



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ ПЛОВДИВ ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“
КАТЕДРА НЕФРОЛОГИЯ, ХЕМАТОЛОГИЯ И ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ**

Д-Р КРАСИМИРА АТАНАСОВА АШИКОВА

**АКТУАЛНИ АСПЕКТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕНАЛНА АНЕМИЯ
ПРИ БОЛНИ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

**На дисертационен труд за присъждане на образователна и
научна степен „Доктор”, П. Н. 7.1 МЕДИЦИНА
докторска програма „Нефрология“**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:
ПРОФ. Д-Р БИСЕР БОРИСОВ Д.М.**

**Плевен
2025г.**

Дисертационният труд съдържа 173 страници, от които: въведение – 2 страници, литературен обзор – 50, изводи от литературния обзор-2 стр, цел и задачи- 1стр. материал и методи – 4 стр., резултати и обсъждане – 68, изводи – 1, приноси – 2, библиография – 27. Онагледен е с 36 таблици и 58 фигури. Библиографията включва 331 източника, от които 9 – на кирилица и 322 – на латиница. Дисертационният труд е обсъден на заседание на разширен катедрен съвет на Катедрата по нефрология, хематология и гастроентерология на Медицинския Университет - Плевен и е насочен за защита пред научно жури. Научното жури е в състав назначен със Заповед № 3373/26.11.2024г. на Ректора на МУ- Плевен:

Вътрешни членове за МУ- Плевен:

1. Проф. д-р Галя Иванова Ганчева- Бойчева д.м.
2. Доц. д-р Ваня Славчева Попова д.м.
3. Доц. д-р Антонио Иванов Антонов, д.м.- резервен член

Външни членове за МУ - Плевен:

1. Доц. д-р Милена Красимилова Николова- Влахова, д.м.
2. Доц. д-р Димитър Георгиев Николов, д.м.
3. Доц. д-р Едуард Емил Тилкиян, д.м.
4. Проф. д-р Евгений Стефанов Възелов, д.м.- резервен член

Официални рецензенти:

1. Доц. д-р Милена Красимилова Николова- Влахова, д.м.
2. Доц. д-р Димитър Георгиев Николов, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на 20.02.2025 г. в 13,30ч. в Заседателна зала на Факултет "Фармация" при МУ–Плевен. Материалите по защитата са на разположение на сайта на МУ – Плевен <https://www.mu-pleven.bg/index.php/bg/>

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения.....	3
Въведение.....	5
Цел.....	6
Задачи.....	6
Материали и методи.....	6
Резултати и обсъждане.....	8
Изводи.....	45
Приноси.....	45
Публикации свързани с дисертационния труд.....	46
Участия в научни форуми.....	47

Използвани съкращения На кирилица:

ХБЗ -Хронично бъбречно заболяване
ВХПТ- Вторичен хиперпаратиреоидизъм
ДДЕСА - Дълго действащи ЕСА
ЕПО - Еритропоетин
ЕСА - Еритропоетин стимулиращи агенти
ИТМ - Индекс на телесна маса
КАИ - Катетър асоциирани инфекции
КДЕСА-Краткодействащи Еритропоеза
стимулиращи агенти
ПТК - Постоянен Тунелизиран Катетър
ПТХ - Паратиреоиден хормон
РА - Ренална анемия
ESRD - End-stage renal disease - Краен стадий
на бъбречно заболяване
QoL-Quality of life - Качество на живот

ХБЗ - Хронично бъбречно заболяване

Хб - Хемоглобин

ХД – Хемодиализа

ХДФ - Хемодиафилтрация

На латиница:

ААСI - Age Adjustment Charlson’s comorbidity

Index- Индекс на Чарлсън

AVF - Артерио-венозна фистула

DVRAs - Vitamin D receptor activators - Вит.Д
рецепторни активатори

eGFR - Гломерулна филтрация

ERI - Erythropoietin Resistance Index -

Индекс за еритропоетинова резистентност

RKF - Residual kidney function - Остатъчна
бъбречна функция

ВЪВЕДЕНИЕ

Анемията е кардинален синдром при хора с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Тя оказва сериозно влияние върху сърдечно-съдовия риск, психическия стрес и качеството на живот (QoL). В световен мащаб честотата на пациентите с ХБЗ непрекъснато нараства - респективно расте и броят на пациентите с ренална анемия (РА). Тъй като разпространението на РА се увеличава, свързаната с нея заболеваемост и съответно разходи за хората и за здравната система също се увеличават. Това налага търсене на различни начини и подходи за идентифициране на високорисковите пациенти и търсене и откриване на допълнителни и нови фактори, оказващи влияние върху хода и лечението на анемичния синдром. Има много неясноти относно резистентността на пациентите към противоанемичното лечение. Тревожно нараства броят на хората с наднормено телесно тегло в света, което поражда многобройни проблеми както в диагностиката, така и в индивидуалния подход към лечението на РА при тези пациенти. Различен е и отговора на болния към лечението в различните стадии на ХБЗ, както и различията по пол. В последните години нараства средната възраст на населението, респективно на болните с ХБЗ и на пациентите, подложени на заместително бъбречно лечение, което има своите особености и рискове. Всичко това дава основание за провеждане на комплексно проучване на актуалните аспекти в лечението на РА и да се направи опит за разрешаване на някои от многобройните неясноти в индивидуалния подход при всеки пациент.

ХБЗ засяга около 10% от възрастните хора по света, но според експерти в България този процент е по-висок - около 12,7%. В области като резистентност към лечението на РА, затлъстяването като фактор за влошаване на ХБЗ и РА, специфичността на грижите към пациенти с Постоянен Тунелизиран Катетър (ПТК), както и взаимовръзката между РА и Вторичния Хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ) постоянно се откриват нови фактори и зависимости. Стоят открити отговорите на въпроси като: Кои Еритропоетин Стимулиращи Агенти (ЕСА) са за предпочитане - кратко или дълго действащите? Крие ли опасности конвертирането от един вид ЕСА към друг? Има ли различия по пол? Има ли значение наблюдението от нефролог и лечението с ЕСА в преддиализния период? Всичко това провокира интереса към разработването на настоящия труд. Системният анализ на съвременната литература по този интердисциплинарен проблем откроява, както редица безспорни постижения в диагностиката и лечението, така и голям брой нерешени въпроси. Това дава основание да се проведе настоящето комплексно проучване в опит да се разрешат някои от многобройните нерешени проблеми.

ЦЕЛ

Да се изяснят актуалните аспекти в лечението на реналната анемия при пациенти с хронично бъбречно заболяване.

ЗАДАЧИ

1. Да се определи значението на Erythropoietin Resistance Index при лечение на ренална анемия с ЕСА и да се характеризира връзката на реналната анемия (РА) със затлъстяването и степента на увреждане на бъбречната функция.
2. Да се определи влиянието на инфекцията при пациенти с постоянен тунелелизиран катетър като траен съдов достъп за хемодиализа върху РА.
3. Да се определи връзката между лечението на РА и вторичния хиперпаратиреоидизъм.
4. Да се направи оценка на конвертирането от краткочействащи към дългочействащи ЕСА и обратно при пациенти на диализа и без диализно лечение.
5. Да се направи характеристика на тенденцията за отговор към ЕСА при диализно болни в зависимост от това дали са получавали ЕСА или не преди включване на диализно лечение. Индивидуален и холистичен подход в лечението на РА при пациенти с ХБЗ на диализно лечение и в периода преди диализа.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Обект на проучването. Проучването е едноцентрово, продължително, амбиспективно. Анализирани са данните, касаещи РА на 2963 пациента ХБЗ в стадий 5D, на хемодиализа (ХД) и в преддиализен стадий. Всички пациенти са на възраст над 18 години.

2. Място и време на проучването: Изследването е проведено в Отделението по Диализно Лечение на УМБАЛ „Света Анна“ АД София. Използвани са данни на пациенти от ОДЛ на УМБАЛ „Света Анна“ АД София, ДКЦ „Света Анна“ ЕООД София“ и единични пациенти от Болница Монтана и обхваща 20годишен период от 01.01.2004г. до 30.09.2024г.

