пацієнта, місце проживання (село, місто), зайнятість, тривалість перебування в стаціонарі, діагноз (БА, ХОЗЛ), рік спостереження, комплаєнс, тривалість стаціонарного етапу лікування, використаного зокрема для вибору медикаментозної схеми позастанціонарного лікування, вид стаціонару (кластерна міжрайонна лікарня, кластерна міська, надкластерна), схема супроводжувальної терапії.

Із усіх критеріїв ми обрали саме витрати-ефективність як багатопросторовий і, отже, найбільш інформативний.

Аналіз здійснювався на основі тобіт регресії (бібліотека «AER» міжнародної аналітичної системи R). Ми проаналізувати першу та другу схеми окремо. Результати тобіт регресії наведені для першої і другої схем лікування відповідно в таблицях 5.17 і 5.18.

З таблиці 5.17 очевидно, що з включених факторів з достовірним впливом є вік, зайнятість, та рік спостереження.

Таблиця 5.17

**Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність першої схеми
лікування за тобіт регресією**

Ефект	Коефіцієнт	Похибка	z	p
Константа	0,8989	0,0930	9,6698	4,05E-22
Вік	-0,0026	0,0010	2,5998	0,00933
Стать	-0,0108	0,0269	0,3996	0,68947
Проживання в селі	-0,0115	0,0313	0,3679	0,71295
Зайнятість	0,0164	0,0077	2,1293	0,03323
Тривалість стаціон.	-0,0073	0,0047	1,5676	0,11697
Діагноз	-0,0179	0,0323	0,5550	0,57889
Рік	-0,0464	0,0096	4,8361	1,32E-06
Комплаєнс	0,0233	0,0239	0,9719	0,33109
МКЛ	0,0402	0,0320	1,2588	0,20810
Надкластерна	0,1945	0,0360	5,3972	6,77E-08
Type2_1	-0,0492	0,0350	1,4074	0,15931
Type2_2	0,0042	0,0412	0,1011	0,91947
Type2_3	0,0232	0,0397	0,5849	0,55862
Type2_4	0,0748	0,0993	0,7539	0,45092
Type2_5	-0,0769	0,0425	1,8096	0,07035
Log(scale)	-1,7999	0,0465	38,6884	0

З негативного значення коефіцієнта регресії виходить, що витрати-ефективність першої схеми погіршилась впродовж років з 2019 до 2024 з річним абсолютним приростом -0,0464.

Достовірно кращим коефіцієнт був у зайнятих пацієнтів. Достовірно СЕ ефективнішою перша схема була при лікуванні молодших пацієнтів. В середньому постаршання на рік зменшувало ефективність на 0,0026.

Нагадуємо, що СЕ ефективність знаходиться в межах від 0 (зовсім не ефективно) до 1 (перфектна максимально можлива за даного процесу, тобто організації надання медичних послуг, ефективність).

Надання послуг в тому числі призначення першої схеми в Міській клінічній лікарні і особливо в надкластерній лікарні підвищували СЕ ефективність лікування. Перша схема працювала однаково ефективно незалежно від варіанта супроводжувальної. Достовірно гірший ефект спостережений лише для варіанта супроводжувальної терапії 5.

Таким чином, перша схема достовірно краще працює в термінах СЕ при лікуванні молодших пацієнтів, зайнятих, при більш виваженому призначенні (в кластерних та надкластерних лікарнях).

Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність другої схеми лікування за тобїт регресією показує, що достовірний вплив здійснювали тривалість стаціонарного лікування, протягом якого власне і вишукувалась оптимальна схема постстаціонарного медикаментозного лікування (Табл. 5.18). А саме, велика тривалість пов'язана з гіршою СЕ ефективністю, можливо у зв'язку із складнішим клінічним перебігом та обтяжуючими факторами, які її (тривалість) обґрунтували. Витрати-ефективність другої, як і першої схеми достовірно погіршилась впродовж років з 2019 до 2024 з річним абсолютним приростом -0,0237. Як і для першої схеми, призначення другої в кластерній міській і особливо в надкластерній лікарні підвищували СЕ ефективність лікування. Друга схема працювала однаково ефективно незалежно від варіанта супроводжувальної. Достовірно кращий ефект був лише за терапії 2, гірший ефект на межі достовірності спостережений для варіанта супроводжувальної терапії 5.

Таблиця 5.18

**Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність другої схеми
лікування за тобіт регресією**

Ефект	Коефіцієнт	Похибка	z	p
Константа	0,2373	0,1199	1,9799	0,04771
Вік	0,0013	0,0011	1,1430	0,25303
Стать	-0,0011	0,0285	0,0374	0,97019
Проживання в селі	0,0420	0,0276	1,5218	0,12806
Зайнятість	-0,0167	0,0114	1,4673	0,14230
Тривалість стаціон.	-0,0166	0,0053	3,1139	0,00185
Діагноз	0,0665	0,0402	1,6542	0,09808
Рік	-0,0237	0,0120	1,9795	0,04776
Комплаєнс	0,0316	0,0308	1,0276	0,30412
Кластерна міська	0,0365	0,0475	0,7689	0,44196
Надкластерна	0,0803	0,0485	1,6545	0,09802
Type2_1	-0,0151	0,0483	0,3126	0,75458
Type2_2	0,1355	0,0510	2,6547	0,00794
Type2_3	0,0176	0,0485	0,3627	0,71682
Type2_5	-0,0576	0,0349	1,6508	0,09877
Type2_6	-0,1412	0,1681	0,8399	0,40096
Log(scale)	-1,8544	0,0552	33,5848	2,79E-247

Знову наявність комплаєнсу збільшувала ефективність, проте недостовірно. Всі інші розглянуті фактори не здійснювали суттєвого впливу на витрати-ефективність другої схеми лікування.

Отже, друга схема достовірно краще працює в термінах СЕ при більш виваженішому призначенні, а саме, в кластерних та надкластерних лікарнях, при варіанті супроводжувальної терапії 2.

Доречно розглянути і всі 10 схем основної терапії в цілому (Таблиця 5.19).

Таблиця 5.19

Аналіз впливу факторів на витрати-ефективність лікування за тобїт регресією

Ефект	Коефіцієнт	Похибка	z	p
1	2	3	4	5
Константа	0,7371	0,0763	9,6576	4,57E-22
Вік	-0,0019	0,0008	2,5024	0,01234
Стать	-0,0027	0,0203	0,1333	0,89392
Проживання в селі	0,0224	0,0213	1,0485	0,29442
Зайнятість	0,0079	0,0064	1,2290	0,21907
Тривалість стаціон.	-0,0102	0,0035	2,9536	0,00314
Діагноз	0,0185	0,0259	0,7144	0,47499
Рік	-0,0367	0,0077	4,7785	1,76E-06
Комплаєнс	-0,0001	0,0190	0,0076	0,9939
Кластерна міська	-0,0242	0,0267	0,9056	0,3651
Надкластерна	0,115	0,0290	3,9666	7,29E-05
Основна_2	-0,2478	0,0223	11,1337	8,60E-29
Основна_3	0,0469	0,0555	0,8452	0,3980
Основна_4	0,2092	0,0500	4,1871	2,82E-05
Основна_5	0,2600	0,0508	5,1196	3,06E-07

Продовження таблиці 5.19

1	2	3	4	5
Type2_1	-0,0270	0,0295	0,9156	0,35988
Type2_2	0,0442	0,0337	1,3107	0,18998
Type2_3	0,0375	0,0314	1,1958	0,23178
Type2_4	0,0638	0,1058	0,6031	0,54646
Type2_5	-0,0755	0,0282	2,6794	0,00738
Type2_6	-0,0282	0,1839	0,1532	0,87822
Log(scale)	-1,7192	0,0338	50,8843	0

Достовірний вплив здійснював вік. Достовірно СЕ ефективнішою основне лікування було при лікуванні молодших пацієнтів. В середньому постаршання на рік зменшувало ефективність на 0,0019. При лікуванні чоловіків ефективність є теж достовірно меншою від такої для жінок. Велика тривалість стаціонарного лікування також пов'язана з гіршою СЕ ефективністю. Витрати-ефективність достовірно погіршувалась впродовж років з 2019 до 2024 з річним абсолютним приростом -0,0367. Призначення в надкластерній лікарні достовірно підвищувало СЕ ефективність лікування ($p < 0.0000001$). Достовірно кращими за першу схему виявились мало поширені схеми 4 і 5. Основне лікування працювало однаково ефективно незалежно від варіанта супроводжувальної терапії. Достовірно гірший ефект спостерігався лише для варіанта супроводжувальної терапії 5 ($p = 0,00738$), що знижувало СЕ на 0,0755 проти інших схем.

Клініко-економічний аналіз показав, що витрати-ефективність лікування пацієнтів з БА та ХОЗЛ є неоднорідною між закладами: найвищі показники відзначено в надкластерній лікарні, тоді як у кластерній міжрайонній лікарні ефективність за співвідношенням «витрати/результат» є достовірно нижчою.

Встановлено, що з 2019 до 2024 року спостерігалось достовірне погіршення показників витрати-ефективності з річним абсолютним приростом $-0,0367$, що

відображає як вплив інфляційних процесів, так і нерациональне використання ресурсів.

З'ясовано, що старший вік, чоловіча стать та збільшення тривалості стаціонарного лікування асоціюються зі зниженням економічної ефективності, що вказує на необхідність раннього виявлення і агресивнішого контролю захворювання у цих групах.

Показано, що лікування в надкластерній лікарні достовірно підвищує витрати-ефективність, що пов'язано з кращою організацією допомоги, більшою частотою проведення спірометрії, використанням пакетів контролюючої терапії та адекватнішим дозуванням системних ГКС і метилксантинів.

За результатами аналізу схем лікування виявлено, що окремі, менш поширені схеми (4 та 5) мають кращі показники витрати-ефективність порівняно з найбільш розповсюдженою схемою 1, тоді як варіант супроводжувальної терапії 5 суттєво знижує економічну ефективність і має бути обмежений.

Отримані дані створюють підґрунтя для перегляду тарифів, розробки економічно обґрунтованих маршрутів пацієнта та формування регіональної програми ведення хворих з БА та ХОЗЛ з урахуванням як клінічних, так і економічних критеріїв.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені в 4 статтях у фахових наукових журналах України [106, 107, 108, 109] (1 з яких відноситься до міжнародної наукометричної бази Scopus).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

При проведенні дескриптивного аналізу отриманого матеріалу було виявлено суттєві відмінності між соціальними ознаками пацієнтів та їх лікуванням на стаціонарному та післястаціонарному етапах.

Переважає пацієнтів саме чоловічої статі у закладах вірогідно пов'язано зі значно вищою захворюваністю на ХОЗЛ чоловіків, ніж жінок, а найвища різниця у статевій структурі для пацієнтів кластерної міжрайонної лікарні додатково може бути пов'язана зі значним переважанням пацієнтів на ХОЗЛ у закладі. Аналіз 194 публікацій встановив, що поширеність ХОЗЛ у світі складає близько 9,23 % у чоловіків та 6,16 % у жінок. Неоднорідна поширеність даної хвороби серед чоловіків та жінок виявлена в різних регіонах світу. Так, в Північній Америці поширеність серед чоловіків склала 8,07 %, серед жінок 7,30 %, а серед тільки жителів міст – 13,03 % проти 8,34 % відповідно [144]. В Іспанії поширеність ХОЗЛ становить 11,8 %, серед чоловіків 14,6 % і 9,4 % серед жінок. Звертає на себе увагу показник недиагностованості ХОЗЛ на рівні 74,7 % [177].

Аналіз даних трьох опитувань у Швеції за 1996, 2006 і 2016 роки виявив, що серед дорослого населення поширеність астми зросла з 8,4 % до 10,9 %. В найбільшій мірі зростання спостерігалось серед жінок та осіб середнього віку. Водночас виявлено зниження поширеності куріння з 27,4 % у 1996 році до 12,3 % у 2016 [27]. Опитування 2405 жителів Саудівської Аравії засвідчило однакову поширеність астми серед чоловіків та жінок ($p=0,107$). Окрім того виявлено, що на поширеність астми не впливав регіон проживання ($p=0,07$), рівень освіти ($p=0,11$) та паління тютюну ($p=0,06$) [20].

Висока частка пацієнтів похилого та старечого віку у кластерній міжрайонній лікарні можна пояснити відносно «старим» населенням районного центру через «відтік» молоді у великі міста (у т.ч. і до м. Вінниці) у пошуках кращого життя, в той час як люди похилого і старечого віку продовжують проживати на даній території.

Високу частку пацієнтів міста кластерної міської лікарні можна пояснити тим, що лікувальний заклад створений для надання допомоги жителям м. Вінниці та сіл Вінницького району. Вищу частку пацієнтів з сільської місцевості надкластерної та кластерної міжрайонної лікарень можна обґрунтувати тим, що надкластерна лікарня є обласним лікувальним закладом, який обслуговує жителів всієї області, а кластерна міжрайонна лікарня обслуговує регіон, у структурі якого переважає сільське населення.

Вищу прихильність пацієнтів до лікування у закладах м. Вінниця можна пояснити великим науковим та клінічним розвитком лікарень та їх спеціалістів, що збільшує авторитет лікарів у пацієнтів і сприяє дотриманню ними рекомендацій, а також високим розвитком сімейної медицини у місті і більшу частку «молодого» населення. Низьку прихильність пацієнтів до лікування у кластерній міжрайонній лікарні можна пов'язати з рядом організаційних труднощів для дотримання рекомендацій, а також високою часткою пацієнтів похилого та старечого віку, що менш прихильні до лікування, ніж пацієнти молодого віку.

Виражену перевагу пацієнтів з ХОЗЛ у порівнянні з пацієнтами на БА у кластерній міжрайонній лікарні можна пояснити тим, що переважна кількість пацієнтів з БА направляється на обстеження та встановлення діагнозу саме до пульмонологів надкластерного закладу, поки пацієнти з ХОЗЛ вперше діагностуються та переважно лікуються у медичному закладі районного центру.

Відсутність проведення спірометрії у пацієнтів у закладах була спричинена наявністю пандемії COVID-19 у той період часу, і провести спірометричне дослідження було неможливо у зв'язку з наявністю у пацієнтів інфекційного захворювання та необхідністю дотримання протиінфекційного режиму у відділеннях, а у кластерній міжрайонній лікарні – зумовлено ще й появою спірометра та відповідного програмного забезпечення у закладі лише у 2021 році.

У 2024 році GOLD оновила свої рекомендації щодо діагностики ХОЗЛ, акцентуючи на важливості використання спірометрії як золотого стандарту для підтвердження діагнозу і оцінки ступеня обструкції дихальних шляхів [134].

Рекомендації наголошують на необхідності використання післябронходилатаційної спірометрії для диференціації ХОЗЛ від бронхіальної астми.

Ускладнення мають велике значення для пацієнта, оскільки обумовлюють стан, з приводу погіршення якого пацієнт звертається за медичною допомогою, а такою визначають важкість захворювання загалом. Якщо клас Легеневої недостатності можна зменшити лікуванням, то Емфізема і Хронічне легеневе серце – незворотні патологічні стани, які погіршують стан здоров'я пацієнтів на ХОЗЛ та БА. Низька частка ускладнень у пацієнтів кластерної міжрайонної лікарні може бути пов'язана з гіподіагностикою даних станів у стаціонарі.

Узагальнимо лікування на стаціонарному етапі у медичних закладах. Тривалість стаціонарного лікування у пацієнтів між закладами не становила суттєвої різниці. На стаціонарному етапі були проаналізовані контролюючі та патогенетичні схеми лікування.

Найкращі показники застосування контролюючих схем лікування іГКС, БАГпр та МХЛт для ХОЗЛ та БА мали пацієнти кластерної міської лікарні, що свідчить про кращий комплаєнс пацієнтів та кращу роботу сімейних лікарів у м. Вінниці у порівнянні із сімейними лікарями області, пацієнти яких обслуговуються у надкластерній та кластерній міжрайонній лікарнях. Висока частка пацієнтів усіх закладів (найвища – кластерна міська лікарня) отримувала БАГк для зняття симптомів, але дана група не рекомендована згідно з настановами GOLD 2025 та GINA 2025 через серйозні побічні ефекти.

Згідно з новими рекомендаціями GINA 2025 комбінація Будесонід+Формотерол рекомендована для купування симптомів Бронхіальної астми та тривалого її лікування (SMART-стратегія). Найчастіше дану схему препаратів у стаціонарі отримували пацієнти кластерної міської лікарні, що відповідає нинішнім рекомендаціям, незначне переважання даної схеми було у пацієнтів надкластерної лікарні, оскільки велика частка пацієнтів уже отримували інші схеми лікування, призначені їх сімейними лікарями. У пацієнтів кластерної міжрайонної лікарні переважала схема лікування Флютиказон+Сальметерол, до

того ж дані пацієнти відзначилися нижчим прийомом контролюючих препаратів у стаціонарі у порівнянні з іншими закладами, що характеризує відданість лікарів даного регіону «традиційним призначенням» і погану адаптацію до нових змін у лікуванні.

Важливе значення у лікуванні пацієнтів на стаціонарному етапі має патогенетична терапія, оскільки вона додатково посилює ефекти контролюючого лікування та сприяє швидшій виписці пацієнтів зі стаціонару, а також лікувальні заклади добре забезпечені саме цим видом лікування. У нашому дослідженні було проаналізовано структуру призначень Антибіотиків, Системних глюкокортикостероїдів та Метилксантинів як основних та найбільш розповсюджених груп препаратів патогенетичної терапії.

Згідно з настановами GOLD для лікування пацієнтів з інфекційним загостренням рекомендується призначення Антибіотиків. Очевидно, що призначення даних лікарських засобів має враховувати чутливість бактерій до них, але емпірично рекомендуються Амінопеніциліни та Макроліди і Доксициклін. Антибіотики другого вибору- «респіраторні» Фторхінолони та Цефалоспорины. Пацієнти у всіх закладах отримували переважно антибіотики групи «резерву»: Цефалоспорины та Фторхінолони, що можна пояснити високою закупівлею медичними закладами даних груп препаратів. Дана ситуація може сприяти формуванню стійкості мікроорганізмів до цих груп Антибіотиків у майбутньому і не відповідає рекомендаціям GOLD. Найвища частота прийому Макролідів, які рекомендовані до застосування настановами, була у пацієнтів надкластерної лікарні.

Згідно з рекомендацій GOLD та GINA рекомендується застосування системних ГКС для лікування пацієнтів у стаціонарі. У разі загострення ХОЗЛ особливу увагу приділяють швидкому застосуванню бронходилататорів і кортикостероїдів. Європейське респіраторне товариство та Американське торакальне товариство у своїх керівництвах підкреслюють, що системні кортикостероїди скорочують тривалість загострення на 3-4 дні та знижують ризик рецидиву на 30% [192]. Нові іспанські настанови (2021) підкреслюють важливість

персоналізованого підходу до терапії ХОЗЛ з урахуванням фенотипу пацієнта, що дозволяє досягти кращих результатів і зменшити витрати на лікування [132].

