



Медицински университет – Плевен

Факултет „Медицина“

Катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“

Д-р Гергана Василева Тодорова

**АНЕМИЯТА И КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ БОЛНИ С
ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ НА ДИАЛИЗНО
И КОНСЕРВАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за придобиване на образователна и
научна степен „ДОКТОР“

Научен ръководител: проф. д-р Васил Величков Тодоров, д. м. н.

Плевен, 2023 г.

Дисертационният труд е написан на 169 страници, от които литературен обзор – 49, цел, задачи, материал и методи – 7, собствени проучвания – 86, изводи, приноси, списък на публикациите, свързани с дисертацията – 4, книгопис – 17. Книгописът включва 385 литературни източника, от които 5 – на кирилица и 380 – на латиница.

Дисертационният труд съдържа 70 таблици и 34 фигури.

Докторантът е зачислен в редовна докторантура на 21.10.2019 г. към катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“ (заповед № 3072/23.10.2019 г на Ректора на МУ).

Дисертационният труд е обсъден и приет за официална защита на заседание на разширен катедрен съвет на катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“ на 19.юли 2023 г.

Научно жури:

1. Проф. Боряна Петрова Делийска, д. м. н.
2. Проф. Райна Теодосиева Робева, д. м.
3. Проф. Валентин Христофоров Икономов, д. м. н.
4. Проф. Снежанка Томова Тишева-Господинова, д. м. н.
5. Доц. Бисер Кирилов Борисов, д. м. - председател

Официалната защита на дисертацията ще се състои на 20.11.2023 г. от 11:30 часа в зала „Амброаз Парев“ в Телекомуникационен Ендоскопски Център (ТЕЛЕЦ) към МУ-Плевен.

Материалите по защитата са публикувани на интернет-страницата на МУ – www.mu-pleven.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

УВОД	5
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	6
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	7
СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ	11
Лечение на реналната анемия с еритропоезата стимулиращи агенти при пациенти с хронично бъбречно заболяване в преддиализата	11
Лечение на реналната анемия с ЕСА при пациенти с ХБЗ на лечение с хемодиализа	25
Лечение на реналната анемия с ЕСА при пациенти с ХБЗ на лечение с перитонеална диализа	40
Сравнение на лечението на реналната анемия с ЕСА при пациенти с ХБЗ на лечение с хемодиализа и с перитонеална диализа	46
Качеството на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване	49
ИЗВОДИ	61
ПРИНОСИ	63
ПУБЛИКАЦИИ, ДОКЛАДИ НА НАУЧНИ ФОРУМИ И НАУЧНИ ПРОЕКТИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА	64

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

BKD	Тежест на хроничното бъбречно заболяване
BP	Телесна болка
CGF	Когнитивна функция
CICr	Клирънс на креатинина
DSE	Подкрепа от медицинския персонал
EFKD	Отражение на хроничното бъбречно заболяване
Epo	Еритропоетин (епоетин)
EWB	Емоционална самооценка
FF	Физическа функция
GHP	Общо възприятие за здраве
Hct	Хематокрит
Hg	Хемоглобин
MPEG	Methoxypolyethylene glycol
PST	Удовлетвореност на пациента
QSI	Качество на социалния живот
RBC	Еритроцити
RL	Физическа функционална роля
RLE	Емоционална функционална роля
Scr	Серумен креатинин
SF	Социална функция
SL	Симптоми
SLP	Качество на съня
SS	Социална подкрепа
SXF	Качество на съня
TSAT	Трансферинова сатурация
VEF	Виталност
WS	Работен статус
АДБПБ	Автозомна доминантна бъбречна поликистозна болест
БЗТ	Бъбречна заместваща терапия
БФ	Бъбречна функция
ВАОС	Вродена аномалия на отделителната система
ГФ	Гломерулна филтрация
ДН	Диабетна нефропатия
ЕСА	Еритропоезата стимулиращ агент
ПД	Перитонеална диализа
РА	Ренална анемия
ТТ	Телесно тегло
ХБЗ	Хронично бъбречно заболяване
ХБН	Хронична бъбречна недостатъчност
ХГН	Хроничен гломерулонефрит
ХД	Хемодиализа
ХДЛ	Хемодиализно лечение
ХИН	Хроничен интерстициален нефрит
ХН	Хипертонична нефропатия
ХПН	Хроничен пиелонефрит

1. Увод

Анемията е често усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност/хроничното бъбречно заболяване и е асоциирана с понижено качество на живота, акцелерира прогресията на хроничното бъбречно заболяване, предизвиква увеличаване на заболеваемостта и на честотата на хоспитализациите, води до намаляване на продължителността на живота и до увеличаване на смъртността.

Данни от клинични проучвания сочат, че реналната анемия може да бъде налице при приблизително 2/3 от пациенти с бъбречна дисфункция. С прогресията на хроничната бъбречна недостатъчност анемията увеличава честотата си и засяга почти всички лица с хронично бъбречно заболяване стадий 5.

Главната причина за анемията при хронична бъбречна недостатъчност е намаленият синтез на ендегенен еритропоетин, но връзката между тежестта на хроничната бъбречна недостатъчност и тежестта на анемията не е дефинирана добре.

Лечението на реналната анемия претърпя огромен напредък след 1990 г., когато в клиничната практика се въведе лечението с рекомбинантен човешки еритропоетин. Така епоетинът и последващите еритропоезата стимулиращи агенти подобриха генерално симптоматиката и прогнозата на болните с хронично бъбречно заболяване. През изминалия немалък период от време ЕСА се утвърдиха като ефективни лекарства и остават понастоящем златния стандарт за лечение на реналната анемия. Независимо от ползите на епоетиновата терапия и наличието на различни клинични ръководства, лечението на анемията сред пациентите с ХБН се определя като незадоволително.

Интересът за изучаването и лечението на анемията сред пациентите с хронична бъбречна недостатъчност е постоянен. За съжаление има малко проучвания на анемията свързана с хронична бъбречна недостатъчност, а проучванията на реналната анемия в редиализата са определени като „недостатъчни“.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Цел:

Да се направи оценка на лечението на реналната анемия при пациенти с ХБЗ – в преддиализата и на диализно лечение, като се анализират данните относно социо-демографската структура на проучваните контингенти, основните заболявания, тежестта на ХБЗ, използваните ЕСА, ефективността на лечението и влиянието му върху качеството на живота.

Задачи:

1. Да се направи социо-демографска характеристика на лекуваните пациенти с ХБЗ в преддиализата и по време на диализното лечение.
2. Да се проучи и анализира връзката между възрастта и пола и основното заболяване с тежестта на анемията и на ХБЗ.
3. Да се анализира лечението на реналната анемия в преддиализния период, като се определи неговата ефективност и се сравни ефективността от приложението на различните ЕСА.
4. Да се анализира лечението на реналната анемия по време на хемодиализното лечение на ХБЗ, като се определи неговата ефективност и се сравнят резултатите от приложението на различните ЕСА.
5. Да се анализира лечението на реналната анемия по време на лечението на ХБЗ с перитонеална диализа, като е определи неговата ефективност и се сравни ефективността от приложението на различните ЕСА.
6. Да се направи сравнение на резултатите от лечението на реналната анемия по време на хемодиализното лечение и лечението с перитонеална диализа.
7. Да се проучи качеството на живота на пациентите с ХБЗ в преддиализата и се анализират промените след корекция на реналната анемия.
8. Да се проучи качеството на живота на пациентите с ХБЗ, провеждащи бъбречно-заместваща терапия с диализа.

4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

4.1. Материал.

Обект на проучването са пациенти с ХБЗ, при които е провеждано лечение в Клиниката по нефрология и диализа на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Плевен през периода от 2012 до 2022 година.

Пациентите са включени в няколко големи групи:

4.1.1. За проучване на лечението на реналната анемия с ЕСА:

а) лица с ХБЗ I-IV стадий, при които е извършвано консервативно лечение на хроничната бъбречна недостатъчност и на реналната анемия (предиализно лечение) – общо 642 души;

б) лица с ХБЗ V стадий, при които е извършвано лечение на хроничната бъбречна недостатъчност с извънбъбречно почистване на кръвта: с хемодиализа – 204 и перитонеална диализа – 51 и едновременно с това – и на реналната анемия – общо 255 души.

4.1.2. За проучване на качеството на живот:

а) лица с ХБЗ степен 1-4 – 60;

б) лица с ХБЗ степен 5, на лечение с хемодиализа и с перитонеална диализа – 84.

Всички пациенти са декларирали съгласието си за участие в изследването на качеството на живот и са попълнили въпросника.

4.2. Методи на изследване и лечение.

4.2.1. На ХБЗ и реналната анемия.

Прилаганите диагностични методи са анамнеза, физикален статус, лабораторни показатели: а) на кръв – хемоглобин, хематокрит, еритроцити, еритроцитни индекси, левкоцити, тромбоцити, серумни урея, креатинин, пикочна киселина, натрий, калий, калций, фосфати, общ белтък и албумин, кръвна захар и при показания – кръвно-захарен профил, Rh-метрия; при наличие на индикации – ензими, хемостазни показатели, липиден профил, фибриноген, С-реактивен протеин; б) образни изследвания – ехография на коремни органи, ехокардиография, нативни и контрастни рентгенография и

компютърна томография. Гломерулната филтрация е определяна като креатининов клирънс изчислен по формулите MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) или CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Лечението на хроничната бъбречна недостатъчност в преддиализния период е извършвано с различни медикаменти, в зависимост от нейната тежест, а на реналната анемия – с различни еритропоезата стимулиращи агенти, разрешени за употреба в България и налични на пазара: Epoetin alfa (Eprex, Binocrit), Epoetin beta (NeoRecormon), Epoetin zeta (Retacrit), Methoxypolyethylene glycol-epoetin beta (Mircera), Darbepoetin alfa (Aranesp); желязо-съдържащи препарати за орално и парентерално приложение. Приложението на ЕСА при пациентите в преддиализата е било подкожно, а на желязните препарати – интравенозно и перорално. Лечението на анемията в периода на диализно лечение е извършвано с рекомбинантни еритропоетини, които са прилагани венозно при пациентите на лечение с хемодиализа и подкожно – при пациентите на лечение с перитонеална диализа.

4.2.2. За проучването на КЖ.

Проведени са общо 3 срезове (cross-section) проучвания, като е използван валидиран, световно утвърден общ въпросник, оценяващ КЖ. Проучването е осъществено през 2021 и 2022 г.

Първото проучване обхваща пациенти с ХБЗ в преддиализен стадий с ренална анемия, анкетирането е двукратно – при започване на лечението на ПА и шестия месец след това. Второто обхваща пациенти с ХБЗ на постоянна заместваща терапия с диализа.

Анкетното проучване е проведено с използване на специализирания, органоспецифичен въпросник KDQOL-SF-36™.

Въпросникът е разработен и валидиран от RAND Corporation™ през 1999 г., като последната му актуализирана версия „v 1.3“ е от 2015 г. KDQOL-SF-36™, съдържа един основен панел с 8 домейни и втори, допълнителен панел, който е органоспецифичен за бъбречно болни и болни на диализно лечение има общо 11 домейни.

Въпросникът е одобрен от КЕНИД към МУ-Плевен (Решение №685/2022 г.)

ПРЕВОД, ВАЛИДИРАНЕ И АДАПТИРАНЕ НА ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕН ВЪПРОСНИК ЗА ОЦЕНКА КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ – KDQOL-SF-36™ ЗА БЪБРЕЧНО БОЛНИ

Общо достъпна е английската версия на въпросника KDQOL-SF-36™, който е разработен, утвърден от RAND Corporation™, чиито са и авторските права за употреба, приложение и валидиране на друг език. След получено писмено разрешение от корпорацията собственик се осъществиха поетапно, съответните стъпки на стандартизирана методология за превод и валидиране на въпросника.

4.2.3. Статистически методи за анализ.

Събраната първична информация от клиничните наблюдения и медицинска документация е обработена с помощта на статистическите софтуерни пакети SPSS for Windows, v. 23 и Microsoft Office Excel 2013.

Приложен е дескриптивен анализ, като честотните разпределения на променливите са изразени в табличен вид. Количествените променливи са описани с техните средни стойности и стандартни отклонения. Качествените променливи са представени с относителните дялове на техните категории.

С тест на Kolmogorov-Smirnoff е проверена формата на разпределение на количествените променливи, като в съответствие с нея са подбирани подходящи параметрични или непараметрични методи за анализ.

Проверката на хипотези за наличието на статистически значима разлика между средните стойности на количествените показатели на пациентите, лекувани с един и същи препарат, в различните периоди на лечение са реализирани: между два периода с помощта на t-тест на Fisher за зависими извадки и с Wilcoxon signed-rank тест; между три и повече периода – с еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA за повтарящи се измервания и тест на Friedman.

При тестването на хипотези за наличието на статистически значими различия в средните стойности на количествени променливи между две независими извадки е прилаган t-тест на Fisher за независими

извадки и тест на Mann-Whitney, а при повече от две независими извадки е използван еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA и тест на Kruskal-Wallis.

Корелационен анализ с определяне на корелационен коефициент на Pearson (r) или Spearman (r_s) е прилаган за установяване наличието на зависимост между променливите величини и оценка на силата на връзката.

За визуализация на получените резултати са използвани възможностите на графичния анализ.

Проверката на хипотези е провеждана при ниво на значимост на нулевата хипотеза $\alpha=0,05$.

5. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

5.1. ЛЕЧЕНИЕ НА РЕНАЛНАТА АНЕМИЯ С ЕРИТРОПОЕЗАТА СТИМУЛИРАЩИ АГЕНТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ В ПРЕДИАЛИЗАТА

5.1.1. Социо-демографска характеристика на лекуваните пациенти с ХБЗ в преддиализата.

Изследваният контингент включва 642 пациенти с ХБЗ стадии 1-4, при които е провеждано лечение на реналната анемия с ЕСА от 2008 до 2022 година. Жените са 348 (54,2%), мъжете – 294 (45,8%). (табл. №1). Като цяло жените са с 54 (8,4%) повече от мъжете, което вероятно е свързано с по-големия брой на жените с бъбречни заболявания изобщо. Не се наблюдават съществени различия в структурата по пол на групите пациенти, лекувани с различни ЕСА ($p=0,665$).

Таблица №1. Пациенти, лекувани с различни ЕСА в преддиализата ($n=642$).

	Еро alpha	Еро beta	Еро zeta	МРЕГ Еро beta	DarbЕро alpha	Общо
Жени	150	67	81	34	16	348 (54,2%)
Мъже	130	58	58	28	20	294 (45,8%)
Общо	280	125	139	62	36	642

Сравняването между лекуваните с двата основни вида ЕСА сочи, че лечението на РА е провеждано предимно с бързодействащи ЕСА – при 84,7% от пациентите. Анализът на данните за използваните ЕСА, разпределени по пол, показва сходен относителен дял, с незначителни разлики ($\chi^2=0,472$; $p=0,492$).

Анализът на данните показва, че започнатото лечение на РА с петте ЕСА при 642 пациенти е продължено през следващите 6 месеца при 447 (69,6%) от тях и е провеждано след 12 месеца при 318 (49,5%).

Разпределението на пациентите по възраст, по декади, към началото на лечението на реналната анемия (табл. №2) показва, че най-много са тези във възрастовия интервал 71-80 години – 242 пациенти (37,7%), а на следващо място е групата 61-70 години – 182 пациенти (28,3%). Така всъщност тези данни показват, че най-често ХБЗ и реналната анемия се развиват във възрастта от 61 до 80 години – при 66,0% от всички лекувани.

Таблица №2. Разпределение на пациентите по възраст към началото за лечение на РА с всички ЕСА (n=642).

Възраст (год.)	Брой лица	Отн. дял
20-40	18	2,8%
41-50	37	5,8%
51-60	71	11,1%
61-70	182	28,3%
71-80	242	37,7%
Над 80	92	14,3%
Общо	642	100,0%

5.1.2. Сравнение на броя на лекуваните и броя на издадените протоколи – общо и за различните ЕСА.

