

СОЦИАЛНА ТЕЖЕСТ НА ХОББ – ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

К. Ташков, К. Митов и А. Савова

Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

SOCIAL BURDEN OF COPD – LITERATURE REVIEW

K. Tachkov, K. Mitov and A. Savova

Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

Резюме. Представеният литературен преглед проследява наличните публикации за социалната тежест на ХОББ, като втората водеща хронична диагноза в Европа. Проведен е систематичен преглед на международната медицинска литература с ключови думи ХОББ, епидемиология, социална тежест. Обхванати са 63 публикации на водещи международни организации и научни колективи, които са обсъдени в работата. Данните от научната литература показват, че ХОББ е широко разпространено заболяване, с висока честота. Социалната тежест довежда до загуба на здрав живот и до нетрудоспособност, което се отразява негативно върху качеството на живот на болните.

Ключови думи: ХОББ, епидемиология, социална тежест

Адрес за кореспонденция: К. Ташков, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, ул. "Дунав" № 2, 1000 София, e-mail: tachkov@outlook.com

Abstract. The current literature review is following the available scientific articles for the social burden of COPD, as the second leading chronic diagnosis in Europe. A systematic literature review on the international scientific literature was performed with key words COPD, epidemiology, and social burden. Total of 63 articles of the leading international organizations and scientific teams were selected and analyzed in the work. Results show that COPD is a widespread disease, with high prevalence worldwide. The social burden leads to loses of healthy life and inability to work, affecting negatively the quality of life of the patients.

Key words: COPD, epidemiology, social burden

Address for correspondence: K. Tachkov, Faculty of Pharmacy, Medical University, 2 Dunav St., Bg – 1000 Sofia, e-mail: tachkov@outlook.com

ВЪВЕДЕНИЕ

В Европейския съюз през 2006 г. между 20 и 40% от населението над 15 години има дълготрайни здравни проблеми и получава дългосрочно медицинско обслужване [1, 2]. Други проучвания публикуват честота на най-срещаните хронични заболявания около 50% при възрастни над 18 години в седем държави, включващи Германия, Холандия и Великобритания [3]. Увеличението на хроничните заболявания е резултат, от една стра-

на, на застаряването на населението, но е необходимо да се отбележи, че част от тях са характерни и за ранна възраст. Нараства броят на децата и подрастващите с хронични сърдечни проблеми [4, 5, 6], като се увеличава и преждевременната смъртност с 80% поради незаразни заболявания в Европа [7]. Хроничните заболявания са важни, тъй като повлияват качеството на живот на хората и неговата продължителност [8]. За лечението на болните с хронични заболявания са необходими комплексни грижи, тъй като при лицата с множес-

тво здравни проблеми конвенционалният здравен модел е недостатъчен [9, 10]. Необходими са сътрудничество между различни здравни специалисти, които традиционно не си взаимодействат, както и системни проучвания на здравето обслужване на хронично болните.

Настоящият литературен преглед проследява наличните публикации за социалната тежест на ХОББ, като втората водеща хронична диагноза в Европа.

Проведен е систематичен преглед на международната медицинска литература с ключови думи ХОББ, епидемиология, социална тежест. Обхванати са 63 публикации на водещи международни организации и научни колективи, които са обсъдени в работата.

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ДАННИ ЗА ХОББ

Хроничните респираторни заболявания са едни от най-честите незаразни заболявания [11]. В Европа те засягат 30 млн. деца и възрастни над 45 години. ХОББ причинява над 4 млн. смъртни случая в международен мащаб. Хроничните респираторни заболявания засягат активни лица. Астмата е един от рисковите фактори за ХОББ при възрастни [12, 13]. При възрастните често е трудно да се диференцират астмата и ХОББ [14, 15].