3. Администриране на проучването: Изготвена е анкетна карта, одобрена от Комисията по етика на към МУ - Плевен. Работата с документалните данни е извършвана от главния изследовател и е контролирана от Научния ръководител.

4. Използвани методи: **4.1. Документален метод.** Осъществен е подробен анализ на данни от медицинска документация, включена в досие на пациента на ХД - епикризи от хоспитализации, резултати от лабораторни изследвания, резултати от образни изследвания – рентгенографии, компютърни томографии, ехокардиографии, коронарографии и др. Събрани

са демографски данни за възрастта, пола, индекса на телесната маса (ИТМ), основното бъбречно заболяване - причина за Краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD) - End-stage renal disease. Събрани са и данни за нови събития по съответните съпътстващи заболявания, настъпили в хода на проследяването. Анализирани е наличната информация за приложение на желязни медикаменти, фосфорсвързващи медикаменти (фосфатни уловители), калцимитетици, антибиотици, пробиотици, антикоагуланти, антиагреганти, фолиева к-на, витамин Д рецепторни активатори (VDRAs), Еритропоетин стимулиращи агенти (ESA), известни при включване в проучването, както и за нови такива, настъпили през периода на изследването. По аналогичен начин са събрани данни за наличие настъпили промени в състоянието на пациентите. Продължителността на диализното лечение е определена като брой месеци на. Колаборативността на пациентите е оценена на база анализ на данни за взети/отказани осигурявани от ОДЛ медикаменти. Събрани са данни за съдовия достъп за ХД и прием на лекарства. Обработени са данни за провежданата терапия. Като критерии за оценка са приети препоръките на NCKDIGO от 2009, актуализирани през 2017 година. Пациентите са проследени до завършване на периода на проучването, до бъбречна трансплантация или до смъртен изход. Анализирани са причините за смърт в изследваната популация.

4. 2. Лабораторни изследвания. Кръвните проби на пациентите са взети при използване на стандартна техника в началото на хемодиализния сеанс и са проведени в Клинична и Микробиологична лаборатория на УМБАЛ „Света Анна“ АД София и лаборатория Бодимед - само 2010-2012г за ПТХ. На болните не на ХД - от приложената документация. Използвани са автоматизирани и стандартизирани методи на обработка на биологичните проби. Изследваните лабораторните показатели са: ПКК, Хемоглобин (Хб), Хематокрит (Хт), общ серумен и/или йонизиран калций, серумен фосфат, серумен албумин, серумен креатинин, интактен паратиреоиден хормон (ПТХ), хемокултура.

4. 3. Статистически методи. Данните от проучването са обработени със софтуерни статистическите пакети Excel 365. При анализа на резултатите са приложени: Статистически методи - методите за проспективно проследяване. Анализ на данните - t-тест: Data Analysis – t-Test: Two-Sample Assuming Unequal Variances (Две извадки, приемащи неравномерни вариации) Значимостта на резултатите, изводите и заключенията са определени при ниво на значимост $p < 0,05$. Дескриптивна и дедуктивна статистика, Вариационен и параметричен анализ. Дескриптивна статистика: точкови оценки на средните стойности за намиране на параметри.

4. 4. Използвани са и следните методи: 1. Анкетна карта - Всички пациенти са интервюирани, използвайки стандартизиран въпросник, за да предоставят следните данни: пол, възраст, тегло, мониторинг по време на периода преди диализа, приложение на ЕСА.

2. Изчисляване индекса на резистентност към еритропоетин (ЕРІ) по формула: седмична доза ЕСА/телесно тегло в kg, разделено на Хб в g/dL.

3. Изчисляване на ИТМ по формула $BMI=W/h^2$ (теглото в кг/ височината в м).

4. Измерване на eGFR по формула-MDRD и EPI.

5. Приложение на Charlson Index за изчисляване на коморбидност.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

по Задача 1. Да се определи значението на Erythropoietin Resistance Index при лечение на ренална анемия с Еритропоетинстимулиращи агенти (ЕСА) и да се характеризира връзката на реналната анемия със затлъстяването и степента на увреждане на бъбречната функция.

Съществува вариабилност в отговор към лечението на ренална анемия (РА) и при 5–10% дори до 34% от пациентите се появява резистентност към терапията с ЕСА. Резистентността към ЕСА се асоциира с възпаление, инфекции, оксидативен стрес, железен дефицит (ЖД), Обезитас, Вторичен хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ) и др. Някои диализни пациенти се нуждаят от високи дози ЕСА, което повишава риска от смърт. Erythropoietin Resistance Index (ЕРІ) е точен показател за измерване степента на резистентност към ЕСА. Пресмята се като се раздели седмичната доза ЕСА на теглото в кг с Хб в г/дл. $ERI \leq 10$ се приема за нормално. Отговорът към ЕСА може да варира между различните пациенти и според различните обстоятелства, с течение на времето в рамките на даден индивид. Известни са етиологичните механизми, асоциирани с развитието на ЕСА резистентна анемия, както и рисковете, свързани с използването на високи дози ЕСА с цел достигане на таргентни хемоглобинови нива. ЕРИ се използва за да се оцени доза-отговор ефекта на лечението с ЕСА. ЕРИ е пряко свързан и с коморбидност (Age-adjusted Charlson's index) възраст, женски пол и нисък ИТМ, без връзка с етиологията на хронично бъбречно заболяване. Пациентите с предишни сърдечна недостатъчност, остра инфекция или злокачествено новообразувание имат значително по-висок ЕРИ в сравнение с другите болни. Така изчисляването на ЕРИ - бърз и лесен начин за пресмятане и установяване на високи стойности е сигурно доказателство за наличие на

резистентност и спестява скъпи изследвания: хепсидин, феропортин, маркери за адекватност на железен статус.

В ОДЛ на всяко тримесечие се изчислява ERI. Това помага много за точна корекция и дозиране на ЕСА, спестяват се средства от скъпоструващи кръвни изследвания. Проведени са три ретроспективни проследявания, с Хб ниво и ERI - през 2008-2009г. и 2013-2015г. Селектирани са пациенти от съответните години.

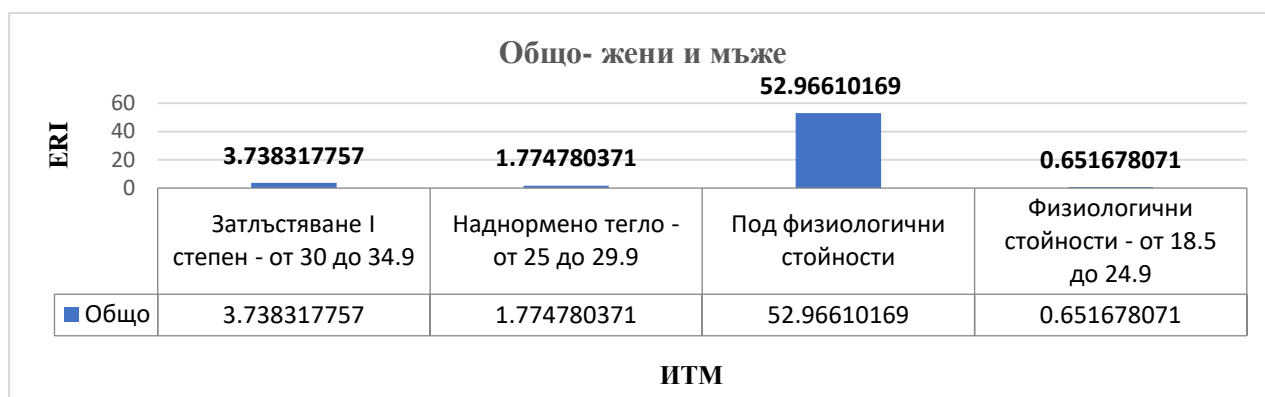
Изследването от 2013-2015г. разяснява необходимостта от приложението на ERI и открива взаимовръзка между резистентност към ЕСА (между ERI) и риска от смърт и взаимовръзка между резистентност към ЕСА и телесното тегло (между ERI и ИТМ) при пациенти на ХД. Изследването е ретроспективно. Анализирани са резултатите на 58 пациента -34 мъже и 24 жени, на средна възраст $59,56 \pm 1,9$ г на ХД. Проследени са за период от 23 месеца -2013-2015г.. Според изчисления ERI болните са групирани в 3 групи: Група 1: ERI под 5; Група 2: ERI 5 - 10; Група 3: ERI над 10. Проследени са пациентите по възраст, пол, ERI, смъртност.