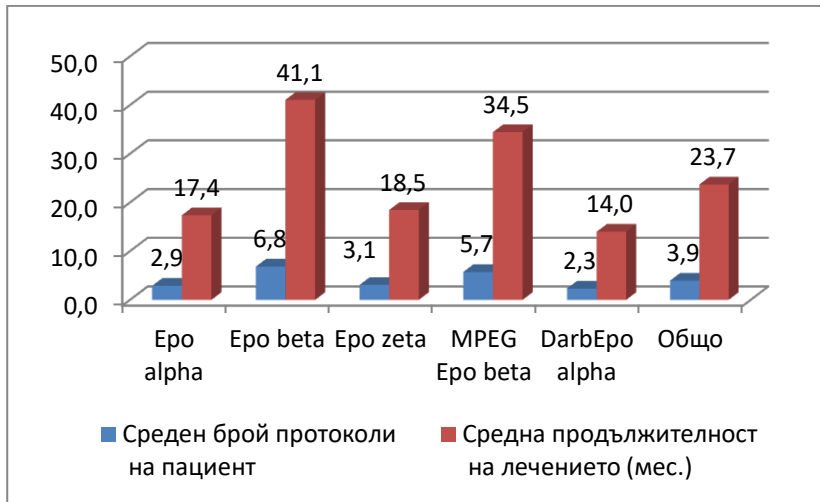
За проследения период от време на всички 642 пациенти са издадени общо 2535 протокола за лечение с ЕСА. Всеки протокол е с продължителност на приложение, респективно осигурява лечението, за 6 месеца. Това позволява да се пресметне, че общата продължителност на лечението на целия изследван контингент от 642 лица е 1 267,5 пациентогодини.

Най-голям брой протоколи са били издадени за лечение с Еро beta, а най-много пациенти са били лекувани с Еро alpha. Съпоставянето на броя на издадените протоколи с броя на лекуваните за всеки препарат показва, че средно на едно лице най-много протоколи са издавани за лечение с Еро beta – 6,8 и МРЕГ Еро beta – 5,7, а най-малко с DarbЕро alpha – 2,3 (табл. №3). Наблюдаваните различия в средния брой протоколи за отделните медикаменти са статистически достоверни (p=0,001).

Таблица №3. Сравнение на броя на пациентите и издадените протоколи за лечение с всеки препарат.

	Epo alpha	Epo beta	Epo zeta	MPEG Epo beta	DarbEpo alpha	Общо
Протоколи (брой)	811	856	428	356	84	2535
Пациенти	280	125	139	62	36	642
Ср. брой протоколи на пациент	2,9	6,8	3,1	5,7	2,3	3,9

Така средната продължителност на лечението е най-голяма за Epo beta – 41,1 месеца, а най-малка за DarbEpo alpha – 14,0 месеца. Средната продължителност на лечението на анемията в предиализата с всички препарати е 23,7 месеца (фиг. №1).



Фигура №1. Сравнение на средния брой на протоколи на пациент и средната продължителност на лечението с всеки препарат.

Таблица №4. Разпределение на пациентите съобразно броя издадени протоколи на едно лице (n=642).

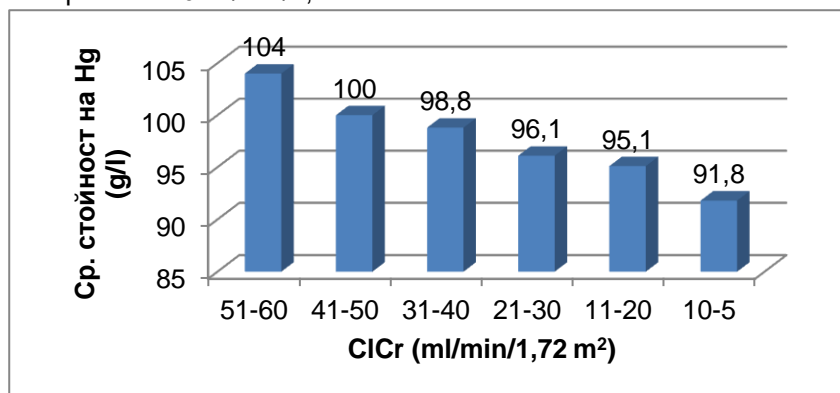
Протоколи на 1 лице	Еро alpha - бр. лица	Еро alpha - в %	Еро beta - бр. лица	Еро beta - в %	Еро zeta - бр. лица	Еро zeta - в %	MPEG Еро beta - бр. лица	MPEG Еро beta - в %	Darb-Еро alpha - бр. лица	Darb-Еро alpha - в %	Общо бр. лица	Общо в %
1	111	39,6	18	14,4	44	31,7	10	16,1	12	33,3	195	27,0
2	56	20,0	15	12,0	37	26,6	8	12,9	13	36,1	129	21,5
3	28	10,0	6	4,8	15	10,8	2	3,2	4	11,1	55	8,0
4	28	10,0	11	8,8	15	10,8	9	14,5	6	16,7	69	12,2
5	13	4,6	13	10,4	6	4,3	7	11,3		0,0	39	6,1
6	19	6,8	6	4,8	5	3,6	3	4,8		0,0	33	4,0
7	6	2,1	5	4,0	4	2,9	4	6,5		0,0	19	3,1
8	4	1,4	8	6,4	5	3,6	4	6,5		0,0	21	3,6
9	11	3,9	13	10,4	3	2,2	5	8,1		0,0	32	4,9
10	4	1,4	6	4,8	5	3,6	1	1,6	1	2,8	17	2,8
11			3	2,4			3	4,8			6	1,4
12			1	0,8			3	4,8			4	1,1
13			3	2,4				0,0			3	0,5
14			4	3,2				0,0			4	0,6
15			0	0,0				0,0			0	0,0
16			4	3,2			2	3,2			6	1,3
17			0	0,0				0,0			0	0,0
18			6	4,8				0,0			6	1,0
19			3	2,4			1	1,6			4	0,8
Общо	280	100,0	125	100,0	139	100,0	62	100,0	36	100,0	642	100,0

Подробният анализ на данните, касаещи разпределението на пациентите, съобразно броя на протоколи, издадени на едно лице, показва, че всеки четвърти пациент е лекуван с ЕСА в продължение само на 6 месеца. По два протокола са получили 21,5% от пациентите, а общо 20,2 % - по 3 и 4 протокола. От 5 до 10 протокола са оползотворили 24,6%, а останалите 6,7% (33 пациенти) са получавали протоколи в продължение на 5 до 9,5 години (табл. №4).

Сред лекуваните с бързодействащи ЕСА най-голям е относителният дял на получилите еднократно протокол за лечение на РА в групата на третираните с Epo alpha – 111/280, 39,6% и с Epo zeta – 44/139, 31,7%. В групата на лекуваните с Epo beta еднократно протокол за лечение са получили само 18/125, 14,4%, Разликата с показателите на другите два рекомбинатни еритропоетина е достоверна ($p < 0,001$), а като се добавят данните, че 49,6% от лекуваните с Epo beta са получили от 6 до 19 протокола, може да се направи констатацията, че *лечението с този препарат е най-продължително, респективно – най-успешно и най-ефективно* (табл. №4).

5.1.3. Оценка на тежестта на анемията преди започване и в хода на лечението с различни ЕСА.

За оценка на тежестта на анемията в зависимост от тежестта на ХБЗ/ХБН, измерена с ГФ, пациентите са разделени на групи в интервал от 10 ml/min/1,72m².



Фигура №2. Средна стойност на хемоглобина при различна тежест на ХБЗ, оценена с изчислената ГФ (n=642).

Установява се постепенно, линейно понижение на средната стойност на хемоглобина от 104,0±13,3 g/l при ГФ 51-60 ml/min/1,72m² до 91,8±12,6 g/l при ГФ 10-5 ml/min/1,72m² (фиг. №2).

Средните стойности на хемоглобина са почти еднакви за лицата от двата пола във всяка подгрупа – разпределени по препарати и съответно преди и след 6-месечно лечение. Средното увеличение на стойността на хемоглобина след 6-месечно лечение варира от 6,8 до 18,3 g/L между групите лекувани с различни препарати, съответно

средното увеличение за месец е от 1,1 до 3,1 g/L и е достоверно (табл. №5).

Таблица №5. Стойности на хемоглобина в началото на лечението и след 6 месеца.

	Epo alpha	Epo beta	Epo zeta	MPEG Epo beta	DarbEpo alpha
Hg - преди лечението - жени (g/L)	94,3±10,9	99,3±11,3	98,2±12,4	105,6±8,6	102,3±8,5
Hg - преди лечението - мъже (g/L)	92,2±10,0	98,8±14,2	98,2±13,1	106,9±12,3	103,0±5,5
Общо (n=642)	93,3±10,5	99,1±12,7	98,2±12,6	106,2±10,4	102,6±6,9
Hg - след 6-месечно лечение - жени (g/L)	110,7±11,4	117,1±10,8	109,9±13,6	109,9±12,6	113,8±6,5
Hg - след 6-месечно лечение - мъже (g/L)	109,8±11,9	117,7±13,1	108,8±14,6	116,9±10,5	115,8±9,0
Общо (n=447)	110,3±12,2	117,4±11,9	109,9±13,5	113,0±10,1	115,0±8,1
Средна разлика (g/L)	17,0	18,3	11,7	6,8	12,4
Средна стойност на повишението на Hg за месец (g/L)	2,8	3,1	2,0	1,1	2,1
p	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001

Допълнителната оценка на показателите позволява да се заключи, че анемията е коригирана най-ефективно и значимо при пациентите лекувани с Epoetin beta.

Сравняването на средните стойности на хемоглобина в периода на поддържащото лечение на анемията, съответно след първите 6 месеца и след 12-я месец, показва стабилно ниво на хемоглобина, в референтните граници, за лекуваните с всички ЕСА. За три от препаратите средната стойност на хемоглобина има средно увеличение за период от 12 до над 48 месеца между 0,3 и 1,1 g/L, а за два от тях – средно понижение с 3,7 и 4,3 g/L. Въпреки това понижение, в съответните групи, средната стойност на хемоглобина остава в таргетните граници (табл. №6).

Таблица №6. Стойности на хемоглобина след 6-месечно и след 12-месечно лечение.

	Еро alpha	Еро beta	Еро zeta	MPEG Еро beta	DarbЕро alpha
Hg - след 6-месечно лечение - жени (g/L)	110,7±11,4	117,1±10,8	109,9±13,6	109,9±12,6	113,8±6,5
Hg - след 6-месечно лечение - мъже (g/L)	109,8±11,9	117,7±13,1	108,8±14,6	116,9±10,5	115,8±9,0
Общо	110,3±12,2	117,4±11,9	109,9±13,5	113,0±10,1	115,0±8,1
Hg - след 12-месечно лечение - жени (g/L)	111,7±10,2	112,6±10,9	111,5±12,0	112,6±8,3	113,3±7,8
Hg - след 12-месечно лечение - мъже (g/L)	107,7±13,5	113,8±10,4	107,9±12,9	115,7±8,0	109,0±6,5
Общо	110,6±11,4	113,1±10,4	110,4±12,3	114,1±8,3	111,3±7,4
Средна разлика	0,3	-4,3	0,5	1,1	-3,7
p	0,114	0,005	0,101	0,877	0,094

5.1.5. Оценка на лечението на PA с различните ЕСА.

Средните седмични дози на Еро alpha и Еро zeta през първия 6-месечен период са сходни, а дозата на Еро beta е по-ниска. През същия период са напълно съпоставими и средните месечни дози на двата дългодействащи ЕСА. Отчита се достоверно понижение на средномесечните дози на всички препарати през втория 6-месечен период на лечението на PA (табл.№7).

Таблица №7. Дози на различните ЕСА през първия и втория 6-месечен период на лечението.

	Еро alpha (UI/седм.)	Еро beta (UI/седм.)	Еро zeta (UI/седм.)	MPEG Еро beta (mcg/мес.)	DarbЕро alpha (mcg/мес.)
Доза, първи 6-месечен период - жени	6643±1874	6358±2220	6875±2268	106,6±48,2	105,0±20,0
Доза, първи 6-месечен период - мъже	7423±1751	6310±2369	7322±1978	92,0±29,7	99,0±25,5
Всички	7005±1856	6336±2281	7065±2153	100,0±41,2	101,7±23,1
Доза, втори 6-месечен период - жени	5395±2438	5017±2371	5822±2424	94,8±33,7	86,7±26,5
Доза, втори 6-месечен период - мъже	5838±2245	4510±2308	6694±2447	79,6±25,3	86,7±36,8
Всички	5589±2359	4785±2345	6153±2372	88,1±30,9	86,7±32,7
Средна разлика	-1416	-1551	-912	-11,9	-18,3
Средна разлика (в %)	20,2	24,5	12,9	11,9	17,4
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001

Средните дози на четири от ЕСА се понижават допълнително и в периода на лечение след 12 месец, като промяната на дозите на Еро alpha и Еро zeta – достоверно, а на останалите три препарата – недостоверно (табл. №8).

Таблица №8. Дози на различните ЕСА през втория 6-месечен период на лечението и след 12-ия месец.

	Еро alpha (UI/седм.)	Еро beta (UI/седм.)	Еро zeta (UI/седм.)	MPEG Еро beta (mcg/мес.)	DarbЕро alpha (mcg/мес.)
Доза, втори 6-месечен период - жени	5395±2438	5017±2371	5822±2424	94,8±33,7	86,7±26,5
Доза, втори 6-месечен период - мъже	5838±2245	4510±2308	6694±2447	79,6±25,3	86,7±36,8
Всички	5589±2359	4785±2345	6153±2372	88,1±30,9	86,7±32,7
Доза, 13-60 месеца - жени	4132±2383	4336±2471	4795±2519	83,9±39,5	83,1±18,0
Доза, 13-60 месеца - мъже	5100±2694	3403±2000	6473±2364	62,1±24,4	107,3±22,4
Всички	4399±2507	3935±1973	5271±2584	73,5±34,9	94,2±23,2
Средна разлика	-1190	-850	-882	-14,6	+8,7
p	0,001	0,574	0,005	0,501	0,217

Средната месечна доза на MPEG Еро beta се понижава достоверно на шестия и на 12-ия месец. Средната месечна доза на DarbЕро alpha се понижава достоверно на 6-ия месец, но след това се повишава на 12-ия месец, причината за което остава неясна.

5.1.6. Оценка на бъбречната функция при лечението на РА.

Към момента на започване на лечението на РА с различните ЕСА средната стойност на серумния креатинин варира от 236,4±84,9 до 285,7±144,1 mcg/l. След шестмесечно лечение средната стойност на серумния креатинин варира в различните терапевтични групи от 239,4±115,6 до 331,3±173,3 mcg/l. Така в групите лекувани с Еро alpha и Еро beta средната стойност на сер. креатинин се понижава, а в останалите три групи се повишава. Разликите варират от -29 до +58 mcg/l. Промените на средните стойности на сер. креатинин са достоверни само за групата, лекувана с DarbЕро alpha. След 12-

месечно лечение на РА средните стойности на сер. креатинин варират между групите от $251,2 \pm 121,5$ до $306,8 \pm 147,1$ $\mu\text{mol/l}$. Разликите между средните стойности на 12-ия и на 6-ия месец варират от $-28,7$ до $+28,5$ $\mu\text{mol/l}$. Групите, в които сер. креатинин се понижава са три, като в две от тях сер. креатинин се е повишил при предходното сравнение на динамиката на БФ. Така трайна е тенденцията за понижаване на средната стойност на сер. креатинин от началото до края на лечението само при пациентите, лекувани с Epo alpha. Понижение на сер. креатинин се констатира при 5/10 сравнения, а в останалите – повишение. Анализът на състоянието на БФ, оценена със стойностите на изчисления креатининов клирънс към започването на лечението на РА показва, че в петте терапевтични групи средната му стойност съответства на четвърта степен ХБЗ и варира в много тесни граници от $20,9 \pm 11,1$ до $26,1 \pm 13,7$ ml/min./1,72 m^2 . След шестмесечно лечение средните стойности на клирънса варират от $20,9 \pm 11,3$ до $26,9 \pm 13,0$ ml/min./1,72 m^2 . Анализът на промяна на креатининовия клирънс след шестмесечно лечение на РА показва, че средната му стойност се увеличава от $0,6$ до $2,4$ ml/min./1,72 m^2 в групите лекувани с Epo alpha, Epo beta и MPEG Epo beta и се понижава с $0,9$ и $5,1$ ml/min./1,72 m^2 в останалите две групи. След лечение на РА, продължило повече от 12 месеца в петте терапевтични групи средната му стойност съответства на същата четвърта степен ХБЗ (както преди започване на лечението) и варира отново в много тесни граници от $19,6 \pm 9,4$ до $24,1 \pm 13,2$ ml/min./1,72 m^2 .