Призначається Преднізолон у дозі 40 мг (можуть застосовуватися 30-50 мг Метидпреднізолон або Дексаметазон 4-8 мг) протягом 5-7 днів. Тривале застосування та вищі дози не рекомендуються у зв'язку з нижчою ефективністю та можливістю виникнення серйозних побічних ефектів (підвищення артеріального тиску, глюкози крові та ін.). Відповідно найоптимальнішу терапію отримували пацієнти кластерної міської лікарні, оскільки дозування препаратів у більшості випадків відповідали рекомендаціям, в той час як переважна кількість пацієнтів надкластерної та кластерної міжрайонної лікарень отримували вищі дозування ГКС, ніж рекомендовані настановами.

Метилксантини не рекомендуються для лікування загострень ХОЗЛ та БА згідно з настановами GOLD та GINA у зв'язку з вузьким терапевтичним вікном даної групи та частими побічними ефектами (особливо з боку серцево-судинної системи). Найоптимальнішу терапію отримували знову ж таки пацієнти кластерної міської лікарні, оскільки переважна більшість пацієнтів отримувала нижчу дозу Теофіліну порівняно з пацієнтами надкластерної та кластерної міжрайонної лікарень.

Призначення якісного та науково-обґрунтованого лікування має вирішальне значення для пацієнтів, оскільки буде покращувати якість їх життя та знижувати ризик загострення та прогресування захворювання. Систематичний огляд ефективності лікування астми виявив, що комбіновані терапії з інгаляційними кортикостероїдами та бронходилататорами є найдоцільнішими з економічної точки зору, скорочуючи витрати на 15-20 %. Цей підхід дозволяє забезпечити адекватний контроль симптомів у 70 % випадків при мінімальних додаткових витратах [103, 167].

Міжнародні дослідження демонструють суттєві відмінності у медико-соціальних та економічних наслідках лікування хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми залежно від рівня медичної допомоги (первинна, вторинна, третинна ланки). Наприклад, у Нідерландах було проведено

комплексне порівняння стану здоров'я пацієнтів з ХОЗЛ у трьох рівнях медичного обслуговування. За результатами дослідження de Klein та співавт., пацієнти на первинному рівні мали значно кращий загальний стан здоров'я за індексом Clinical COPD Questionnaire (CCQ) – у середньому 1,3 бала, порівняно з 2,2 у вторинній ланці та 3,1 у третинній ($p < 0,001$). Це свідчить про прогресування хвороби та значне зростання витрат при пізньому зверненні та госпіталізації пацієнтів [60].

Smid та співавт. також підтвердили значне зростання тягаря ХОЗЛ залежно від рівня надання допомоги. У їхньому дослідженні середній рівень фізичної активності (за 6-хвилинним тестом ходьби) знижувався з 440 м у пацієнтів первинної ланки до 325 м у третинній ($p < 0,001$), а середня кількість днів госпіталізації зростала від 0,4 до 3,8 днів на рік відповідно. Крім того, частота загострень зростала з 0,7 до 2,1 випадків на рік [176].

У Швеції було виявлено, що майже 45 % пацієнтів з ХОЗЛ у первинній ланці не отримували регулярного фармакологічного лікування відповідно до настанов GOLD, а 58 % не мали жодного планового візиту до лікаря протягом року. У вторинній ланці цей показник був дещо кращим, але все ж 37 % пацієнтів залишались без регулярного нагляду [171].

Позитивний приклад демонструє реалізація інтегрованої програми допомоги хворим на ХОЗЛ у Нідерландах, яка дозволила зменшити середню кількість госпіталізаційних днів з 7,8 до 5,3 на одного пацієнта ($p = 0,03$), а також скоротити прямі медичні витрати на 17 % упродовж року після впровадження міжрівневої координації надання допомоги [193].

У контексті бронхіальної астми дослідження в Південній Кореї виявило суттєві відмінності у веденні пацієнтів залежно від типу закладу. Пацієнти, що зверталися до вторинної та третинної ланки, значно частіше отримували інгаляційні кортикостероїди (66,7 % проти 38,2 % у первинній ланці) та мали вищий рівень дотримання призначеного лікування ($p < 0,01$). Водночас, середня кількість візитів у спеціалізовані клініки була втричі вищою – 7,2 проти 2,3 на рік [49].

У Таїланді виявлено, що серед пацієнтів із важкою формою БА, застрахованих за державною схемою, річні витрати на медичне обслуговування становили в середньому 6 350 бат, тоді як у приватному секторі – 13 280 бат. Крім того, пацієнти з високою важкістю БА мали втричі більшу ймовірність госпіталізації (OR = 3,4; 95 % CI: 2,2–5,1) [149]. У країнах Південно-Східної Азії пацієнти з неконтрольованою тяжкою астмою демонстрували значно більшу потребу в стаціонарному лікуванні, тоді як пацієнти з легшою формою захворювання частіше обслуговувалися в амбулаторних умовах, що підтверджує тенденцію до концентрації ресурсів у спеціалізованих закладах [182].

Ретроспективне дослідження в Японії показало, що щорічне споживання медичних ресурсів серед хворих на БА перевищувало 110 тис. єн на пацієнта. Пацієнти з поганим контролем симптомів відвідували лікаря в середньому 6,8 разів на рік, а частота госпіталізацій становила 0,32 випадки на особу щороку [95]. Додатково, за даними Nagase та співавт. (2020), лише 27,4 % пацієнтів з важкою неконтрольованою астмою в Японії отримували біологічну терапію, попри високий рівень загострень (у середньому 2,7 на рік) і часту непрацездатність (10,4 днів/рік) [139].

У Німеччині пацієнти з важкою астмою витрачали в середньому на 2 540 євро більше на рік у порівнянні з пацієнтами з помірною формою, при цьому 41 % витрат припадало на стаціонарне лікування. Частота госпіталізацій становила 0,48 випадку/рік для важкої БА проти 0,12 для помірної ($p < 0,001$) [83].

Загалом, зібрані дані демонструють, що ефективність лікування ХОЗЛ і БА тісно пов'язана з організаційним рівнем системи охорони здоров'я, координацією медичної допомоги та дотриманням клінічних протоколів. Раннє втручання, регулярне спостереження і мультирівневе управління станом пацієнтів сприяють зменшенню частоти загострень, госпіталізацій, непрацездатності та витрат на лікування.

У ході нашого дослідження окремо аналізувалися контролюючі та патогенетичні схеми лікування, оскільки вони відмінні за тривалістю та призначенням. За вартістю рекомендацій лідером є надкластерна лікарня,

найнижча вартість рекомендацій спостерігалась у пацієнтів кластерної міжрайонної лікарні.

При аналізі контролюючих схем лікування для післястаціонарного лікування у кластерній міській та надкластерній лікарнях переважала схема Будесонід+Формотерол, що виправдано новими настановами GINA. Поряд з тим, у пацієнтів кластерної міжрайонної лікарні превалювала схема Флутиказон+Сальметерол, а певна частка пацієнтів і взагалі не отримала жодного контролюючого лікування в домашніх умовах, що свідчить про гіршу роботу лікарів даного закладу у наданні лікувальних рекомендацій і потенційно може свідчити про низький рівень компенсації захворювань у пацієнтів і вищу ймовірність виникнення загострення.

Аналіз економічної ефективності терапії з використанням єдиного інгалятора з трьома компонентами виявив, що такі схеми лікування зменшують загострення на 30 %, скорочуючи при цьому витрати на 10 % (близько 300 доларів на рік на пацієнта) [70]. Даний інгалятор з'явився в Україні лише у 2024. (Триксео агросфера від AstraZeneca). До того моменту застосування набула потрібна схема Тіотропій бромід+Формотерол+Будесонід, що є рекомендованою для пацієнтів з ХОЗЛ при наявності клінічної групи С та Д (нині група Е за рекомендаціями GOLD 2025). Дану схему найчастіше призначали пацієнтам кластерної міської та кластерної міжрайонної лікарень, що є виправданим для даних пацієнтів, в той час як пацієнтам з ХОЗЛ у надкластерній лікарні рекомендували інші схеми лікування.

Важливо проаналізувати дози іГКС у призначеннях для пацієнтів, оскільки нижчі дозування препаратів можуть викликати швидке погіршення стану пацієнта та поганий контроль захворювання у цілому, а призначення вищих доз ніж потрібно є малоефективним та збільшує ризик побічних реакцій (зокрема збільшення частоти виникнення пневмоній та інфекційних загострень взагалі). Використання ІКС дозволяє зменшити ризик загострення на 30-40 %, а контроль симптомів покращується у 70 % пацієнтів [78]. Фокусовані оновлення рекомендацій з астми 2020 року, опубліковані Національною програмою освіти і

профілактики астми, також підкреслюють важливість застосування інгаляційних комбінацій ІКС/формотерол як контролюючої терапії для пацієнтів з персистуючою астмою, що знижує частоту загострень до 50 % у порівнянні з монотерапією [53].

Оскільки переважна кількість наших пацієнтів на БА мають персистуючу астму помірної важкості, відповідно більшість доз іГКС мають відповідати «середнім» значенням за класифікацією GINA, оскільки дана стадія захворювання відповідає Кроку 4 у лікуванні БА за GINA 2025 (середні дози іГКС+БАГпр, альтернатива – високі дози іГКС, додавання Тіотропію броміду).

Щодо пацієнтів з ХОЗЛ у рекомендаціях GOLD 2025 не зазначено дози іГКС для контролюючого лікування, оскільки іГКС додаються до подвійної схеми БАГпр+МХЛт лише тоді, якщо пацієнт не досягає компенсації за подвійною схемою лікування та кількість еозинофілів у крові не менше 100 кл/мкл (GOLD 2025). Але і щодо цих пацієнтів потрібно стартувати з призначень нижчих доз, підвищуючи дози при недосягненні контролю захворювання. Miravittles зі співавт. відзначають, що для діагностики ХОЗЛ необхідно враховувати фенотип пацієнта, включаючи частоту загострень, наявність емфіземи, ступінь оборотності обструкції та рівень еозинофілів у крові. Це дозволяє персоналізувати підхід до лікування і краще контролювати захворювання [133].

За розподілом доз іГКС найоптимальніше дозування іГКС додому отримали пацієнти надкластерної лікарні, адже переважній кількості пацієнтів були рекомендовані «середні дози» препаратів. Пацієнти кластерної міської лікарні отримали рекомендації «нижчих» доз іГКС додому, що може у майбутньому спричиняти ранні загострення стану, а от пацієнти кластерної міжрайонної лікарні отримали додому переважно «високі» дози іГКС, що потенційно може сприяти виникненню пневмоній та інфекційних загострень.

Патогенетичне лікування у лікувальних рекомендаціях для пацієнтів сприяє відновленню до стану компенсації та має додаткові позитивні ефекти. Проте, дане лікування має здійснюватися згідно з настановами GINA та GOLD.

АЛК та антигістамінні мають важливе значення для лікування БА, тому що інгібують проалергенні субстанції (АЛК – на лейкотрієни, антигістамінні – на гістамін), які і запускають каскад хімічних реакцій та погіршення стану пацієнта, хоча антигістамінні використовуються переважно при наявних супутніх алергічних захворювань (алергічний риніт, кропив'янка тощо).

Муколітики при БА не відіграють важливої ролі і призначаються лише при наявному продуктивному кашлі з накопиченням мокроти. При ХОЗЛ дані засоби мають більше значення, оскільки полегшують відходження мокротиння і можуть зменшити частоту загострень.

Метилксантини не рекомендуються ні для стаціонарного, ні для амбулаторного лікування через можливі серйозні побічні ефекти.

Антибіотики при даних захворюваннях, як правило, призначаються на 5-7 днів, тому найчастіше призначення їх додому не є доцільним.

Найоптимальніша патогенетична терапія зафіксована у лікувальних рекомендаціях пацієнтів надклістерної лікарні, оскільки лікарі широко призначали АЛК та рідко виписували Метилксантини та Антибіотики додому. Вкрай низькій частці пацієнтів клістерної міжрайонної лікарні були призначені АЛК та Антигістамінні, що не відповідає настановам з лікування БА. Майже половині пацієнтів клістерної міської лікарні були призначені АЛК, проте найбільше серед всіх закладів їм призначали Метилксантини.

Аналіз міжнародного досвіду лікування хронічного обструктивного захворювання легень і бронхіальної астми свідчить про вагомий вплив зрушення у виборі лікарських засобів та стратегій з урахуванням їх клінічної ефективності й економічної доцільності. Особливої уваги заслуговують дослідження, які порівнюють витрати на різні групи препаратів із досягнутими клінічними результатами.

Згідно з дослідженням Altaf та співавт. вартість лікування тяжких і дуже тяжких форм ХОЗЛ за допомогою різних комбінацій інгаляторів значно варіює залежно від складу препаратів. Так, комбінована терапія формотерол+будесонід+тіотропій виявилась найефективнішою як за клінічними,

так і за фармакоекономічними показниками: середня вартість лікування становила 2906 індійських рупій на пацієнта на місяць, а кількість госпіталізацій зменшилась на 36 % у порівнянні з іншими схемами [24].

Gosden і співавт. оцінили нову фіксовану потрійну комбінацію для лікування ХОЗЛ, яка показала співвідношення вартість/ефективність у межах прийнятних міжнародних порогів (\$38 000 за один додатковий рік життя з урахуванням якості (QALY)) у країнах Європи. Застосування такої терапії дозволяє зменшити загальну вартість лікування на 11,2 % протягом року завдяки скороченню частоти загострень і потреби в невідкладній допомозі [80].

У контексті бронхіальної астми істотний інтерес становить роль системних кортикостероїдів. Однак короткотривале призначення системних стероїдів хоча й знижує ризик загострення, але асоціюється з ризиками побічних ефектів, особливо при повторному використанні. За даними дослідників їх використання асоціюється з підвищенням ризику остеопорозу, гіперглікемії та інфекцій, що, в свою чергу, збільшує непрямі витрати на лікування [159].

Chan та співавт. акцентують увагу на необхідності скорочення використання пероральних стероїдів у лікуванні БА, вказуючи на зростаючу клінічну та фармакоекономічну цінність альтернативних біологічних препаратів. У країнах ЄС та Північної Америки така стратегія супроводжується зниженням загальних витрат на лікування тяжкої БА до 20 % у річному обчисленні за рахунок меншої частоти госпіталізацій та ускладнень [45].

Муколітична терапія, зокрема амброксол і N-ацетилцистеїн, показала як клінічну ефективність, так і економічну доцільність у лікуванні загострень ХОЗЛ. Застосування амброксолу призвело до зниження тривалості госпіталізації в середньому на 2,1 дня ($p < 0,05$), а середня економія коштів на одного пацієнта склала 864 індійських рупій на госпіталізацію [25].

Муколітики знижують ризик повторного загострення ХОЗЛ на 22% (відносний ризик 0,78; 95 % ДІ: 0,65–0,94), що потенційно дозволяє уникати дорогих курсів госпітального лікування [151]. Додатково, за результатами Ohnishi та співавт., тривале застосування муколітиків у пацієнтів зі стабільним перебігом

ХОЗЛ асоціюється зі зниженням ризику госпіталізацій на 14% та щорічною економією витрат на лікування до \$310 на одного пацієнта [146].

У дослідженні Naveed та співавт. встановлено, що середні щомісячні витрати на медикаментозне лікування БА складають 660 індійських рупій, тоді як для пацієнтів з ХОЗЛ – 870 рупій. При цьому витрати на антибіотики і бронходилататори становлять понад 60 % загальної суми для обох груп. Висновки авторів вказують на доцільність оптимізації фармакотерапії шляхом призначення ефективніших комбінацій лікарських засобів для зниження економічного навантаження [141].

Таким чином, міжнародні дослідження демонструють, що вибір оптимальної фармакотерапії пацієнтів з ХОЗЛ і БА повинен базуватись не лише на клінічній ефективності, а й на аналізі економічної доцільності. Перевага надається фіксованим комбінаціям препаратів, які знижують частоту загострень і госпіталізацій, а також муколітикам у лікуванні ХОЗЛ. Натомість застосування системних кортикостероїдів у БА має бути обмеженим, з урахуванням довгострокових фінансових і медичних наслідків.

Якщо аналізувати за базовими схемами лікування, то між цими схемами лікування не було помічено різниці у клінічній ефективності. Це виразно контрастує із дослідженнями Peters S. et al, де схема Будесонід + Формотерол показала вищу ефективність у настанні загострень у порівнянні з Будесонідом [154]. А згідно із дослідженнями COMPASS та AHEAD за участю більше ніж п'яти тисяч пацієнтів за схемою Будесонід+Формотерол використання будесоніду/формотеролу в режимі SMART досягло такого ж контролю симптомів в порівнянні з більш високими фіксованими дозами сальметеролу/флутиказону та БАКД за потребою при меншому на 25 % стероїдному навантаженні ІКС (дослідження COMPASS) та найвищою ліцензованою дозою сальметеролу/флутиказону з меншим на 38 % стероїдним навантаженням ІКС (дослідження AHEAD) [5].

У дослідженні ж David M Kern et al пацієнти з ХОЗЛ були поділені на дві групи: перша група приймала Будесонід+Формотерол, а друга – Сальметерол+

Флутиказон (по 3697 пацієнтів у кожній групі). Підібрані пацієнти були добре збалансовані за віком (середнє значення = 64 роки), статтю, попереднім прийомом ліків, пов'язаних із ХОЗЛ, використанням медичних послуг та супутніми захворюваннями. Під час подальшого спостереження не встановлено суттєвої різниці між пацієнтами обох груп щодо загальної кількості загострень, пов'язаних із ХОЗЛ (співвідношення частоти [RR]=1,02, 95 % ДІ=[0,96,1,09], $p=0,56$) або за типом події: госпіталізації, пов'язані з ХОЗЛ (ВР=0,96), та пов'язані з ХОЗЛ візити в офіс/амбулаторне відділення з прийомом оральних глюкокортикостероїдів та/або антибіотиків (ВР=1,01). Частка пацієнтів, у яких була діагностована пневмонія протягом постіндексного періоду, була подібною для пацієнтів у кожній групі (група №1 =17,3 %, група №2=19,0 %, відношення шансів =0,92 [0,81,1,04], $p=0,19$), і не було виявлено жодної різниці щодо звернення за медичною допомогою у зв'язку з пневмонією за місцем надання послуг [102].

Серед супроводжувальних схем найгірший ефект був у схеми №2 – Монтелукаст. Це можна пояснити тим, що Монтелукаст не є патогенетичною ланкою лікування пацієнтів з ХОЗЛ і не має доведеної ефективності лікування. Згідно із дослідженнями Yi F, Zhan C, Liu B, Li H, Zhou J, Tang J, Peng W, Luo W, Chen Q, Lai K 99 пацієнтів із кашльовим варіантом БА були розподілені випадковим чином у співвідношенні 1:1:1 для прийому Монтелукасту (група 1: 10 мг один раз на день), будесоніду/формотеролу (група 2 160/4,5 мкг, один або двічі на день) або група 3 монтелукаст плюс будесонід/формотерол протягом 8 тижнів. Медіана кашлю за візуально-аналоговою шкалою (медіана від 6,0 до 2,0 у групі 1, 5,0-1,0 у групі 2 і 6,0-1,0 у групі 3, всі $p < 0,001$), оцінка симптомів денного кашлю (всі $p < 0,01$) і оцінка симптомів денного кашлю (всі $p < 0,001$) значно знизилися у всіх трьох групах після лікування протягом 8 тижнів. У той же час еозинофілія мокротиння значно покращилися в усіх трьох групах після 8 тижнів лікування (усі $p < 0,05$). Лікування групи 3 протягом 8 тижнів значно покращило ОФВ1/ФЖЕЛ еозинофілію крові (усі $p < 0,05$) [198].