Честотата на заболяването е трудна за установяване поради редица фактори, като различна методология на епидемиологични проучвания, различни критерии за диагноза между държави, различни аналитични подходи. В много страни процентът болни на национално ниво се оценява < 6 [16], което е в противоречие с установената глобална статистика от 11.8% за мъже и 8.5% за жени [17]. Това представя един от основните проблеми в борбата с ХОББ като хронично заболяване, а именно широко разпространеното късно диагностициране и подценяване на болестта [18].

ХОББ засяга 44 млн. души в Европа, и е пета причина за смърт през 2002 г. (3 млн. случая) [19]. Предвижда се през 2020 г. да е водеща причина за смърт. ХОББ е втора по разходи сред респираторните заболявания в Европа със 102 млрд. евро. В сравнение с останалите региони Източна Европа е водеща по тютюнопушене. България е втора по брой пушачи 2 922 660 души (39%), според данните от 2010 г. на проучването *Eurobarometer*. Средната употреба на цигари в България през 2000 г. е общо 22 816 млн. цигарени стека, или на глава от населението 3407 кутии.

Основна цел на проучването COPD-WP е да предостави данни за болестността, заболяемостта и смъртността от ХОББ в 27-те европейски държави [20]. Относителният риск за развитие на ХОББ във възрастовата група между 50- и 54-годишна възраст е 8,13 при пушачите и 3,06 при бившите пушачи мъже, съответно 12,73 и 7,39 при жените; във възрастовата група 55-59 години са 9,80 и 8,25 при мъжете, съответно 9,47 и 5,55 при жените; във възрастовата група 60-64 години са 13,21 и 12,65 при мъжете, както и 11,19 и 6,63 при жените; а във възрастовата група над 65 години нарастват на 18,93 при мъжете пушачи и 11,92 при бившите пушачи мъже, както и 14,72 и 9,73 при жените. За България няма конкретни данни.

ХОББ продължава да е важна причина за смъртност, болестност и здравни разходи в световен мащаб [21]. Поради застаряване на населението тежестта на ХОББ ще се увеличава в бъдеще. Оценките на честотата на това заболяване варират значително сред населението, подсказвайки, че рисковите фактори засягат населението по различен начин. Друг напредък в разбирането на ХОББ е нарастващото опознаване на съпътстващите заболявания, определянето на различни фенотипове на ХОББ и разбирането на други фактори, засягащи заболяването.

Необходими са ефективни стратегии за намаляване на хроничните респираторни заболявания, за да се намали тежестта им. Съществуват ефективни национални програми в Чехия, Финландия, Португалия, но те не са широко възприети в ЕС [22-24]. Във Великобритания съществуват интегрирани грижи за болните с ХОББ [25], както и във Франция и Холандия [26-28].

Хроничните респираторни заболявания и други незаразни заболявания често се причиняват от фактори на околната среда (като тютюнопушене, хранене, вътрешни и външни замърсители, заседнал начин на живот) [29], които довеждат до трайни възпаления и ранно остаряване. Тютюнопушенето е най-добре описаният рисков фактор за много хронични заболявания, включително хроничните респираторни. Превенцията на хроничните заболявания трябва да започва преди тяхната поява чрез възпитание на децата, контрол на рисковите фактори и след възникването им за вторична превенция.

Честотата на ХОББ при жените в Гърция се увеличава [30]. В репрезентативно проучване сред 6125 болни с ХОББ жените са 28.7% и са средно 5 години по-млади от мъжете. Непушачите са 9.4% сред жените в сравнение с 2.7% сред мъжете ($P = 0.001$). Коморбидността е по-честа при мъжете.

Жените са с по-висок брой посещения на спешните отделения (с 8.9%), отколкото мъжете ($P = 0.001$), но хоспитализациите не се различават значително при двата пола ($P = 0.116$). Жените имат по-малко отсъствия от работа 19.0% ($P = 0.001$).

Коморбидността при ХОББ се дължи в значителна степен на тютюнопушенето, възрастовата структура на болните и други рискови фактори [31]. Екзацербациите при ХОББ и коморбидността повишават тежестта на заболяването. Клиничните проучвания на ХОББ обикновено изключват коморбидните пациенти в напреднала възраст.