Резултати: На Таблица 1 е представена смъртността при проследените пациенти в зависимост от стойността на ERI. И при мъжете и при жените ERI се асоциира със смъртността. Най-висока е смъртността при болни с ERI над 10. Смъртността е по-висока при мъжете за всяка група ERI. Нашите резултати съответстват на резултатите от други автори. По-високата степен на резистентност към ЕСА при пациенти на ХД е свързана с повишена смъртност. Пациентите с най-висок ERI имат значително по-висока смъртност.

Таблица 1. Брой и относителен дял на починалите пациенти според ERI.

2013г.	Брой проследени		Починали	
	мъже	жени	мъже	жени
общо	34	24	9/26,5%/	3/12,5%/
ERI до 5	6	2	2 /33%/	0
ERI 5до 10	8	6	3 /38%/	1 /16%/
ERI 10 до 15	7	9	4/57%/	2 /22%/

Асоциацията на ERI с ИТМ при всички пациенти и отделно по пол са представени на Фигура 1. Най-висок ERI имат пациентите с телесно тегло под физиологичното - ИТМ под 18.



Фигура 1. Най-висок ERI имат пациентите с телесно тегло под физиологичното

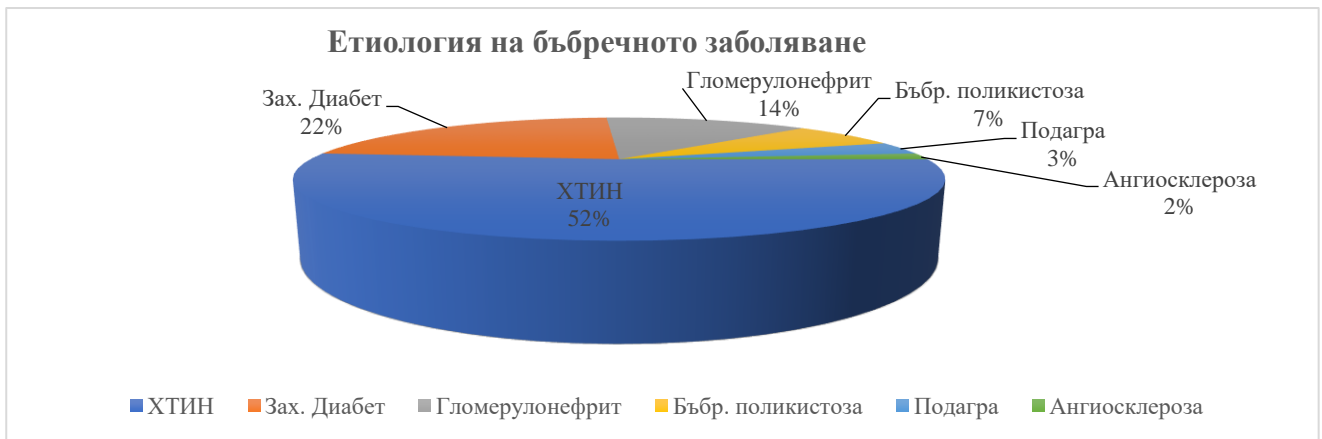
Проследяването от 01.02. 2008-01.02.2009г. проучва цялата патология на болните в ОДЛ и се изяснява степента на контрол на анемията, дозата и отговора към ЕСА чрез използване на ERI. Определя се има ли взаимовръзка между коморбидитет и лечение на анемията (Преценка на взаимовръзката между Age Adjustment Charlson's comorbidity Index(AACI) и Хб ниво, дозите ЕСА и ERI. В проследяването са включени общо 58 болни от ОДЛ при УМБАЛ „Св. Анна“ АД София. От тях жени-18 ; мъже- 40 на с продължителност на ХД лечение от 6 мес. до 15 години към 28.02.2009г. От тях с AVF са 31, а с ПТК- 27 болни. Прегледани са клиничните досиета и документация, амбулаторни консултации със специалисти от различни области на медицината. Проведено е точкуване и индексирание на всеки един болен според индекса на Charlson.

Болните са групирани в 2 групи: с ERI над 10 и ERI под 10. През периода са използвани Епо алфа, Епо бета, Дарбепоетин.

Резултати: На таблица 2 и фигура 2 е показана етиологията на бъбречните заболявания, довели до краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD) и ХД.

Таблица 2. Етиология на бъбречното заболяване, довело до ESRD и ХД.

Диагноза	Брой пациенти	Относителен дял/%/
Хроничен тубулоинтерстициален нефрит/ХТИН/	30	52%
Захарен Диабет	13	22%
Гломерулонефрит	8	14%
Бъбречна поликистоза	4	7%
Подагра	2	3%
Хипертонична нефросклероза	1	2%



Фигура 2. Етиология на бъбречното заболяване, довело до ESRD и ХД.

Средното Хб ниво на всички болни е 97г/л. 47 болни- това са 81 % са с Хб под 110г/л . 5 от тях са резистентни на лечение с ЕСА- получават ЕСА от 306-480IU/кг/седмично.

Средното Хб ниво при жените е 96г/л. От жените 8 са с А-В фистула и ср. Хб ниво 102 г/л. От тях 3 жени са с ERI под 10, а с ERI над 10 са 5 жени. От жените 10 са с ПТК и средно Хб ниво 90,8г/л. С ERI под 10 са 4 болни, а с ERI над 10 са 6 болни. При мъжете-40 на брой, ср. Хб е 98,3г/л. 23 болни са с AVF и ср. Хб ниво 99,8г/л. С ERI под 10 са 16 болни, а с ERI над 10 са 7. Мъжете с ПТК са 17 на брой и ср. Хб ниво 96,8г/л. С ERI под 10 са 12 мъже, с ERI над 10 са 6 мъже.

Седмичната доза ЕСА е от 17, 24 до 480IU/кг/седмично. Изчисленият ERI е от 0,23 до 44,64. На таблица 3 са отразени Age -adjusted Charlson's index (AACI) и средните Хб нива.

Таблица 3. Индекс на Charlson - Age -adjusted Charlson's index (AACI) и средните Хб нива.

AACI	Брой болни	Средни Хб нива г/л
2	10	105,6
3	6	88
4	7	96,1
5	13	99,3
6	8	96,3
7	10	98,4
8	3	93,3

p=0,001908

Интензивността на Charlson's index е свързана с тежестта на анемията и нивото на контрола на анемичния синдром, както и с отговора към лечението с ЕСА(p=0,001908). Коморбидити индекса е висок при болните на ХД. Средното Хб ниво при болните с висок Charlson's index е

по-ниско. Съществува статистически достоверна разлика между Charlson's index и Хб ниво($p=0,001908$). Отговора към ЕСА е неадекватен.

В хода на обследването се проследи Хб ниво и ERI за период от 1 година при пациентите на ХД; Причините за наличието на нисък Хб и висок ERI, съответно причините за приложение на много високи дози ЕСА; Проучени са причините за наличието на висок Хб при пациенти без ЕСА.

В проследяването са включени общо 58 болни от ОХД при УМБАЛ „Св. Анна“ АД София. От тях жени-18 ; мъже- 40. От тях с AVF са 30, а с ПТК-28 болни. Получени са следните резултати: Средно Хб ниво за всички болни е 97 г/л. Жени -96 г/л. Мъже – 98 г/л. Дозата ЕСА/кг/седмично е била от 17,24IU/kg/седмично до 480 IU/kg/седмично. Изчисления ERI е от 0,23 до 44,64. Преобладават пациентите с ERI под 10. Това са 30 болни=51,72%. С ERI над 10 са 24 пациента. При 4 болни Хб е над 11 трайно за повече от 1 година и не получават ЕСА. При 5 болни Хб е под 11г/л и получават високи дози ЕСА - повече от 300IU/kg/седмично. Един от болните за времето след септември 2008г. поддържа стабилно хемоглобиново ниво над 11 г/дл и е без ЕСА. От всички проследени 18 жени 8 са с AVF и са със средно Хб ниво 10,2г/л. С ERI под 10 са 3 пациентки, останалите 5 са с ERI над 10. От всички проследени 18 жени 10 са с ПТК и средно Хб ниво 90,8г/л.