Щодо соціальних ознак, то зайнятість пацієнтів, як і їх прихильність до лікування позитивно впливала на перебіг їхнього захворювання (збільшували проміжок між загостреннями). Це можна пояснити тим, що працюючі пацієнти більш молоді та прихильні до лікування, а також мають більший доступ до медичних послуг, ніж непрацюючі. Прихильність лікування очевидно має позитивний ефект, оскільки дотримання лікарських рекомендації уповільнює прогресування захворювання, а, отже, збільшує проміжок між загостреннями.

У пацієнтів на БА клінічна ефективність була вища, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ, що проявляється у менших ризиках настання загострення та збільшення очікуваної тривалості до настання загострення. Це можна пояснити тим, що пацієнти з БА більш молоді, активніші, прихильні до лікування, а також переважна кількість пацієнтів була саме жіночої статі, які відзначаються вищим комплаєнсом, ніж чоловіки. БА має виражені денні і нічні симптоми, що можуть бути великої інтенсивності, і це мотивує пацієнтів лікуватися краще, поки ХОЗЛ має більш повільно-прогресуючий перебіг. Відзначено, що близько 50% випадків ХОЗЛ залишається недіагностованими, що призводить до пізнього початку терапії та погіршення прогнозу [99].

Щодо аналізу між закладами, то найвищий рівень клінічної ефективності був виявлений саме у кластерній міській лікарні, якій дещо поступається надкластерна лікарня, що проявляється у менших ризиках настання загострення та збільшення очікуваної тривалості до настання загострення. Найгірші показники ефективності було зареєстровано у кластерній міжрайонній лікарні, що можна пояснити рядом соціальних та організаційних моментів, описаних вище. У дослідженні на основі реєстру Pekka Lampela et al було встановлено, що ризик повторної госпіталізації протягом семи днів після виписки в 1,74 раза для пацієнта вища для пацієнта, який лікується у закладі первинної медичної допомоги, порівняно з пацієнтом, який лікується у закладі вторинної медичної допомоги [113].

Тривалість стаціонарного лікування негативно корелює з очікуваною тривалістю до загострення, тобто чим довше пацієнт знаходиться на

стаціонарному лікуванні, тим швидше у нього може виникати наступне загострення. Це можна пояснити тим, що триваліше перебування у стаціонарі характерно для пацієнтів більш клінічно важких, що потребують тривалішої та масивнішої терапії. Відповідно при важкому перебігу захворювання ризик виникнення повторного загострення значно вищий, що характеризується повторними госпіталізаціями і зверненнями до спеціаліста протягом року. Дослідження економічних моделей показало, що використання новітніх інгаляційних засобів є виправданим за наявності 3 або більше загострень на рік, дозволяючи заощадити до 500 доларів на пацієнта за рахунок зменшення кількості госпіталізацій [93, 186].

Проаналізувавши кількість пацієнтів та кількість днів до виникнення загострення, було виявлено, що більшість пацієнтів характеризувалось високою резистентністю до виникнення загострення, тобто високою тривалістю днів до наступного загострення. Лише невелика кількість осіб мали високу схильність до негайного виникнення загострення, вірогідно через тяжкий перебіг захворювання та низьку прихильність до лікування. Це вкотре підтверджує, що ситуація із загостреннями БА та ХОЗЛ є контрольованою, а, отже, шляхом ефективної організації роботи у лікувальних закладах та кращої роботи з пацієнтами можна покращити їх стан здоров'я загалом.

Згідно із результатами нашого дослідження було відмічено критичність перших місяців контролю після чергового загострення, які є найбільш чутливими для пацієнта. Це вимагає від лікарів більш ретельної роботи з пацієнтами та частішого їх огляду, відповідно більш жорсткого контролю за прийомом препаратів, особливо у більш «вразливих» груп населення (чоловіки, незайняті, наявний ХОЗЛ, жителі сільської місцевості та пацієнти з тривалим стаціонарним випадком лікування). Огляд даних понад 15 тисяч пацієнтів показав, що ефективні програми моніторингу та амбулаторного лікування можуть скоротити витрати на 20-25 %, що дорівнює економії близько 1,1-1,5 тисяч доларів на одного пацієнта щорічно [79].

Переважна більшість пацієнтів, як показало наше дослідження, отримували неоптимальні дози препаратів (переважно вищі дози, ніж потрібно) у всіх досліджуваних закладах.

Економічну ефективність показала мала схема №1 (Будесонід+Формотерол) у порівнянні з іншими схемами лікування у пацієнтів усіх закладів. Це виправдано новими настановами GINA 2025, які рекомендують дану схему як для контролюючого лікування, так і для купування симптомів.

Серед супроводжувальної терапії схема №5 (Ермуцин) у поєднанні з усіма контролюючими схемами достовірно погіршувала ефективність лікування пацієнтів усіх закладів. Це виразно контрастує із дослідженнями Roberto W Dal Negro et al, де пацієнти були поділені на дві групи: перша приймала Ердостеїн (n-228), а друга плацебо (n-229) (обидві групи приймали стандартне лікування при ХОЗЛ). Після 1 року лікування було зареєстровано 457 загострень: 196 (42,9 %) загострень у групі ердостеїну та 261 (57,1 %) у групі плацебо. Спостерігалось зниження частоти загострень при лікуванні ердостеїном на 19,4% (0,91 проти 1,13 загострень на пацієнта-1 рік-1 для ердостеїну та плацебо відповідно; $p=0,01$). Лікування ердостеїном асоціювалося зі зменшенням тривалості всіх загострень на 24,6 % ($9,5 \pm 7,2$ дня з ердостеїном проти $12,6 \pm 9,7$ дня з плацебо; $p=0,023$). Спостерігався позитивний вплив ердостеїну на тривалість загострень як у групах пацієнтів із легкими, так і середніми/важкими загостреннями ($8,1 \pm 5,2$ дня з ердостеїном проти $10,4 \pm 8,2$ дня з плацебо; $p=0,039$ та $11,1 \pm 8,9$ дня з ердостеїном проти $14,1 \pm 10,8$ дня з плацебо; $p=0,041$ відповідно). Не було зареєстровано суттєвих відмінностей як для частоти загострень, так і для тривалості між пацієнтами, які приймали ІКС, і пацієнтами, які не приймали ІКС [58].

Ефективність контролюючих схем лікування достовірно погіршувалася протягом досліджуваного періоду (з 2019 по 2024 рік), що може бути пояснено пандемією COVID-19, а також меншим доступом до медичної допомоги внаслідок неї. Війна в нашій країні спричинила масову міграцію населення та погіршила економічну ситуацію населення, тим самим зменшивши доступ до якісної медичної допомоги.

Ефективність усіх схем лікування та у пацієнтів усіх закладів достовірно зменшувалася при довшому стаціонарному лікуванні. Це можна пояснити тим, що пацієнти зі значно важчим перебігом захворювання довше лікуються у стаціонарі для досягнення стану компенсації, а, отже, ризик виникнення чергового загострення у них вищий (цьому також сприяє і супутня патологія пацієнтів).

Вищі показники ефективності в обох схемах показали зайняті та молоді пацієнти, оскільки у них вірогідно вищою є прихильність до лікування внаслідок фізіологічних особливостей та більший доступ до лікування. Також це можна пояснити віковими змінами дихальної системи, а саме порушення бронхіальної прохідності, зменшення еластичності і формування фіброзу легень з нерівномірністю вентиляції легень [3].

У літніх пацієнтів можуть бути більшими витрати на лікування БА, що обумовлено частішими госпіталізаціями та вищою вартістю лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні [13]. Загалом перебіг бронхіальної астми в осіб віком >65 років більш тяжчий та асоціюється з вищою коморбідністю, що вказує на необхідність більш комплексного підходу до лікування бронхіальної астми у цих пацієнтів. Функціональні та клінічні характеристики бронхіальної астми у пацієнтів віком до ≤ 65 та >65 років різні, і цю різницю слід враховувати для досягнення оптимального контролю захворювання [56].

Аналогічно вищу ефективність лікування показали жителі міст, вірогідно через кращий доступ до медичної допомоги та лікування. Схоже дослідження провели Robert M Burkes et al, де було встановлено, що проживання в сільській місцевості незалежно асоціювалося зі збільшенням на 70 % шансів загальних загострень (OR, 1,70 [95 % довірчий інтервал (ДІ), 1,13–2,56]; $P = 0,012$) і на 46 % вищим рівнем захворюваності загальними загостреннями (IRR 1,46 [95 % CI, 1,02–2,10]; $P = 0,039$) [36].

Вищі показники ефективності обох схем лікування відмічені у пацієнтів закладів обласного центру у порівнянні із пацієнтами районного центру. Це можна пояснити знову ж вищою прихильністю пацієнтів до лікування пацієнтів

через високий авторитет спеціалістів обласного профілю, а також кращу роботу лікарів відповідних закладів і дотримання світових настанов.

Прихильність до лікування підвищувала ефективність обох схем лікування. Дані результати можна помітити в подібному дослідженні Беша О.М., де дві групи пацієнтів (основна група 51 пацієнт, які поєднували контролююче медикаментозне лікування: ІГКС або комбінацію ІГКС та β_2 -агоністів пролонгованої дії або антилейкотриєнових препаратів та АСИТ; група порівняння 53 пацієнти, які відмовилися від проведення АСИТ і отримували лише контролюючу фармакотерапію) з БА ретельно опитувалися та перевірялися на прихильність до лікування шляхом регулярних візитів, контактів по телефону та опитування спеціальними опитувальниками прихильності. Дослідження показало, що через три місяці в обох групах зросла прихильність пацієнтів до лікування (відповідно $4,13 \pm 0,07$ та $4,02 \pm 0,07$). Зростання показників прихильності зберігалась в обох групах і через шість ($4,47 \pm 0,13$ та $4,18 \pm 0,25$ відповідно) та дванадцять місяців ($5,96 \pm 0,1$ та $5,57 \pm 0,08$ відповідно) від початку спостереження. Підвищення прихильності пацієнтів до лікування супроводжувалося покращенням показників контролю хвороби і якості життя. При включенні в дослідження середні показники АКТ (Астма-контроль тест) основної групи становили $15,42 \pm 0,42$, групи порівняння – $15,34 \pm 0,28$. Через три місяці в основній групі загальний показник контролюваності зріс до $17,81 \pm 0,26$, а в групі порівняння – до $17,24 \pm 0,18$. Зростання утримувалося в обох групах і через дванадцять місяців ($21,35 \pm 0,36$ та $19,41 \pm 0,32$ відповідно, $p=0,009$). Середні показники якості життя на старті дослідження у хворих основної групи становили $3,55 \pm 0,53$ бали, а в групі порівняння – $3,47 \pm 0,32$ бали. Через три місяці від початку спостереження ситуація суттєво змінилася, фізична складова якості життя стала суттєво кращою в обох групах, покращився і емоційний стан пацієнтів. Середній показник якості життя пацієнтів складав відповідно $4,35 \pm 0,34$ бали в основній групі і $4,25 \pm 0,24$ у групі порівняння. Підвищення цього показника утримувалося і через 12 місяців ($5,25 \pm 0,08$ і $4,95 \pm 0,06$ бали відповідно, $p<0,001$) [2].

Статеві та вікові відмінності у структурі й функції дихальної системи мають суттєвий вплив як на клінічну картину захворювань, так і на вибір терапевтичних стратегій. Дані свідчать про значні морфофункціональні відмінності між чоловіками та жінками, зокрема у розмірах дихальних шляхів, обсягах легень і мускулатурі грудної клітки. У чоловіків, як правило, більші легені та об'ємніші дихальні шляхи, що впливає на прояв симптомів та відповідь на лікування [117]. Наприклад, у жінок із ХОЗЛ частіше діагностується виражена задишка навіть при меншій втраті функції легень [98].

Дослідження Jenkins та співавт. показало, що в пацієнтів з астмою статеві відмінності впливають на вибір препаратів, тривалість лікування та клінічні результати. Жінки рідше отримують системні глюкокортикостероїди і частіше – інгаляційні, навіть при однаковій тяжкості перебігу захворювання [97]. Аналогічно, за даними Rogliani і співавт., у чоловіків при ХОЗЛ частіше застосовуються тріо-комбінації інгаляторів, тоді як жінки переважно отримують монотерапію, що знижує ефективність лікування [168]. Матера та ін. зазначили, що у жінок спостерігається більша чутливість до побічних ефектів бронхолітиків, що також впливає на вибір препаратів [122].

Щодо вікових аспектів дослідниками встановлено, що з віком змінюються фенотипи астми та відповідь на терапію. Показано, що пацієнти старше 60 років мали вищий рівень нейтрофільного запалення, нижчий об'єм форсованого видиху за 1 секунду (FEV₁) та гіршу відповідь на β 2-агоністи у порівнянні з молодими пацієнтами [191]. У роботі Ponte і співавт. виявлено, що з віком зростає частка пацієнтів із пізньою початковою астмою, яка часто є резистентною до традиційної терапії [157].

У когортах пацієнтів із тяжкою астмою в Німеччині виявлено, що чоловіки були молодшими за жінок на момент включення (середній вік 52 проти 59 років), але жінки мали вищу частоту госпіталізацій (20 % проти 13 %) [129]. В іншому масштабному дослідженні було показано, що жінки частіше мали потребу у зміні терапії внаслідок неефективності чи побічних ефектів (35 % проти 22 % у чоловіків) [66].

Щодо ХОЗЛ науковцями встановлено, що жінки частіше мають домінування симптомів у верхніх дихальних шляхах, вищий ризик депресії та вищу частоту госпіталізацій при однаковій тяжкості ХОЗЛ [130]. Czarnota і співавт. деталізували, що жінки частіше мають недооцінене ХОЗЛ через атипичну симптоматику, а також рідше підлягають бронходилататорній терапії [57]. Це підтверджує необхідність адаптації лікувальних стратегій до статі пацієнта.

Дослідження показало, що жінки мали вищі витрати на лікування астми в США у період 2011-2012 років (\$5800 проти \$4100 у чоловіків), що пов'язано з частішими візитами до лікаря та використанням декількох типів препаратів [202]. У той же час Henoch та співавт. встановили, що в управлінні ХОЗЛ пацієнти чоловічої статі частіше отримували повноцінне лікування відповідно до протоколів (73 % проти 61 % у жінок), що свідчить про наявність гендерного дисбалансу у доступі до якісної медичної допомоги [86].

Особливу увагу варто звернути на стабільність еозинофільного профілю як маркера ефективності терапії. Рівень еозинофілів у крові стабільніший у жінок, що дозволяє точніше прогнозувати відповідь на лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами [148]. Гормональні коливання у жінок, зокрема в період менопаузи, суттєво впливають на тяжкість астми, спричиняючи погіршення контролю симптомів. У роботі Zein зі співавт. наголошено, що постменопаузальні жінки мають у 1,5 рази більшу ймовірність розвитку тяжкої форми астми [201].

Таким чином, вік і стать є ключовими детермінантами у виборі терапії для пацієнтів із БА та ХОЗЛ. Ігнорування цих факторів може призводити до недостатнього контролю захворювання, збільшення частоти загострень та економічних витрат. Сучасні тенденції в персоналізованій медицині наполягають на необхідності врахування віково-статевих характеристик при виборі фармакотерапевтичних стратегій, що підкріплюється численними міжнародними дослідженнями [81].

Узагальнення і аналіз міжнародних даних щодо відмінностей у лікуванні і поширеності бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання

легень між міським і сільським населенням демонструють значну нерівність, яка має суттєве медико-соціальне та клініко-економічне значення.

Встановлено, що мешканці сільської місцевості у США мають гірший доступ до медичної допомоги та нижчу якість лікування ХОЗЛ, ніж міське населення. Рівень госпіталізацій через ХОЗЛ був на 12 % вищим у сільських регіонах, при цьому частка пацієнтів, які не мали змоги відвідати пульмонолога, сягала 38 % серед сільського населення проти 19 % серед міського [74].

Chen зі співавт. виявили, що когнітивні порушення серед пацієнтів із ХОЗЛ були значно частішими у сільських районах ChengDu, Китай (38,9 %) порівняно з міськими (26,3 %). Це свідчить про додаткові клінічні виклики, які впливають на ефективність лікування у сільських умовах [48].

Fortis та ін. дослідили дані ветеранів США і виявили, що сільське місце проживання пов'язане з вищими ризиками госпіталізацій (+15 %) та смертності (+10 %) від ХОЗЛ навіть після корекції на супутні захворювання [71].

Дослідження в Китаї показало, що у сільських регіонах спостерігався нижчий рівень діагностики ХОЗЛ (17,5 %) та застосування інгаляційної терапії (21,3 %) порівняно з міськими (34,2 % і 45,6 % відповідно) [184]. Водночас, клінічне втручання на рівні громади у сільській місцевості дозволяло знизити частоту загострень на 22 % протягом року [200].

Saï зі співавт. встановили, що сільські пацієнти частіше залишаються недіагностованими або недоотримують відповідну терапію через низький соціально-економічний статус. Частка недіагностованих випадків у сільських районах становила 61,7 % проти 44,8 % у міських [39].

Щодо бронхіальної астми дослідниками встановлено, що у дітей із сільських районів частіше діагностується БА із алергічним ринітом (67 %) порівняно з міськими дітьми (48 %), але при цьому частіше фіксувалися недообстеження та недотримання стандартів терапії [170].

Дослідження у Китаї виявило, що у сільських районах Пекіна поширеність БА у дітей була нижчою (2,1 % проти 4,9 % у міських), однак доступ до контролюючої терапії був вдвічі меншим – 27,3 % проти 54,6 % [204].

Позитивним прикладом є ініціатива в прикордонному сільському регіоні Каліфорнії, де респіраторний терапевт в рамках програми на рівні громади досяг значного покращення контролю БА, зменшивши кількість госпіталізацій на 35 % за 6 місяців [178].

У Латинській Америці було показано, що у сільських дошкільнят з БА і алергією частіше спостерігаються загострення, тоді як у міських – вищий рівень хронічних форм перебігу хвороби [120].

Бар'єри стосовно лікування, виявлені у сільських пацієнтів із БА, включали фінансові труднощі (62 %), відсутність доступу до аптек (41 %) та обмежену грамотність щодо застосування інгаляторів (36 %) [199]. У Йорданії участь фармацевтів у навчанні пацієнтів суттєво покращила техніку інгаляції у сільських мешканців (точність зросла з 42 % до 86 %) [30].

Śliwaczyński зі співавт. виявили, що у Польщі рівень звернень з приводу БА у сільській місцевості був нижчим (7,3 на 1000), ніж у містах (10,9 на 1000), що може вказувати як на нижчу діагностику, так і на меншу доступність до медичних послуг [175].

Нарешті, Codispoti зі співавт. у своєму огляді наголосили, що доступність до лікування та його вартість є критичними факторами у веденні БА, особливо у сільських районах, де висока вартість контролюючих препаратів знижує рівень прихильності до лікування [54].