Гърция е с едно от най-високите нива на тютюнопушене и ХОББ в Европа. Проучване цели да опише и характеризира пациентите с ХОББ на национално ниво в Гърция [32]. В неинтервенционно, епидемиологично, кръстосано проучване са събрани представителни данни от 45 респираторни центъра за 6125 пациенти с ХОББ. Средна възраст (медиана: 68 години), преобладаващо мъже (71.3%), затлъстяване със среден BMI = 27.5 kg/m², висок процент на настоящи и бивши пушачи (89.8%) и наличие на съпътстващи заболявания (81.9%) са основни характеристики на извадката. Според критериите на GOLD от 2011 г. преобладават пациенти със средно тежка форма (61%). Тежестта е статистически зависима от възрастта, пола, затлъстяването, наличието на коморбидност ($P = 0.001$). Лекарствена терапия получават 61.3% от пациентите, основно бронходилататори (64.4%) и фиксирани дозови комбинации от дългодействащи β_2 -агонисти и инхалаторни кортикостероиди, а 39.9% пациенти приемат лекарства при необходимост. Новодиагностицираните случаи се оценяват на 18.2% (95% CI: 14.9–22.3) на пулмолог/3 месеца. От тях 78.2% имат лека и средно тежка форма.

Друго гръцко проучване представя епидемиологични данни за ХОББ в изправителните институции [33]. От 552-ма участници, 91.3% са мъже на средна възраст 43.0 години. Честотата на ХОББ е 6.0% и нараства с възрастта (18.6% при тези над 60 години), продължителността на престоя в затвора и наказанието. От диагностицираните 36.4% са в първи стадий по GOLD и 51.5% във втори. Пушачи са 79% от диагностицираните със среден брой цигари на ден – 20, и при 42.9% зависимостта към никотин е висока. Качеството им на живот по визуалната аналогова скала на EuroQol е 70.0 (варира между 60.0–90.0). Авторите считат, че в бъдеще честотата може да се увеличи.

ХОББ е основна причина за болестност и смърт и се оценява на 2.75 млн. смъртни случая през 2000 г. в световен мащаб [34]. Настоящите ръководства за лечение на ХОББ посочват, че смъртността може да се намали чрез прекратяване на

тютюнопушенето, дългосрочна кислородна терапия и хирургични интервенции за намаляване на обема на белия дроб. До днес няма данни за намаляването на смъртността от лекарствената терапия, въпреки че съществуват данни за положително влияние на дългодействащите бронходилататори и инхалаторни кортикостероиди.

ОЦЕНКА НА СОЦИАЛНАТА ТЕЖЕСТ НА ХОББ

Цялостно и изчерпателно описание на тежестта на заболяванията и инвалидизиращите състояния, както и рисковите фактори, които ги причиняват, е важно за здравните власти. Наличната информация за смъртността и здравето на населението е фрагментирана и понякога непълна [36]. *Световната банка* провежда първото проучване на общата тежест на заболяванията и публикува резултатите през 1993 [37]. Проучването е проведено в сътрудничество с *Harvard School of Public Health* и *СЗО*. Това първо проучване изчислява тежестта на повече от 100 заболявания и травми за осем региона по света през 1990 г. [38]. Те създават цялостна и изчерпателна оценка на смъртността и болестността по пол, възраст и региони. Също така разработват и въвеждат нова мярка – година живот, съобразена с нетрудоспособността (disability-adjusted life year (DALY)) – като обединена мярка за изчисляване на тежестта на заболяванията, нараняванията и рисковите фактори. DALY обединява изгубените години живот от преждевременна смърт и годините живот, преживени в увредено здравно състояние.