Анализът на промяна на креатининовия клирънс след повече от 12 месеца лечение на РА показва, че средната му стойност се намалява с $0,4$ до $3,3$ ml/min./1,72 m^2 в групите лекувани с Epo alpha, Epo beta и MPEG Epo beta (същите, за които се отчита повишение след 6-месечно лечение) и се повишава с $1,6$ и $3,1$ ml/min./1,72 m^2 в останалите две групи.

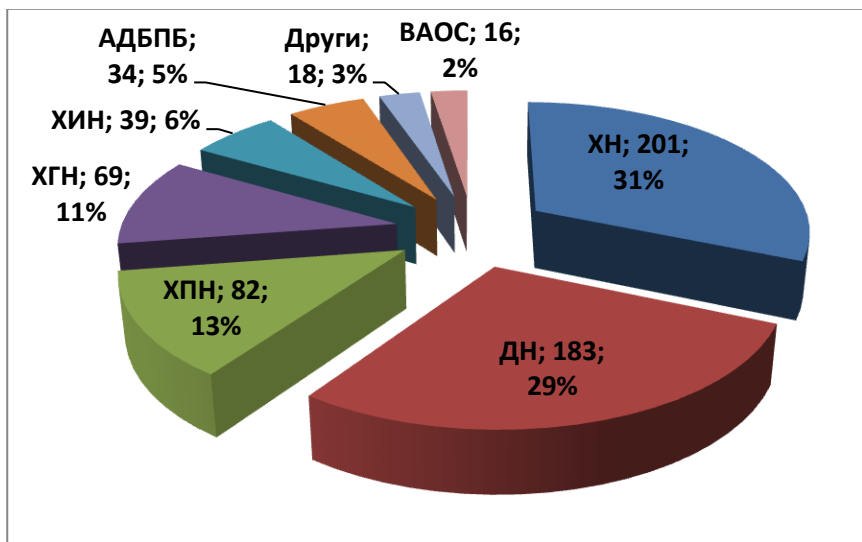
Цялостният анализ на динамиката на креатининовия клирънс показва, че за разлика от серумния креатинин в нито една терапевтична група промените не са еднопосочни през трите анализирани периода. Същевременно БФ остава сравнително стабилна, като повечето от общо сравняваните 15 средни показателя са в рамките на интервала от $20,0$ до $25,0$ ml/min./1,72 m^2 . Важно значение има фактът, че средната стойност на креатининовия клирънс в две от групите – на лекуваните с Epo alpha и Epo zeta, е

по-висока след лечение повече от 12 месеца, отколкото преди започването на това лечението.

Така обобщената оценка на БФ чрез анализ на промените на сер. креатинин и изчисления креатининов клирънс в различните терапевтични групи показва, че след 6- и 12-месечно лечение на РА с ЕСА се установяват разнопосочни промени – както на подобряване, така и на влошаване на БФ. Като цяло може да се обобщи, че **липсва значимо влошаване** на същата – сер. креатинин остава в стойности под 300 $\mu\text{mol/l}$ в четирите терапевтични групи с най-много пациенти, а креатининовият клирънс остава в стойност над 20 ml/min./1,72 m^2 , при направените 14/15 сравнения.

5.1.7. Лечение на РА при пациенти с различни основни бъбречни заболявания.

Разпределението на пациентите, при които е провеждано лечение на РА в преддиализата, по основно заболяване показва, че най-много са тези с хипертонична и диабетна нефропатия (фиг. №3). Относителният дял на пациентите с тези две заболявания е 59,8%. Тези данни сочат още, че най-честите причини за развитие на ХБЗ/ХБН са именно тези две хронични нефропатии.



Фигура №3. Разпределение на пациентите различни хронични нефропатии през първия 6-месечен период на лечение (n=642).

Сравняването средните стойности на хемоглобина в отделните групи с различно основно заболяване, през трите периода на лечение показва, че изходният хемоглобин при пациентите, които не са с АДБПБ варира в много тесни граници от $95,7 \pm 16,9$ до $97,8 \pm 11,8$ g/L. Малки са също разликите между същите пациентски групи през втория 6-месечен период – от $110,1 \pm 14,4$ до $112,9 \pm 11,9$ g/L и през периода след 12 месеца – от $111,5 \pm 16,7$ до $113,4 \pm 10,1$ g/L. Достоверно по-високи са средните стойности на хемоглобина за първите два периода на лечение само при пациентите с АДБПБ (табл. №9). Средната стойност при тези пациенти дори надминава горната граница на препоръчвания таргетен интервал през втория 6-месечен период. Това подкрепя категорично отдавна известната постановка, че при пациентите с АДБПБ анемията при ХБН е полета.

Таблица №9. Стойности на хемоглобина през трите периода на лечение при пациентите с различни основни заболявания.

Основно заболяване	Hg (g/L) - първи 6 мес.	Hg (g/L) - втори 6 мес.	Hg (g/L) - след 12 мес.
АДБПБ	$103,4 \pm 17,7$	$126,7 \pm 12,2$	$111,0 \pm 11,1$
ДН	$95,7 \pm 16,9$	$110,6 \pm 18,9$	$111,5 \pm 16,7$
ХГН	$97,8 \pm 11,8$	$112,9 \pm 11,9$	$112,0 \pm 11,3$
ХИН	$96,9 \pm 14,1$	$111,0 \pm 15,2$	$113,4 \pm 10,1$
ХН	$96,0 \pm 11,1$	$113,2 \pm 10,8$	$111,7 \pm 11,8$
ХПН	$96,6 \pm 13,0$	$110,1 \pm 14,4$	$112,2 \pm 9,9$

Хемоглобинът на пациентите от всяка група през първите 6 месеца се повишава и се различава съществено от стойностите в следващите два периода, докато такива различия не се установяват между средното ниво на хемоглобина през вторите 6 месеца и след 12 месеца.

Всички средни стойности на хемоглобина след 6 месеца на лечение във всички болестни групи са в рамките на таргетния

интервал, съобразно Изискванията на НЗОК за лечение на анемията в преддиализния период.

Сравненията на средните нива на серумния креатинин през отделните периоди на лечение на РА за всяка болестна група установяват несъществени различия, с изключение на нивата при пациентите с ХИН – налице са статистически значими разлики в средното ниво на креатинина между първите 6 месеца и това във вторите 6 месеца ($p=0,012$) и между нивото във вторите 6 месеца и средното ниво в периода след 12 месеца ($p=0,037$).

Средните нива на креатининовия клирънс показват съществени различия в трите периода при пациентите, с ХИН ($p=0,002$) и ХПН ($p=0,032$). И в двете групи достоверни различия в нивата на креатининовия клирънс се установяват между първите 6 месеца и периода след 12 месеца.

Обобщено – детайлният анализ на динамиката на серумния креатинин и изчисления креатининов клирънс показва както значими, така и незначими промени във времето в различните болестни групи. Както средните стойности на показателите, така и техните промени дават основание да се приеме, че при някои болестни групи бъбречната функция леко се подобрява, а в някои – лекостепенно се влошава, но като цяло остава в рамките ХБЗ степен 4.

5.1.8. Обобщение

1. Лечението на РА в преддиализата е провеждано предимно с бързодействащи ЕСА – при 84,7% от пациентите. Динамиката на промените на броя на пациентите в групите, лекувани с различните ЕСА, във времето е сходна.

2. Средната възраст на пациентите към момента на започване на лечението с рекомбинатните, бързодействащи епоетини варира от 66,6 до 72,1 години. Лекуваните с дългодействащи ЕСА са по-млади, средната възраст в съответните групи е от 63,1 до 70,4 години.

3. Лечението на РА в преддиализата е извършвано най-често на пациенти във възрастовия интервал 71-80 години (37,7%), а след това на пациенти на възраст 61-70 години (28,3%). Тези данни позволяват да се заключи, че най-често ХБЗ и реналната анемия се

развиват във възрастта от 61 до 80 години – при 66,0% от проучените пациенти.

4. Анализът на връзката „възраст – лечение с ЕСА повече от 12 месеца“ показва, че лечението на РА е провеждано предимно при пациенти на възраст над 60 години – с 83,5% от издадените протоколи. Най-много протоколи – 59,8% в периода след 12-я месец са получили пациенти на възраст над 70 години.

5. Средната продължителност на лечението на анемията в предиализата с всички препарати е 23,7 месеца. Средната продължителност на лечението е най-голяма за Epo beta – 41,1 месеца, а най-малка за DarbEpo alpha – 14,0 месеца. Резултатите, сочещи, че 49,6% от лекуваните с Epo beta са получили от 6 до 19 протокола, позволяват да се направи констатацията, че лечението с този препарат е най-продължително, респективно – най-успешно и най-ефективно.

6. Резултатите от проучването потвърждават връзката между БФ и анемията. Установява се постепенно, линейно понижение на средната стойност на хемоглобина от $104,0 \pm 13,3$ g/l при ГФ 51-60 ml/min/ $1,72m^2$ до $91,8 \pm 12,6$ g/l при ГФ 10-5 ml/min/ $1,72m^2$.

7. Средното увеличение на стойността на хемоглобина в групите, третирани с различни ЕСА, след 6-месечно лечение варира от 6,8 до 18,3 g/L, съответно средното увеличение за месец е от 1,1 до 3,1 g/L. Средните стойности на хемоглобина в периода на поддържащото лечение на анемията са в референтните граници, при лекуваните в предиализата с всички ЕСА.

8. Средните седмични дози на Epo alpha и Epo zeta през първия 6-месечен период са сходни, а дозата на Epo beta е по-ниска. Напълно съпоставими са и средните месечни дози на двата дългодействащи ЕСА. Отчита се достоверно понижение на средномесечните дози на всички препарати през втория 6-месечен период на лечението на РА в предиализата и допълнително понижение в периода на лечение след 12-я месец на четири от петте ЕСА.

9. Обобщената оценка на БФ чрез анализ на промените на серумния креатинин и изчисления креатининов клирънс в различните терапевтични групи показва, че след 6- и 12-месечно лечение на РА с ЕСА се установяват разнопосочни промени – както на подобряване, така и на влошаване на БФ. Като цяло може да се обобщи, че липсва значимо влошаване на същата – средната стойност на серумният креатинин остава под 300 $\mu\text{mol/l}$ в четирите

терапевтични групи с най-много пациенти, а средната стойност на креатининовия клирънс остава в стойност над 20 ml/min/1,72 m², при направените 14/15 сравнения.

10. Разпределението на пациентите, при които е провеждано лечение на РА в преддиализата по основно заболяване показва, че най-много са тези с хипертонична и диабетна нефропатия с общ относителен дял 59,8%. Това определя тези две нефропатии като най-честите причини за развитие на ХБЗ/ХБН. Във времето на проучването и съответното лечение поддръждането на хроничните нефропатии като причина за развитието на ХБЗ/ХБН не се променя.

11. Корекцията на РА с ЕСА е ефективна при всички пациенти с различни основни заболявания. Хемоглобинът във всички етиологични групи се повишава достоверно през първия 6-месечен период на лечение.

5.2. ЛЕЧЕНИЕ НА РЕНАЛНАТА АНЕМИЯ С ЕСА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХБЗ НА ЛЕЧЕНИЕ С ХЕМОДИАЛИЗА

5.2.1. Социо-демографска характеристика на изследвания контингент.

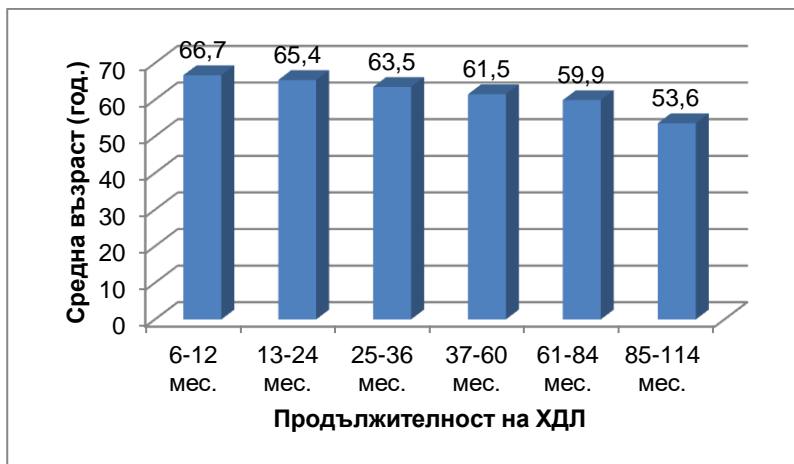
Проучването е извършено при 204 пациенти с ХБЗ степен 5, при които е започнато и е провеждано лечение с хемодиализа през периода 2012-2022 г. В проучването не са включени пациенти с ХБЗ, при които хемодиализното лечение е продължило по-малко от 6 месеца.

Разпределението по пол показва, че мъжете – 117/204 са с 14,8% повече от жените. Средната възраст на всички пациенти към момента на започване на ХДЛ е 62,6±13,1 години. Средната възраст на мъжете е 60,6±14,1 години, а на жените – 65,2±11,2 години, разликата е достоверна – $p < 0,014$.

Продължителността на хемодиализното лечение до прекратяването му или до момента на проучването варира от 6 до 114 месеца и е средно 37,7±27,7 месеца. При жените средната продължителност на ХДЛ е 34,3±25,1 месеца, а при мъжете – 40,3±29,2 месеца, без наблюдаваните различия да са статистически достоверни – $p = 0,234$. Така може да се направи извода, че средната възраст на жените при започване на ХДЛ е съществено по-висока от тази на мъжете, но средната продължителност на ХДЛ е по-малка в сравнение с

продължителността при мъжете, макар разликата да не достига статистическа значимост.

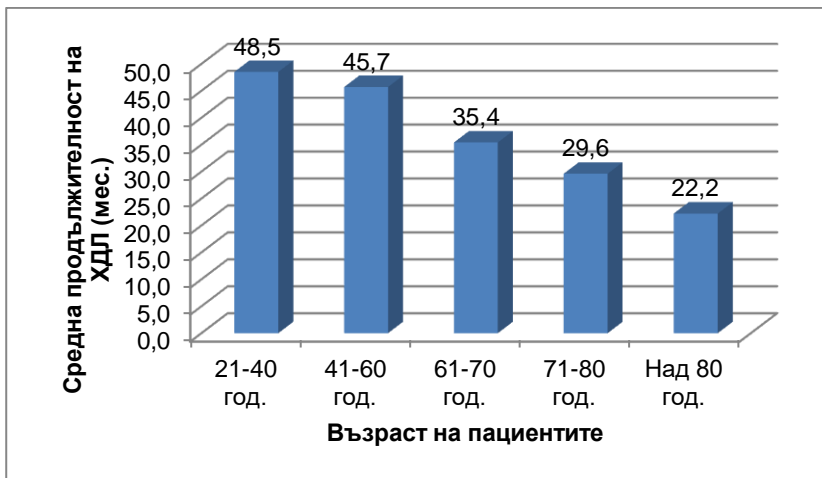
Допълнителният анализ на данните показва, че продължителността на ХДЛ корелира негативно с възрастта (фиг. №4). С увеличаването продължителността на ХДЛ, средната възраст намалява ($r=-0,268$; $p=0,001$), т. е. по-голяма продължителност на ХДЛ достигат само по-младите болни. Разликата между средната възраст на пациентите с най-малка (6-12 месеца) и най-голяма (над 84 месеца) продължителност на ХДЛ е 13,1 години и е статистически значима ($p=0,001$).



Фигура №4. Стойности на средната възраст на пациентите в групите с различна продължителност на хемодиализното лечение ($n=204$).

Зависимостта между продължителността на ХДЛ и възрастта е линейна и се изразява с уравнението:

Продължителност на ХДЛ (в месеци) = 73,61 – 0,268 x възраст.



Фигура №5. Зависимост между възрастта на пациентите и продължителността на ХДЛ (n=204).