Таким чином, узагальнений аналіз міжнародних даних свідчить про системну нерівність у лікуванні БА і ХОЗЛ між сільським та міським населенням, що проявляється у вищій захворюваності, смертності та меншій ефективності терапії у сільських регіонах. Для вирівнювання ситуації необхідні політичні й економічні втручання, спрямовані на покращення доступу до медичної допомоги, підвищення рівня поінформованості пацієнтів та розвиток програм громадського здоров'я у сільських районах.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальне науково-практичне завдання охорони здоров'я – обґрунтовано клінічно та економічно ефективну організацію медичної допомоги пацієнтам з бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень на рівні закладів різного типу (надкластерного, кластерного міського та кластерного міжрайонного) за рахунок встановлених у дослідженні резервів щодо підвищення клінічно-економічної ефективності їх лікування та шляхом комплексної оцінки впливу біологічних, соціальних, організаційних факторів і схем лікування на ризик загострень та показники витрати-ефективність і розробки практичних рекомендацій щодо оптимізації фармакотерапії та післястаціонарного супроводу

1. Проведене дослідження дозволило порівняти клінічно-економічну ефективність лікування пацієнтів із бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень у закладах різного рівня надання медичної допомоги: надкластерному (на прикладі КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова»), кластерному міському (на прикладі КНП «ВМКЛ №1») та кластерному міжрайонному (на прикладі КНП «Гайсинська ЦРЛ»).

Статистична обробка отриманих даних виявила достовірні відмінності у структурі пацієнтів, які проходили лікування у цих медичних закладах. Зокрема, у медичному закладі міжрайонного рівня переважали пацієнти з ХОЗЛ старшого віку, сільського походження, нижчим рівнем комплаєнсу. Такі особливості контингенту, що проходив лікування, свідчать про недостатній рівень ранньої діагностики та низький рівень надання медичної допомоги. Водночас, кластерна міська та надкластерна лікарні обслуговували категорії пацієнтів, що краще реагували на лікування. Зокрема, в даних закладах виявлено кращі показники обстежування пацієнтів (частота проведення спірометрії в міській лікарні – 57,2 %, в надкластерній – 77,3 %, у міжрайонній – лише 27,5 %).

Клінічна ефективність лікування, яку оцінювали за ризиком виникнення загострення та проміжком до його настання, також показала кращі показники в лікувальних закладах міського кластерного та надкластерного рівнів. Зокрема, у пацієнтів, які отримували лікування в кластерній міській лікарні, ризик виникнення загострення був менший на 52 % ($RR = 0,478$) порівняно з кластерною міжрайонною лікарнею. Аналогічне зменшення ризику було виявлено у надкластерному закладі надання медичної допомоги ($RR = 0,556$). Додатково на користь кращого надання медичної допомоги у вищенаведених закладах свідчить показник очікуваної тривалості до загострення, який у пацієнтів міської лікарні зростав на 2,24 дня, а в надкластерній лікарні – на 1,91 дня.

При оцінці економічної ефективності лікування встановлено, що вартість рекомендованої терапії в надкластерній лікарні була найвищою (перший місяць – \$43,18, наступні – \$28,76). Водночас, вона відповідала вищому рівню контролю за клінічним станом пацієнтів. У міській лікарні середні витрати становили \$34,95/\$26,55 відповідно. Найменші витрати встановлені у кластерній міжрайонній лікарні (\$20,72/\$19,72), що можна пояснити меншою кількістю контролюючих препаратів і нижчими дозами, які призначались лікарями, що як наслідок викликало найнижчу клінічну ефективністю лікування серед закладів, що аналізувалися.

Таким чином, заклади вищого рівня (кластерний міський та надкластерний) забезпечують найкращі значення клінічної ефективності, разом з тим, при цьому зростають витрати на лікування. Дані факти обґрунтовують доцільність інвестування у підвищення якості медичної допомоги, що призведе до досягнення оптимального балансу між витратами та ефективністю лікування.

2. Дослідження клінічно-економічної ефективності схем післястаціонарного лікування пацієнтів із бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень у закладах різного рівня надання медичної допомоги за допомогою аналізу «ціна-ефект» виявило істотні відмінності у структурі призначених схем, дозуванні препаратів та витратах на лікування.

Аналіз «ціна-ефект» показав, що при однаковому ризику загострення ключове значення має структура рекомендованої терапії. Так, схема Будесонід + Формотерол, яку найчастіше застосовували серед пацієнтів у кластерній міській лікарні (47,6 % пацієнтів), забезпечила високу ефективність за відносно помірної вартості. У кластерній міжрайонній лікарні, до пацієнтів найбільш часто застосовували схему Флутиказон+Сальметерол (55,9 %), але результати лікування були гіршими порівняно з іншими закладами, що свідчить на користь її відносно нижчої вартісної ефективності.

Близько 13,75 % пацієнтів у міжрайонній лікарні взагалі не отримували контролюючої терапії на післястаціонарному етапі. Це в свою чергу зумовило нижчі витрати, але й водночас, значне погіршення клінічної ефективності. У міській та надкластерній лікарнях випадків, коли контролюючу терапію на післястаціонарному етапі не призначали, не було зафіксовано, що свідчить на користь кращого рівня надання медичної допомоги в даних закладах.

Особливості дозування іГКС суттєво впливали на ефективність лікування. Пацієнтам кластерної міської лікарні призначали переважно невеликі дозування іГКС (45,5 %), тоді як у кластерній міжрайонній переважала практика застосування лікарями великих дозувань (59,7 %), що опосередковано може свідчити на користь менш контрольованого перебігу захворювання. Беручи до уваги наведені вище дані, високі дози не завжди асоціюються з кращою клінічною ефективністю. Можна зробити висновок, що високі дозування є наслідком необхідності компенсувати відсутність належного базового контролю на попередніх етапах лікування.

3. Проведене дослідження дозволило вивчити вплив біологічних (нозологія, стать, вік), соціально-демографічних (місце проживання, працевлаштованість) та клінічних факторів на ефективність лікування пацієнтів із бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень на післястаціонарному етапі. За допомогою багатфакторного регресійного моделювання проаналізовано основні критерії ефективності: ризик загострення та час до його настання.

Найбільший вплив на клінічні результати мав тип захворювання. Згідно з регресійними моделями у пацієнтів із діагнозом БА ризик загострення був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів із ХОЗЛ. Медіанний ефект = -0,476, 95 % CI = (-0,802; -0,169), що відповідало зниженню ризику на 38 % (RR = 0,621). Також у пацієнтів із БА було зафіксовано достовірно довший інтервал до настання повторного загострення (медіанний ефект = 0,518; 95 % CI = 0,182–0,911), що відповідало подовженню періоду без загострення в середньому на 1,68 дня. Такий результат можна пояснити як особливостями перебігу досліджуваних захворювань (ХОЗЛ має більш хронічний, прогресуючий характер із більш частими загостреннями, порівняно з БА), так і кращим рівнем контролю за перебігом БА у пацієнтів, особливо тих, що проживають в місті.

Водночас, стать та місце проживання пацієнта не мали статистично значущого впливу ні на ризик виникнення загострення, ні на проміжок часу до його настання. Разом з тим, варто зауважити – пацієнти, що проживали в сільській місцевості, мали гірші показники комплаєнсу порівняно з тими, хто проживав у місті. У кластерному міжрайонному закладі, де 55,9 % пацієнтів проживали в сільській місцевості, понад 51 % пацієнтів не притримувались лікування, яке призначав лікар. Також у цьому закладі спостерігався високий рівень випадків, коли лікар не призначав спірометрію (72,5 %), що також впливало на пацієнтів, які проживали в сільській місцевості. Усе це призводило до раніше описаних негативних явищ, зокрема, призначення високих дозувань лікарських засобів, а також до застосування менш ефективних схем супровідної терапії, що не забезпечувало адекватного контролю за перебігом ХОЗЛ або БА. Таким чином, хоч сам факт проживання в сільській місцевості не є незалежним фактором ризику, пов'язані з ним проблеми – менша доступність діагностики, нижчий комплаєнс – є клінічно значущими й потребують вирішення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Слід стандартизувати збір клінічної та анамнестичної інформації в усіх закладах, які надають медичну допомогу пацієнтам із бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень, з обов'язковим внесенням даних до медичної інформаційної системи (вік, стать, місце проживання, нозологія, ступінь тяжкості та частота загострень, типи загострень, супутня патологія та прихильність до лікування).

2. У всіх закладах слід забезпечити мінімальний стандартизований рівень проведення спірометрії (не менше частки пацієнтів, визначеної локальним протоколом), із особливим акцентом на кластерні міжрайонні лікарні, шляхом належного оснащення, навчання персоналу та створення єдиного маршруту направлення на спірометрію.

3. Для пацієнтів із сільської місцевості та осіб похилого віку доцільно розробити окремі маршрути медичної допомоги з акцентом на раннє виявлення БА/ХОЗЛ, своєчасне направлення до фахівців, реалізацію програм профілактики загострень та організований післястаціонарний супровід.

4. Рекомендується впроваджувати структуровані освітні програми для пацієнтів (індивідуальні та групові заняття, «школи пацієнта», друковані та електронні матеріали), спрямовані на підвищення прихильності до лікування, корекцію техніки інгаляцій та посилення розуміння ролі контролюючої терапії.

5. У підходах до фармакотерапії слід віддавати перевагу контролюючим схемам з інгаляційними глюкокортикостероїдами у середніх дозах у складі комбінованих препаратів у поєднанні з бронходилататорами, оптимально – з β_2 -агоністами пролонгованої дії та/або мускариновими холінолітиками тривалої дії відповідно до фенотипу пацієнта, уникаючи необґрунтованого призначення високих доз ІГКС та системних глюкокортикостероїдів.

6. На стаціонарному етапі необхідно оптимізувати застосування системних ГКС, метилксантинів та антибіотиків: надавати перевагу коротким курсам у мінімально ефективних дозах, обмежувати використання теофіліну та

дотримуватися принципів раціонального використання антибіотиків з пріоритетом препаратів «першої лінії» за наявності підтвердженого бактеріального загострення.

7. З огляду на високий ризик повторних загострень у перші місяці після попереднього епізоду доцільно запроваджувати інтенсивні програми спостереження після загострення (контрольні візити та дистанційний контакт) з диференційованою частотою відвідувань залежно від індивідуального ризику кожного пацієнта.

8. Прості шкали ризику (з урахуванням віку, статі, частоти загострень, ступеня бронхообструкції, прихильності до лікування та місця проживання) можна використовувати для планування інтенсивності візитів і призначення телемоніторингу, особливо у пацієнтів групи високого ризику.

9. Доцільно впровадити в закладах програму клінічних і клініко-економічних аудитів (не рідше одного разу на рік) з оцінкою відповідності лікування сучасним клінічним настановам, частоти виконання спірометрії, структури амбулаторних і поліклінічних консультацій, тривалості госпіталізації та показників витрати-ефективності.

10. Отримані дані мають враховуватися органами управління охороною здоров'я під час планування фінансування й контрактування закладів, надаючи пріоритет тим, що демонструють кращі показники клінічної та економічної ефективності, а також при виборі найбільш раціональних схем лікування та формуванні обсягів закупівель лікарських засобів.

11. В умовах обмежених ресурсів доцільно частково перерозподіляти фінансування на користь амбулаторного сегмента (телемедицина, патронаж, «школи пацієнта»), що сприятиме зменшенню частоти загострень і кількості госпіталізацій та в підсумку позитивно вплине на довгострокову витрати-ефективність медичної допомоги пацієнтам із бронхіальною астмою та ХОЗЛ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкін, Ю.Р., Чумаченко, Н.Г., Уманець, Т.Р., & Лапшин, В.Ф. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми у дітей різних вікових груп у регіонах України. *Перинатологія та педіатрія*, (1), 95-99. <https://doi.org/10.15574/PP.2016.65.95>
2. Беш, О.М. (2015). Аналіз прихильності до лікування пацієнтів, хворих на бронхіальну астму. *Галицький лікарський вісник*, (22, 1), 6-9.
3. Вороненко, Ю., Шекера, О., & Стаднюк, Л. (2015). Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря. К.: Вид. "Заславський".
4. Гузій, О. (2019). Бронхообструктивні захворювання: нові клінічні настанови та позиція МОЗ України. *Український медичний часопис*, 5(2), 9-11.
5. Зайков, С.В., Богомолів, А.Є., Гріцова, Н.А., & Веселовський, Л.В. (2022). Ефективність та безпечність терапії пацієнтів з бронхіальною астмою з використанням єдиного інгалятора. *Астма та алергія*, 4, 14-22.
6. Кохан Б.І. (2024). Аналіз терапії пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень на стаціонарному етапі медичної допомоги в лікарні районного рівня. *Український науково-медичний молодіжний журнал (науково-практичне видання): тези доповідей «Весняної наукової сесії 2024» (22-26 квітня 2024 р., м. Київ)*, спецвипуск №1, 133. Київ: КНМУ ім. О.О. Богомольця.
7. Кохан Б.І. (2024). Виклики та проблеми у діагностиці та лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ у Гайсинському районі. *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука–2024» (17 травня 2024 р., м. Вінниця)*, 64, 65-66. Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова.
8. Кохан Б.І. (2025). Аналіз лікування пацієнтів з бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень на різних етапах та рівнях надання медичної допомоги у Вінницькій області. *Матеріали XXIX Конгресу студентів та молодих вчених «Майбутнє за наукою» (9-11 квітня 2025 р., м. Тернопіль)*, 315. Тернопіль: ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського.

9. Кохан Б. І. (2025). Медико-соціальні аспекти пацієнтів з бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень лікувальних закладів різних типів надання медичної допомоги у Вінницькій області. Тези доповідей XXII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (10-11 квітня 2025 р., м. Харків), 112-113. Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна.
10. Коцур, Л.Д. (2015). Гіподіагностика бронхіальної астми у дітей. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, (19, № 1), 148-151.
11. Міністерство охорони здоров'я України. (2013, 8 жовтня). *Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі»*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text>
12. Міністерство охорони здоров'я України. (2024, 20 вересня). *Наказ МОЗ України від 20.09.2024 № 1610 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, спеціалізованої та екстреної медичної допомоги "Хронічне обструктивне захворювання легень"»* <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-20-09-2024-1610-pro-zatverdzhennya-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoyi-specializovanoyi-ta-ekstrenoyi-medichnoyi-dopomogi-hronichne-obstruktivne-zahvoryuvannya-legen>
13. Сиволап, В. Д., Каленський, В. Х., Лашкул, Д. А., & Бондаренко, О. П. (2016). *Клінічна оцінка результатів інструментальних досліджень в кардіології* [Електронний навчально-методичний посібник]. Запорізький державний медичний університет.
14. Фещенко, Ю.І. (2015). Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень: перспективна глобальна стратегія ведення, новітні методи діагностики, сучасні підходи до терапії. *Астма та алергія*, 4, 38-42.
15. Черепій, Н.В. (2017). Поширеність недіагностованого хронічного обструктивного захворювання легень серед осіб, що вважають себе здоровими. *Астма та алергія*, 1, 1-5.

16. Adeloye, D., Basquill, C., Papana, A., Chan, K. Y., Rudan, I., & Campbell, H. (2015). An estimate of the prevalence of COPD in Africa: a systematic analysis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12(1), 71-81. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.908834>
17. Adeloye, D., Chua, S., Lee, C., Basquill, C., Papana, A., Theodoratou, E., ... & Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). (2015). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*, 5(2), 020415. <https://doi.org/10.7189/jogh.05-020415>
18. Akinbami, L.J., Simon, A.E., & Rossen, L.M. (2016). Changing trends in asthma prevalence among children. *Pediatrics*, 137(1), e20152354. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2354>
19. Akinbami, O.J., & Fryar, C.D. (2016). Current asthma prevalence by weight status among adults: United States, 2001-2014.
20. Al Ghobain, M.O., Algazlan, S.S., & Oreibi, T.M. (2018). Asthma prevalence among adults in Saudi Arabia. *Saudi medical journal*, 39(2), 179-184. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.2.20974>
21. Aliberti, S., Goeminne, P. C., O'Donnell, A. E., Aksamit, T. R., Al-Jahdali, H., Barker, A.F., ... & Chalmers, J.D. (2022). Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(3), 298-306.
22. Aliberti, S., Sotgiu, G., Lapi, F., Gramegna, A., Cricelli, C., & Blasi, F. (2020). Prevalence and incidence of bronchiectasis in Italy. *BMC pulmonary medicine*, 20, 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1050-0>
23. Alizadeh, Z., Mortaz, E., Adcock, I., & Moin, M. (2017). Role of epigenetics in the pathogenesis of Asthma. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 82-91.
24. Altaf, M., Zubedi, A.M., Nazneen, F., Kareemulla, S., Ali, S.A., Aleemuddin, N.M., & Hazari, M.A.H. (2015). Cost-effectiveness analysis of three different combinations of inhalers for severe and very severe chronic obstructive

pulmonary disease patients at a tertiary care teaching hospital of South India. *Perspectives in Clinical Research*, 6(3), 150-158.

25. Anil, A.A., Rajesh, D., Krishnan, A.L., Arun, C., Thomas, R., Chandra, P., & Haridas, N. (2024). Evaluating the mucolytic effectiveness of Ambroxol and N-Acetylcysteine in patients with Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 30, 101789.

26. Asher, M.I., García-Marcos, L., Pearce, N.E., & Strachan, D.P. (2020). Trends in worldwide asthma prevalence. *European Respiratory Journal*, 56(6), 2002094. <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2020>

27. Backman, H., Räisänen, P., Hedman, L., Stridsman, C., Andersson, M., Lindberg, A., ... & Rönmark, E. (2017). Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016—results from three population surveys. *Clinical & Experimental Allergy*, 47(11), 1426-1435. <https://doi.org/10.1111/cea.12963>

28. Bai, L., Su, X., Zhao, D., Zhang, Y., Cheng, Q., Zhang, H., ... & Su, H. (2018). Exposure to traffic-related air pollution and acute bronchitis in children: season and age as modifiers. *J Epidemiol Community Health*, 72(5), 426-433. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-209948>

29. Baldacci, S., Maio, S., Cerrai, S., Sarno, G., Baiz, N., Simoni, M., ... & Study, H.E.A.L.S. (2015). Allergy and asthma: effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respiratory medicine*, 109(9), 1089-1104. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.017>

30. Basheti, I.A., Salhi, Y.B., Basheti, M.M., Hamadi, S.A., & Al-Qerem, W. (2019). Role of the pharmacist in improving inhaler technique and asthma management in rural areas in Jordan. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 11, 103-116.