Въз основа на голяма база данни от държавите, членки на СЗО, ежегодно се публикуват данните за тежестта на заболяванията. Това е извършено през 2008 и 2009 г. [39–41]. Тази нова метрика отразява влиянието на смъртността върху обществото, подобрява воденето на отчетността за нея, използва подобрени данни, за да свърже смъртността и епидемиологията на заболяванията [42]. Оценката на тежестта на заболяванията представя информация за оценка на стойностната ефективност на терапиите и формиране на приоритети за управление на заболяванията [43]. Резултатите от оценката на общата тежест на заболяванията са публикувани в пълни детайли с източниците на данни и методиката, както и проведените анализи в труда на Lopez et al. през 2006. По-късно списъкът със заболявания е разширен до 136 причини.

През 2007 г. фондацията на Мелинда и Бил Гейтс финансира ново проучване на общата тежест на заболяванията, проведено от *Institute for Health Metrics* и *University of Washington*, с основни партньори *СЗО*, *Harvard University*, *Johns Hopkins University* и *University of Queensland*. Това проучване

също събира широка база епидемиологични данни и мрежа от 40 работни групи с експерти за различни заболявания. Проучването GBD от 2010 г. разработва нов метод за оценка на причините за смърт и за синтезиране на епидемиологични данни, за да оцени болестността и заболяемостта в 21 региона по света. Резултатите са публикувани в редица списания [44-50]. В много части проучването от GBD 2010 е сходно с публикуваните резултати от СЗО.

През 2013 г. СЗО публикува регионални оценки на заболяванията по причина, възраст и пол за периода 2000-2011 г. [51].

Изследователите от различни държави работят по темата за оценка на общата тежест на заболяванията в различни направления – за промени в методиката, национални проучвания, проучвания на различни заболявания и др. Ще разгледаме някои от тези проучвания. В проучването на В. Larson е разработен метод за дискретно измерване във времето на влиянието на заболяванията [52].

Методиката е използвана за изчисляване на DALY при ХОББ [53]. В Азиатския регион и в Индия общата тежест на ХОББ е 52% и съответно 11%. Независимо от ниската болестност в тези региони в сравнение с други области по света ХОББ допринася за значителна смъртност и болестност. Съотношението мъже към жени е 1.6 и 1.4 в двата региона. Съотношението е по-високо в регионите с по-висока честота на тютюнопушене. Преживените години в инвалидност са 44% от общата тежест на ХОББ и надвишават годините изгубен живот в европейския и западноевропейския регион. Въз основа на това проучване е изчислено, че общата тежест на ХОББ е 2.1% от всички заболявания.

Холандско проучване измерва тежестта на хроничните заболявания в различни държави [54]. Стадиите на заболяванията са оценени в панелно проучване на 2 етапа. Включени са 175 стадия на заболявания, за които са разработени тежести на инвалидността. Участващите в панела експерти са здравни специалисти с достатъчно знания за тежестта на заболяванията. Резултатите може да бъдат използвани за изчисляване на DALY и за икономически анализи.

Австралийско проучване оценява общата тежест на заболяванията и уврежданията през 1996 г. на 2.5 млн. DALY, или 137 DALY изгубени на 1000 души от населението [55]. С други думи, сред всеки 1000 души в Австралия изгубените години здрав живот са 13.7% от общите преживени години. Тежестта при мъжете е с 13% по-висока, отколкото при жените. Нефаталните заболявания са 43% от тежестта при мъжете и 49% от тази при жените. Респираторните заболявания са 10% от

общата тежест на всички болести. Преди тях са сърдечно-съдовите (19%), менталните (14%) и нараняванията (14%).

На изчисляването на DALY за целите на анализ разход/ефективност е посветено друго проучване [56]. Изчисляването на DALY зависи от обстоятелствата, вида на заболяването, възрастта на населението и други. При използването им за анализ разход/ефективност тези фактори трябва да се имат предвид.