Обсъждане: При двама болни се обсъжда миелофиброза и подтисната еритропоеза в резултат на приложение на имunosупресори, приложени в периода с трансплантиран бъбрек над 2 години и по повод лечение на хронично отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Не е имало съмнение за Pure red blood cell aplasia - Чиста аплазия на червените кръвни клетки (PRCA). Не са провеждани изследвания за откриване на антитела срещу ЕПО. Причините за високия Хб на болни без ЕСА остават неясни. Предполага се, че по неизвестни причини тези болни имат запазена еритропоеза, вкл. и екстраренална.

Получените резултати са в съответствие с публикуваните в литературата. Жените с ПТК са с по-ниски Хб нива от жените с AVF, с по-висок ERI и с по-висока седмична доза ЕСА/на кг тегло. Същата е характеристиката и за мъжете с ПТК, в сравнение с мъжете с AVF. Причините за това са КАИ, системни инфекции, железен дефицит и ВХПТ.

Проведени са още 3 проследявания в различни периоди от време и на различни популации с ХБЗ:

- Проследяване на болни с ХБЗ в преддиализен период (включени са болни с и без ЕСА).
- Проследяване на болни с ХБЗ в преддиализен период (включени са болни без ЕСА, без Цитостатици).

- Проследяване на болни с ХБЗ на ХД.

Проследяване на болни с ХБЗ в преддиализен период - включени са болни с и без ЕСА:

Проследява се в базата данни на Нефрологичен кабинет на ДКЦ „Св. Анна” ЕООД София, дали преминалите болни с бъбречно заболяване са със затлъстяване; Каква е степента на затлъстяването; Съществува ли зависимост между затлъстяване и степента на увреждане на бъбречната функция; Съществува ли зависимост между затлъстяване и РА; Търси се има ли зависимост (различия) в двата пола - затлъстяване - степен на ХБЗ - бъбречна функция - анемия. Проучени са пациенти с ХБЗ от нефрологичен кабинет на ДКЦ ”Света Анна” ЕООД за периода 01.01.2012г. - 31.12. 2012г. Проследени са 272 преддиализно болни - 145 мъже и 127 жени, на средна възраст $66,7 \pm 0,77$ г. Най- младия пациент е на 24г., а най възрастния - на 88г. Включени са болни с и без лечение с ЕСА. Проследени са възраст, ръст, тегло, сер. креатинин, Хб. Изчислен е ИТМ и eGFR по формула – MDRD. Използвани са методите на ретроспективен анализ. ИТМ и eGFR се пресмятат по стандартни формули. eGFR- по MDRD. $ИТМ = W/h^2$

С ИТМ под физиологичните стойности (под $18,5 \text{ кг/м}^2$) има само 1 болен и той е на лечение с ЕСА. С физиологични стойности - Нормален ИТМ $= 18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$ са 28 мъже и 25 жени. 12 мъже и 15 жени се лекуват с ЕСА. С наднормено тегло и ИТМ ($25-29,9 \text{ кг/м}^2$) са 93 мъже и 72 жени. От тях 33 мъже и 13 жени са на лечение с ЕСА. Затлъстяване I ст. ИТМ ($30-34,9$) имат 21 мъже и 20 жени. От тях 7 мъже и 11 жени са на лечение с ЕСА. Обезитас II ст. ИТМ ($35-39,9$) имат 2 мъже и 10 жени. От тях 1 мъж и 6 жени са на лечение с ЕСА. Резултатите показват, че най-голям дял от проследените пациенти са с наднормено телесно тегло - ИТМ($25-29,9 \text{ кг/м}^2$). 64,13% от всички мъже и 56,69% от всички жени са с наднормено телесно тегло. Това е и групата с най-голям брой пациенти, лекуващи се с ЕСА. Очевидно е, че болните с ХБЗ и наднормено телесно тегло имат по-силно изразена анемия, изискваща лечение с ЕСА.

От получените резултати се установява:

1. При всички проследени болни за период от 1 година /1.1.2012г.-31.12.2012г./ в различните категории тегло и пол при болните има пациенти както с нормална бъбречна функция, така и с нарушена функция в различна степен.

2. С ИТМ под и с физиологични стойности са само 29(20%) от всички проследени мъже и 25 жени(19,63%).

3. С ИТМ над физиологичните стойности - над $24,9$ (т.е. с наднормено телесно тегло и със затлъстяване) са 80% от мъжете и 80,31% от жените.

4. Средната стойност на серумния креатинин за всички групи пациенти и от двата пола е над референтната стойност.

5. Средната стойност на eGFR е под 45 за всички групи. При всички проследени предиализно болни eGFR е намалена, като при жените с ИТМ над 30 eGFR намалява значително и пропорционално с нарастване ИТМ.

6. Средното Хб ниво за всички групи е под 121г/л.

7. При мъжете от предиализен стадий с ИТМ над 30 има анемия -средното Хб ниво е 120г/л и по-ниско с нарастване на ИТМ.

8. Най-голям дял от проследените пациенти са с наднормено телесно тегло - ИТМ (25-29.9кг/м²). 64,13% от всички мъже и 56,69% от всички жени са с наднормено телесно тегло. Това е и групата с най-голям брой пациенти на лечение с ЕСА. Болните с ХБЗ и с наднормено телесно тегло - ИТМ (25-29.9кг/м²) имат по-силно изразена анемия, изискваща лечение с ЕСА. Това се обяснява с патофизиологията на връзката между затлъстяване и бъбречни заболявания.

Ретроспективно проследяване на болни с ХБЗ 3-5ст. (не на ХД, без ЕСА и без Цитостатици) Проследява се степента на затлъстяване на пациентите с ХБЗ; търси се зависимост между затлъстяване и увреждане на бъбречна функция; открива зависимост между затлъстяване, ХБЗ и анемия и свързана с пола.

Това са болни с ХБЗ 3-5ст. не на ХД и е извършено за период от 6 месеца от 01.01.2013г. до 30.06.2013г. с пациенти от ДКЦ „Света Анна“ ЕООД София. Проследени са 315 пациенти. От тях 123 мъже и 192 жени на средна възраст-60,33±3,06 min-18г. max-96 ;мъже -63,39±1,33 min-25 max-96; жени-57,27±1,24 min-18 max-87. Резултатите са групирани по пол и според ИТМ. Проследени са демографски, клинични и параклинични параметри (възраст, пол, ръст, тегло, серумен креатинин, Хб ниво). Пациенти са с различна степен на ХБЗ. Използвани са методите на ретроспективен анализ. ИТМ и eGFR се пресмятат по стандартни формули. eGFR- по MDRD.

Установява се, че: Голям процент от проследените пациенти мъже са с наднормено телесно тегло и затлъстяване. Жените с ИТМ под 24,9 са 142 (73,95%), а мъжете -29(23,57%). С наднормено телесно тегло и затлъстяване са 94(74,79%) от мъжете и 52(27,08%) от жените; При двата пола с нарастване на ИТМ намалява гломерулната филтрация. Получените резултати показват наличие на зависимост между степента на затлъстяването и степента на увреждане на бъбречната функция. Резултатите са потвърждение на публикуваните в медицинската литература резултати. Открива се зависимост между ИТМ и средното Хб ниво при жени със затлъстяване II ст В световната литература до сега няма подобни данни. За първи път се отчита такава зависимост по пол.