Анализът на зависимостта между възрастта и продължителността на ХДЛ показва, че най-младите пациенти (21-40 години) имат повече от два пъти по-голяма средна продължителност на ХДЛ – $48,5 \pm 29,7$ месеца в сравнение с най-възрастните (над 80 години) – $22,2 \pm 22,1$ месеца (фиг. №5). Наблюдаваните различия в продължителността на ХДЛ по възраст са статистически значими ($p=0,002$).

5.2.2. Анализ на лечението на РА с ЕСА към началото на хемодиализното лечение.

Лечението на РА на проучвания контингент от 204 пациенти през проучвания период от 10 години е извършвано само с два препарата – Ероетин alpha и Ероетин beta. Разпределението на пациентите съобразно тези препарати показва, че по-продължително, респективно – при повече пациенти, то е провеждано с Еро alpha 122/204.

Седмичните дози на ЕСА веднага след започване на ХДЛ, за двата препарата, са варирали от 1000 до 9000 UI. Тази голяма разлика е резултат от провежданото лечение на РА при част от тези пациенти и в преддиализния период, и непосредствено към момента на стартиране на органозаместващото лечение – при 75/204, поради

което техните начални дози са по-ниски и реално съответстват на поддържащите дози при това лечение изобщо.

Сравняването на средните седмични дози на двата препарата общо за двата пола към началото на ХДЛ, показва, че средната доза на Еро beta е с 16% по-висока от дозата на Еро alpha ($p=0,002$).

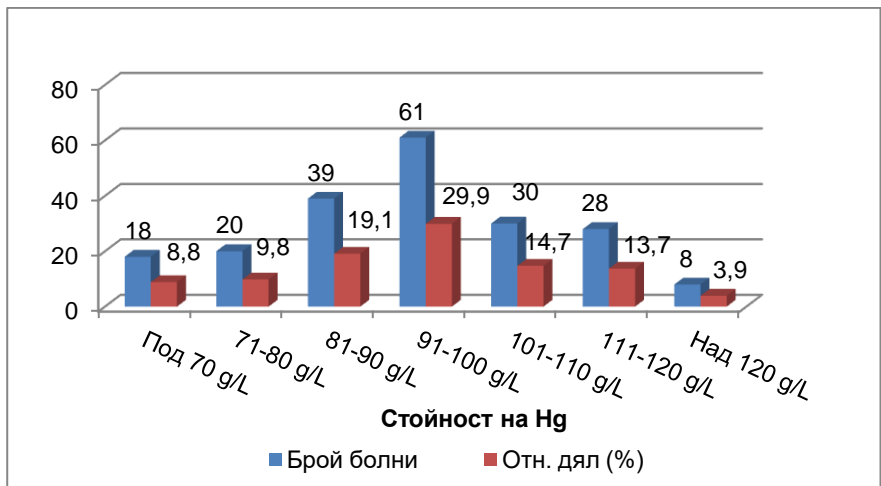
Сравняването на тези дози – както седмични общи, така и седмични на кг/телесно тегло показва еднопосочни значими разлики (табл. №10).

Таблица №10. Сравнение на началните седмични дози при лекуваните с Еро alpha и Еро beta - общи и на кг/ТТ ($n=204$).

	Еро alpha	Еро beta	Разлика	p	Общо
Средна седм. доза (UI/седм.)	5848±2455	6970±2323	16%	0,002	6335±2462
Средно ТТ(kg)	75,3±16,0	79,2±16,6	5%	0,094	76,8±16,3
Средна седм. доза (UI/кгТТ/седм.)	78	88	12%	0,044	82

5.2.3. Тежест на анемията при започване на ХДЛ.

При започването на ХДЛ стойността на Hg варира от 39 до 129 g/l. Разпределението на пациентите съобразно стойността на хемоглобина показва, че при най-много 100/204 – 40%, тази стойност е от 81 до 100 g/L. При 38/204 болни – 18,6% анемията е била много тежка, със стойност на хемоглобина под 80 g/L. (фиг. №15).



Фигура №6. Разпределение на пациентите при започване на ХДЛ съобразно стойността хемоглобина (n=204).

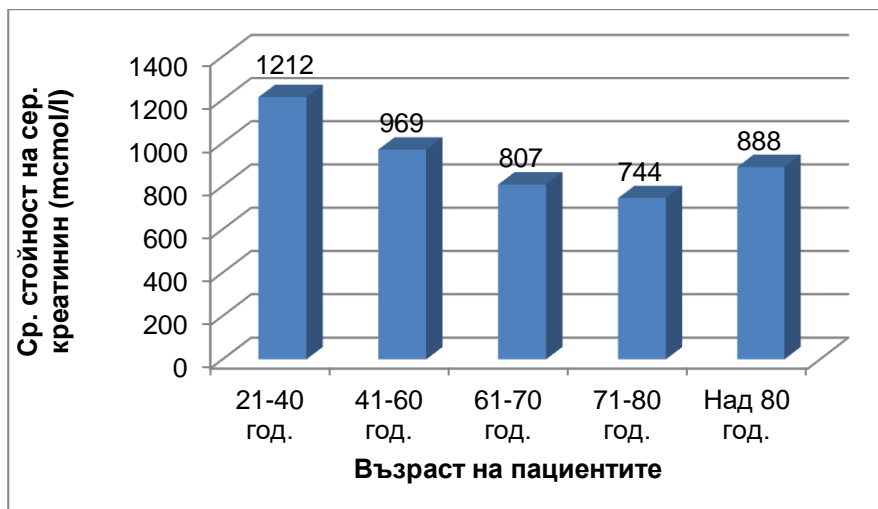
Сравняването на стойностите на хемоглобина между пациентите от различните възрастови групи сочи, че обратно на логичното предположение, анемията е достоверно по-тежка ($p=0,019$) при най-младите и най-лека при пациентите на възраст между 71 и 80 години (табл. №11).

Таблица №11. Сравнение на стойностите на хемоглобина, серумното желязо и TSAT в различните възрастови групи при започване на хемодиализното лечение (n=204).

Възраст	Хемоглобин (g/L)	Сер. желязо (mcmol/l)	TSAT (%)
21-40 год.	87,5±20,2	11,1±7,4	27,4±15,9
41-60 год.	90,3±15,7	12,0±6,4	28,4±12,9
61-70 год.	95,4±15,0	10,1±5,1	25,7±9,5
71-80 год.	99,0±15,3	9,2±4,8	23,6±11,1
Над 80 год.	97,4±16,0	12,3±7,2	29,0±14,8

5.2.4. Тежест на ХБЗ към началото на ХДЛ и лечението на РА.

При започване на ХДЛ стойността на серумния креатинин варира от 500 до 2800 $\mu\text{mol/l}$.



Фигура №7. Средна стойност на серумния креатинин към началото на ХДЛ при пациентите на различна възраст ($n=204$).

Средната стойност на серумния креатинин при започването на ХДЛ е достоверно по-висока ($p<0,001$) при пациентите на възраст под 60 години, в сравнение с пациентите на възраст от 61 до 80 години (фиг. №7).

5.2.5. Сравнение на пациентите провеждали и непровеждали лечение с ЕСА преди началото на ХДЛ.

При започването на ХДЛ 75/204 пациенти (36,8%) са били лекувани с ЕСА в периода на предиализата.

Разликата между средните стойности на хемоглобина на двете групи пациенти е достоверна. Средната стойност на хемоглобина на пациентите с предшествашо лечениена анемията с ЕСА обаче е под долната граница на таргетния интервал, касаещ корекцията на анемията (110-120 g/L).

Таблица №12. Сравнение на средните стойности на хемоглобина и дозата на ЕСА при започване на ХДЛ, и продължителността на ХДЛ на пациентите с лекувана и нелекувана анемия преди започването му (n=204).

	Брой болни	Хемоглобин (g/L)	Седм. доза Епоетин (UI)	Продължителност на ХДЛ (мес.)
Лекувани с ЕСА преди започване на ХДЛ	75	99,6±14,5	5649±2665	43,0±26,4
Нелекувани с ЕСА преди започване на ХДЛ	129	91,1±16,1	6651±2262	34,7±27,9
p	-	0,001	0,005	0,038

Разликата между средните седмични дози на ЕСА в двете групи също е достоверна, като дозата на епоетина за пациентите с предшестващо лечение на анемията съответно е достоверно по-ниска. Продължителността на ХДЛ е достоверно по-голяма при пациентите с предшестващо лечение на анемията, което позволява да се приеме, че по-добрите хематологични показатели към началото на ХДЛ определят и по-добра преживяемост (табл. №12).

5.2.6. Анализ на лечението на реналната анемия при пациентите на хемодиализно лечение във времето.

Резултатите от нашето проучване показват, че при започването на ХДЛ при 4/204 пациенти не е било необходимо лечение на анемията. Относителният дял на нелекуваните с ЕСА хемодиализни пациенти постепенно се увеличава от 2% през първия 6-месечен период на ХДЛ до 15% през четвъртия шестмесечен период. За различни периоди от време с най-голяма обща продължителност този показател флукутира между 11 и 15%, а през периода 43-54 месеца дори надхвърля 20%. При пациентите с най-голяма продължителност на ХДЛ – над 72 месеца относителният дял отново надхвърля 20% (табл. №13).

Таблица №13. Съпоставяне на срока на ХДЛ и броя на пациентите, които не се нуждаят от лечение на РА с ЕСА.

Период на ХДЛ (мес.)	Брой болни	Брой болни, нелекувани с епоетин	Отн. дял (%)
0-6 мес.	204	4	2,0
7-12 мес.	196	12	6,1
13-18 мес.	168	17	10,1
19-24 мес.	153	23	15,0
25-30 мес.	129	16	12,4
31-36 мес.	107	12	11,2
37-42 мес.	95	14	14,7
43-48 мес.	78	17	21,8
49-54 мес.	64	14	21,9
55-60 мес.	51	7	13,7
61-66 мес.	43	5	11,6
67-72 мес.	35	5	14,3
Над 72 мес.	29	6	20,7

Разпределението на пациентите, лекувани с Еро alpha и Еро beta по брой през различните шестмесечни периоди на наблюдението, показва нееднаква скорост на намаляване на броя им в двете групи.

С след 24-ия месец на лечението броят на пациентите, лекувани с Еро beta става по-голям от броя на лекуваните с Еро alpha. Тази разлика постепенно се увеличава, като в последните няколко периода на наблюдение тя е повече от 2 пъти (табл. №14).

Еритропоетиновата доза постепенно се понижава от 6335 ± 2462 UI/седм. през първото шестмесечие до 3902 ± 2152 UI/седм. през осмото. Понижаването на дозата е най-голямо през второто шестмесечие (средно минус 531 UI) и през третото шестмесечие (средно минус 725 UI). Най-ниска е терапевтичната епоетинова доза през десетото шестмесечие - 3727 ± 2206 UI/седм. (табл. №14).

Разликите между средната начална еритропоетинова доза и някои от средните дози за шестмесечните периоди след четвъртия са достоверни.

Период на ХДЛ (мес.)	Брой болни, лекувани с Еро alpha	Брой болни, лекувани с Еро beta	Епоетинова доза (UI/седм.)
0-6 мес.	118	82	6335±2462
7-12 мес.	105	79	5804±2407
13-18 мес.	86	65	5079±2405
19-24 мес.	67	63	4892±2428
25-30 мес.	56	57	4137±2231
31-36 мес.	45	50	4063±2098
37-42 мес.	40	41	4185±2259
43-48 мес.	28	33	3902±2152
49-54 мес.	20	30	4120±2296
55-60 мес.	15	29	3727±2206
61-66 мес.	9	29	4566±2302
67-72 мес.	6	24	4517±2946
Над 72 мес.	4	19	4896±2574

Таблица №14. Брой на пациентите лекувани с двата епоетинови препарата и обща средна терапевтична доза през различните шестмесечни периоди на проучването.

Анализът на терапевтичната ефективност на епоетиновото лечение показва, че стойността на хемоглобина се повишава постепенно от началото на лечението до четвъртото шестмесечие, когато средната му стойност е в препоръчвания терапевтичен таргет от 110 до 120 g/L (табл. №15). Най-голямо е увеличението на стойността на хемоглобина през първото (средно плюс 9,4 g/L) и второто (средно плюс 4,6 g/L) шестмесечие. Изобщо през 7/12-те периода на поддържащо лечение (изключват се първите три, които са периоде

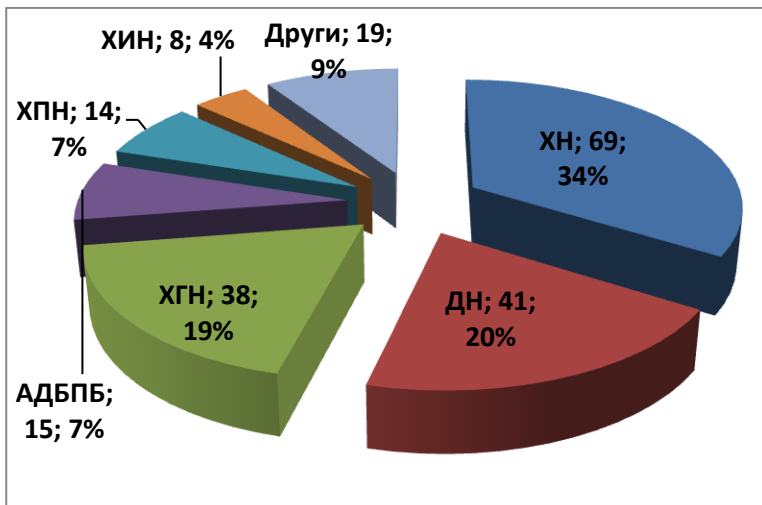
на корекция на анемията) средната стойност на хемоглобина е в рамките на таргетния интервал.

Таблица №15. Средни стойности на хемоглобина, серумното желязо и трансфериновата сатурация през различните периоди на хемодиализното лечение.

Период на ХДЛ (мес.)	Хемоглобин (g/L)	Сер. желязо (mcmol/L)	TSAT (%)
0	94,1±16,1	10,7±5,9	26,4±12,0
6	103,5±12,5	11,2±4,6	26,4±9,5
12	108,1±13,6	11,1±4,7	25,8±9,1
18	109,1±14,2	11,6±4,9	26,3±9,3
24	112,0±12,4	12,2±4,8	28,1±8,7
30	111,1±11,0	12,2±5,9	27,1±9,4
36	110,6±12,6	12,2±5,2	28,8±9,2
42	113,4±14,2	11,8±5,4	26,4±8,9
48	111,5±13,9	12,8±6,7	29,5±12,0
54	110,6±11,7	12,1±7,1	26,8±11,1
60	111,3±13,5	13,6±7,8	30,3±12,2
66	109,1±15,8	12,2±5,9	26,4±8,9
Над 72	106,6±13,6	11,9±4,8	27,6±9,1

5.2.7. Анализ на лечението на реналната анемия и хемодиализното лечение при пациенти с различни основни заболявания.

Разпределението на пациентите към началото на хемодиализното лечение по основно бъбречно заболяване показва, че най-честите хронични нефропатии, водещи до ХБН и необходимост от органозаместващо лечение са хипертоничната нефропатия, диабетната нефропатия и хроничният гломерулонефрит – общо 148/204 или 72,5%. АДБГБ се намира на традиционното четвърто място сред останалите заболявания (фиг. №8).



Фигура №8. Разпределение на пациентите към началото на ХДЛ по основно заболяване (N=204).

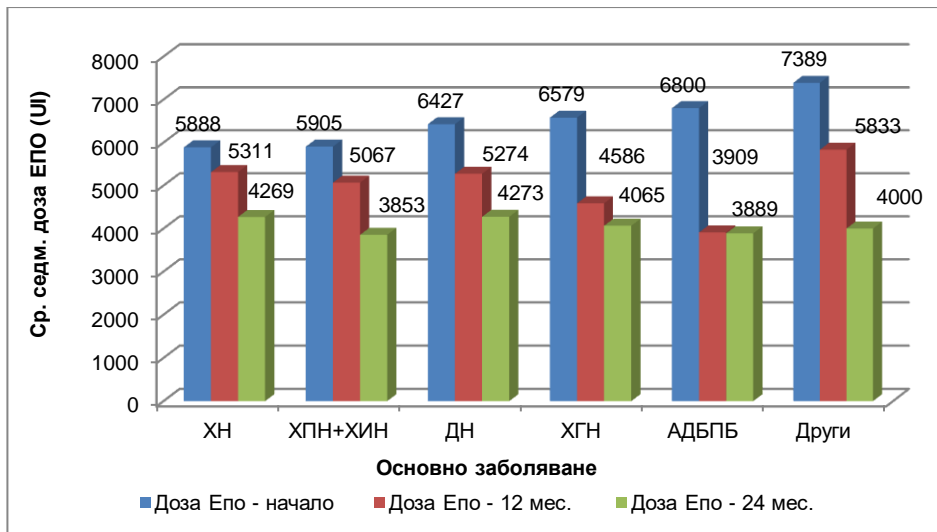
Средната начална доза на еритропоетина е най-висока при пациентите с АДБПБ и ХГН, най-ниска при пациентите с ХН и ХПН/ХИН. (табл. №16).