Респираторните заболявания са една от водещите причини за смърт по света. Белодробните инфекции (главно пневмония и туберкулоза), карцином на белия дроб и ХОББ са причина за 9.5 млн. смъртни случая през 2008 г. в целия свят, една шеста от всички. СЗО оценява, че същите четири заболявания са една десета от всички DALY през 2008 г. [57]. Сред водещите заболявания по света тези на долните дихателни пътища са ранжирани на 3-то място през 1990 г. и на 4-то през 2010 г., като ХОББ е на 4-то място през 1990 г. и 3-то през 2010 г. Когато се комбинират преждевременната смъртност и загубите от трудоспособност като изгубени DALY, инфекциите на долните дихателни пътища стават първа причина през 1990 и 2-ра най-важна през 2010 г.

При оценката на тежестта на заболяванията и DALY, коефициентите на нетрудоспособност са необходими за изчисляване на здравните загуби, свързани с нефатални изходи, представени като години живот в нетрудоспособност [58]. През 2012 г. е публикуван нов списък с коефициенти на нетрудоспособност, от проучването *Global Burden of Disease 2010* (GBD 2010). Това изследване показва, че различните здравни резултати са доста сходни между отделните здравни проблеми, но това заключение е дискуссионно. Целта на проучването на Naagsta и кол. е да разработят коефициенти на нетрудоспособност за Европа за набор от 255 здравни състояния, включително 43 нови състояния. Проучването обхваща европейските държави Унгария, Италия, Холандия и Швеция. Разработена е анкета, основана на дискретен избор в скала от 0 до 1, и е приложена параметрична регресия. В проучването участват 30 660 души. Установена е висока степен на линейна корелация между отговорите от отделните държави. Данните се различават от тези за общото население и са по-ниски от тези от други проучвания.

Здравните разходи нарастват в САЩ до трилион долара за периода 1987 до 2010 г., което е 400% ръст, но разбирането на причините за този ръст е ограничено [59]. В това проучване е определена нетната стойност на разходите на ниво заболяване

чрез придаване на парична стойност към промените в здравните разходи и свързване с разходите за лечение на заболяванията. Промените в здравните резултати в САЩ са измерени чрез DALY от *The Institute for Health Metrics and Evaluation*. Разходите за лечение са определени чрез национално представително проучване. Включени са данни за 30 хронични заболявания за периода 1987-2010. За някои заболявания разходите нарастват значително поради въвеждане на нови технологии при лечението им, което довежда до значително подобрене на здравните резултати. От 30 хронични състояния, 20 са с нарастващи здравни разходи през периода, като 8 от тези 20 намаляват разходите за пациент. От 30 заболявания в това проучване 5 допринасят в най-голяма степен за изгубените DALY през 2010 г. и това са карцином на трахеята, бронхите и белите дробове; карцином на колона и ректума; ИБС; болест на Паркинсон; болест на Алцхаймер и други деменции. По отношение на промените в здравните резултати при тези 5 заболявания карциномът на трахеята, бронхите и белия дроб показват значително подобрене между 1990 и 2010 г., като през 2010 г. пациентите имат 593 дни повече живот в пълно здраве, отколкото през 1990 г. Карциномът на колона и ректума и ИБС бележат също здравни подобрения на ниво пациент. Болестта на Алцхаймер и другите деменции отбелязват силно намаление на здравните резултати и пациентите губят 56 здрави дни между 1990 и 2010.

Приблизително 2.7 млн. смъртни случая се дължат на ХОББ през 2000 г., като половината от тях са в Западен индийски регион, а повечето се случват в Китай [60]. Около 400 000 смъртни случая от ХОББ се отчитат в индустриалните държави. Наблюдава се нарастване на смъртните случаи от ХОББ от 1990 до 2000 г. (0.5 млн.), вероятно поради по-доброто отчитане на смъртността през 2000 г. Регионалната честота през 2000 г. варира между 0.5% в част от Африка до 3-4% в Северна Америка.

В проучването на Lopez и Murray, публикувано през 2013 г., ХОББ е на пето място по брой на смъртните случаи (154 000 през 2010 г.), на четвърто място по изгубени години живот (1 913 000), на шесто място по брой години, преживени в инвалидност (1 745 000), и второ по брой DALY (3 659 000) [61].