31. Beasley, R., Semprini, A., & Mitchell, E.A. (2015). Risk factors for asthma: is prevention possible?. *The Lancet*, 386(9998), 1075-1085. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00156-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00156-7)

32. Berg, K., & Wright, J.L. (2016). The pathology of chronic obstructive pulmonary disease: progress in the 20th and 21st centuries. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 140(12), 1423-1428. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0455-RS>
33. Bourbeau, J., Bhutani, M., Hernandez, P., Aaron, S. D., Balter, M., Beauchesne, M.F., ... Marciniuk, D.D. (2019). Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 update of evidence. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 3(4), 210-232. <https://doi.org/10.1080/24745332.2019.1668652>
34. Boyton, R.J., & Altmann, D.M. (2016). Bronchiectasis: current concepts in pathogenesis, immunology, and microbiology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 11, 523-554. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044344>
35. Brandsma, C.A., Van den Berge, M., Hackett, T.L., Brusselle, G., & Timens, W. (2020). Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. *The Journal of pathology*, 250(5), 624-635. <https://doi.org/10.1002/path.5364>
36. Burkes, R.M., Gassett, A.J., Ceppe, A.S., Anderson, W., O'Neal, W.K., Woodruff, P.G., Krishnan, J.A., Barr, R.G., Han, M.K., Martinez, F.J., Comellas, A.P., Lambert, A.A., Kaufman, J.D., Dransfield, M.T., Wells, J.M., Kanner, R.E., Paine, R., 3rd, Bleeker, E.R., Paulin, L.M., Hansel, N.N., ... Current and former investigators of the SPIROMICS sites and reading centers (2018). Rural Residence and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Analysis of the SPIROMICS Cohort. Annals of the American Thoracic Society*, 15(7), 808-816. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201710-837OC>
37. Bush, A., & Floto, R.A. (2019). Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology*, 24(11), 1053-1062. <https://doi.org/10.1111/resp.13509>
38. Butler, M.W., & Keane, M.P. (2017). Bronchitis, bronchiectasis. *Infectious Diseases*, 243-250. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6285-8.00027-7>

39. Cai, L., Wang, X.M., Fan, L.M., Shen, J.R., Liu, Y.N., & Golden, A.R. (2020). Socioeconomic variations in chronic obstructive pulmonary disease prevalence, diagnosis, and treatment in rural Southwest China. *BMC Public Health*, 20, 1-8.
40. Caramori, G., Casolari, P., Barczyk, A., Durham, A.L., Di Stefano, A., & Adcock, I. (2016, July). COPD immunopathology. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 38, pp. 497-515). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0561-5>
41. Chalmers, J.D., & Chotirmall, S.H. (2018). Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *The lancet Respiratory medicine*, 6(9), 715-726. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30053-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30053-5)
42. Chalmers, J.D., Aliberti, S., & Blasi, F. (2015). Management of bronchiectasis in adults. *European Respiratory Journal*, 45(5), 1446-1462. <https://doi.org/10.1183/09031936.00119114>
43. Chalmers, J.D., Chang, A.B., Chotirmall, S.H., Dhar, R., & McShane, P.J. (2018). Bronchiectasis. *Nature reviews Disease primers*, 4(1), 45. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0042-3>
44. Chan, E.D., Wooten III, W.I., Hsieh, E.W., Johnston, K.L., Shaffer, M., Sandhaus, R.A., & van de Veerdonk, F. (2019). Diagnostic evaluation of bronchiectasis. *Respiratory Medicine: X*, 1, 100006. <https://doi.org/10.1016/j.ymex.2019.100006>
45. Chan, J.S.K., Murray, R.B., & Price, D. (2022). Oral corticosteroids in asthma and beyond: moving forward. *Eur Respir J*, 60(3), 2200776.
46. Chang, A.B., Fortescue, R., Grimwood, K., Alexopoulou, E., Bell, L., Boyd, J., ... & Kantar, A. (2021). European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 58(2), 2002990. <https://doi.org/10.1183/13993003.02990-2020>.
47. Chang, A.B., Oppenheimer, J.J., Weinberger, M.M., Rubin, B.K., Grant, C.C., Weir, K., ... & Panel, C.E.C. (2017). Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 151(4), 884-890. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.025>

48. Chen, X., Dong, X., Liu, J., Liu, X., Deng, M., & Yang, Y. (2023). Rural–Urban Differences in Mild Cognitive Impairment Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in ChengDu, China. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 18, 2497.
49. Cho, E.Y., Oh, K.J., Rhee, C.K., Yoo, K.H., Kim, B.Y., Bae, H.W., ... & Park, H.Y. (2018). Comparison of clinical characteristics and management of asthma by types of health care in South Korea. *Journal of Thoracic Disease*, 10(6), 3269-3276.
50. Chowdhury, N.U., Guntur, V.P., Newcomb, D.C., & Wechsler, M.E. (2021). Sex and gender in asthma. *European Respiratory Review*, 30(162), 210067. <https://doi.org/10.1183/16000617.0067-2021>
51. Christine, H.J. (2024). *Atlas of Clinical Sleep Medicine (Third Edition). Chapter 32 - Respiratory diseases and the overlap syndromes*. Elsevier, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-65403-6.00041-X>.
52. Cipriani, F., Calamelli, E., & Ricci, G. (2017). Allergen avoidance in allergic asthma. *Frontiers in pediatrics*, 5, 103. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00103>
53. Cloutier, M.M., Baptist, A.P., Blake, K.V., Brooks, E.G., Bryant-Stephens, T., DiMango, E., ... & Walsh, C.G. (2020). 2020 focused updates to the asthma management guidelines: a report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(6), 1217-1270.
54. Codisopoti, C.D., Greenhawt, M., & Oppenheimer, J. (2022). The role of access and cost-effectiveness in managing asthma: a systematic review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(8), 2109-2116. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.04.025>
55. Corhay, J.L., Dang, D.N., Van Cauwenberge, H., & Louis, R. (2014). Pulmonary rehabilitation and COPD: providing patients a good environment for optimizing therapy. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 27-39.
56. Curto, E., Crespo-Lessmann, A., González-Gutiérrez, M.V., Bardagí, S., Cañete, C., Pellicer, C., ... & Plaza, V. (2019). Is asthma in the elderly different?

Functional and clinical characteristics of asthma in individuals aged 65 years and older. *Asthma research and practice*, 5, 1-6.

57. Czarnota, P., MacLeod, J.L., Gupta, N., Manichaikul, A., & Shim, Y.M. (2025). Sex Differences in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications for Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(6), 2747.

58. Dal Negro, R.W., Wedzicha, J.A., Iversen, M., Fontana, G., Page, C., Cicero, A.F., Pozzi, E., Calverley, P.M.A., RESTORE group, & RESTORE study (2017). Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *The European respiratory journal*, 50(4), 1700711. <https://doi.org/10.1183/13993003.00711-2017>

59. Dalziel, S.R., Haskell, L., O'Brien, S., Borland, M.L., Plint, A.C., Babl, F.E., & Oakley, E. (2022). Bronchiolitis. *The Lancet*, 400(10349), 392-406. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01016-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01016-9)

60. de Klein, M.M., Peters, J.B., van't Hul, A.J., Akkermans, R.P., in't Veen, J.C., Vercoulen, J.H., ... & Schermer, T.R. (2020). Comparing health status between patients with COPD in primary, secondary and tertiary care. *NPJ primary care respiratory medicine*, 30(1), 39.

61. de Oca, M. M., Perez-Padilla, R., Celli, B., Aaron, S. D., Wehrmeister, F. C., Amaral, A. F., ... & Menezes, A. (2025). The global burden of COPD: epidemiology and effect of prevention strategies. *The Lancet Respiratory Medicine*, 13(8), 709-724.

62. Dharmage, S.C., Perret, J.L., & Custovic, A. (2019). Epidemiology of asthma in children and adults. *Frontiers in pediatrics*, 7, 246. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00246>

63. Dilokthornsakul, P., Lee, T.A., Dhippayom, T., Jeanpeerapong, N., & Chaiyakunapruk, N. (2016). Comparison of health care utilization and costs for patients with asthma by severity and health insurance in Thailand. *Value in Health Regional Issues*, 9, 105-111.

64. Domínguez-Ortega, J., Phillips-Anglés, E., Barranco, P., & Quirce, S. (2015). Cost-effectiveness of asthma therapy: a comprehensive review. *Journal of Asthma*, 52(6), 529-537. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.999283>
65. Du, Q., Jin, J., Liu, X., & Sun, Y. (2016). Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 11(3), e0150532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150532>
66. Dunn, R.M., Lehman, E., Chinchilli, V.M., Martin, R.J., Boushey, H.A., Israel, E., ... & Wechsler, M.E. (2015). Impact of age and sex on response to asthma therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(5), 551-558.
67. DUODECIM Medical Publications Ltd. (2017). *Настанова 00129. Гострий бронхіт* [Клінічна настанова на засадах доказової медицини]. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3030>
68. Erle, D.J., & Sheppard, D. (2014). The cell biology of asthma. *Journal of Cell Biology*, 205(5), 621-631. <https://doi.org/10.1083/jcb.201401050>
69. Fehrenbach, H., Wagner, C., & Wegmann, M. (2017). Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell and tissue research*, 367, 551-569. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2566-8>
70. Fenwick, E., Martin, A., Schroeder, M., Mealing, S.J., Solanke, O., Risebrough, N., & Ismaila, A.S. (2021). Cost-effectiveness analysis of a single-inhaler triple therapy for COPD in the UK. *ERJ Open Research*, 7(1), 00480-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00480-2020>
71. Fortis, S., Gao, Y., Baldomero, A.K., Sarrazin, M.V., & Kaboli, P.J. (2023). Association of rural living with COPD-related hospitalizations and deaths in US veterans. *Scientific reports*, 13(1), 7887.
72. Friedman, J.N., Rieder, M.J., Walton, J.M., Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee, & Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. (2014). Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatrics & child health*, 19(9), 485-491. <https://doi.org/10.1093/pch/19.9.485>

73. Fujiogi, M., Goto, T., Yasunaga, H., Fujishiro, J., Mansbach, J.M., Camargo, C.A., & Hasegawa, K. (2019). Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States: 2000-2016. *Pediatrics*, 144(6), e20192614. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2614>
74. Gaffney, A.W., Hawks, L., White, A.C., Woolhandler, S., Himmelstein, D., Christiani, D.C., & McCormick, D. (2022). Health care disparities across the urban-rural divide: a national study of individuals with COPD. *The Journal of Rural Health*, 38(1), 207-216.
75. Gao, Y.H., Guan, W.J., Liu, S.X., Wang, L., Cui, J.J., Chen, R.C., & Zhang, G.J. (2016). Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology*, 21(8), 1376-1383. <https://doi.org/10.1111/resp.12832>
76. Gauthier, M., Ray, A., & Wenzel, S.E. (2015). Evolving concepts of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(6), 660-668. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0763PP>
77. Gc, V.S., Franklin, D., Whitty, J.A., Dalziel, S.R., Babl, F.E., Schlapbach, L.J., ... & Schibler, A. (2020). First-line oxygen therapy with high-flow in bronchiolitis is not cost saving for the health service. *Archives of Disease in Childhood*, 105(10), 975-980. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318427>
78. Global Initiative for Asthma. (2025). *Global strategy for asthma management and prevention* (2025 update). Available from <https://ginasthma.org>
79. Goeminne, P.C., Hernandez, F., Diel, R., Filonenko, A., Hughes, R., Juelich, F., ... & Chalmers, J.D. (2019). The economic burden of bronchiectasis—known and unknown: a systematic review. *BMC pulmonary medicine*, 19, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0818-6>
80. Gosden, T.B., Dhanjal, J., Arper, D., Madoni, A., & Friggi, E. (2017). Assessing The Cost Effectiveness Of A New, First-In-Class Triple Fixed Dose Combination Therapy For COPD Patients. *Value in Health*, 20(9), A647.
81. Gracia Gutiérrez, A., Poblador-Plou, B., Prados-Torres, A., Ruiz Laiglesia, F.J., & Gimeno-Miguel, A. (2020). Sex differences in comorbidity, therapy, and health

services' use of heart failure in Spain: evidence from real-world data. *International journal of environmental research and public health*, 17(6), 2136.

82. Guilbert, T., Zeiger, R.S., Haselkorn, T., Iqbal, A., Alvarez, C., Mink, D. R., ... & Szeffler, S.J. (2019). Racial disparities in asthma-related health outcomes in children with severe/difficult-to-treat asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(2), 568-577.

83. Hardtstock, F., Krieger, J., Wilke, T., Lukas, M., Ultsch, B., Welte, R., ... & Timmermann, H. (2023). Epidemiology, treatment and health care resource use of patients with severe asthma in Germany—a retrospective claims data analysis. *Journal of Asthma*, 60(7), 1280-1289.

84. Hart, A.M. (2014). Evidence-based diagnosis and management of acute bronchitis. *The Nurse Practitioner*, 39(9), 32-39. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000452978.99676.2b>

85. Hatska, D.O. (2015). Поширеність та клінічні особливості бронхіальної астми серед дітей та молоді Вінницької області. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 19(2), 489-493.

86. Hensch, I., Strang, S., Löfdahl, C.G., & Ekberg-Jansson, A. (2016). Management of COPD, equal treatment across age, gender, and social situation? A register study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 11, 2681-2690.

87. Higham, A., Quinn, A.M., Cançado, J.E.D., & Singh, D. (2019). The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respiratory research*, 20, 49. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1017-y>

88. Hill, A.T., Sullivan, A.L., Chalmers, J.D., De Soyza, A., Elborn, J.S., Floto, R.A., ... & Loebinger, M.R. (2019). British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*, 74 (Suppl 1), 1-69. <https://doi.org/10.1183/09031936.00119114>

89. Hillas, G., Perlikos, F., Tsiligianni, I., & Tzanakis, N. (2015). Managing comorbidities in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 10, 95-109. <https://doi.org/10.2147/COPD.S54473>

90. Hoerr, F.J. (2021). The pathology of infectious bronchitis. *Avian Diseases*, 65(4), 600-611. <https://doi.org/10.1637/aviandiseases-D-21-00096>
91. Holloway, J.W., Yang, I.A., & Holgate, S.T. (2010). Genetics of allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S81-S94. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.071>
92. Holm, M., Torén, K., & Andersson, E. (2014). Incidence of chronic bronchitis: a prospective study in a large general population. *The International journal of tuberculosis and lung disease*, 18(7), 870-875. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0652>
93. Hoogendoorn, M., Feenstra, T.L., Asukai, Y., Borg, S., Hansen, R.N., Jansson, S.A., ... & Rutten-van Mölken, M.P. (2014). Cost-effectiveness models for chronic obstructive pulmonary disease: cross-model comparison of hypothetical treatment scenarios. *Value in health*, 17(5), 525-536. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.1721>
94. Iheanacho, I., Zhang, S., King, D., Rizzo, M., & Ismaila, A.S. (2020). Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic literature review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 15, 439-460. <https://doi.org/10.2147/COPD.S234942>
95. Inoue, H., Kozawa, M., Milligan, K.L., Funakubo, M., Igarashi, A., & Loefroth, E. (2019). A retrospective cohort study evaluating healthcare resource utilization in patients with asthma in Japan. *npj Primary Care Respiratory Medicine*, 29(1), 13.
96. Jarhyan, P., Hutchinson, A., Khaw, D., Prabhakaran, D., & Mohan, S. (2022). Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis in eight countries: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 100(3), 216-230. <https://doi.org/10.2471/BLT.21.286870>
97. Jenkins, C.R., Boulet, L.P., Lavoie, K.L., Raheison-Semjen, C., & Singh, D. (2022). Personalized treatment of asthma: the importance of sex and gender differences. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(4), 963-971.

98. Jenkins, C.R., Chapman, K.R., Donohue, J.F., Roche, N., Tsiligianni, I., & Han, M.K. (2017). Improving the management of COPD in women. *Chest*, 151(3), 686-696.
99. Johns, D.P., Walters, J.A., & Walters, E.H. (2014). Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *Journal of thoracic disease*, 6(11), 1557-1569. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.18>
100. Kabesch, M., & Tost, J. (2020, February). Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 42, No. 1, pp. 43-60). Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00777-w>
101. Kardos, P., Lehl, S., Kamin, W., & Matthys, H. (2014). Assessment of the effect of pharmacotherapy in common cold/acute bronchitis—the Bronchitis Severity Scale (BSS). *Pneumologie*, 68(08), 542-546. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1377332>
102. Kern, D.M., Davis, J., Williams, S.A., Tunceli, O., Wu, B., Hollis, S., Strange, C., & Trudo, F. (2015). Comparative effectiveness of budesonide/formoterol combination and fluticasone/salmeterol combination among chronic obstructive pulmonary disease patients new to controller treatment: a US administrative claims database study. *Respiratory research*, 16(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0210-x>
103. Kim, C.H., Dilokthornsakul, P., Campbell, J.D., & van Boven, J.F. (2018). Asthma cost-effectiveness analyses: are we using the recommended outcomes in estimating value? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(2), 619-632. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.028>
104. Kirolos, A., Manti, S., Blacow, R., Tse, G., Wilson, T., Lister, M., ... & Campbell, H. (2020). A systematic review of clinical practice guidelines for the diagnosis and management of bronchiolitis. *The Journal of infectious diseases*, 222(Supplement_7), S672-S679. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz240>
105. Kızıllırmak, D., & Yorgancıoğlu, A. (2023). Acute and Chronic Bronchitis: Diagnosis and Treatment. In *Airway diseases* (pp. 1-8). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-22483-6_36-1

106. Kokhan, B.I., Ocheredko, O.M. (2024). Analysis of the effectiveness of treatment schemes for diseases with broncho-obstructive syndrome in patients of MNCE "Haysynska CDH of HCC". *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 11(45), 1754-1766.

107. Kokhan, B.I., Ocheredko, O.M. (2024). The effectiveness of the use of schemes for the treatment of bronchial asthma and COPD on the example of the CNCE "Vinnytsia City Clinical Hospital №1". *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 12(46), 1461-1473.

108. Kokhan, B.I., Ocheredko, O.M. (2025). Comparison of the effectiveness of schemes for the treatment of diseases with broncho-obstructive syndrome in institutions of different levels of medical care. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 4(50), 1918-1932.

109. Kokhan, B.I., Ocheredko, O.M., Krishna, A., Kartelian, R.O., & Komlevoi, O.M. (2025). Comparison of the effectiveness of the application of various schemes for the treatment of bronchial asthma and COPD in a supra-cluster level of care institution. *Одеський медичний журнал*, 2(193), 42-48.

110. Kokhan, B.I. (2025). Assessment of the effects of biological, social, organizational factors, and treatment regimens on the risk of exacerbation of diseases with broncho-obstructive syndrome using the example of institutions of different levels of medical care. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 3(29), 486-493.

111. Kurmi, O.P., Davis, K.J., Lam, K.B.H., Guo, Y., Vaucher, J., Bennett, D., ... & Chen, Z. (2018). Patterns and management of chronic obstructive pulmonary disease in urban and rural China: a community-based survey of 25 000 adults across 10 regions. *BMJ Open Respiratory Research*, 5(1), e000267.

112. Lambrecht, B.N., & Hammad, H. (2015). The immunology of asthma. *Nature immunology*, 16(1), 45-56. <https://doi.org/10.1038/ni.3049>

113. Lampela, P., Säynäjäkangas, O., Jokelainen, J., & Keistinen, T. (2009). Differences in COPD-related readmissions to primary and secondary care

hospitals. *Scandinavian journal of primary health care*, 27(2), 80-84.
<https://doi.org/10.1080/02813430802673501>

114. Lange, P., Halpin, D.M., O'Donnell, D.E., & MacNee, W. (2016). Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV1. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 11(sup1), 3-12.