Таблица №16. Средни стойности на епоетиновите дози и на хемоглобина при започване на ХДЛ в различните болестни групи.

Основно заболяване	Доза Епо (UI/седм.)	Hgb (g/L)
АДБПБ	6800±2833	95,5±14,1
ХГН	6579±2627	89,2±19,4
ДН	6427±2317	94,5±13,3
ХПН+ХИН	5905±2548	97,1±14,1
ХН	5888±2369	96,1±16,4
Други	7389±2173	91,2±16,5

Хемоглобинът е най-висок при пациентите с интерстициални нефрити, с ХН и с АДБПБ и най-нисък при пациентите с хроничен гломерулонефрит. Наблюдаваните разлики в изходното ниво на хемоглобина между пациентите с интерстициални нефрити и ХГН са

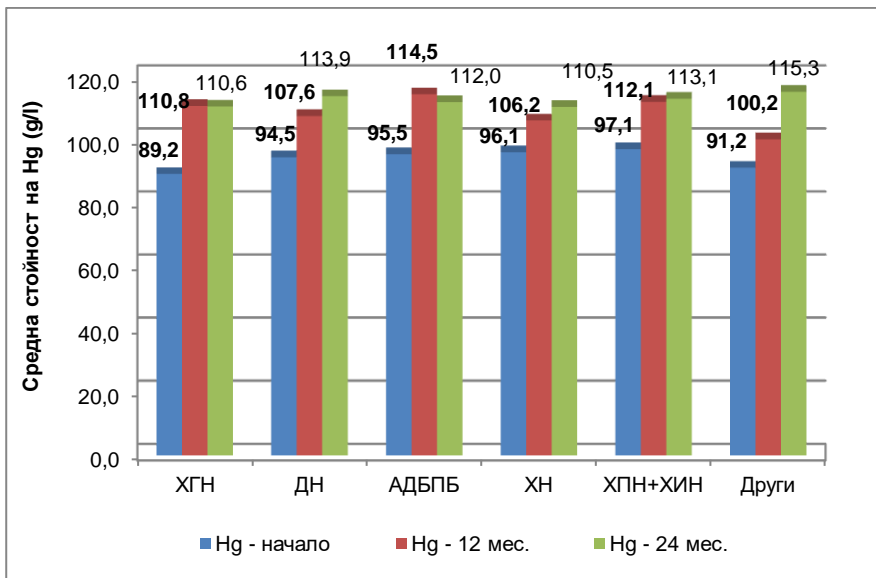
на границата на статистическата значимост ($p=0,052$), и не са съществени за останалите групи.



Фигура №9. Средни седмични епоетинови дози на пациентите с различно основно заболяване през първите 24 месеца на хемодиализното лечение.

Началната седмична доза на епоетина при пациентите с ХН и ХПН/ХИН е под 6000 Е. Началната седмична доза на пациентите с ДН, ХГН и АДБПБ е между 6400 и 6800 Е. Понижаването на седмичната доза на епоетина след 12-ия месец варира в различните групи от 577 UI (при ХН) до 2891 UI (при АДБПБ). Понижаването на седмичната доза на епоетина след 24-ия месец варира в различните групи от „незначителна“ (при АДБПБ) до 1833 UI (при „Други“) – фиг. №9.

Всички дозови промени са значими ($p=0,001$), а практическата липса на промяна между втората и третата средна доза ($p=0,713$) при пациентите с АДБПБ сочи, че екзактната поддържаща доза при тези пациенти е достигната към 12-ия месец на ХДЛ. Значимостта на понижаването на средните седмични дози е добър показател за ефективна корекция на реналната анемия при всички пациенти през първите няколко шестмесечни периоди на ХДЛ.



Фигура №10. Средни стойности на хемоглобина в различните групи в началото, на 12-ия и на 24-ия месец на ХДЛ.

Средните стойности на хемоглобина в началото на ХДЛ между различните групи варират в сравнително тесни граници – от $89,2 \pm 19,4$ g/l до $97,1 \pm 14,1$ g/l . Средните стойности на 12-ия месец варират от $100,2 \pm 24,0$ g/l до $114,5 \pm 12,4$ g/l, а на 24 месец – от $110,5 \pm 11,7$ g/l до $115,3 \pm 8,7$ g/l . Средните стойности на хемоглобина в началото на терапията и на 12 месец се различават съществено за всички групи пациенти ($p=0,001$), докато нивата на хемоглобина на 12 месец и на 24 месец не показват достоверни различия ($p=0,065$). На 12-ия месец стойностите на хемоглобина вече са били в таргетния интервал за три от пациентските групи, а в останалите три хемоглобинът е бил от $100,2 \pm 24,0$ g/l до $107,6 \pm 10,6$ g/l. На 24-я месец всички стойности са били в таргетния интервал (фиг. №10).

5.2.8. Обобщение

1. Сред пациентите започващи ХДЛ на ХБН/ХБЗ мъжете са с 14,8% повече от жените. Средната възраст на всички пациенти към момента на започване на ХДЛ е $62,6 \pm 13,1$ години. Жените са достоверно по-възрастни от мъжете.

2. Продължителността на хемодиализното лечение при жените (средно $34,3 \pm 25,1$ месеца) е недостоверно по-кратка отколкото при мъжете (средно $40,3 \pm 29,2$ месеца). Така може да се направи извода, че при започване на ХДЛ жените са по-млади от мъжете, но продължителност на ХДЛ при тях е по-малка.

3. Най-младите пациенти (21-40 години) имат повече от два пъти по-голяма средна продължителност на ХДЛ – $48,5 \pm 29,7$ месеца в сравнение с най-възрастните (над 80 години) – $22,2 \pm 22,1$ месеца. Различия в продължителността на ХДЛ между отделните възрастови групи са значими. Зависимостта между продължителността на ХДЛ и възрастта е линейна и се описва с уравнението: *Продължителност на ХДЛ (в месеци) = $73,61 - 0,268 \times \text{възраст}$* .

4. При най-много пациенти – 40%, при започване на ХДЛ стойността на хемоглобина е била от 81 до 100 g/L. При 18,6% от пациентите анемията е била много тежка, със стойност на хемоглобина под 80 g/L.

5. Обратно на логичното предположение, анемията е достоверно по-тежка при най-младите и най-лека при пациентите на възраст между 71 и 80 години. Сравняването на средните стойности на хемоглобина при започване на ХДЛ и неговата продължителност показва, че пациентите с по-тежка анемия имат по-голяма преживяемост от пациентите с по-лека анемия. Това налага извода, че анемията при започване на органозаместващото лечение не е единственият фактор, определящ прогнозата от лечението.

6. При най-много пациенти – 115/204 (56,3%), ХДЛ е започнато при стойност на серумния креатинин от 600 до 1000 $\mu\text{mol/L}$. При повече от $\frac{1}{4}$ от пациентите органозаместващото лечение е започнато при значително по-високи стойности на креатинина.

7. Средната стойност на серумния креатинин при започване на ХДЛ е най-висока при пациентите с най-голяма продължителност на това лечение. Това води до извода, че „закъснялото“ започване на ХДЛ, определено по началната стойност на серумния креатинин не е определящо за скъсена преживяемост на диализния метод.

8. Разликата между средните стойности на хемоглобина при лекуваните с ЕСА преди началото на ХДЛ – $99,6 \pm 14,5$ и нелекуваните пациенти – $91,1 \pm 16,1$ е достоверна. Разликата между

началните средните седмични дози на ЕСА в двете групи, съответно 6651 ± 2262 UI и 5649 ± 2665 UI, също е достоверна.

9. Продължителността на ХДЛ е достоверно по-голяма при пациентите с предшестващо лечение на анемията, което позволява да се приеме, че по-добрите хематологични показатели към началото на ХДЛ, специално за тази група пациенти, определят по-добра преживяемост.
10. Пациентите с предшестващо лечение на реналната анемия при започване на ХДЛ имат достоверно по-добра БФ в сравнение с пациентите без предшестващо лечение на анемията. Всички установени разлики са достатъчно основание, потвърждаващо необходимостта от лечение на на РА в преддиализния период на всички пациенти с ХБЗ.
11. С увеличаване на продължителността на ХДЛ постепенно се увеличава относителният дял на пациентите, при които не е необходимо приложение на ЕСА (до 15-20% за различните периоди на наблюдение). Този показател е отличен индикатор за високото качество на ХДЛ и на реналната анемия.
12. Средната начална доза на на Еро beta към началото на ХДЛ, е достоверно по-висока от началната доза дозата на Еро alpha. Средната еритропоетинова доза постепенно се понижава от първото шестмесечие до осмото шестмесечие. Някои разлики са достоверни.
13. Средната стойност на хемоглобина се повишава постепенно от началото на лечението до четвъртото шестмесечие, когато тя достига препоръчвания терапевтичен таргет от 110 до 120 g/L. Поради по-тежката бъбречна дисфункция и особения характер на ХДЛ, корекцията на анемията по време на това лечение се извършва по-бавно отколкото в преддиализата.
14. Най-честите хронични нефропатии, водещи до ХБН и необходимост от органозаместващо лечение са хипертоничната нефропатия, диабетната нефропатия и хроничният гломерулонефрит. Продължителността на хемодиализното лечение е най-голяма при пациентите с автозомна доминантна бъбречна поликистозна болест и хроничен пиелонефрит/хроничен интерстициален нефрит.

15. Средната начална седмична доза на еритропоетина е най-висока при пациентите с автозомна доминантна бъбречна поликистозна болест и хроничен гломерулонефрит, а най-ниска при пациентите с хипертонична нефропатия. Не се установява връзка понижаването на епоетиновата доза и покачването на хемоглобина във времето на ХДЛ и основното бъбречно заболяване.

5.3. ЛЕЧЕНИЕ НА РЕНАЛНАТА АНЕМИЯ С ЕСА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХБЗ НА ЛЕЧЕНИЕ С ПЕРИТОНЕАЛНА ДИАЛИЗА

5.3.1. Социо-демографска характеристика на изследвания контингент.

Проучването е извършено при 51 пациенти с ХБЗ степен 5, при които е започнато и е провеждано лечение с перитонеална диализа през периода 2012-2022 г.

Жените са 25, на средна възраст при започване на бъбречно-заместващото лечение $52,0 \pm 15,5$ години, мъжете са 26 – на средна възраст при започване на бъбречно-заместващото лечение $56,2 \pm 14,3$ години. Общата средна възраст е $54,2 \pm 15,0$ години.

Продължителността на лечението с ПД варира от 5 до 121 месеца – средната продължителност е $31,7 \pm 25,3$ месеца. Средната продължителност на лечението при жените е достоверно по-голяма отколкото при мъжете ($p < 0,043$) (табл. №17).

Таблица №17. Разпределение на пациентите по пол, средна възраст и продължителност на лечението с перитонеална диализа ($n=51$).

	Брой	Средна възраст (год.)	Продължителност на лечението с ПД (мес.)
Жени	25	$52,0 \pm 15,5$	$38,4 \pm 32,3$
Мъже	26	$56,2 \pm 14,3$	$25,3 \pm 22,9$
Общо	51	$54,2 \pm 15,0$	$31,7 \pm 25,3$

5.3.2. Анализ на лечението на РА с различни ЕСА към началото на лечението с ПД.

Лечение на РА с епоетин е започнато веднага след започване на лечението с ПД при 48/51 пациенти. Това лечение е провеждано с два бързо действащи рекомбинатни епоетина – Epoetin alpha и Epoetin beta.

Дозата на епоетина при започване на лечението с ПД варира от от 1500 до 9000 UI/седм. Анализът на данните относно дозата на всеки от двата препарата при пациентите от двата пола показва еднакви, напълно съпоставими стойности при жените, лекувани с двата препарата. Достоверно по-висока е средната начална доза на Epo alpha при мъжете в сравнение със същата доза при жените. Разликата между средната начална доза на Epo alpha и дозата на Epo beta при всички пациенти е недостоверна (табл. №18).

Таблица №18. Средни начални дози на Epo alpha и Epo beta при пациентите от двата пола (n=51).

	Еро alpha (UI/седм.)	Еро beta (UI/седм.)	p	Общо (UI/седм.)
Жени	5500±2746	5647±2517	0,884	5609±2402
Мъже	6900±2025	5600±2746	0,038	6120±2471
Общо	6375±2156	5625±2584	0,115	5875±2453

5.3.3. Тежест на анемията при започване на лечението с ПД.

При започването на лечението с ПД стойността на хемоглобина варира от 49 до 125 g/l. При 33,4% от пациентите анемията е била много тежка, със стойност на хемоглобина под 90 g/l. По-малко от една четвърт от пациентите са били със стойност на хемоглобина над 110 g/l g/l (табл. №19).

Таблица №19. Разпределение на пациентите при започване на лечението с ПД съобразно стойността хемоглобина (n=51).

Хемоглобин (g/L)	Брой болни	Отн. дял
Под 70	3	5,9%
71-90	14	27,5%
91-110	22	43,1%
Над 110	12	23,5%
Общо	51	100,0%

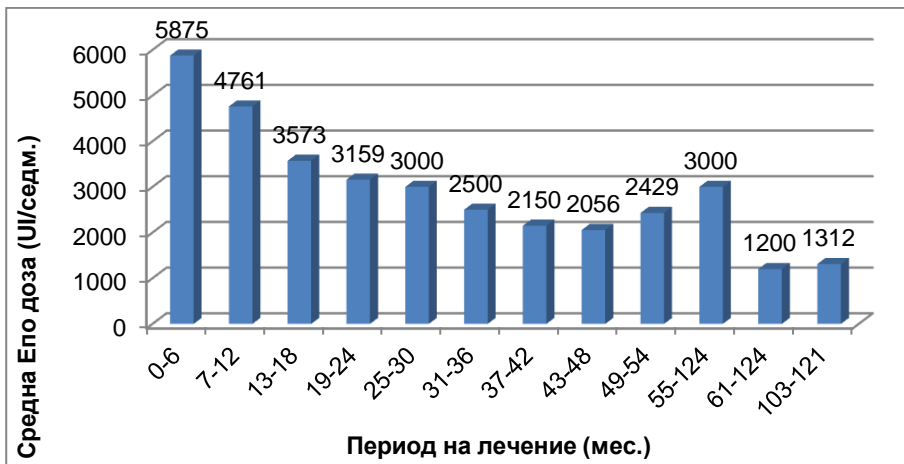
5.3.4. Анализ на лечението на РА във времето.

Резултатността на лечението на РА и едновременно на ефективността на ПД може да се оцени много добре и с броя на пациентите, при които не е било необходимо да се прилата епоетин в различните периоди на проследяване. Относителният дял на пациентите, които са имали оптимални, таргетни стойности на хемоглобина, без приложение на епоетин се покачва рязко след 24-я месец на лечението с ПД и е в стойности между 35 и 40% до 54-я месец. Относителният дял на нелекуваните с епоетин след 54-я месец се игнорира поради малкия брой на изследваните единици (табл. №20).

Таблица №20. Брой на болните, при които е провеждано лечение с епоетин и на болните, при които такова лечение не е провеждано през различните периоди на лечение с ПД.