В списъка на СЗО за DALY, ХОББ променя своето място от 12-о на 5-о за периода от 1990 до 2020 г. [62]. Цел на това проучване е да се установи въздействието на промените в деморифията и тютюнопушенето върху болестността от ХОББ, смъртността и здравните разходи. Съставена е динамична таблица за преживяемостта и е прогнозирано развитието на заболяването в Холандия. Промените в броя на населението довеждат

до нарастване на честотата на ХОББ от 21/1000 през 1994 г. до 33/1000 през 2015 г. при мъжете и от 10/1000 до 23/1000 при жените. Промените в навиците при тютюнопушенето намаляват прогнозите до 29/1000 за мъжете, но увеличават тези при жените на 25/1000. Общите години изгубен живот се увеличават с повече от 60%, и изгубените DALY нарастват със 75%. Разходите нарастват с 90%; пушачите формират 90% от тези разходи. Моделът демонстрира неизбежното увеличение на ХОББ, което е по-високо при мъжете, отколкото при жените. Най-важните причини на това нарастване са тютюнопушенето и застаряването на населението, но промените в навиците няма да доведат до значително намаление в близко бъдеще.

Цел на друго проучване е да се оцени тежестта на коефициентите нетрудоспособност през 2013 г. [63]. Анализирани са данни от ново интернет базирано проучване на участници между 18 и 65 години, проведено в 4 европейски държави (Унгария, Италия, Холандия, Швеция) между 23 септември 2013 г. и 11 ноември 2013 г., комбинирано с данни, събрани при проучването от 2010 г. на СЗО. Изследването използва комбинирани по двойки въпроси, за които отговарящите сравняват 2-ма хипотетични индивиди, с дадени здравни състояния и определят кого считат за по-здрав. Това проучване покрива 183 здравни състояния от проучването GBD, от които 30 са представени с описание, подобро от предходната версия, и 18 са нови за GBD. Резултатите са сравнени с предходното проучване. Общата извадка на проучването е 30 230 анкетирани от проучването през 2010 г. и 30 660 от новото европейско проучване. За здравните състояния от GBD 2010 и GBD 2013 година резултатите са сходни и си корелират (Pearson $r = 0.992$ [95% CI 0.989–0.994]). От новите здравни състояния с подобро описание коефициентите на нетрудоспособност са значително по-различни, включително тези за загуба на слух (пълна загуба на слух: GBD 2010 – 0.033 [0.020–0.052]; GBD 2013 – 0.215 [0.144–0.307]), лезии на спиналната кора (под врата: GBD 2010 0.047 [0.028–0.072]; GBD 2013 0.296 [0.198–0.414]; на нивото на врата: GBD 2010 0.369 [0.243–0.513]; GBD 2013 0.589 [0.415–0.748]). Това проучване разширява емпиричната база за оценка на нефаталните резултати от проучването GBD. То показва, че коефициентите на нетрудоспособност се повлияват от описанието на здравното състояние, но са трайни при хроничните заболявания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данните от научната литература сочат, че ХОББ е широко разпространено заболяване, с ви-