115. Li, X., Willem, L., Antillon, M., Bilcke, J., Jit, M., & Beutels, P. (2020). Health and economic burden of respiratory syncytial virus (RSV) disease and the cost-effectiveness of potential interventions against RSV among children under 5 years in 72 Gavi-eligible countries. *BMC medicine*, 18, 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01537-6>

116. Liu, S., Zhao, Q., Li, W., Zhao, X., & Li, K. (2021). The cost-effectiveness of pulmonary rehabilitation for COPD in different settings: a systematic review. *Applied health economics and health policy*, 19, 313-324. <https://doi.org/10.1007/s40258-020-00613-5>

117. LoMauro, A., & Aliverti, A. (2018). Sex differences in respiratory function. *Breathe*, 14(2), 131-140.

118. Lowe, K.E., Regan, E.A., Anzueto, A., Austin, E., Austin, J. H., Beaty, T. H., ... & Crapo, J.D. (2019). COPDGene® 2019: redefining the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, 6(5), 384-399. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.5.2019.0149>

119. Lundbäck, B., Backman, H., Lötvall, J., & Rönmark, E. (2016). Is asthma prevalence still increasing? *Expert review of respiratory medicine*, 10(1), 39-51. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1114417>

120. Marfortt, D.A., Josviack, D., Lozano, A., Cuestas, E., Agüero, L., & Castro-Rodriguez, J.A. (2018). Differences between preschoolers with asthma and allergies in urban and rural environments. *Journal of Asthma*, 55(5), 470-476.

121. Martínez-García, M.Á., Máiz, L., Oliveira, C., Girón, R.M., de la Rosa, D., Blanco, M., ... & Prados, C. (2018). Spanish guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adults. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 54(2), 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2017.07.013>

122. Matera, M.G., Ora, J., Calzetta, L., Rogliani, P., & Cazzola, M. (2021). Sex differences in COPD management. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14(3), 323-332.
123. Mauad, T., Nascimento, F.B.P.D., Dolhnikoff, M., Picka, M.C., Saldiva, P.H., & BIAS. (2018). Pulmonary interstitial emphysema in fatal asthma: case report and histopathological review. *BMC Pulmonary Medicine*, 18, 50. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0615-7>
124. McCracken, J.L., Veeranki, S.P., Ameredes, B.T., & Calhoun, W.J. (2017). Diagnosis and management of asthma in adults: a review. *Jama*, 318(3), 279-290. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.8372>
125. McHugh, M.L. (2013). The chi-square test of independence. *Biochemia Medica*, 23(2), 143-149.
126. Michaelidis, C.I., Kern, M.S., & Smith, K.J. (2015). Cost-effectiveness of decision support strategies in acute bronchitis. *Journal of general internal medicine*, 30, 1505-1510. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3289-3>
127. Michaelidis, C.I., Kern, M.S., & Smith, K.J. (2015). Cost-effectiveness of decision support strategies in acute bronchitis. *Journal of general internal medicine*, 30, 1505-1510. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3289-3>
128. Midulla, F., Petrarca, L., Frassanito, A., Di Mattia, G., Zicari, A.M., & Nenna, R. (2018). Bronchiolitis clinics and medical treatment. *Minerva pediatrica*, 70(6), 600-611. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05334-3>
129. Milger, K., Korn, S., Buhl, R., Hamelmann, E., Herth, F.J., Gappa, M., ... & Suhling, H. (2020). Age-and sex-dependent differences in patients with severe asthma included in the German Asthma Net cohort. *Respiratory Medicine*, 162, 105858.
130. Milne, K.M., Mitchell, R.A., Ferguson, O.N., Hind, A.S., & Guenette, J.A. (2024). Sex-differences in COPD: from biological mechanisms to therapeutic considerations. *Frontiers in Medicine*, 11, 1289259.
131. Mims, J.W. (2015, September). Asthma: definitions and pathophysiology. *In International forum of allergy & rhinology* (Vol. 5, No. S1, pp. S2-S6). <https://doi.org/10.1002/alr.21609>

132. Miravittles, M., Calle, M., Molina, J., Almagro, P., Gómez, J.T., Trigueros, J.A., ... & Soler-Cataluña, J.J. (2022). [Translated article] Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2021: Updated pharmacological treatment of stable COPD. *Archivos de bronconeumologia*, 58(1), T69-T81. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.026>
133. Miravittles, M., Vogelmeier, C., Roche, N., Halpin, D., Cardoso, J., Chuchalin, A.G., ... & Blasi, F. (2016). A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *European Respiratory Journal*, 47(2), 625-637. <https://doi.org/10.1183/13993003.01170-2015>
134. Mirza, S., Clay, R.D., Koslow, M.A., & Scanlon, P.D. (2018, October). COPD guidelines: a review of the 2018 GOLD report. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 93, No. 10, pp. 1488-1502). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.026>
135. Mölter, A., Simpson, A., Berdel, D., Brunekreef, B., Custovic, A., Cyrus, J., ... & Agius, R. (2015). A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project. *European Respiratory Journal*, 45(3), 610-624. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083614>
136. Monteagudo, M., Rodríguez-Blanco, T., Barrecheguren, M., Simonet, P., & Miravittles, M. (2016). Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: a population-based study. *Respiratory Medicine*, 121, 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.014>
137. Mudarri, D.H. (2016). Valuing the economic costs of allergic rhinitis, acute bronchitis, and asthma from exposure to indoor dampness and mold in the US. *Journal of environmental and public health*, 2016, 2386596. <https://doi.org/10.1155/2016/2386596>
138. Muñoz-Quiles, C., López-Lacort, M., Úbeda-Sansano, I., Alemán-Sánchez, S., Pérez-Vilar, S., Puig-Barberà, J., & Díez-Domingo, J. (2016). Population-based analysis of bronchiolitis epidemiology in Valencia, Spain. *The Pediatric infectious disease journal*, 35(3), 275-280. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000993>

139. Nagase, H., Adachi, M., Matsunaga, K., Yoshida, A., Okoba, T., Hayashi, N., ... & Tohda, Y. (2020). Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. *Allergology International*, 69(1), 53-60.
140. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel report 3:guidelines for the diagnosis and management of asthma–full report 2007.August 28, 2007. Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf. Accessed August 29, 2007.
141. Naveed, A., Ali, S.A., Parveen, A., Yousuf, S., Ahmed, A., Hashmi, M.A. A., & Gigani, Y. (2016). Prescription patterns and cost of illness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients. *International Journal of Academic Medicine*, 2(2), 173-178.
142. Nenna, R., Cutrera, R., Frassanito, A., Alessandroni, C., Nicolai, A., Cangiano, G., ... & Midulla, F. (2017). Modifiable risk factors associated with bronchiolitis. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 11(10), 393-401. <https://doi.org/10.1177/1753465817725722>
143. Ntontsi, P., Photiades, A., Zervas, E., Xanthou, G., & Samitas, K. (2021). Genetics and epigenetics in asthma. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2412. <https://doi.org/10.3390/ijms22052412>
144. Ntritsos, G., Franek, J., Belbasis, L., Christou, M.A., Markozannes, G., Altman, P., ... & Evangelou, E. (2018). Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13, 1507-1514. <https://doi.org/10.2147/COPD.S146390>
145. Nunes, C., Pereira, A.M., & Morais-Almeida, M. (2017). Asthma costs and social impact. *Asthma research and practice*, 3, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s40733-016-0029-3>
146. Ohnishi, H., Tanimoto, T., Inaba, R., & Eitoku, M. (2024). Efficacy and safety of mucolytics in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Investigation*, 62(6), 1168-1175.

147. Ora, J., Calzetta, L., Matera, M.G., Cazzola, M., & Rogliani, P. (2020). Advances with glucocorticoids in the treatment of asthma: state of the art. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(18), 2305-2316.
148. Oshagbemi, O.A., Burden, A.M., Braeken, D.C., Henskens, Y., Wouters, E.F., Driessen, J.H., ... & Franssen, F.M. (2017). Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(10), 1402-1404.
149. Osvald, E.C., & Clarke, J.R. (2016). NICE clinical guideline: bronchiolitis in children. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 101(1), 46-48. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309156>
150. Øymar, K., Skjerven, H.O., & Mikalsen, I.B. (2014). Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 22, 23. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-22-23>
151. Papadopoulou, E., Hansel, J., Lazar, Z., Kostikas, K., Tryfon, S., Vestbo, J., & Mathioudakis, A.G. (2023). Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *European Respiratory Review*, 32(167), 1168-1175.
152. Parikh, K., Hall, M., & Teach, S.J. (2014). Bronchiolitis management before and after the AAP guidelines. *Pediatrics*, 133(1), e1-e7. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2005>
153. Park, H.J., Kim, S.R., Kim, S., Lee, H.S., Kim, B.Y., Kim, H.K., ... & Park, J.W. (2021). Impact of the asthma quality assessment program on burden of asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(1), 419-425.
154. Peters, S.P., Bleecker, E.R., Canonica, G.W., Park, Y.B., Ramirez, R., Hollis, S., ... & Martin, U.J. (2016). Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. *New England Journal of Medicine*, 375(9), 850-860.
155. Polverino, E., Goeminne, P.C., McDonnell, M.J., Aliberti, S., Marshall, S.E., Loebinger, M.R., ... & Chalmers, J.D. (2017). European Respiratory Society

guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 50(3), 1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>

156. Polverino, E., Goeminne, P.C., McDonnell, M.J., Aliberti, S., Marshall, S.E., Loebinge, M.R., ... & Chalmers, J.D. (2017). European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 50(3), 1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>

157. Ponte, E.V., Lima, A., Almeida, P.C., De Jesus, J.P., Lima, V.B., Scichilone, N., ... & Cruz, Á.A. (2017). Age is associated with asthma phenotypes. *Respirology*, 22(8), 1558-1563.

158. Postma, D.S., Bush, A., & van den Berge, M. (2015). Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*, 385(9971), 899-909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60446-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60446-3)

159. Price, D., Castro, M., Bourdin, A., Fucile, S., & Altman, P. (2020). Short-course systemic corticosteroids in asthma: striking the balance between efficacy and safety. *European Respiratory Review*, 29(155), 190151.

160. Quint, J.K., Millett, E.R., Joshi, M., Navaratnam, V., Thomas, S.L., Hurst, J.R., ... & Brown, J.S. (2016). Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *European Respiratory Journal*, 47(1), 186-193. <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2015>

161. Radovanovic, D., Santus, P., Blasi, F., Sotgiu, G., D'Arcangelo, F., Simonetta, E., ... & Aliberti, S. (2018). A comprehensive approach to lung function in bronchiectasis. *Respiratory medicine*, 145, 120-129. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.031>

162. Ralston, S.L., Lieberthal, A.S., Meissner, H.C., Alverson, B.K., Baley, J.E., Gadomski, A.M., ... & Hernandez-Cancio, S. (2014). Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, 134(5), e1474-e1502. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2742>

163. Ricci, V., Nunes, V.D., Murphy, M.S., & Cunningham, S. (2015). Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance. *Bmj*, 350. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2305>

164. Ringshausen, F.C., de Roux, A., Diel, R., Hohmann, D., Welte, T., & Rademacher, J. (2015). Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *European Respiratory Journal*, 46(6), 1805-1807. <https://doi.org/10.1183/13993003.00954-2015>
165. Rodriguez, A., Brickley, E., Rodrigues, L., Normansell, R.A., Barreto, M., & Cooper, P.J. (2019). Urbanisation and asthma in low-income and middle-income countries: a systematic review of the urban–rural differences in asthma prevalence. *Thorax*, 74(11), 1020-1030. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211793>
166. Rodriguez-Martinez, C.E., Nino, G., Castro-Rodriguez, J.A., Perez, G.F., Sossa-Briceño, M.P., & Buendia, J.A. (2021). Cost-effectiveness analysis of phenotypic-guided versus guidelines-guided bronchodilator therapy in viral bronchiolitis. *Pediatric pulmonology*, 56(1), 187-195. <https://doi.org/10.1002/ppul.25114>
167. Rodriguez-Martinez, C.E., Sossa-Briceno, M.P., & Castro-Rodriguez, J.A. (2018). Cost effectiveness of pharmacological treatments for asthma: a systematic review. *Pharmacoeconomics*, 36, 1165-1200. <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0668-8>
168. Rogliani, P., Cavalli, F., Ritondo, B.L., Cazzola, M., & Calzetta, L. (2022). Sex differences in adult asthma and COPD therapy: a systematic review. *Respiratory Research*, 23(1), 222.
169. Ryu, J.H., Azadeh, N., Samhour, B., & Yi, E. (2020). Recent advances in the understanding of bronchiolitis in adults. *F1000Research*, 9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21778.1>
170. Sanchez, J., Sánchez, A., & Cardona, R. (2018). Clinical differences between children with asthma and rhinitis in rural and urban areas. *Colombia medica*, 49(2), 169-174.
171. Sandelowsky, H., Janson, C., Wiklund, F., Telg, G., de Fine Licht, S., & Ställberg, B. (2022). Lack of COPD-related follow-up visits and pharmacological treatment in Swedish primary and secondary care. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 17, 1769-1780.

172. Schikowski, T., Adam, M., Marcon, A., Cai, Y., Vierkötter, A., Carsin, A. E., ... & Künzli, N. (2014). Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD. *European Respiratory Journal*, 44(3), 614-626. <https://doi.org/10.1183/09031936.00132213>
173. Sears, M.R. (2014). Trends in the prevalence of asthma. *Chest*, 145(2), 219-225. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2059>
174. Silver, A.H., & Nazif, J.M. (2019). Bronchiolitis. *Pediatrics in review*, 40(11), 568-576. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0260>
175. Śliwczyński, A., Brzozowska, M., Ilchew, P., Czeleko, T., Kucharczyk, A., Jędrzejczyk, T., ... & Marczak, M. (2015). Epidemiology of asthma in Poland in urban and rural areas, based on provided health care services. *Pneumonol Alergol Pol*, 83(3), 178-187.
176. Smid, D.E., Spruit, M.A., Houben-Wilke, S., Muris, J.W., Rohde, G.G., Wouters, E.F., & Franssen, F.M. (2016). Burden of COPD in patients treated in different care settings in the Netherlands. *Respiratory medicine*, 118, 76-83.
177. Soriano, J.B., Alfageme, I., Miravittles, M., de Lucas, P., Soler-Cataluna, J.J., García-Río, F., ... & Ancochea, J. (2021). Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Archivos de bronconeumologia*, 57(1), 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.024>
178. Staten, T., Liu, P.H., Holt, C., & Alismail, A. (2025). Effectiveness of a respiratory therapist-led, community-based asthma program in an under resourced rural border town In California. *Respiratory Medicine*, 241, 108071.
179. Strelkova, M., & Senatorova, G. (2018). Clinical and anamnestic features of the course of acute bronchitis in children. *Inter collegas*, 5(3), 143-147.
180. Tanabe, N., Vasilescu, D.M., Kirby, M., Coxson, H.O., Verleden, S.E., Vanaudenaerde, B.M., ... & Hogg, J.C. (2018). Analysis of airway pathology in COPD using a combination of computed tomography, micro-computed tomography and histology. *European Respiratory Journal*, 51(2), 1701245. <https://doi.org/10.1183/13993003.01245-2017>

181. Tasker, R.C. (2015). Bronchiolitis. *Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation: From Basics to Clinical Practice*, 1291-1311. https://doi.org/10.1007/978-3-642-01219-8_50
182. Tay, T.R., Wong, H.S., Ihsan, R., Toh, H.P., Choo, X., & Tee, A.K. (2017). Comparison of the proportion and healthcare utilisation of adult patients with uncontrolled severe asthma versus non-severe asthma seen in a Southeast Asian hospital-based respiratory specialist clinic. *Ann Acad Med Singapore*, 46(6), 217-228.
183. Terzikhan, N., Verhamme, K.M., Hofman, A., Stricker, B.H., Brusselle, G.G., & Lahousse, L. (2016). Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. *European journal of epidemiology*, 31, 785-792. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0132-z>
184. Thorburn, K., & McNamara, P.S. (2014). Bronchiolitis. *Pediatric Critical Care Medicine: Volume 2: Respiratory, Cardiovascular and Central Nervous Systems*, 75-85. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6356-5_5
185. Toskala, E., & Kennedy, D.W. (2015, September). Asthma risk factors. *In International forum of allergy & rhinology* (Vol. 5, No. S1, pp. S11-S16). <https://doi.org/10.1002/alr.21557>
186. van der Schans, S., Goossens, L.M., Bolland, M.R., Kocks, J.W., Postma, M.J., van Boven, J.F., & Rutten-van Mölken, M.P. (2017). Systematic review and quality appraisal of cost-effectiveness analyses of pharmacologic maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease: methodological considerations and recommendations. *Pharmacoeconomics*, 35, 43-63. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0448-2>
187. Venkatesan, P. (2024). GOLD COPD report: 2024 update. *The Lancet Respiratory Medicine*, 12(1), 15-16.
188. Vogelmeier, C.F., Roman-Rodriguez, M., Singh, D., Han, M.K., Rodriguez-Roisin, R., & Ferguson, G.T. (2020). Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respiratory medicine*, 166, 105938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105938>

189. Wacker, M.E., Jörres, R.A., Schulz, H., Heinrich, J., Karrasch, S., Karch, A., ... & COSYCONET-Consortium. (2016). Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: results from the German COSYCONET study. *Respiratory medicine*, 11(1), 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.12.001>
190. Walsh, E.E. (2015). Acute bronchitis. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 806-809. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00066-7>
191. Wang, J., Zhang, X., Zhang, L., Liu, Y., Wang, G., Zhang, H.P., ... & Birring, S.S. (2023). Age-related clinical characteristics, inflammatory features, phenotypes, and treatment response in asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 11(1), 210-219.
192. Wedzicha, J.A., Miravitlles, M., Hurst, J.R., Calverley, P.M., Albert, R.K., Anzueto, A., ... & Krishnan, J.A. (2017). Management of COPD exacerbations: a European respiratory society/American thoracic society guideline. *European Respiratory Journal*, 49(3), 1600791. <https://doi.org/10.1183/13993003.00791-2016>
193. Westbroek, L.F., Klijnsma, M., Salomé, P., Sekhuis, L.M., Rolink, E., Korsmit, E., ... & LAN COPD Care Pathway Study Group. (2020). Reducing the number of hospitalization days for COPD: setting up a transmural-care pathway. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 15, 2367-2377.
194. Wilson, M., Wilson, P.J., Wilson, M., & Wilson, P.J. (2021). Acute Bronchitis. *Close Encounters of the Microbial Kind: Everything You Need to Know About Common Infections*, 253-260. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56978-5_18
195. Yamauchi, K., & Ogasawara, M. (2019). The role of histamine in the pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy. *International journal of molecular sciences*, 20(7), 1733.
196. Yang, I.A., Brown, J.L., George, J., Jenkins, S., McDonald, C.F., McDonald, V.M., ... & Dabscheck, E. (2017). COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2017 update. *Medical Journal of Australia*, 207(10), 436-442. <https://doi.org/10.5694/mja17.00686>

197. Yang, I.A., Jenkins, C.R., & Salvi, S.S. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(5), 497-511. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00506-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00506-3)
198. Yi, F., Zhan, C., Liu, B., Li, H., Zhou, J., Tang, J., ... & Lai, K. (2022). Effects of treatment with montelukast alone, budesonide/formoterol alone and a combination of both in cough variant asthma. *Respiratory Research*, 23(1), 279..
199. Young, H.N., Kanchanasuwan, S., Cox, E.D., Moreno, M.M., & Havican, N.S. (2015). Barriers to medication use in rural underserved patients with asthma. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 11(6), 909-914.
200. Yuan, X., Tao, Y., Zhao, J.P., Liu, X.S., Xiong, W.N., Xie, J.G., ... & Liu, H.G. (2015). Long-term efficacy of a rural community-based integrated intervention for prevention and management of chronic obstructive pulmonary disease: a cluster randomized controlled trial in China's rural areas. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(11), 1023-1031.
201. Zein, J.G., Denson, J.L., & Wechsler, M.E. (2019). Asthma over the adult life course: gender and hormonal influences. *Clinics in chest medicine*, 40(1), 149-161.
202. Zein, J.G., Udeh, B.L., Teague, W.G., Koroukian, S.M., Schlitz, N.K., Bleecker, E.R., ... & Severe Asthma Research Program. (2016). Impact of age and sex on outcomes and hospital cost of acute asthma in the United States, 2011-2012. *PLoS One*, 11(6), e0157301.
203. Zhang, F., & Liu, J.P. (2020). Quality assessment of clinical practice guidelines of Chinese and Western medicine for acute bronchitis. *European Journal of Integrative Medicine*, 34, 101045. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2019.101045>
204. Zhu, W.J., Ma, H.X., Cui, H.Y., Lu, X., Shao, M.J., Li, S., ... & Chen, Y.Z. (2015). Prevalence and treatment of children's asthma in rural areas compared with urban areas in Beijing. *Chinese medical journal*, 128(17), 2273-2277.