Период на лечението с ПД (мес.)	Общ брой болни на лечение с ПД	Брой болни нелекувани с Епо	Отн. дял на нелекуваните с ЕПО (%)
0-6	51	3	5,9%
7-12	51	5	9,8%
13-18	46	5	10,9%
19-24	36	14	38,9%
25-30	30	12	40,0%
31-36	24	9	37,5%
37-42	16	6	37,5%
43-48	14	5	35,7%
49-54	11	4	36,4%
55-124	6	5	-
61-124	3	2	-
103-121	2	1	-

Ефективността на антианемичното лечение може да се оцени освен с редуцирането на броя на третираните с епоетин във времето и с постепенното редуциране на епоетиновите дози. Средната епоетинова доза към началото на лечението с ПД и на РА е 5875 ± 2453 UI/седм. Дозата постепенно и прогресивно се понижава до 48-ия месец на лечението с ПД, когато достига 2056 ± 982 UI/седм. Така епоетиновата доза е намалена почти три пъти, в сравнение с началната. Разликите между средните епоетинови дози за първите девет шестмесечни периоди са достоверни – $p < 0,001$ (фиг. №11).



Фигура №11. Средни стойности на епоетиновите дози през различните периоди на лечение с ПД.

Таблица №21. Средни стойности на хемоглобина, серумното желязо и трансфериновата сатурация през различните периоди на лечението.

Период на лечението с ПД (мес.)	Хемоглобин (g/l)	Сер. желязо (мсmol/L)	TSAT (%)
0	100,0±16,1	10,6±5,8	24,1±10,6
6	110,2±8,6	12,6±4,6	27,6±7,7
12	114,4±10,1	12,8±5,1	28,5±9,1
18	120,6±10,7	12,7±4,2	27,8±7,5
24	121,2±9,3	12,7±3,9	27,8±8,3
30	120,8±10,4	11,6±4,0	25,8±7,0
36	122,6±10,9	14,0±3,8	29,4±5,5
42	124,1±13,1	12,4±3,5	26,9±5,9
48	123,5±9,0	15,4±3,0	30,7±5,5
54	133,2±5,9	13,3±4,3	28,2±7,0
60-102	127,8±8,6	12,2±3,6	23,3±5,3
108-121	122,5±22,5	12,3±3,7	23,2±6,0

Анализът на стойностите на хемоглобина през различните шестмесечни периоди на наблюдение показва бързо покачване през първите 18 месеца, потвърдено от установеното сигнификантно различие ($p=0,001$) и поддържане в стойности над 120 g/l след това и до края на лечението с ПД ($p=0,854$). Средните стойности на серумното желязо и трансфериновата сатурация са в оптимални граници и показват, че субституиращата терапия с орално и парентерално приложение на желязосъдържащи препарати е провеждана по правилата на изкуството (табл. №21).

5.3.6. Обобщение

1. Анемията при пациентите с ХБЗ на лечение с ПД е с еднаква, съпоставима тежест във всички възрастови групи.
2. Липсва връзка между тежестта на анемията и продължителността на лечението на ХБЗ с ПД.
3. Корекцията на анемията е ефективна при всички пациенти, като при част от тях епоетиновото лечение се прекратява за различни периоди от време. Относителният дял на пациентите, при които не е необходимо лечение на РА с епоетин постепенно се увеличава от 5,9% в началото до стойности между 35 и 40% до 54-я месец на проучването.
4. Дозата на епоетина прогресивно се понижава от 6-ия до 48-ия месец на лечението с ПД, от 5875 ± 2453 до 2056 ± 982 U/l/седм. Така епоетиновата доза е намалена почти три пъти, сравнение с началната. Разликите между средните епоетинови дози за първите девет шестмесечни периоди са достоверни.
5. Стойностите на хемоглобина бързо се покачват през първите три шестмесечни периода на лечението, като разликите са сигнификантни и се поддържат стабилни след това в стойности до и над 120 g/l до края на лечението.
6. Средните стойности на креатинина и уреята във всички шестмесечни периоди след първия са в рамките на втора степен на ХБН и показват, че БЗТ с ПД е провеждана ефективно, което е едно от главните условия за ефективно и с по-малки разходи лечение на РА.

5.4. СРАВНЕНИЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕНАЛНАТА АНЕМИЯ С ЕСА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХБЗ НА ЛЕЧЕНИЕ С ХЕМОДИАЛИЗА И С ПЕРИТОНЕАЛНА ДИАЛИЗА

5.4.1. Сравнителен анализ на изследваните контингенти, параметрите на анемията, бъбречната функция и дозите на ЕСА.

Продължителността на хемодиализното лечение до прекратяването му или до момента на проучването варира от 6 до 114 месеца и е средно $37,7 \pm 27,7$ месеца. Продължителността на лечението с ПД варира от 5 до 121 месеца – средната продължителност е $31,7 \pm 25,3$ месеца. Разликата от 6 месеца между средната продължителност на лечението с двата диализни метода не е достоверна – $p=0,161$.

Сравняването на възрастта на пациентите, лекувани с ХД и с ПД показва, че средната възраст на първите – $62,6 \pm 12,9$ години е достоверно по-голяма от средната възраст на вторите – $54,2 \pm 15,0$ години ($p < 0,001$).

Средната стойност на хемоглобина при започване на лечението с ХД е била $94,1 \pm 16,1$ g/l, при започване на лечението с ПД – $100,0 \pm 16,1$ g/l, разликата е достоверна – $p=0,02$.

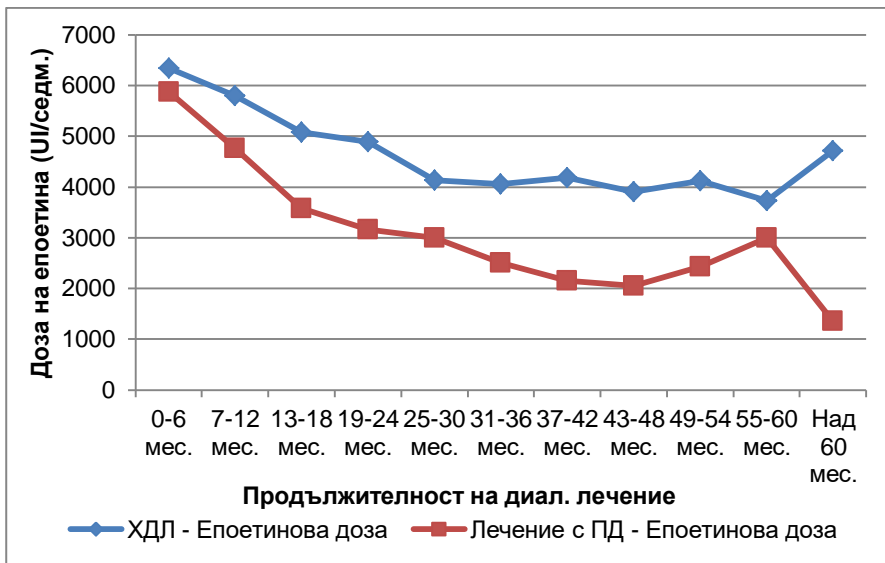
Относително повече пациенти започващи лечение с ПД имат по-лека анемия в сравнение с пациентите започващи ХДЛ или като цяло – анемията при пациентите започващи лечение с ПД е достоверно по-лека, отколкото анемията при пациентите започващи лечение с ХД.

Сравнението на епоетиновите дози в различните периоди на диализното лечение показва, че през целия период на това лечение средните дози при пациентите на лечение с ПД са били по-ниски от дозите при пациентите лекувани с ХД. Разликите за повечето периоди са достоверни (табл. №22), (фиг. №12).

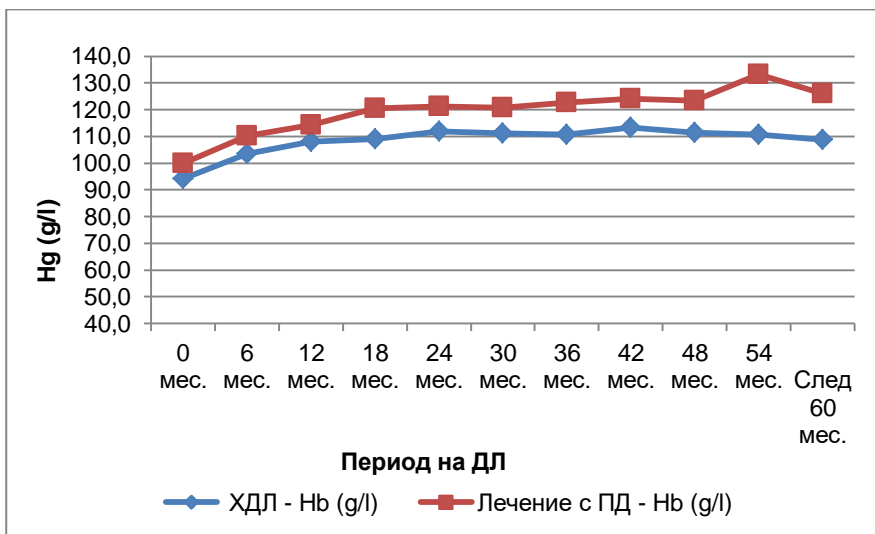
Таблица №22. Средни стойности на дозите на епоетина през различните периоди на диализното лечение.

Продължителност на ДЛ	Брой болни на лечение с ХД и с Епо	ХДЛ – Епоетинова доза (UI/седм.)	Брой болни на лечение с ПД и с Епо	Лечение с ПД - Епоетинова доза (UI/седм.)	р
0-6 мес.	200	6335±2462	48	5875±2453	0,246
7-12 мес.	184	5804±2407	46	4761±1968	0,007
13-18 мес.	151	5079±2405	41	3573±1856	0,001
19-24 мес.	130	4892±2428	22	3159±1515	0,001
25-30 мес.	113	4137±2231	18	3000±1618	0,004
31-36 мес.	95	4063±2098	15	2500±1323	0,007
37-42 мес.	81	4185±2259	10	2150±973	0,006
43-48 мес.	61	3902±2152	9	2056±982	0,014
49-54 мес.	50	4120±2296	7	2429±976	-
55-60 мес.	44	3727±2206	1	3000±1000	-
Над 60 мес.	38	4709±2561	1	1357±864	-

Анализът на стойността на хемоглобина в различните периоди на двата метода на диализно лечение показва, че средните стойности са винаги по-високи при пациентите на лечение с ПД (фиг. №12,13). За някои от периодите разликите са достоверни. Това е главната причина дозите на епоетина при този начин на БЗТ да са по-ниски.



Фигура №13. Средни стойности на дозите на епоетина през различните периоди на диализното лечение.



Фигура №14. Средни стойности на хемоглобина в различните периоди на диализното лечение.

5.4.2. Обобщение

1. При започване на БЗТ лекуваните с ХД са по-възрастни от лекуваните с ПД. Независимо от това, средната продължителност на хемодиализното лечение на ХБЗ е достоверно по-голяма от средната продължителност на лечението с ПД.

3. Анемията при пациентите започващи лечение с ПД е достоверно по-лека, отколкото анемията при пациентите започващи лечение с ХД. Корекцията на анемията, оценена със стойностите на хемоглобина, с ЕСА е достоверно по-добра при пациентите на лечение с ПД.

4. Дозите на ЕСА при пациентите на лечение с ПД са по-ниски от дозите при пациентите лекувани с ХД. Така лечението на РА при пациентите на ПД се провежда с по-ниски дози на рекомбинантните епоетини, което съответно определя по-ниски разходи на финансови средства.

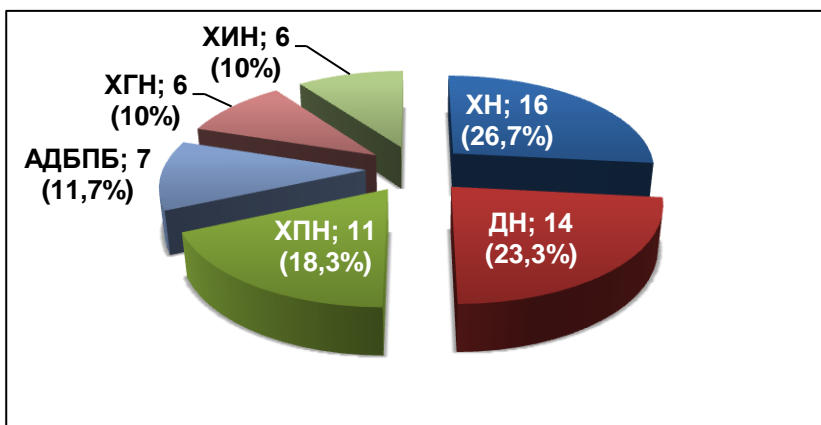
5.5. КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

5.5.1. Качеството на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване в преддиализен стадий.

5.5.1.1. Характеристика на изследвания контингент относно демографските показатели, анемията и бъбречната дисфункция.

Проученият контингент включва 60 пациенти с ХБЗ I-IV степен в преддиализен стадий, при които се провежда лечение с един и същ еритропоетин – Epoetin alpha.

Възрастта на пациентите варира от 60 до 87 години, средно – $72,5 \pm 7,2$ години. Жените са 38 (63,3%), средната им възраст е $71,8 \pm 7,1$ години, а мъжете са 22 (33,7%), средната им възраст е $73,8 \pm 7,4$ години. Повечето участници са от градското население, повече от две трети (83,3%) са със завършено средно или висше образование, 66,7% са семейни. При настоящето проучване се установява, че едва 18,3% се проследяват системно.



Фигура №15. Етиология на ХБЗ в предиализния стадий (n=60).

Най-честите основни бъбречни заболявания са ХН и ДН, а най-редките – ХГН и ХИН (фиг. №15).

При анализа на лабораторните показатели при започване на лечението на реналната анемия, при лицата от двата пола се установяват напълно сравними стойности на хемоглобина, еритроцитите, серумния креатинин, уреята, и гломерулната филтрация (табл. №23). При всички пациенти както на първия етап, така и след шест месеца, не са установени хипопротеинемия и хипоалбуминемия.

Таблица №23. Лабораторни показатели при мъжете и жените преди започване на лечението с Epoetin alpha.

	Възраст	Hg (g/l)	Hct	RBC ($\cdot 10^{12}/l$)	Scr ($\mu\text{mol/l}$)	Urea (mmol/l)	CrCl (ml/min/ $1,72\text{m}^2$)
Жени	71,8 \pm 7,1	100,9 \pm 8,2	0,29 \pm 0,04	3,2 \pm 0,3	282 \pm 116	21,8 \pm 5,2	20,9 \pm 10,3
Мъже	73,8 \pm 7,4	104,3 \pm 3,9	0,31 \pm 0,03	3,5 \pm 0,4	296 \pm 105	22,4 \pm 5,8	20,4 \pm 10,3

Липсват особени разлики и в стойностите на тези показатели в групите с различно основно бъбречно заболяване.

Анализът на стойността на оценките (скор) преди започване на лечението на РА с епоетин в общия панел показва най-нисък скор в домейните за телесна болка (BP), общо възприятие за здраве (GHR),

социална функция (SF), и виталност (VEF). Всички средни оценки в тези домейни са под 50 (табл. №23).

В органоспецифичните домейни преди започване на лечението на анемията е най-нисък скорът, оценяващ сексуалната функция (SXF), качеството на социалния живот (QSI), тежестта на ХБЗ (BKD) и съня (SLP) (табл. №24). Като цяло скорът в социалните домейни е по-нисък от скората в органоспецифичните.

След шестмесечно лечение на реналната анемия с еритропоетин се отчита увеличаване на скората във всички домейни, както общи (табл. №24), така и органоспецифични (табл. №25).

Изключение правят оценките на подкрепата от медицинския персонал (DSE) и удовлетвореността на пациента от лечението (PST), които и при първия тест са с максимални стойности.

Таблица №24. Оценка на промяната на КЖ след шестмесечно лечение на РА – общи домейни.

	FF	RL	BP	GHP	EWB	RLE	SF	VEF
Начало	55,6± 14,8	56,6± 16,6	46,5± 18,1	48,0± 5,2	50,8± 12,2	75,2± 21,9	49,4± 11,5	45,0± 8,4
След 6 месеца	82,6± 8,5	82,3± 16,7	78,1± 14,8	69,4± 10,1	70,9± 12,4	95,8± 8,9	61,3± 11,9	70,4± 11,8
Средна разлика	27,0	25,7	31,6	21,4	20,1	20,7	12,0	25,4
Промяна (в %)	+32,7%	+31,2%	+40,2%	+30,8%	+28,4%	+21,6%	+19,5%	+36,1%
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Оценката на промяната на КЖ след шестмесечното лечение и корекция на анемията показва, че по-голямо увеличение, илюстриращо повишаване на КЖ, е налице при скората на домейните в общия панел, в сравнение с органоспецифичния панел. Абсолютното увеличение в общия панел варира от 12 до 27 пункта, а относителното – от 19,5 до 40,2%. Всички разлики са достоверни (табл. №24).