сока честота. Социалната тежест довежда до загуба на здрав живот и до нетрудоспособност, което се отразява негативно върху качеството на живот на болните.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Yach D et al. (2004). The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*, 291 (21): 2616-2622.
2. TNS Opinion & Social (2007). Health in the European Union. Special Eurobarometer 272e. Brussels, European Commission.
3. Schoen C et al. Toward higher-performance health systems: adults' health care experiences in seven countries. *Health Affairs*, (2007); 26: 717-734.
4. Barnett K et al. (2012). Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*, 380 (9836): 37-43.
5. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM (2010). Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth. *JAMA*, 303 (7): 623-630.
6. Goodwin N). How do you build programmes of integrated care? The need to broaden our conceptual and empirical understanding. *International Journal of Integrated Care*, 2013; 13: e040.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation (2013a). Global burden of disease cause patterns (<http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/gbd-cause-patterns>, accessed 4 December 2016).
8. Pomerleau J, Knai C, Nolte E. The burden of chronic disease in Europe. In: Nolte E, McKee M, eds. *Caring for people with chronic conditions: a health system perspective*. Maidenhead, Open University Press, 2008:15-42.
9. Holman H, Lorig K. Patients as partners in managing chronic disease. Partnership is a prerequisite for effective and efficient health care. *BMJ*, 2000; 320 (7234): 526-527.
10. Piette J, Richardson C, Valenstein M. Addressing the needs of patients with multiple chronic illnesses: the case of diabetes and depression. *American Journal of Managed Care*, 2004; 10(2 Pt 2): 152-162.
11. Bousquet J, Khaltaev N. *Global Surveillance, Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases. A Comprehensive Approach*. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. Geneva, World Health Organization Press, 2007.
12. Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 14-20.
13. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 42-48.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.
15. Brozek JL, Akl EA, Compalati E, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy* 2011; 66: 588-595.
16. Halbert, R J, J.L Natoli, A. Gano et al. Global burden of COPD a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-532.
17. Lamprecht B, McBurnie M.A, Vollmer M. et al. COPD in Never Smokers: Results From the Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study: *Chest*. 2011;139(4): 752-763.
18. Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABETH study 2011-2013. *Respir Med* 2015; 109(12): 1553-61.
19. World Health Organization (WHO) database, 2010, Eurobarometer survey on tobacco <http://www.efanet.org>
20. Kulik M., DYNAMO-HIA Work Package 11: COPD Activities Report Submission Date: July 2010, European commission, Directorate C Public Health and Risk Assessment Health & Consumer Protection Directorate general, GRANT AGREEMENT n° 2006116.
21. Mannino David M, A Sonia Buist Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370: 765-73.
22. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006; 61: 663-670.
23. Kinnula VL, Vasankari T, Kontula E, et al. The 10-year COPD Programme in Finland: effects on quality of diagnosis, smoking, prevalence, hospital admissions and mortality. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 178-183.
24. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J* 2010; 35: 515-521.
25. National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care (partial update)*. London, National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions, 2010. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101>.
26. Long Alliantie Nederland. *Zorgstandaard astma Volwassenen [Standards of Care for Asthma in Adults]*. Amersfoort, Long Alliantie Nederland, 2012. Available from: www.longalliantie.nl/files/6113/6752/1347/Zorgstandaard_Astma_Volwassenen.pdf
27. Long Alliantie Nederland. *Zorgstandaard astma Kinderen & Jongeren [Standards of Care for Asthma in Children and Young People]*. Amersfoort, Long Alliantie Nederland, 2012. Available from: www.longalliantie.nl/files/6513/6752/1347/Zorgstandaard_Astma_Kinderen_en_Jongeren.pdf
28. Long Alliantie Nederland. *Zorgstandaard COPD [Standards of Care for COPD]*. Amersfoort, Long Alliantie Nederland, 2013. Available from: www.longalliantie.nl/files/5113/7994/2952/LAN_Zorgstandaard_COPD-2013juni.pdf
29. Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med* 2011; 3: 43.
30. Papaioannou A., E. Bania, E. Alexopoulos et al. Sex discrepancies in COPD patients and burden of the disease in females: a nationwide study in Greece (Greek Obstructive lung Disease epidemiology and health economics: GOLDEN study). *International Journal of COPD*. 2014; 9: 203-213.
31. Hillas G., F. Perlikos, I. Tsiligianni, N. Tzanakis. Managing comorbidities in COPD. *International Journal of COPD* 2015: 10 95-109.
32. Mitsiki I., E. Bania, C. Varounis et al. Characteristics of prevalent and new COPD cases in Greece: the GOLDEN study. *International Journal of COPD* 2015;10 1371-138.
33. Bania E., Z. Daniil, C. Hatzoglou, E. Alexopoulos, E. Mitsiki, K. Gourgoulis. COPD characteristics and socioeconomic burden in Hellenic correctional institutions. *International Journal of COPD* 2016;11 341-349.
34. Mannino D., V. Kiri. Changing the burden of COPD mortality. *International Journal of COPD* 2006;1(3) 219-233.
35. Buist AS. The US Lung Health Study. *Respirology*, 1997: 2:303-7.
36. WHO, WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011, Department of Health Statistics and Information Systems WHO, Geneva, November 2013, Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/HSI/GHE/2013.4.
37. World Bank. *World Development Report 1993*. Washington: World Bank.
38. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from dis-