ДОДАТОК А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Kokhan, B.I., Ocheredko, O.M. (2024). Analysis of the effectiveness of treatment schemes for diseases with broncho-obstructive syndrome in patients of MNCE "Haysynska CDH of HCC". *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 11(45), 1754-1766. **(Фахове видання України)**

Ocheredko O.M. – статистична обробка даних, визначення дизайну дослідження.

2. Kokhan, B.I., Ocheredko, O.M. (2024). The effectiveness of the use of schemes for the treatment of bronchial asthma and COPD on the example of the CNCE "Vinnytsia City Clinical Hospital №1". *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 12(46), 1461-1473. **(Фахове видання України)**

Ocheredko O.M. – статистична обробка даних, визначення дизайну дослідження.

3. Kokhan, B.I., Ocheredko, O.M. (2025). Comparison of the effectiveness of schemes for the treatment of diseases with broncho-obstructive syndrome in institutions of different levels of medical care. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 4(50), 1918-1932. **(Фахове видання України)**

Ocheredko O.M. – статистична обробка даних, визначення дизайну дослідження.

4. Kokhan, B.I. (2025). Assessment of the effects of biological, social, organizational factors, and treatment regimens on the risk of exacerbation of diseases with broncho-obstructive syndrome using the example of institutions of different levels

of medical care. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 3(29), 486-493. (**Фахове видання України**)

5. Kokhan, B.I., Ocheredko, O.M., Krishna, A., Kartelian, R.O., Komlevoi, O.M. (2025). Comparison of the effectiveness of the application of various schemes for the treatment of bronchial asthma and COPD in a supra-cluster level of care institution. *Одеський медичний журнал*, 2(193), 42-48. (**Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus**)

Ocheredko O.M. – статистична обробка даних, визначення дизайну дослідження.

Krishna A. – фінансування публікації статті

Kartelian R.O. – допомога в роботі над літературними джерелами

Komlevoi O.M. – написання та редагування тексту статті

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

6. Кохан Б.І. Аналіз терапії пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень на стаціонарному етапі медичної допомоги в лікарні районного рівня. *Український науково-медичний молодіжний журнал (науково-практичне видання): тези доповідей «Весняної наукової сесії 2024»*, м. Київ, 22-26 квітня 2024 р., спецвипуск №1, С. 133. Київ: КНМУ ім. О.О. Богомольця. (**Тези**)

7. Кохан Б.І. Виклики та проблеми у діагностиці та лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ у Гайсинському районі. *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука–2024»*, м. Вінниця, 17 травня 2024 р., С. 65-66. Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова. (**Тези**)

8. Кохан Б.І. Аналіз лікування пацієнтів з бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень на різних етапах та рівнях надання медичної допомоги у Вінницькій області. *Матеріали XXIX Конгресу студентів та молодих вчених «Майбутнє за наукою»*, м. Тернопіль, 9-11 квітня 2025 р., С. 315. Тернопіль: ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. (**Тези**)

9. Кохан Б.І. Медико-соціальні аспекти пацієнтів з бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень лікувальних закладів різних типів надання медичної допомоги у Вінницькій області. *Матеріали XXII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*, м. Харків, 10-11 квітня 2025 р., С. 112-113. Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна. (Тези)

Апробація результатів дисертації:

- міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2025) – публікація;
- конгрес студентів та молодих вчених «Майбутнє за наукою» (Тернопіль, 2025) – публікація;
- науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука–2024» (Вінниця, 2024) – публікація;
- науково-практична конференція «Весняної наукової сесії 2024» (Київ, 2024) – публікація.

ДОДАТОК Б

Затверджую

Проректор ВНМУ ім. М.І. Пирогова з
науково-педагогічної та навчальної
роботи

Інна АНДРУШКО

(підпис)

(Ім'я Прізвище)

Березня

дог.р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: патогенетичні особливості виникнення та розвитку бронхообструктивних захворювань у контексті фармакологічних можливостей їх корекції

Автор: аспірант очної (денної) форми навчання Кохан Богдан Ігорович кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я

Джерела інформації:

- Очередыко, О.М. & Кохан, Б.І. (2024). Аналіз ефективності схем лікування захворювань з бронхообструктивним синдромом у пацієнтів КНП: «Гайсинська ЦРЛ ГМР». *Перспективи та інновації науки*, 11 (45), 2024, 1754-1766.

- Очерedyko, O.M. & Koxan, B.I. (2024). Ефективність застосування схем для лікування Бронхіальної астми та ХОЗЛ на прикладі КНП: «Вінницька міська клінічна лікарня №1». *Перспективи та інновації науки*, 12 (46), 2024, 1461-1473.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Актуальність дослідження: Хронічні захворювання дихальної системи, зокрема бронхіальна астма (БА) і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), продовжують залишатися одними з найпоширеніших і соціально значущих патологій, що суттєво впливають на якість життя пацієнтів та створюють значний економічний тягар для системи охорони здоров'я. У цьому контексті патологічна фізіологія займає ключове місце, адже вивчення основних ланок розвитку БА та ХОЗЛ сприяє розробці більш ефективних персоналізованих методів лікування. Актуалізація теоретичних знань з патологічної фізіології забезпечує майбутнім фахівцям здатність розуміти причини розвитку та прогресування захворювань, критично аналізувати лікування та розробляти інноваційні стратегії для оптимізації терапії, що безпосередньо впливає на підвищення якості життя хворих.

Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри патологічної фізіології, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні навчального циклу «Патологічна фізіологія», що пов'язані з патофізіологічними механізмами розвитку бронхообструктивних захворювань, у науково-дослідну роботу кафедри

Суть впровадження: Дослідження ефективності терапевтичних схем при БА та ХОЗЛ продемонстрували значущість коректного дозування та застосування сучасних методів оцінки (наприклад, аналіз за індексом

Фаррела та витрати-ефективності). Цей акт спрямований на включення основних ланок розвитку БА та ХОЗЛ у навчальний процес, що дозволить студентам глибше аналізувати патогенетичні механізми розвитку бронхообструктивних захворювань з їх фармакологічною корекцією.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 8 від 8 березня 2025 року.

Початок впровадження: квітень 2025 року

Зауваження та пропозиції: не вносились

Соціально-економічний ефект: дана пропозиція звертає увагу та рекомендує покращити лікування тих соціальних груп пацієнтів з ХОЗЛ та БА, які менш ефективно лікуються, а ефективне патогенетичне лікування згідно з новітніми рекомендаціями дозволить попереджати появу нових загострень та уповільнить прогресування захворювання у пацієнтів з ХОЗЛ та БА, тим самим суттєво заощаджуючи кошти пацієнтів та держави на лікування їх подальших загострень.

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кандидат медичних наук, доцент Вікторія ПІЛІПОНОВА



Затверджую

Проректор ВНМУ ім. М.І. Пирогова з
науково-педагогічної та навчальної



Інна АНДРУШКО

(Ім'я Прізвище)

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: "Використання фармакоекономічного аналізу при виборі схем лікування Бронхіальної астми та Хронічного обструктивного захворювання легень"

Автор: аспірант очної (денної) форми навчання Кохан Богдан Ігорович кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я

Джерела інформації:

- Очердько, О.М. & Кохан, Б.І. (2024). Аналіз ефективності схем лікування захворювань з бронхообструктивним синдромом у пацієнтів КНП: «Гайсинська ЦРЛ ГМР». *Перспективи та інновації науки*, 11 (45), 2024, 1754-1766.
- Очердько, О.М. & Кохан, Б.І. (2024). Ефективність застосування схем для лікування Бронхіальної астми та ХОЗЛ на прикладі КНП: «Вінницька

міська клінічна лікарня №1». *Перспективи та інновації науки*, 12 (46), 2024, 1461-1473.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра фармації
Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Актуальність дослідження: В Україні, за різними оцінками, від ХОЗЛ потерпає щонайменше 4% населення, а близько 2% смертей українців обумовлено цією хворобою. У той же час в Україні станом на 2017 р. захворюваність на БА складала 504,2 на 100 тис. дорослого населення. Відомо, що захворюваність на БА та ХОЗЛ та відповідно витрати медичних систем на профілактику і лікування даних патологій невинно зростає з часом не тільки в Україні, але і по всьому світу.

Рациональне застосування лікарських засобів є одним із ключових завдань фармації, особливо у сфері лікування поширених хронічних захворювань, таких як бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Висока вартість терапії, значний відсоток пацієнтів з неадекватним дозуванням препаратів та необхідність підвищення ефективності лікування визначають потребу у впровадженні фармакоекономічного аналізу для оптимізації схем лікування.

Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри фармації, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні навчальної дисципліни «Фармакологія» в розділі лікарських засобів, що впливають на дихальну систему, а також «Організація та економіка фармації» в розділі питань щодо формування товарних запасів в аптеках.

Суть впровадження: Схема Будесонід+Формотерол показала значну вищу клінічно-економічну ефективність у пацієнтів з ХОЗЛ та БА порівнянно з іншими схемами лікування (збільшувала час між загостреннями та показала

кращий ефект за співвідношенням «ціна-ефект»), відповідно саме ця схема рекомендована для поширення фармацевтичними мережами, а також фармацевтичним компаніям рекомендовано збільшити обсяг закупівлі препаратів з даної схеми лікування.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 12
від «28» лютого 2025 року.

Початок впровадження: березень 2025 року

Зауваження та пропозиції: не вносились

Соціально-економічний ефект: Будесонід+Формотерол (SMART-стратегія) дозволить попереджати появу нових загострень та уповільнить прогресування захворювання у пацієнтів з ХОЗЛ та БА, зменшить частоту госпіталізацій та навантаження на медичну систему, а також витрати на лікування даних пацієнтів медичною системою

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, доктор фармацевтичних наук, професор Олена Кривов'яз



Погоджено

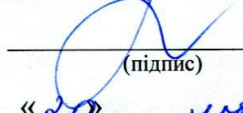
Затверджую

Проректор ВНМУ ім. М.І. Пирогова
з науково-педагогічної та
лікувальної роботи

Проректор ВНМУ ім. М.І.
Пирогова з науково-педагогічної
роботи та навчальної роботи


(підпис) **Василь ПОГОРІЛИЙ**
(Ім'я Прізвище)
«20» жовтня 2024р.




(підпис) **Інна АНДРУШКО**
(Ім'я Прізвище)
«20» жовтня 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Фармакоекономічна доцільність та результативність комбінації Будесонід+Формотерол у терапії пацієнтів з Бронхіальною астмою (БА) та Хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ)

Автор: аспірант очної (денної) форми навчання Кохан Богдан Ігорович кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я

Джерела інформації:

- Kokhan, B., & Ocheredko, O. (2024). ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT SCHEMES FOR DISEASES WITH BRONCHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME IN PATIENTS OF MNCE" HAYSYNSKA CDH OF HCC". Перспективи та інновації науки, (11 (45)). 2024. ст.1754-1766.

- Kokhan, B., & Ocheredko, O. (2024). THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF SCHEMES FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA AND COPD ON THE EXAMPLE OF THE CNCE "VINNYTSIA CITY CLINICAL HOSPITAL № 1". Перспективи та інновації науки, (12 (46)). 2024. ст.1461-1473.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Актуальність дослідження: Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) мають 13,1 % людей у віці старше 40 років і є третьою провідною причиною смерті у світі. У той же час на бронхіальну астму (БА) страждають 300 млн осіб у всьому світі. Дані захворювання є глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки вражають всі вікові групи населення та їх частота зростає в багатьох країнах, що розвиваються, відповідно збільшуються витрати на лікування даних пацієнтів та тягар на медичну систему. У зв'язку з появою нових клінічних рекомендацій GINA та GOLD, підходи до лікування ХОЗЛ та БА змінювалися з часом, вдосконалювався менеджмент даних захворювань. На сьогодні згідно з рекомендацій GINA схема Будесонід+Формотерол рекомендована як для контролю перебігу захворювання, так і для купування симптомів (SMART-стратегія). Важливо проаналізувати чи відповідає клінічний ефект даної базисної схеми своїй вартості у порівнянні з іншими базисними схемами лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА.

Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні навчального циклу «Клінічна фармакологія», що пов'язана з препаратами, що впливають на дихальну систему, у науково-дослідну роботу кафедри.

Суть впровадження: Схема Будесонід+Формотерол показала значну вищу клінічно-економічну ефективність у пацієнтів з ХОЗЛ та БА порівнянно з іншими схемами лікування (збільшувала час між загостреннями та показала кращий ефект за співвідношенням «ціна-ефект»), відповідно саме ця схема рекомендована для застосування у стаціонарному та післястаціонарному етапі лікувального процесу.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 8 від 18 лютого 2025 року.

Початок впровадження: квітень 2025 р.

Зауваження та пропозиції: не вносилися

Соціально-економічний ефект: використання схеми Будесонід+Формотерол (SMART-стратегія) дозволить попереджати появу нових загострень та уповільнить прогресування захворювання у пацієнтів з ХОЗЛ та БА, зменшить частоту госпіталізацій та навантаження на медичну систему, а також витрати на лікування даних пацієнтів медичною системою.

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, доктор медичних наук, доцент Святослав СЕМЕНЕНКО



Підпис *Семіненко С*
завіряю
відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
« 11 » 02 2025



Затверджую

Проректор ВНМУ ім. М.І. Пирогова з науково-педагогічної та навчальної роботи

Інна АНДРУШКО

(підпис)

(Ім'я Прізвище)

« 20 »

лютого

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: вплив соціальної приналежності пацієнтів з Хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та Бронхіальною астмою (БА) на якість їх лікування у Вінницькій області

Автор: аспірант очної (денної) форми навчання Кохан Богдан Ігорович кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я

Джерела інформації:

- Kokhan, B., & Ocheredko, O. (2024). ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT SCHEMES FOR DISEASES WITH BRONCHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME IN PATIENTS OF MNCE" HAYSYNSKA CDH OF HCC". Перспективи та інновації науки, (11 (45)). 2024. ст.1754-1766.
- Kokhan, B., & Ocheredko, O. (2024). THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF SCHEMES FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

AND COPD ON THE EXAMPLE OF THE CNCE “VINNYTSIA CITY CLINICAL HOSPITAL № 1”. Перспективи та інновації науки, (12 (46)). 2024. ст.1461-1473.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Актуальність дослідження: В Україні, за різними оцінками, від ХОЗЛ потерпає щонайменше 4% населення, а близько 2% смертей українців обумовлено цією хворобою. У той же час на бронхіальну астму (БА) в Україні станом на 2017 р. захворюваність на БА складала 504,2 на 100 тис. дорослого населення. Відомо, що захворюваність на БА та ХОЗЛ та відповідно витрати медичних систем на профілактику і лікування даних патологій невинно зростає з часом не тільки в Україні, але і по всьому світу. Важливою задачею соціальної медицини є покращення здоров'я населення, зокрема і даних груп пацієнтів, а також збільшити ефективність їх лікування та профілакувати появу нових загострень, які підвищують ризик інвалідизації та смерності пацієнтів. Важливо проаналізувати як соціальні ознаки пацієнтів впливають на якість їх лікування, та які групи населення потребують ретельнішого контролю.

Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні навчального циклу «Соціальна медицина», що пов'язана з медико-соціальними аспектами надання медичної допомоги на різних рівнях, циклу «Фармакоекономіка», що пов'язана з аспектами клінічно-економічної ефективності ліків.

Суть впровадження: Соціальна приналежність пацієнтів суттєво впливає на загальну ефективність лікування, тому потрібно звернути увагу на більш

«уразливі » групи пацієнтів з ХОЗЛ та БА для покращення стану їх здоров'я (жителі сільської місцевості, чоловіки, особи пенсійного віку), при чому пацієнти з ХОЗЛ є більш уразливими ніж пацієнти з БА.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 10 від 20 лютого 2025 року.

Початок впровадження: квітень 2025 року

Зауваження та пропозиції: не вносились

Соціально-економічний ефект: дана пропозиція звертає увагу та рекомендує покращити лікування тих соціальних груп пацієнтів з ХОЗЛ та БА, які менш ефективно лікуються, тим самим суттєво заощаджуючи кошти пацієнтів та держави на лікування їх подальших загострень.

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Олександр ОЧЕРЕДЬКО




Затверджую

Медичний директор
КНП: «Гайсинська центральна
районна лікарня Гайсинської
міської ради»

Олія БУРЛАКОВА
(підпис) (Ім'я Прізвище)
«25» 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Лікувальний ефект схеми Будесонід+Формотерол у лікуванні пацієнтів з Хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та Бронхіальною астмою (БА)

Автор: аспірант очної (денної) форми навчання Кохан Богдан Ігорович кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я

Джерела інформації:

- Kokhan, B., & Ocheredko, O. (2024). ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT SCHEMES FOR DISEASES WITH BRONCHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME IN PATIENTS OF MNCE "HAYSYNSKA CDH OF HCC". Перспективи та інновації науки, (11 (45)). 2024. ст.1754-1766.

- Kokhan, B., & Ocheredko, O. (2024). THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF SCHEMES FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA AND COPD ON THE EXAMPLE OF THE CNCE "VINNYTSIA CITY CLINICAL HOSPITAL № 1". Перспективи та інновації науки, (12 (46)). 2024. ст.1461-1473.