Таблица №25. Оценка на промяната на КЖ след шестмесечно лечение на РА –органоспецифични домейни.

	SL	EFKD	BKD	WS	CGF	QSI	SXF	SLP	SS
Начало	65,5 ±10,1	69,7 ±15,7	52,4 ±8,7	64,2± 22,7	60,5 ±9,5	51,4 ±8,5	49,0 ±24,6	54,3 ±7,8	63,4 ±14,9
След 6 месеца	87,0 ±5,9	91,1 ±8,7	82,0 ±14,5	73,5± 22,5	82,9 ±9,1	74,1 ±7,5	58,1 ±26,9	76,6 ±8,0	82,4 ±17,4
Средна разлика	21,5	21,4	29,6	9,3	22,4	22,8	9,2	22,3	19,0
Промяна (в %)	24,7%	23,5%	36,1%	12,7%	27,0%	30,7%	15,8%	29,1%	23,0%
p	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Оценката на промяната на КЖ, оценена с органоспецифичния панел, показва че абсолютното увеличение на скората варира от 9,2 до 29,6 пункта, а относителното увеличение – от 12,7% до 36,1%. След шестмесечно лечение на РА най-малко е подобрението на КЖ, свързано със сексуалната функция (SXF) (среден скор 58,1, увеличение с 9,2). Разликите между скората за началото и след шест месеца е достоверна за всички домейни с изключение на домейна за работен статус (WS) (табл. №25).

5.5.1.3. Оценка на качеството на живот при пациентите с ХБЗ в преддиализен стадий – сравнение между двата пола.

Преди започване на лечението на РА при жените се отчита по-нисък скор в 8/19 домейна, а при мъжете в 6/19 домейна. В останалите 5/19 домейна самооценките са еднакви. Пациентите от двата пола оценяват еднакво КЖ, свързано с BP (телесна болка), EWB (емоционална самооценка), QSI (качество на социалния живот), DSE (подкрепа от медицинския персонал), PST (удовлетвореност на пациента) (табл. №26 и №27).

Най-висок скор се отчита от лицата от двата пола в домейните за удовлетвореност на пациента (PST) и подкрепа от медицинския персонал/нефролога (DSE). Нисък скор се регистрира и при двата пола относно качеството на живот, свързано с телесната болка (BP), емоционалната самооценка (EWB) и виталността (VEF).

Разлики в самооценките на КЖ между двата пола се отчита общо в 14 домейна, но разликите са достоверни само в 7 от тях (табл. №26

и №27). Може да се предположи, че изложеното групиране на коментираниите домейни до голяма степен са свързани с психосоциалните различия между мъжете и жените изобщо. Като цяло сравнението сочи по-високо качество на живота при жените с ХБЗ преди започване на лечението на РА.

Таблица №26. Оценка на КЖ при лицата от двата пола преди започване на лечението на РА – стойности в общите домейни (n=60).

	FF	RL	BP	GHP	EWB	RLE	SF	VEF
Жени	59,4 ±13,7	54,6 ±17,5	47,3 ±17,6	46,8 ±4,9	50,8 ±12,5	79,9 ±21,8	47,6 ±11,8	43,3 ±6,1
Мъже	49,2 ±14,7	60,2 ±14,7	45,3 ±19,4	50,0 ±5,4	50,9 ±11,8	67,1 ±20,0	52,5 ±10,7	48,0 ±10,9
p	<0,02	>0,05	>0,05	<0,05	>0,1	<0,05	>0,05	>0,05

Таблица №27. Оценка на КЖ при лицата от двата пола преди започване на лечението на РА – стойности в органоспецифичните домейни (n=60).

	SL	EFKD	BKD	WS	CGF	QSI	SXF	SLP	SS
Жени	66,7 ±11,1	76,1 ±13,5	53,9 ±9,5	66,7 ±23,9	59,4 ±9,6	51,8 ±7,7	43,5 ±27,0	52,4 ±6,1	61,1 ±14,0
Мъже	63,4 ±10,6	57,8 ±12,3	49,7 ±6,4	59,6 ±20,1	62,5 ±9,4	50,6 ±10,0	53,6 ±22,2	57,9 ±9,4	68,6 ±16,0
P	>0,1	<0,001	<0,05	>0,05	<0,05	>0,1	>0,05	<0,05	>0,05

След шестмесечно лечение на РА с епоетин се установява разностепенно увеличаване на скората, оценяващ КЖ, при лицата от двата пола във всички домейни от двата панела, с изключение на подкрепата от медицинския персонал (DSE) и удовлетвореността на пациента (PST), които са с максимална оценка и преди започване това лечение на РА. В някои домейни това повишение на скората е значително. При жените само в един от домейните скорът е под 60, в 12/19 домейна скорът е над 70. При мъжете скорът е под 60 в един домейн, а в 14/19 домейна е над 70. В 14/17 домейна скорът е по-висок при мъжете. Разликата между скората на мъжете и жените е достоверна само в пет домейна. Отчита се още, че след шестмесечното лечение на анемията скорът е по-нисък при жените в

14/16 домейна, а при мъжете само в 2/16. Така подобрението на КЖ е значително при лицата от двата пола, но при мъжете това подобрение е по-голямо отколкото при жените. (табл. №28 и №29).

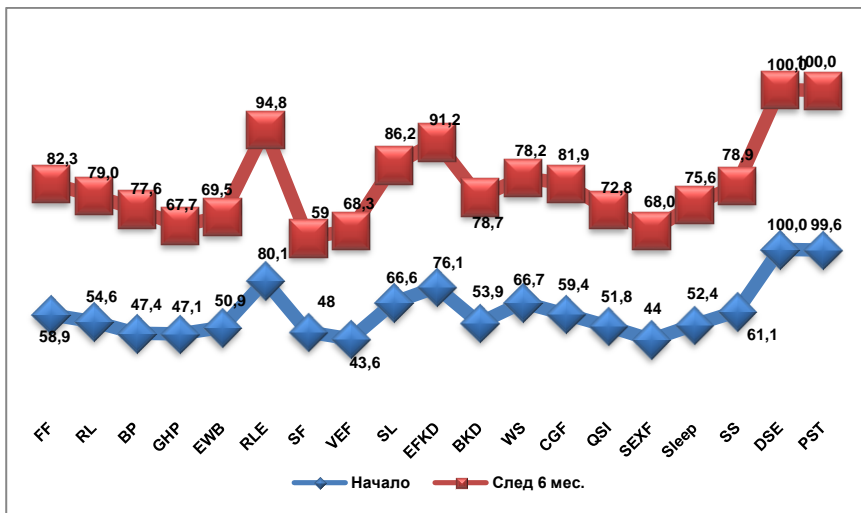
Таблица №28. Оценка на КЖ при лицата от двата пола след 6-месечно лечение на РА – стойности в общите домейни (n=60).

	FF	RL	BP	GHP	EWB	RLE	SF	VEF
Жени	82,4± 5,3	79,0± 17,5	77,6± 13,4	67,7± 9,6	69,5± 12,0	94,8± 10,2	59,0± 11,4	68,3± 9,8
Мъже	83,0± 12,4	88,0± 14,0	79,0± 17,2	72,2± 10,6	73,3± 12,9	97,6± 5,5	65,4± 12,0	74,0± 14,2
p	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1

Таблица №29. Оценка на КЖ при лицата от двата пола след 6-месечно лечение на РА – стойности в органоспецифичните домейни (n=60).

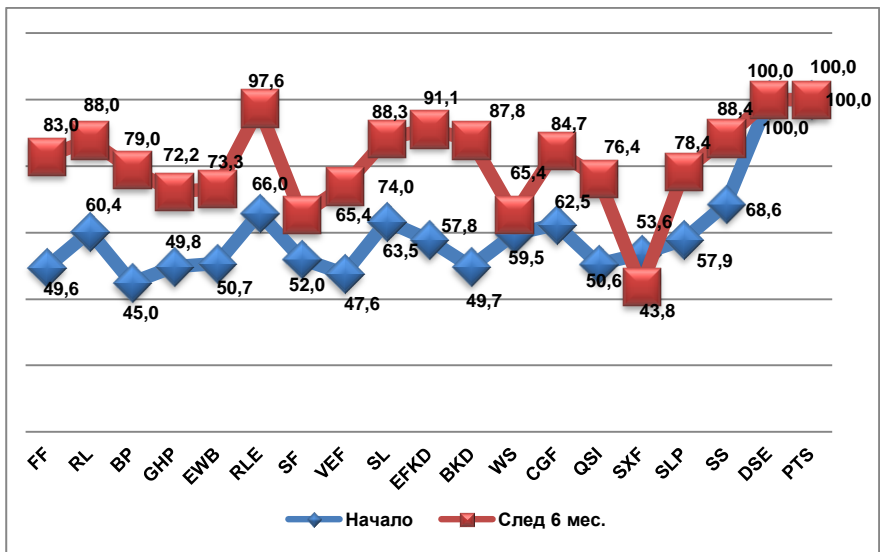
	SL	EFKD	BKD	WS	CGF	QSI	SXF	SLP	SS
Жени	86,2 ±5,2	91,1± 7,6	78,7± 13,9	78,2± 22,1	81,9 ±9,2	72,8± 4,1	68± 14,4	75,6± 7,6	78,9± 16,8
Мъже	88,3 ±6,5	90,1± 10,5	87,8± 13,9	65,4± 21,4	84,7 ±8,7	76,4± 11,0	43,8± 31,5	78,4± 8,5	88,4± 16,9
p	>0,1	>0,1	<0,02	<0,05	>0,1	>0,1	<0,01	>0,1	>0,05

При жените подобрението в КЖ след шестмесечно лечение на РА с епоетин в част от домейните е с над 40%. Средното увеличение на скората е от 11,0 до 30,2 пункта или от 23,0 до 63,6% (фиг. №16).



Фигура №16. Сравнение на оценките за КЖ при жените преди и след шестмесечно лечение на анемията – всички домейни (n=38).

При мъжете след шестмесечно лечение на анемията се регистрира подобряване на КЖ във всички домейни освен в този за оценка на сексуалната функция, в който се установява влошаване. Важна причина за това е отказа на голяма част от мъжете при ре-теста да отговарят на въпросите за сексуалната функция. Това налага отчетеният резултат да се регистрира, но да се извади от коментара и сравненията. Повишение на скората на шестия месец с 40-50% се регистрира при мъжете в четири домейна, с 51 до 60% - в три и с над 60% - в три домейна. Най-малко подобрене на КЖ е в домейна, отразяващ работния статус (WS), вероятно поради факта, че голяма част от проучените мъже са в пенсионна възраст. Средното покачването на скората при мъжете варира от 5,9 до 38,1 пункта или относително – от 9,9 до 76,7 % (фиг. №17).



Фигура №17. Сравнение на оценките за КЖ при мъжете преди и след шестмесечно лечение на анемията – всички домейни (n=22).

Отчетеното подобрене на КЖ се свързва предимно с корекцията на РА. При мъжете се установява покачване на хемоглобина средно с 11,2 g/l (10,7%), на броя на еритроцитите и на хематокрита – с около 16%. Едновременно с това се регистрира понижение на серумния креатинин и урея – съответно с 31% и 32%. Понижението на серумния креатинин е средно е с 86 $\mu\text{mol/l}$, а ГФ се е повишила с повече от 50%.

При жените резултатите от проведеното еритропоетиново лечение са по-добри. Покачването на хемоглобина е с 14,4 g/l, хематокритът и броят на червените кръвни клетки са се повишили с над 20 %. Остатъчната бъбречна функция се е подобрила – серумният креатинин е намалял средно с 84 $\mu\text{mol/l}$, уреята с 5 mmol/l , ГФ се е повишила средно с 9,7 ml/min/1,72 m^2 , което с 54%.

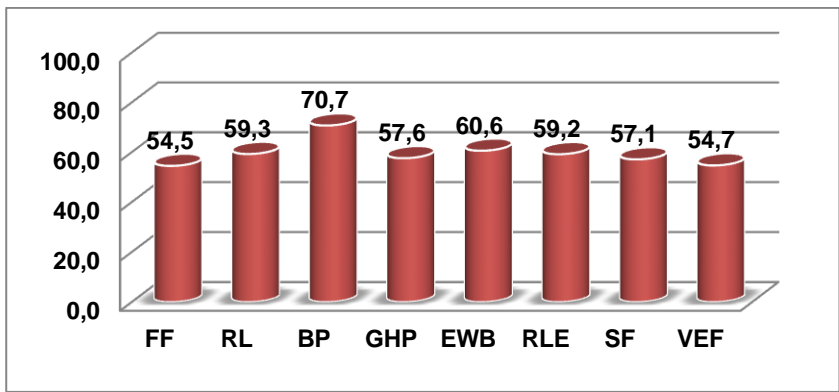
5.5.2. Качество на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване на лечение с диализа.

5.5.2.1. Социо-демографска характеристика на изследвания контингент.

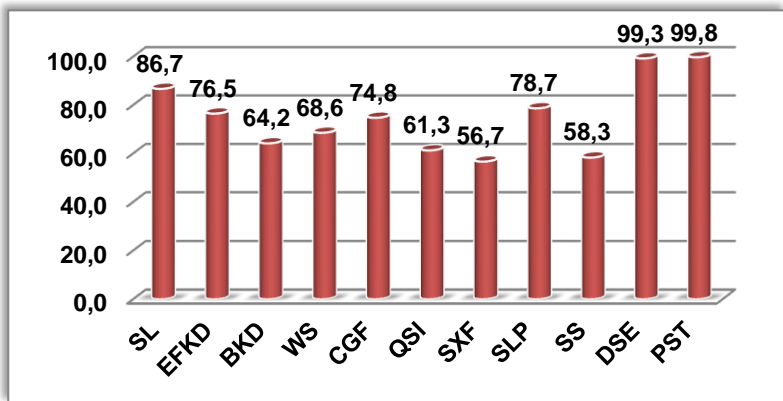
В проучването на КЖ при болните с ХБЗ стадий 5, провеждащи БЗТ, са включени 84 пациенти: 70 на хемодиализно лечение, 14 на лечение с перитонеална диализа. Тези пациенти са на възраст между 21 и 84 години, средната възраст им е $56,3 \pm 15,6$ години, средната продължителност на бъбречно-заместващата терапия – $63,7 \pm 68,2$ месеца. Жените са 42, мъжете също са 42. Средната възраст на жените е $54,3 \pm 14,4$ г., средната продължителност на лечението с диализа – $59,1 \pm 57,7$ месеца. При мъжете средната възраст е $57,8 \pm 13,8$ г., средна продължителност на диализното лечение към момента на провеждане на анкетата – $68,3 \pm 77,7$ месеца. Болните с продължителност на ХБЗ/ХБН между 5 и 10 години са най-много – 47,6%. Преобладава населението от селата (66,7%), висшистите и тези завършили средно образование са над 50 %. Голяма част от проучените пациенти са семейни (53,6%).

5.5.2.2. Оценка на качеството на живот при пациентите с ХБЗ на лечение с диализа.

При оценката на КЖ се установяват най-високи резултати в домейните за удовлетвореност на болния (PST) и подкрепа от медицинския персонал (DSE). Високи резултати се отчитат в домейните – телесна болка (BP), симптоми (SL), отражение на ХБЗ върху живота (EFKD), когнитивна функция (CGF), сън (SL) – във всички тях скорът е над 70. В най-много домейни – 9/19 скорът е между 50 и 60. В цялата група болни на диализно лечение няма домейн със скор под 50, не се намират домейни с тревожно ниски резултати (скор) и съответно – много лошо КЖ (фиг. №18 и №19).



Фигура №18. Качество на живот при пациентите на диализно лечение – общи домейни (n=84).



Фигура №19. Качество на живот при пациентите на диализно лечение – органоспецифични домейни (n=84).