В проследяването на ХД болни се проследява степента на затлъстяване на пациентите; търси се зависимост между затлъстяване и нивото на сер. креатинин и зависимост между

затлъстяване и анемия. Проследени са 65 диализно болни – 41 мъже и 24 жени. Резултатите са групирани по пол и според ИТМ. С ИТМ под физиологичните стойности- под 18,5 кг/м² има двама мъже (4,87%)и 3(12,5%) жени. При 1 мъж и 1 жена се прилага лечение с ЕСА. С физиологични стойности 18,5-24.9 кг/м² са 27(65,83%) мъже и 12(50%) жени. От тях 26 мъже и 12 жени използват ЕСА. С наднормено тегло и ИТМ 25-29.9 кг/м са 8 мъже и 7жени. От тях 6 мъже и 7жени използват ЕСА. Затлъстяване I ст. с ИТМ 30-34,9 имат 4 мъже и 2жени. От тях 3 мъже и 2жени използват ЕСА. С наднормено телесно тегло и затлъстяване са 13(31,70%)от мъжете и 9(37,5%) от жените на ХД.

Не се открива зависимост между ИТМ и нивото на серумния креатинин (p=0,09156).

В проследяванта са включени болни с и без лечение с ЕСА. Получените резултати за зависимост между ХБЗ и затлъстяване потвърждава резултатите от други автори. При всички проследени преддиализно болни eGFR е намалена, като при жените с ИТМ над 30, eGFR намалява значително и пропорционално с нарастване ИТМ. При мъжете от преддиализен стадий (I проследяване от 2012г. не ХД болни с/без ЕСА) с ИТМ над 30 има анемия -средното Хб ниво е 120г/л и по- ниско с нарастване на ИТМ. В проследяването от 2013г, където не са включени болни с ЕСА анемията се открива само при жени със затлъстяване 2 ст. За първи път се открива такава зависимост за женския пол, затлъстяване и РА.

по Задача 2. Да се определи влиянието на инфекцията върху реналната анемия при пациенти с постоянен тунел катетър като траен съдов достъп за ХД.

Поостоянните тунелизирани катетри все по-широко се използват за траен съдов достъп за ХД и тяхната нарастваща честота на използване е свързана с инфекциозни усложнения. КАИ най-често се дължи на Грам позитивни или Грам негативни микроорганизми и в малък процент може да бъде полимикробна. Профилактиката на КАИ, както и лечението на КАИ може да бъде труден проблем и да доведе до необходимостта от отстраняване на ПТК. В ОДЛ на УМБАЛ „Св. Анна” София ПТК се използват от 1998г. През 2006 год. броя на пациентите с ПТК, които провеждат ХД в отделението е 11 и представлява 12,8% от всички пациенти. Постепенно нараства броят на болните със съдов достъп за ХД ПТК. На следващата таблица е показан брой и относителен дял на пациенти с ПТК през периода 2006-2021г.

Таблица №4. Проследяване на брой и относителен дял на пациенти с ПТК за периода 2006-2021г.

общ брой ПТК	година	общ брой ПТК (%)
-----------------	--------	---------------------

26	юли 2006	26 (34,22%)
26	юли 2008	26 (31,3%)
61	юли 2014	61 (81,33%)
47	юли 2017	47 (77,04%)
37	юли 2019	37 (78,72%)
40	юли 2021	40 (83,63%)

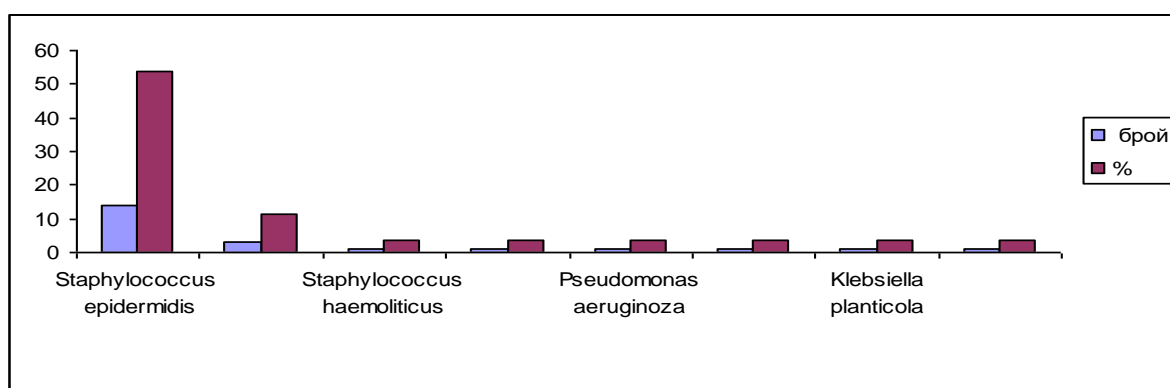
За катетеризациите се използва местна анестезия и стриктна антисептика. Пациентите с ПТК се обгрижват от персонал с достатъчен опит в обслужването на ПТК, спазвайки правилата на KDOQI

Пациентите с КАИ се третират упорито с интравенозен антибиотик и „antibiotic lock” след всяка ХД сесия.

1. Всички манипулации по катетъра се извършват от специализиран и опитен персонал.
2. На всяка диализна сесия се преглежда външната страна на ПТК и се сменя превръзката.
3. По време на всички процедури пациента и обслужващия го персонал носят хирургични маски.

Проследени са за период от 2 години 26 болни-11 жени и 15 мъже, които провеждат ХД в ОХД на УМБАЛ „Св. Анна“ АД София. Това са 34,22% от всички болни на ХД в отделението.

Резултатите от микробиологично изследване на кръв, взета от ПТК на пациенти на хемодиализа с втрисане по време на диализна сесия в ОДЛ на УМБАЛ „Света Анна“ АД София за периода 01.01.2004-31.01.2006г. са отразени на Фигура 3(син цвят- брой; лилав цвят-в %):



Фигура 3. Резултати от микробиологично изследване на кръв, взета от ПТК на пациенти на хемодиализа с втрисане по време на диализна сесия.

Носителството на Staphylococcus aureus в носа на пациентите, които са на ХД се срещано много често- около 25%. Затова се препоръчва носенето на хирургична маска на лицето от

пациента и персонала - намалява се разпространяването на инфектиран секрет и се редуцира контаминирането на ПТК. Освен това се препоръчва и поставяне на Мупируцин в ноздрите на пациенти.

В друго проследяване от 2008 г. се представят резултатите от лечението на анемичния синдром при пациенти на ХД и съдов достъп ПТК. В разстояние на 1 година – на всяко тримесечие, са проследени в графики и таблици параклинични биохимични показатели и пълна кръвна картина, както и броя на хоспитализациите. Проследени са 26 пациента (15 мъже и 11 жени) с ESRD - ХД лечение със съдов достъп за хемодиализа ПТК (табл.5). Това представлява 31,3% от всички болни на ХД към 20.1.2008г. Всички провеждат бикарбонатна хемодиализа с low flux мембрана на диализатора. От тях 61% са с хроничен пиелонефрит; 31 % със захарен диабет; 4%-гломерулонефрит, 4%-други.

Таблица №5. Разпределение на болните с ПТК по брой, пол, възраст и брой хоспитализации.

пол	брой	Възраст (год.)	Средна възраст (год.)	Хоспитализации (брой)
мъже	15	25-82	60.66 ± 15.2	2
жени	11	36-81	65 ± 15.69	1

Всички пациенти получават лечение с ЕПО алфа или бета венозно, в доза, зависима от доставките по Наредба 34. Едновременно с това - субституция с интравенозно желязо-100 или 200 mg месечно, съобразно получените резултати от сер. желязо, ЖСК, Феритин. Поставят се ПТК Gam Cath/Gambro/ или medCOMP, в размер, съобразно хабитуса на пациента. В настоящото проследяване се представят 26 пациенти за 1 година, които провеждат хронична хемодиализа в ОДЛ на УМБАЛ „Св. Анна” АД София. На таблица 6 са показани процентното съотношение на заболяванията на пациентите с ПТК.

Таблица №6. Разпределение на пациентите с ПТК по нозологични единици

Основно заболяване	мъже брой (%)	жени брой (%)
Хр. Тубулоинтерст. нефрит	10 (67)	6(55)
Зах. Диабет	4 (27)	4(36)

други	1 (6)	1(9)
-------	-------	------

Резултати и обсъждане: Проследени са следните параметри: Пълна кръвна картина – Хб, хематокрит, еритроцити, левкоцити, тромбоцити, MCV, MCH, MCHC и биохимия- урея, креатинин. Резултатите са проследени за период от 1 година.