Актуальність дослідження: В Україні, за різними оцінками, від ХОЗЛ потерпає щонайменше 4% населення, а близько 2% смертей українців обумовлено цією хворобою. У той же час на бронхіальну астму (БА) в Україні станом на 2017 р. захворюваність на БА складала 504,2 на 100 тис. дорослого населення. У зв'язку з появою нових клінічних рекомендацій GINA та GOLD, підходи до лікування ХОЗЛ та БА змінювалися з часом, вдосконалювався менеджмент даних захворювань. На сьогодні згідно з рекомендацій GINA схема Будесонід+Формотерол рекомендована як для контролю перебігу захворювання, так і для купування симптомів (SMART-стратегія). Важливо проаналізувати чи відповідає клінічний ефект даної базисної схеми своїй вартості у порівнянні з іншими базисними схемами лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА.

Форма впровадження: у лікувальну роботу терапевтичного відділення, зокрема надання медичної допомоги на стаціонарному етапі та рекомендацій для післястаціонарного лікування пацієнтам з ХОЗЛ та БА

Суть впровадження: Схема Будесонід+Формотерол показала значну вищу клінічно-економічну ефективність у пацієнтів з ХОЗЛ та БА порівнянно з іншими схемами лікування (збільшувала час між загостреннями та показала кращий ефект за співвідношенням «ціна-ефект»), відповідно саме ця схема рекомендована для застосування у стаціонарному та післястаціонарному етапах лікувального процесу.

Результати впровадження було обговорено та затверджено: на засіданні терапевтичного відділення КНП: «Гайсинська ЦРЛ ГМР» 20 лютого 2025 року

Початок впровадження: березень 2025 р.

Зауваження та пропозиції: не вносились

Соціально-економічний ефект: застосування схеми Будесонід+Формотерол (SMART-стратегія) дозволить профілакувати наступні загострення у пацієнтів з ХОЗЛ та БА та покращити стан їхнього здоров'я, тим самим зменшуючи ризик госпіталізацій та відповідно навантаження на медичну систему (зокрема терапевтичне відділення, яке має високе навантаження та рівень госпіталізації)

Відповідальна за впровадження: завідувачка терапевтичного відділення КНП: «Гайсинська ЦРЛ ГМР» Світлана ЛУГОВСЬКА



Ретроспективний протокол аналізу перебування у стаціонарі №

1) ПІБ- _____

2) Термін перебування у стаціонарі: _____

1) до 4 діб 2) 5-8 діб 3) 9-12 діб 4) більше 12 діб

3) Стать- 1) чоловік 0) жінка

4) Вік- _____ 1) до 30р. 2) 31-40р 3) 41-50 р. 4) 51-60 р 5) 61-70 р 6) 71-80 р 7) від 80р.

5) Мешканець 0) села 1) міста _____

6) Місце роботи 1) Працює 2) не працює 3) інвалід (1-III гр., 2-II гр., 3-I гр.) 4) військовий 5) пенсіонер 6) учень/студент _____

7) Паління; 1) не палить 2) до 5 років 3) до 10 років 4) до 15 років 5) до 20 років 6) до 30 років 7) до 40 років 8) більше 40 років _____

8) Викирює (на день) : 1) не курить 2) 1 пачка на 5 днів і більше, 3) 1 пачка на 2-4 дні, 4) 1 пачка на день, 5) 1 -2 пачки на день, 6) більше 2 пачок на день

9) Хронічні захворювання:

1) ІХС 2) Гіпертонічна хвороба 3) Цукровий діабет (1- 1 тип, 2-2 тип) 4) Миготлива аритмія 5) Перенесений ІМ, 2-ГПМК 6) Виразкова хвороба 7) Остеартроз 8) Остеохондроз 9) Онкозахворювання 10-інше _____

10) Алергія:

1) немає

2) на медикаменти (які саме): _____

3) на пилок(який?) _____

—

4)на
пил(який?)_____

—

5)комахи(який?)_____

6)побутові
речовини(які?)_____

7)
їжу(яку?)_____

—

8)інше_____

11)Прояви алергій(які?) 1)анафілактичний шок 2)Набряк Квінке 3)кропивниця 4)інший
шкірний висип 5)загальна
непереносимість_____

12)Чи були подібні захворювання у інших родичів :1) ні 2) у близьких родичів(батьки,
брати і сестри) 3) родичів по материнській лінії 4) родичів по лінії батька 5)далекі
родичі_____

13)Стаж захворювання: _____ 1)до 5 років 2)5-10 років 3)10-15 років 4)15-20 років 5)
20-25 р. 6) 25-30 р. 7) 30-40 р. 8)більше 40 р

14)Початок захворювання: 1) у дитинстві 2) у 18-28 років 3) 29-39 р. 4) 40-50 років 5)за
50р._____

15)Частота загострень: 1)кілька раз на рік 2) 2 рази на рік 3) 1раз на рік 4) 1 раз на 2-3 роки
5)рідше_____

16) З чим пов'язує загострення: 1) з алергеном 2) переохолодження 3) інфекційним
захворюванням 4) невживанням ліків 5) ні з чим не пов'язує
6)інше_____

17)Що вживав дома: (доза/ кратність/тривалість)

1)нічого

2.)ІКС- 1)Беклометазон 2)Будесонід 3)Мометазон 4)Флутиказон

1) низькі дози(доза/ кратність/тривалість)

2)середні дози(доза/ кратність/тривалість)

3)високі дози(доза/ кратність/тривалість)

3)БАГк 1)Фенотерол(д/к/т)_____ 2)Сальбутамол(д/к/т)

4)БАГпродлонговані

1)Сальметерол(д/к/т)

2) Формотерол(д/к/т)

3)Індакатерол(д/к/т)

4)

Вілантерол(д/к/т)_____

5)Олодатерол(д/к/т)_____

5)АЛК(д/к/т)

6)Теофіліни 1)теофілін(д/к/т) _____ 2)доксофілін(д/к/т)

7) Антибіотики-

1)Пеніциліни(д/к/т)

2)Цефалоспорини(д/к/т)

3) Карбапенеми(д/к/т)

4)Фторхінолони(д/к/т)

5)Макроліди(д/к/т)

6)Амінглікозиди(д/к/т)

7)Інше(д/к/т)

8)МХЛк(д/к/т)

9)МХЛт(д/к/т)

1) Тіотропій
бромід(д/к/т)_____

2)Умелідиніум(д/к/т)_____

—

10)Беродуал(д/к/т)

11)ГКС

1)Преднізолон(д/к/т)

2)Метилпреднізолон(д/к/т)_____

—

3)Дексаметазон(д/к/т)_____

—

12)Відхаркуючі:

1)Амброксол(д/к/т)_____

2)АЦЦ(д/к/т)_____

3)Бромгексин(д/к/т)_____

—

4)Ердостеїн(д/к/т)_____

5)інше(д/к/т)_____

13)Жарознижуючі

1)Парацетамол(д/к/т)

2)Ібупрофен(д/к/т)

3)інше(д/к/т)

14) Антигістамінні

1) I покоління(д/к/т)

2) II покоління(д/к/т)

3) III покоління(д/к/т)

15) Моноклональні антитіла- 1) Омалізумаб(д/к/т _____) 2) Інше(д/к/т)

18) Вживав препарати постійно 1- так, 2- періодично, 3- не вживав

4) інше _____

19) Скарги-

1) Загальні скарги- 1) підвищення температури 2) сонливість 3) загальна слабкість

4) інше _____

2) З боку дихальної системи: 1) на задишку (1) експіраторну 2) інспіраторну 3) змішану) 2) кашель (1. сухий 2) вологий продуктивний 3) вологий малопродуктивний) 3) напади свистячого дихання 4) відходження мокротиння (1) слизове 2) слизово-гнійне 3) гнійне 4) кількість _____) 5) охриплість голосу 6) болі у горлі 7) нежить 8) болі у ГК 9) інше _____

3) З боку ССС: 1) на задишку (1) експіраторну 2) інспіраторну 3) змішану) 2) Біль у серці 3) перебої у роботі серця 4) серцебиття 5) набряки (1- стоп 2- стоп і гомілок 3- обличчя 4- інше) 6) коливання АТ

4) З боку ШКТ: 1) зміна апетиту 2) зміна ваги 3) відчуття насиченості після їжі 4) сухість у роті 5) підвищене слиновиділення 6) присмак у роті 7) дисфагія 8) біль у животі (1- епігастрії, 2- праве підбер'я 3- ліве підбер'я 4- біля пупка 5- під пупком 6- ліва клубова 7- права клубова) 9) відчуття розпирання/важкості у епігастрії 10) відрижка 11) печія 12) нудота 13) блювання 14) метеоризм 15) здуття живота 16) зміни випорожнень 17) закрепи 18) проноси 19) жовтяницю

5) З боку сечовидільної системи: 1) болі у попереку 2) збільшення частоти сечовиділення 3) ніктурія 4) часті позиви на сечовипускання 5) болі при сечовипусканні 6) домішки у сечі

6) З боку опорно-рухового апарату: 1) біль (1- у хребті 2- суглобах 3- м'язах 4- кістках) 2) ранкова скутість 3) припухлість тканин і суглобів 4) зменшення рухливості

7) З боку нервової системи: 1) зміни настрою 2) зміни пам'яті/уваги 3) порушення сну 4) головні болі 5) запаморочення 6) шум у голові 7) непритомність 8) інше _____

8) З боку шкіри та її придатків:

9) З боку системи органів і чуттів 1) порушення зору 2) порушення слуху 3) порушення нюзу 4) порушення чутливості

10) з боку репродуктивної системи 1) порушення менструального циклу 2) виділення зі статевих шляхів 3) болі внизу живота 4) біль у молочних залозах 5) новоутворення у ділянці статевих губ 6) біль у ділянці статевих губ 7) неможливість завагітніти
8) інше _____

11)

Інше _____
—

20) Об'єктивні дані:

1) загальний стан- 1) задовільний 2) середній 3) тяжкий

2) шкіра 1) нормальна 2) акроціаноз 3) дифузний ціаноз 4) гіперемія 5) інше

3) температура тіла _____ 1) норма 2) субфебрильна 3) фебрильна

4) Участь допоміжної мускулатури 1) так (яка?) _____
2) ні

5) Перкуторні зміни 1) немає 2) коробковий звук (1. у нижніх відділах 2. у середніх відділах 3. на всьому протязі) 3) притуплення (1. у нижніх відділах 2. у середніх відділах 3) на всьому протязі)

6) Хрипи :

1) нема

2) сухі хрипи 1-свистячі 2) гудячі 3) дзизжачі 1. у нижніх відділах 2. у середніх відділах 3) верхньому відділі 4. на всьому протязі)

3) вологі хрипи (1-мілкопухирчасті, 2-середньо-, 3- великопухирчасті) 1. у нижніх відділах 2. у середніх відділах 3) верхньому відділі 4. на всьому протязі)

4) сухі + вологі хрипи 1. у нижніх відділах 2. у середніх відділах 3) верхньому відділі 4. на всьому протязі)

7) ЧД 1) норма 2) 20-25 3) 26-30 4) 31-35 5) більше 35

8) SaO_2 _____ 1) 95-100 2) 94-90 3) 80-90 4) 70-80 5) менше 70

10) ЧСС- _____ 1) менше 60 2) 60-80 3) 80-90 4) 90-100 5) 100-110 6) 110-120 7) від 120

11) Серцеві тони:

1) звучні 2) ослаблені (1-ослаблений I тон 2-ослаблений II тон 3) акцентів немає 4) є (1-над аортою 2)-над л.а

12) Ритмічність пульсу 1) так 2) ні

13) Межі серця 1) без змін 2) зміщена ліва _____ см 3) зміщена права 4) зміщена права 5) зміщені всі

14) Болючість живота при пальпації 1) немає 2) у епігастрії 3) біля фланків 4) у правому підребер'ї 5) у лівому підребер'ї 6) у низу живота

15) Печінка 1) не збільшена 2) збільшена _____ + см

16) Селезінка 1) не збільшена

2) збільшена _____

17) Набряки- 1) немає 2) пастозність 3) є (1 – нижніх кінцівок, 2-обличчя 3-асцит 4-гідроторакс

5) інше _____

18) Опорно руховий апарат 1- немає 2- контрактури 3- анкілози 4- вивихи 5- переломи 6- деформації і де фігурації суглобів та кісток 7- інше _____

21) ДОДАТКОВІ МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ:

1) РЕЗУЛЬТАТИ спірометрії(ДАТА):

ОФВ1: 1) ОФВ1 більше 80 2) ОФВ1 50-80 3) ОФВ1 30-50 4) ОФВ1 менше 30)

Обструкція: 1- необоротна(зміна ОФВ1 після проби менше 12%) 2- оборотна(зміна ОФВ1 після проби більше 12 %)

2) ЗАК:

(ДАТА) _____

(ДАТА) _____

(ДАТА) _____

0) норма

1) еозинофільний

2) інфекційний

3) Глюкоза у крові _____ 0) норма 1) 5.6-6.9 2) більше 7,0 3) менше 3,0

4)Аналіз мокротиння: (ДАТА)

0- немає 1-еозинофільна 2-нейтрофільна 3-змішана 4-інше

5)ЕКГ (ДАТА):

0- немає 1- відхилення вісі вправо 2) ознаки перевантаження ПП або ПШ 3) гіпертрофія ПП 4) гіпертрофія ПШ і/без гіпертрофія ПП

6)ЕхоКГ:

(ДАТА)

0- немає гіпертрофії правих камер чи венозної гіпертензії 1- наявність венозної гіпертензії (підвищення тиску в легеневій артерії) 2- гіпертрофія ПП 3-гіпертрофія ПШ 4-гіпертрофія ПП+ПШ)

7) Ro-ОГК:

(ДАТА)

1- фіброзні корені легень 2-посилення легеневого малюнку 3- емфізема 4-інше

8)Коагулограма(ДАТА)

1)немає 2)ознаки згущення крові 3)ознаки розрідження крові

9) Біохімія крові(ДАТА)

0) немає змін 1) Прокальцитонін збільшено 2) Збільшено СРБ 3) збільшення імуноглобуліну Е) 4) інше

10) Консультація алерголога

1) прик-тести не робилися 2) негативні прик-тести 3) позитивні прик-тести 4) позитивні прик-тести з алерговакцинацією(яка?) 5-інше

22) Клінічний діагноз:

1) Основний:

1) БА

1) інтермітуюча 2) персистуюча (1-легка, 2- помірна 3- важка)

1) контрольована 2) малоконтрольована 3) неконтрольована

1) неінфекційне загострення 2) інфекційне загострення

Загострення 1) легкого ступеня 2) середнього ступеня 3) важкого ступеня

2) ХОЗЛ

1) клас А 2) клас В 3) клас С 4) клас Д

1) GOLD1 2) GOLD2 3) GOLD3 4) GOLD 4

1) неінф. Загострення 2) інф. Загострення

1) легкого ступеня 2) середнього ступеня 3) важкого ступеня

2) Ускладнення:

1) немає 2) ЛН 1 3) ЛН 2 4) ЛН 3 5) ХЛС 6) ГЛС 7) інше

3)Супутній:

1)ІХС 2)Гіпертонічна хвороба 3)Цукровий діабет (1- 1 тип, 2-2 тип) 4)Миготлива аритмія 5) Перенесений 1-ІМ, 2-ГПМК 6)Виразкова хвороба 7)Остеартроз 8)Остеохондроз 9)Онкозахворювання 10-інше

23)Проведене лікування:

1)Оксигенотерапія _____ 1)до 4л/хв 2) 4-8 л/хв. 3) 9-12 л/хв. 4)більше 14л/хв.

2.)ІКС- 1)Беклометазон 2)Будесонід 3)Мометазон 4)Флутиказон

1) низькі дози(доза/ кратність/тривалість)

2)середні дози(доза/ кратність/тривалість)

3)високі дози(доза/ кратність/тривалість)

3)БАГк 1)Фенотерол(д/к/т)_____ 2)Сальбутамол(д/к/т)

4)БАГпродлонговані

1)Сальметерол(д/к/т)

2) Формотерол(д/к/т)

3)Індакатерол(д/к/т)

4)

Вілантерол(д/к/т)_____

5)Олодатерол(д/к/т)_____

5)АЛК(д/к/т)

6)Теофіліни 1)теофілін(д/к/т) _____ 2)доксофілін(д/к/т)

7) Антибіотики-

1)Пеніциліни(д/к/т)

2)Цефалоспорини(д/к/т)

3) Карбапенеми(д/к/т)

4)Фторхінолони(д/к/т)

5)Макроліди(д/к/т)

6)Амінглікозиди(д/к/т)

7)Інше(д/к/т)

8)МХЛк(д/к/т)

9)МХЛт

1) Тіотропій
бромід(д/к/т)_____

2)Умелідиніум(д/к/т)_____

—

10)Беродуал(д/к/т)

11)ГКС

1)Преднізолон(д/к/т)

2)Метилпреднізолон(д/к/т)_____

—

3)Дексаметазон(д/к/т)_____

—

12)Відхаркуючі:

24)Виписано з: 1)поліпшенням 2)частковим поліпшенням 3)без змін 4)переведено 5)помер

25)Рекомендації додому:

1.)ІКС- 1)Беклометазон 2)Будесонід 3)Мометазон 4)Флутиказон

1) низькі дози(доза/ кратність/тривалість)

2)середні дози(доза/ кратність/тривалість)

3)високі дози(доза/ кратність/тривалість)

2)БАГк 1)Фенотерол(д/к/т)_____ 2)Сальбутамол(д/к/т)

3)БАГпродлонговані

1)Сальметерол(д/к/т)

2) Формотерол(д/к/т)

3)Індакатерол(д/к/т)

4)

Вілантерол(д/к/т)_____

5)Олодатерол(д/к/т)_____

4)АЛК(д/к/т)

5)Теофіліни 1)теофілін(д/к/т) _____ 2)доксофілін(д/к/т)

6) Антибіотики-

1)Пеніциліни(д/к/т)

2)Цефалоспорини(д/к/т)

3) Карбапенеми(д/к/т)

4)Фторхінолони(д/к/т)

5)Макроліди(д/к/т)

6)Амінглікозиди(д/к/т)

7)Інше(д/к/т)

7)МХЛк(д/к/т)

8)МХЛт(д/к/т)

1) Тіотропій
бромід(д/к/т)_____

2)Умелідиніум(д/к/т)_____

—

9)Беродуал(д/к/т)

10)ГКС

1)Преднізолон(д/к/т)

2)Метилпреднізолон(д/к/т)_____

—

3)Дексаметазон(д/к/т)_____

—

11)Відхаркуючі:

1)Амброксол(д/к/т)_____

2)АЦЦ(д/к/т)_____

3)Бромгексин(д/к/т)_____

—

4)Ердостеїн(д/к/т)_____

5)інше(д/к/т)_____

12)Жарознижуючі

1)Парацетамол(д/к/т)

2)Ібупрофен(д/к/т)

3)інше(д/к/т)

13)Антигістамінні

1)I покоління(д/к/т)

2)II покоління(д/к/т)

3)III покоління(д/к/т)

14)Моноклональні антитіла- 1)Омалізумаб(д/к/т) _____ 2)Інше(д/к/т)

26)Чи проходив участь пацієнт у спеціальних школах з приводу свого захворювання? 1)ні 2)так(у якій та коли?)_____

27) Чи брав пацієнт участь у спеціальних лікувальних програмах чи клінічних випробуваннях ліків? 1)ні 2)так (яка програма та яка схема лікування)

28) Санаторно-курортне лікування 1) не призначено 2) призначено(куди)