- eases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press. 1996.
39. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization, 2008
 40. World Health Organization. Global health risks. Geneva: World Health Organization, 2009.
 41. World Health Organization. World Health Statistics 2009. Geneva: World Health Organization, 2009.
 42. Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The burden of disease and mortality by condition: data, methods and results for 2001. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, editors. Global burden of disease and risk factors. Washington DC: World Bank and New York: Oxford University Press. 2006, p45-240.
 43. Jamison DT, Breman JG, Measham AR et al. Disease control priorities in developing countries, 2nd edition. 2006; New York, NY: Oxford University Press.
 44. Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD et al. GBD 2010: a multi-investigator collaboration for global comparative descriptive epidemiology. Lancet. 2012; 380 (9859): 2055-8.
 45. Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. Lancet; 2012; 380: 2063-2066.
 46. Murray CJL, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380: 2197-2223.
 47. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380 (9859): 2095-128.
 48. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380: 2163-2196.
 49. Salomon JA, Vos T, Hogan DR et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380: 2129-2143.
 50. Salomon JA, Wang H, Freeman MK et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2144-2162.
 51. World Health Organization. Global health estimates for deaths by cause, age, and sex for years 2000-2011. Geneva: World Health Organization. Available at http://www.who.int/health-info/global_health_estimates/en/
 52. Larson B. Calculating disability adjusted life years lost in discrete time. Cost Effectiveness and Resource Allocation 2013; 11:18.
 53. Shibuya K., CD Mathers, AD Lopez. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Consistent Estimates of Incidence, Prevalence, and Mortality by WHO Region. Global Programme on Evidence for Health Policy World Health Organization, WHO, 2001.
 54. Stouthard ME.A., M-L Essink-Bot, GJ. Bonsel, on behalf of the DUTCH DISABILITY WEIGHTS (DDW) GROUP. Disability weights for diseases – A modified protocol and results for a Western European region. EUROPEAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH 2000; 10 (1): 24-30.
 55. The Australian burden of disease study, 2011, <http://www.aihw.gov.au/burden-of-disease/>
 56. Fox-Rushby J, K. Hanson. Calculating and presenting DALYs in the cost-effectiveness analysis. Health policy and planning 2001; 16 (3): 326-331.
 57. European Lung White Book. The burden of lung disease. <http://www.erswhitebook.org/chapters/the-burden-of-lung-disease/>
 58. Haagsma J, C. Maertens de Noordhout, S Polinder, T Vos et al. Assessing disability weights based on the responses of 30,660 people from four European countries. Population Health Metrics 2015; 13:10
 59. Highfill T, E Bernstein. Using Disability Adjusted Life Years to Value the Treatment of Thirty Chronic Conditions in the U.S. from 1987-2010 Economic Analysis. U.S. Bureau of Economic Analysis, 1441 L St. NW, Washington, DC.
 60. Lopez A.D., K. Shibuya, C. Rao et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. European Respiratory Journal 2006; 27: 397-412 DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
 61. Murray C.J.L., A. D. Lopez, Measuring the Global Burden of Disease. N Engl J Med 2013;369:448-57.
 62. Feenstra T., M. van Genugten, R. T. Hoogenven et al. The Impact of Aging and Smoking on the Future Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 590-596.
 63. Salomon JA, JA Haagsma, A Davis et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. The Lancet 2015; 3: e712-e723.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.