При 3 от 11 жени се поддържа Хб от 100 до 128 в продължение на 1 година - т.е. това са 27,27 % от жените са със стабилен Хб и една хоспитализация на една пациентка, която не е в тази група със стабилните Хб нива. Петима от мъжете, което е 33,3% са били с Хб от 100 до 128 в продължение на 1 година и не са били на болнично лечение. Един пациент е имал 2 хоспитализации, но той също е извън групата на стабилните Хб нива. Този процент е много по- висок от публикуваните в литературата 6,5% стабилни Хб нива.

Лечението на анемичния синдром и поддържането на стабилни клинични и параклинични показатели при болни на ХД с ПТК е възможно да се осъществи единствено, ако се спазват комплексни грижи за:

1. Предотвратяване на инфекции - Катетър асоциирани инфекции, системни инфекции и възпалителни заболявания.
2. Предотвратяване на малнутриция.
3. Овладяване проявите на вторичен хиперпаратиреоидизъм.
4. Липса на желязен дефицит.
5. Корекция и лечение на артериалната хипертония и протеинурия.
6. Достатъчна (подходяща) дозировка на Еритропоедин.

Спазвайки този комплекс от мерки при болните на ХД с ПТК в отделението се постигнаха добри резултати по отношение на стабилно ниво на Хб за 1 година-100-128 г/л.

В разстояние на едногодишното наблюдение на пациентите на ХД с ПТК бяха получени изненадващо добри резултати за 8 (30,76%)от всички 26 болни, които поддържат стабилен Хб от 100 до 128 г/л. Те са и със стабилни клинични и параклинични показатели – пълна кръвна картина, остатъчни азотни продукти в серума. При тези болни липсват хоспитализации и влошаване на състоянието. Три жени (27,27)% от жените с ПТК са със стабилен Хб. Петима от мъжете, което е 33,3% са също със стабилен Хб. Общо 8 (30,76%) от пациентите с ПТК поддържат стабилен Хб за проследения период от 1 година. Това е много по-висок от публикуваните в литературата 6,5% стабилни Хб нива за болни на ХД, независимо от достъпа за ХД.

Шест години по-късно – към 30.03.2014 г. същият проблем е дискутиран и са проследени 61 броя пациенти със съдов достъп за ХД ПТК. Нарастването на броя на този вид болни се

обяснява с увеличената обща заболяемост, както и нарастването на възрастните и диабетно болните, нуждаещи се от ХД лечение. Този вид пациенти са с многобройни сърдечно съдови заболявания, проблемни съдове и невъзможност за конструиране на AVF, даваща добър дебит за диализа. Това е обяснението и за нарастването на броя такива пациенти и в световен мащаб

Ако към 20.01.2008 г. броят на болните с ПТК е бил 26 и това са 31,3%, то шест години по-късно болните са 61 и техният относителен дял е 81,33% от болните на ХД в диализната структура на УМБАЛ „Света Анна“ София. - това е нарастване повече от 2 и половина пъти. През 2021г процентът на болните с ПТК е 83,62. Данните са представени в Таблица №7 и 8. Данните за нисък брой хоспитализации е доказателство за добрата работа на отделението.

Таблица №7. Проследяване брой пациенти с ПТК, възраст и хоспитализации - съпоставяне през годините - 2008г. и 2014г.

пол	Година- брой	Година-възраст min-max(год.)	Ср. възраст	Хоспитализации
мъже	2008г. 15	2008г. 25-85	60,66± 15,27	2
	2014г. 34	2014г. 25-83	63,38± 12,43	2
жени	2008г. 11	2008г. 36-81	65,24 ± 15,69	1
	2014г. 27	2014г. 21-80	66,12± 14,26	5

От всичко 61 болни с ПТК през 2014г. 30 са със стабилно Хб ниво 100-132г/л. Това представлява 49,18% . Данните са представени в Таблица №8

Таблица №8. Проследяване на стабилни Хб нива 100-132г/л на болни с ПТК-30,76% през 2008г, и 49,18% - през 2014г.

година	Брой(%) пациенти със стабилни Хб нива	година	Брой(%) пациенти със стабилни Хб нива
2008г.	8 (30,76%)	2014г.	30(49,18%)

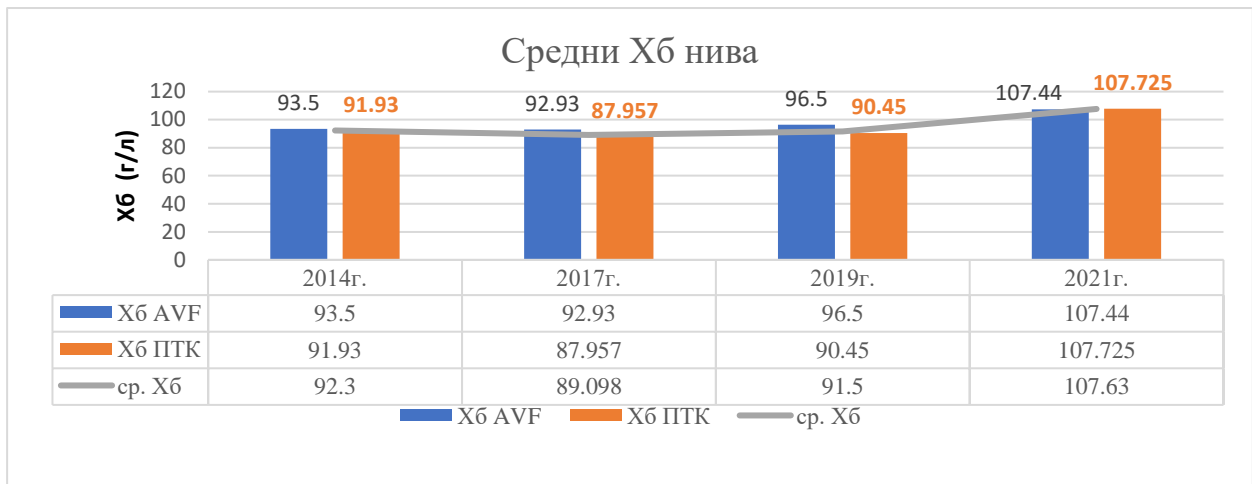
мъже	5	мъже	18
жени	3	жени	12

Какво показват сравнителните данни: През 2008 г. 3 жени и 5 мъже - общо 8 болни са поддържали стабилни Хб нива между 100-128 г/л. Това е 30,76% от болните с ПТК. През 2014г. 30 болни са са имали стабилни Хб нива -100-132г/л. Това е 49,18% от болните с ПТК (независимо, че ср. възраст на болните нараства). За сравнение: стабилните хемоглобинови нива на диализно болните световен мащаб е 6,5% 6,5%. През 2008г. има 1 хоспитализация на 1 жена и 2 хоспитализации на 1 мъж. Тези двама пациенти са извън групата на болните със стабилни Хб нива. През 2014г. има 5 хоспитализации на жени (като една и съща пациентка е хоспитализирана 2 пъти) и 2 хоспитализации на мъже. Тези пациенти са извън групата на болните със стабилни Хб. Всички пациенти провеждат бикарбонатна диализа с мембрана Nelixon с площ индивидуално съобразена с потребностите, клиничното състояние и параклиничните показатели на пациента. С годините броят на болните с ПТК непрекъснато нараства(Таблица №9), като броя на пациентите с артерио-венозна фистула(AVF) намалява.

Таблица №9. Проследяване на броя и относителния дял на пациентите с ПТК и AVF по години.

Общ брой болни	Година	Общ брой болни с ПТК (%)	Общ брой болни с AVF (%)
76	Юли 2006	26(34,22%)	50(66,78%)
83	Юли 2008	26 (31,3%)	58(68,7%)
75	Юли 2014	61(81,33%)	14(18,67%)
61	Юли 2017	47(77,04%)	14(22,96%)
47	Юли 2019	37(78,73%)	10(21,27%)
49	Юли 2021	40(83,62%)	9(16,38%)

За период от 2014-2021г. са проследени и сравнени Хб нива и седмичните дози ЕСА на болните с ПТК и AVF. На следващите фигури са представени, средни Хб нива на болните с ПТК и Хб нива на болните с AVF през годините. Проследени са и средните седмични дози ЕСА за групите болни с ПТК и AVF по години.