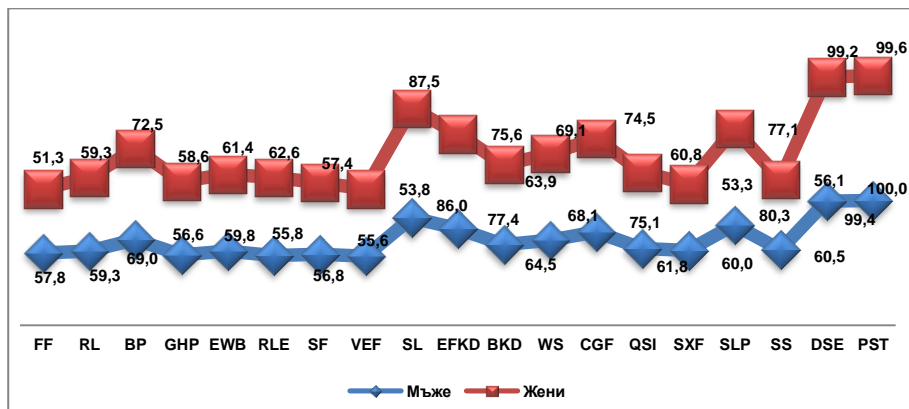
5.5.2.3. Качество на живот при пациентите с ХБЗ на лечение с диализа – сравнение по пол.

Във всички домейни при мъжете и жените средната оценка на КЖ е над 50.

При жените оценката е над 70 в 7/19 домейна. При мъжете оценката е над 70 в 6/19 домейна. В 12/19 домейна разликата между оценките на жените и мъжете е практически еднаква – разликите са по-малки от 2 пункта. Така като цяло всички – по-малки и по-големи разлики

между средните стойности на оценките на КЖ при пациентите от двата пола са недостоверни ($p > 0,1$) (фиг. №20).

В таргетните домейни, свързани с ХБЗ/ХБН и диализното лечение, с изключение на домейна за сексуалната функция, се отчита скор между 60 и 100 за двата пола. Домейнът за сексуалната функция не може да бъде сравняван пълноценно с останалите домейни, тъй като част от мъжете, провеждащи хемодиализно лечение са отказали да отговарят на въпросите за оценка в този домейн.



Фигура №20. Оценка на КЖ (скор) на пациентите на диализно лечение от двата пола във всички домейни (n=84).

При анализа на данните за КЖ, разпределени по възрастови групи, най-висок скор се отчита във всички домейни при най-младите пациенти. В панела на общите домейни най-ниски са оценките на КЖ при най-възрастните.

Таблица №30. Оценка на КЖ на пациентите, лекувани с диализа, по възраст – общи домейни (n=84).

Възраст	FF	RL	BP	GHP	EWB	RLE	SF	VEF
21-49 г.	68,6±	72,7±	78,6±	61,9±	61,3±	62,1±	65,1±	61,5±
	21,6	24,9	18,2	9,3	14,1	27,5	17,7	12,0
50-59 г.	53,3±	54,1±	71,9±	55,0±	60,8±	54,0±	55,3±	51,5±
	23,2	24,4	21,5	9,8	12,6	23,2	20,9	16,7
60-70 г.	53,6±	59,4±	67,4±	57,5±	61,1±	65,5±	55,7±	55,3±
	24,7	24,2	17,6	14,2	13,6	27,4	22,3	16,0
71-84 г.	28,7±	38,1±	59,8±	52,3±	57,9±	47,0±	45,8±	43,5±
	23,0	25,5	23,7	15,1	15,9	17,8	26,3	19,6

Таблица №31. Оценка на КЖ на пациентите, лекувани с диализа, по възраст – органоспецифични домейни (n=84).

Възраст	SL	EFKD	BKD	WS	CGF	QSI	SXF	SLP	SS
21-49 г.	89,0± 9,6	81,9± 11,3	67,7± 15,5	78,7± 28,3	77,7± 12,7	61,6± 8,5	Н. д.	78,1± 13,8	61,9± 22,2
50-59 г.	82,6± 12,1	75,9± 12,1	57,2± 16,7	69,1± 42,9	69,5± 15,3	59,2± 15,3	Н. д.	76,8± 12,0	58,4± 26,7
60-70 г.	85,8± 11,9	75,1± 14,6	65,3± 20,4	65,2± 38,2	74,1± 16,7	62,0± 9,9	Н. д.	79,7± 12,4	58,3± 24,5
71-84 г.	89,3± 7,1	68,9± 15,7	63,9± 19,8	53,8± 38,0	77,1± 14,3	62,0± 12,3	Н. д.	80,5± 11,1	50,8± 25,6

Като цяло в панела на органоспецифичните домейни оценките във всички възрастови групи са по-високи отколкото в панела на общите домейни (табл. №30 и №31). Последното може да бъде свързано с добрата адаптация на пациентите към хрониидиализното лечение, за което голям принос има и работата на персонала на диализното отделение, оценено от всички пациенти в домейните „удовлетвореност на пациента“ и „подкрепа на диализния персонал“.

5.5.3. ОБОБЩЕНИЕ

1. Преди започване на лечението на РА в преддиализния период най-лошо КЖ се отчита в половината от общите и от органоспецифичните домейни, които отразяват предимно оценката за здраве, социална функция, качество на социалния живот, виталност, сън и в много по-малка степен оценката на ХБН.
2. След шестмесечно лечение на РА с епоетин в преддиализата се отчита увеличение на оценката на КЖ във всички домейни, което варира от 12,7 до 40,2%. Най-голямо е подобрението в домейните „виталност“ и „телесна болка“, а най-малко в домейна за сексуалната функция.
3. Преди започването на лечението на РА в преддиализата КЖ е със сравнима оценка при лицата от двата пола. След шестмесечно лечение на анемията повишението на КЖ е по-добро при мъжете.
4. След шестмесечно лечение реналната анемия с епоетин в преддиализата, корекцията и е оптимална. Това определя отчетеното подобрение както на бъбречната функция, така и на КЖ.
5. При пациентите, провеждащи диализно лечение се установява висока оценка на КЖ в домейните свързани пряко с болестното им

състояние – във всички тях скорът е над 70. В цялата група болни на диализно лечение няма домейн със скор под 50, не се намират домейни сочещи много лошо КЖ.

6. При пациентите от двата пола, на диализно лечение на ХБЗ, КЖ е еднакво. В 12/19 домейна оценките на жените и мъжете са напълно сравними – всички разлики по-малки от 2 пункта. Разликите във всички домейни са недостоверни.

7. Всички пациенти с ХБЗ/ХБН – в предиализата и провеждащите лечение с диализа оценяват постоянно, във всички времеви моменти и еднакво високо КЖ в два домейна – „Подкрепа от медицинския персонал“ и „Удовлетвореност от лечението“. Голяма част от пациентите, провеждащи хемодиализно лечение, предимно мъже, отказват да оценяват КЖ в домейна за сексуална функция.

6. ИЗВОДИ

1. Потвърждава връзката между БФ и анемията при пациентите с ХБЗ в предиализата. Установява се постепенно, линейно понижение на средната стойност на хемоглобина при намаляване на ГФ от 60 до 5 ml/min/1,72m².
2. Средното увеличение на стойността на хемоглобина след 6-месечно лечение с различни ЕСА в предиализата е оптимално и варира от 1,1 до 3,1 g/L на месец. Средните стойности на хемоглобина в периода на поддържащото лечение на анемията са в референтните граници, при лекуваните с всички ЕСА.
3. Средните дози на бързодействащите ЕСА в предиализата през първите шест месеца на лечението са съпоставими. Напълно съпоставими са и средните дози на дългодействащите ЕСА. Отчита се достоверно понижение на средномесечните дози на всички препарати през втория 6-месечен период на лечението на РА в предиализата и допълнително понижение в периода на лечение след 12-я месец на четири от петте ЕСА.
4. Корекцията на РА с ЕСА в предиализата е ефективна при всички пациенти с различни основни заболявания. Стойността на хемоглобина се повишава достоверно във всички етиологични групи през първия 6-месечен период на лечение.

5. Продължителността на ХДЛ е достоверно по-голяма при пациентите с предшестващо лечение на анемията, което позволява да се приеме, че по-добрите хематологични показатели към началото на ХДЛ, специално за тази група пациенти, определят по-добра преживяемост.
6. Пациентите с предшестващо лечение на реналната анемия при започване на ХДЛ имат достоверно по-добра БФ в сравнение с пациентите без предшестващо лечение на анемията. Всички установени разлики са достатъчно основание, потвърждаващо необходимостта от лечение на на РА в преддиализния период на всички пациенти с ХБЗ.
7. Дозата на епоетина прогресивно се понижава почти трикратно през периода от 6-ия до 48-ия месец на лечението с ПД. Разликите между средните епоетинови дози за съответните шестмесечни периоди са достоверни.
8. Средната стойност на хемоглобина се повишава постепенно от началото на лечението до 24-ия месец при хемодиализираните и до 18-ия месец при лекуваните с ПД, когато тя достига препоръчвания терапевтичен таргет от 110 до 120 g/L. Поради по-тежката бъбречна дисфункция и особения характер на ХДЛ, корекцията на анемията по време на това лечение се извършва по-бавно отколкото в преддиализата и отколкото при лечението с ПД.
9. Корекцията на анемията е достоверно по-добра при пациентите на лечение с ПД, в сравнение с пациентите провеждащи ХДЛ. Това се постига с по-ниски дози на ЕСА, което пък определя по-малки разходи на финансови средства.
10. Преди започването на лечението на РА в преддиализата КЖ е със сравнима оценка при лицата от двата пола. След шестмесечно лечение на РА с епоетин в преддиализата се отчита увеличение на оценката на КЖ във всички домейни, което варира от 12,7 до 40,2%. Повишението на КЖ е по-добро при мъжете.
11. При пациентите от двата пола, на диализно лечение на ХБЗ, КЖ е еднакво. В 12/19 домейна оценките на жените и мъжете са напълно сравними. Във всички домейни разликите между средните стойности на оценките на КЖ при пациентите от двата пола са недостоверни.

12. Всички пациенти с ХБЗ – в преддиализата и провеждащите лечение с диализа оценяват постоянно, във всички времеви моменти и еднакво високо КЖ в два домейна – „Подкрепа от медицинския персонал“ и „Удовлетвореност от лечението“. Голяма част от пациентите, провеждащи хемодиализно лечение, предимно мъже, отказват да оценяват КЖ в домейна за сексуална функция.

7. ПРИНОСИ

7.1. Оригинални приноси:

1. За пръв път се извършва едновременно проучване на лечението на реналната анемия с ЕСА при пациенти с ХБЗ в преддиализата и на лечение с хемодиализа и с перитонеална диализа.
2. За пръв път се извършва проучване на лечението на реналната анемия при ХБЗ, като се сравняват резултатите от приложението на пет ЕСА.
3. За пръв път се установява, че лечението на реналната анемия при ХБЗ в преддиализата се провежда предимно при лица на възраст между 60 и 80 години.
4. За пръв път се изчислява средната продължителност на лечението на реналната анемия в преддиализата с различни ЕСА, като се отчита съобразно това ефективността на лечение с всеки препарат.
5. За пръв път се установява, че с увеличаване на продължителността на диализното лечение се увеличава относителният дял на пациентите, при които епоетиновото лечение се временно се прекратява – до 20% при хемодиализираните и до 40% при пациентите на перитонеална диализа.
6. За пръв път се установява, че лечението на реналната анемия в преддиализата определя достоверно по-голяма продължителност на последващото диализното лечение.
7. За пръв път се установява, че всички пациенти с ХБЗ – в преддиализата и провеждащите лечение с диализа, оценяват постоянно и еднакво високо КЖ в два домейна – „Подкрепа от медицинския персонал“ и „Удовлетвореност от лечението“.
8. За пръв път се установява, че след шестмесечно лечение на реналната анемия с епоетин в преддиализата КЖ се повишава във всички домейни с 12,7 до 40,2%.

7.2. Потвърдителски приноси:

1. Потвърждава се връзката между бъбречната функция и тежестта на реналната анемия при ХБЗ.
2. Потвърждава се, че корекцията на реналната анемия е напълно ефективна във всички изследвани групи, в периода на началото лечение – през първите шест месеца в преддиализата и през първите осемнадесет месеца при лекуваните с диализа.
3. Потвърждава се оптималното поддържане на нивото на хемоглобина във всички изследвани групи в преддиализата и при лечение с диализа в границите на препоръчвания от съответните български и чужди институции таргет.
4. Потвърждава се, че корекцията на реналната анемия и поддържането на таргетните стойности на хемоглобина при пациентите с ХБЗ се реализира съответно със средни и малки дози на ЕСА.
5. Потвърждава се, че бъбречната функция се стабилизира при лекуваните с ЕСА в преддиализата, като при част от пациентите се подобрява, а при всички липсва влошаване след шест и дванадесет месеца от началото на лечението.
6. Потвърждава се, че лечението на реналната анемия при ХБЗ е по-успешно – с по-малки дози на ЕСА и с постигнати по-високи стойности на хемоглобина при лекуваните с перитонеална диализа, в сравнение с лекуваните с хемодиализа.
7. Потвърждава се, че лечението на реналната анемия е еднакво ефективно при пациентите с различни основни заболявания както в преддиализата, така и при лекуваните с диализа.
8. Потвърждава се, че КЖ е еднакво при пациентите с ХБЗ от двата пола в преддиализата и провеждащите диализно лечение. В двете групи болни липсват домейни с тревожно ниски резултати и съответно – с много лошо КЖ.

8. ПУБЛИКАЦИИ, ДОКЛАДИ НА НАУЧНИ ФОРУМИ И НАУЧНИ ПРОЕКТИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

Публикации:

1. Тодорова Г., А. Акишева. Лечение на реналната анемия с еритропоезата стимулиращи агенти при ХБЗ в преддиализния период. Нефрология, диализа и трансплантация, 28, 2022, 2, 31-38. ISSN 1312-5257.

2. Todorova G., A. Akisheva, M. Stoimenova. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic renal failure. Journal of Biomedical and Clinical Research”, 15, 2022, 2, 151-157. <https://doi.org/10.2478/jbcr-2022-0021>
3. Hristova P., H. Hitkova, G. Todorova, M. Sredkova. Evaluation of three chromogenic media and a selective broth for detection of vancomycin-resistant enterococci from rectal swab specimens., Comptes rendus de l'Académie bulgare des sciences: sciences mathématiques et naturelles, 74, 2021, 8, 1146-1154. doi:[10.7546/CRABS.2021.08.05](https://doi.org/10.7546/CRABS.2021.08.05)

Доклади на научни форуми:

1. Тодорова Г., А. Акишева. Anemia, left ventricular hypertrophy and chronic kidney failure - vicious circle. XVIII Международна медицинска научна конференция за студенти и млади лекари (MDSC), Медицински университет – Плевен, 13-17 септември 2021 г. Първа награда в постерна сесия.
2. Тодорова Г., А. Акишева, Д. Пендичева-Духленска, В. Тодоров. Фармакогенетични предиктори на лекарствен отговор при терапия с рекомбинантен човешки еритропоетин на пациенти с анемия и хронично бъбречно заболяване. III Национална научна конференция „Дръзновение и младост във фармакологията 2022”, 30.09.-02.10.2022 г., Цигов чарк.
3. Todorova G., A. Akisheva, M. Stoimenova, V. Todorov, A. Popov. Staphylococcal scalded skin syndrome in a young adult patient undergoing haemodialysis. 59th European Renal Association Congress (ERA), Paris, 19-22 May 2022. Nephrol. Dial. Transplant. 37, 2022, suppl. 3, 65. (abstr.)
4. Akisheva A., G. Todorova, V. Todorov, K. Nedyalkov. Scrotal edema in treatment with peritoneal dialysis. XIX Международна медицинска научна конференция за студенти и млади лекари (MDSC), Медицински университет – Плевен, 26-30 септ. 2022 г.

Научно-изследователски проекти, финансирани от МУ-Плевен:

1. НИП №2/2022 г. „Оценка на тежестта и лечението на реналната анемия – еритропоетинов дефицит и терапевтични дози на прилагания човешки рекомбинантен еритропоетин.“
2. НИП D8/2023 г. „Проучване на еритропоетиновата резистентност при пациенти с анемия и хронично бъбречно заболяване в предиализен и диализен стадий.“