Фигура 4. Сравняване на средни Хб нива на пациентите с ПТК и AVF.

Резултати и обсъждане: За период от 15 години честотата на употреба на ПТК като съдов достъп за ХД в отделението непрекъснато расте. Тези темпове на растеж отговарят на съвременните световни тенденции, макар и до не такива екстремни проценти. Средните Хб нива на двете групи болни имат незначителна статистически недостоверна разлика, макар да се забелязва малко по-висок Хб при болните с AVF. Не се открива статистически значима разлика и за средната седмична доза ЕСА ($p > 0,05$). Въпреки полиморбидността на този вид пациенти, повишения риск от инфекции с много труд, усилия и средства се постигат стабилни хемоглобинови нива, отговарящи на стандартите за лечение на диализно болни. Факт е уникалността на проследяване на анемичния синдром при болни с ПТК и високия процент стабилни Хб нива на болни на ХД с ПТК. Няма публикации на тази тема- сравняване на средната седмична доза ЕСА между пациентите на ХД с различен съдов достъп.

Нашият опит показва, че най-честите нарушения на дебита при ПТК възникват при:

- Неправилна манипулация с него - неефективно промиване в края на диализния сеанс и позволяване навлизане на кръв във катетъра.
- Инфектиране на ПТК, което налага комбиниране на Надропарин калций с антибиотик.
- Неправилно позициониране на катетъра.
- Постепенна облитерация в течение на времето.
- Запълване на катетъра с физиологичен разтвор, поради липса на финансови средства.

За разрешаване на проблема с тромбозите на катетрите първоначално двете рамена на

катетъра са запълвани с Хепарин, а от януари 2005г. като антикоагулант се използва Nadroparin Calcium по следната методика: В последните години вместо Fraxiparine Forte с добър успех прилагаме TauroLock U25000(Тауролидин с 4% цитрат и 25000IU урокиназа), а след последвалите ХД сеанси- TauroLockНер 500IU (Тауролидин с 4% цитрат и 500IU Heparin/ml). Като профилактика на тромбозата на ПТК пациентите приемат натокиназа – Nataspin H-2 пъти по 1 капсула първите 10 дни, а след това по 1 капсула дневно. Обичайно двете рамена на ПТК след ХД сеанс се промиват с 40мл физ. р-р и след това се запълват с по 10 000 Е Хепарин. Други системни антикоагуланти и/или антиагреганти, които се използват са Ацетилсалициловата киселина, аценокумарол (назначен от кардиолог по повод предсърдно мъждене, проведени сърдечни операции- клапно протезиране, стентирание), в единични случаи-дипиридамол.

по Задача 3. Да се изследва връзката между лечението на вторичния хиперпаратиреозидизъм и реналната анемия

Хроничното бъбречно заболяване води до тежки нарушения в минералния метаболизъм- нарушени нива на серумния калций и серумния фосфор. Дисбалансът на тези електролити причинява нарушен минерален метаболизъм, повишена продукция на ПТХ, хиперплазия на паращитовидните жлези, ВХПТ и развитие на костна болест. С цел изясняване взаимовръзката между РА и ВХПТ са проведени няколко проследявания на диализни и преддиализни болни. Анализирани са ефекта от лечението с Парикалцитол, с Цинакалцет и комбинации от медикаменти.

Първо проследяване. Проследени са 52 болни на лечение с Парикалцитол в различен стадий на ХБЗ за 21 месеца-2010-2012г. Пациентите са групирани в две групи- Първа група- преддиализни пациенти и Втора група- пациенти на ХД. При всички болни се прилага по 1 микрограм от медикамента. В първа група са включени общо 39 болни- 22 мъже и 17 жени на средна възраст 58,18г.±8,18. Във втора група са проследени 13 ХД болни -9 мъже и 4 жени -на средна възраст 49г.±3,9. Проследени са следните параметри в началото – при започване на приложение на медикамента и в края на проследяването: Интактен ПТХ, Серумен креатинин, Хемоглобин, Общ серумен калций, Серумен фосфор, Калциево-фосфорно произведение. Получените данни са показани в следващите таблици:

Таблица 10. Резултати на преддиализни пациенти

Параметри	Средна стойност в началото на	Средна стойност в	P VALUE
-----------	-------------------------------	-------------------	---------

	започване на медикамента	края на наблюдението.	
Интактен ПТХ (Pg/ml)	197,55±21,63	173,42±29,11	p=0,0355
Серумен креатинин (μmol/l)	221,88±16,43	200,21±15,09	p=0,1
Хемоглобин(g/l)	113,32±2,74	118,64±2,00	p=0,02
Общ серумен калций (mmol/l)	2,25±0,02	2,22±0,02	p=0,1
Серумен фосфор (mmol/l)	1,26±0,04	1,24±0,05	p=0,47
Калциево- фосфорно произведение (mmol/l)	2,82±0,10	2,78±0,12	p=0,27

След обработка на данните се установява статистически значима разлика за Хб ниво след прилагане на лечението $p=0,02$ и за интактен ПТХ $p=0,0355$. Това показва, че нашите резултати са идентични с резултатите на другите автори. След лечението се отчита намаляване на интактен ПТХ (иПТХ) и повишаване на Хб. С това се доказва успешният ефект при лечението на РА на болни с ВХПТ. Особено отчетливо е повлияването на нивото на иПТХ при болните, които са започнали лечение с Парикалцитол при иПТХ 80-140pg/ml (Референтна стойност 15-68,3 pg/ml). При диализните пациенти са проследени: Интактен ПТХ, Седмична доза ЕСА, Хб, Общ сер.калций, Сер. фосфор, Калциево-фосфорно произведение. Получените данни са показани в таблица 11.

Таблица 11. Резултати на диализни пациенти

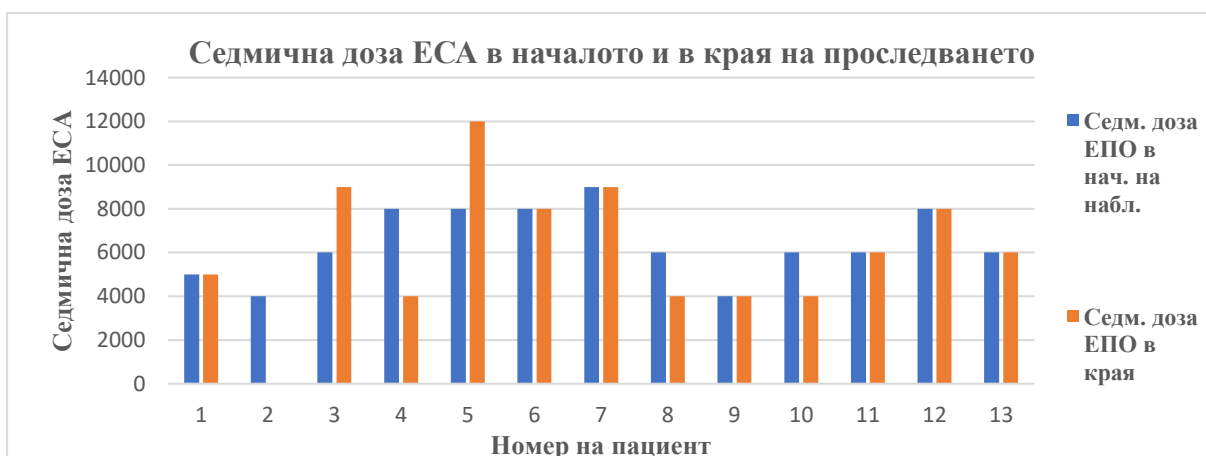
Параметри	Средна стойност в началото на започване на медикамента.	Средна стойност в края на наблюдението.	P VALUE
Интактен ПТХ (Pg/ml)	594,02±65,05	402,93±132,11	p=0,009
Хемоглобин (g/l)	112±1,06	110±3,9	p=0,0960
Седмична доза ЕСА (IU)	6461,53±447,73	6076,92±858,3	p=0,0161
Общ серумен Калций (mmol/l)	2,25±0,05	2,1±0,04	p=0,12
Серумен фосфор (mmol/l)	2,44±0,27	2,08±0,23	p=0,4
Калциево- фосф.произведение (mmol/l)	5,42±0,47	4,6369±0,5	p=0,4

От получените резултати е очевидна статистически достоверна разлика $p=0,0161$ за средната седмична доза на ЕСА и за и ТХ $p=0,009$ след приключване на наблюдението. Адекватното лечение с Парикалцидол води до намаляване на нивото на иПТХ. След лечение с медикамент се открива подобряване на РА и намаляване на дозата ЕСА(макар, че няма достоверна разлика в Хб ниво в началото и края на наблюдението- Хб се поддържа стабилен). Не се откриват достоверни, статистически значими разлики за Хб, общ серумен калций, серумен фосфор и калциево-фосфорно произведение.

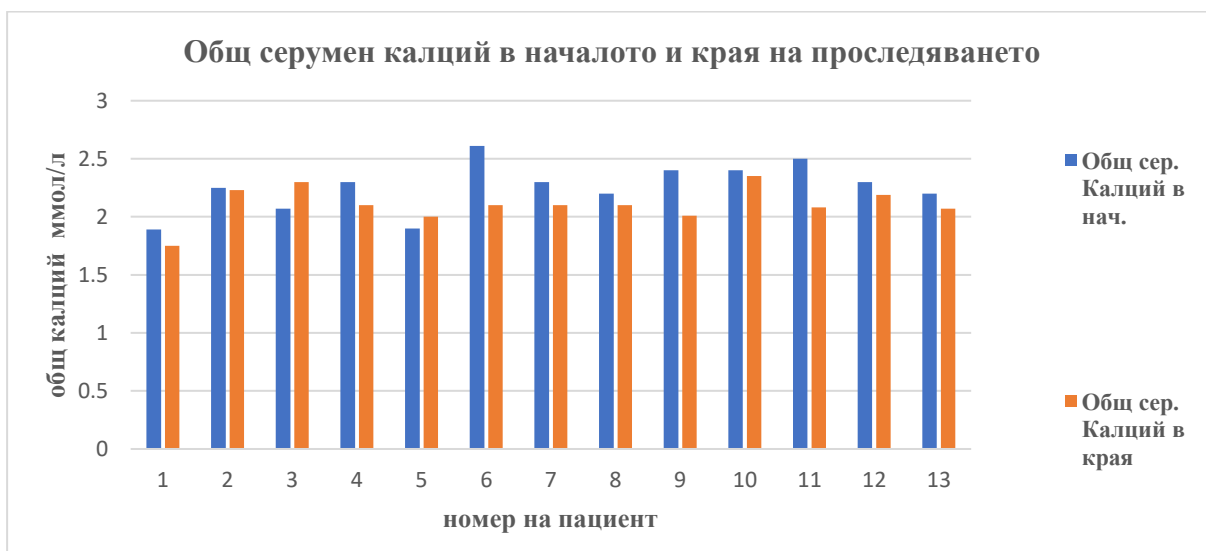
На следващите фигури са показани резултатите за всеки един диализен пациент.



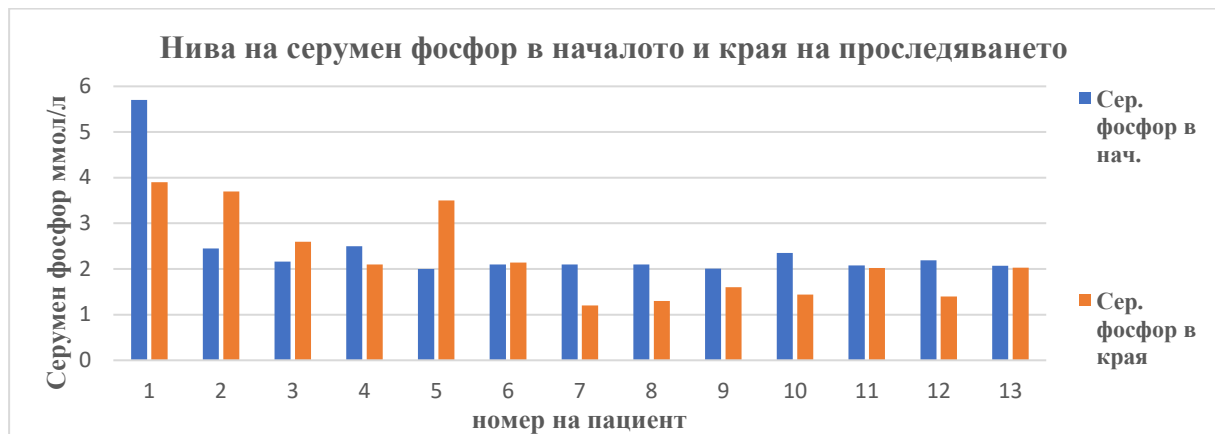
Фигура 5. Проследяване на хемоглобин индивидуално за всеки диализен пациент.



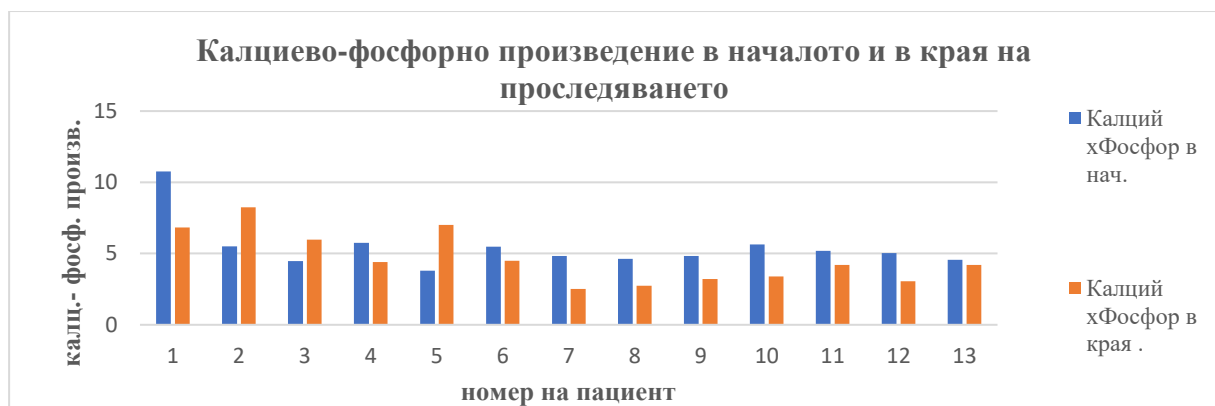
Фигура 6. Проследяване на седмичната доза ЕСА индивидуално за всеки диализен пациент.



Фигура 7. Проследяване на общ серумен калций индивидуално за всеки диализен пациент.



Фигура 8. Проследяване на серумен фосфор индивидуално за всеки диализен пациент.



Фигура 9. Калциево-фосфорно произведение индивидуално за всеки диализен пациент.

В хода на лечението на ВХПТ е следван принципа за оптимизиран подход към комплексно лечение на ХБЗ с Хигиеннодиетичен режим, ХД, ЕСА, калцимитетици, фосфороуловители, ВДРАС, Вит Д, витамини и минерали с цел подобряване качеството на живот на болните.

Второ проследяване: Изследвани са 58 болни на ХД за серумни нива на Са, фосфор и иПТХ. Всички пациенти имат изразена хиперфосфатемия. Избрани са 20 болни с ниво на и ПТХ над 300 pg/ml-12 мъже и 8 жени. Започнато е лечение със цинакалцет на всички, с ниво на серумен Са над 2,2 ммол/л. Пациентите са проследени за периода от 26.6.2010г. до 30.10.2010г. - 4 месеца. Изследванията на Са и Р се провеждат на 14 дни в лабораторията на УМБАЛ "Св. Анна" София.

Изследванията за иПТХ са извършени в лаборатория Бодимед.

Техника на вземане на кръв за ПТХ: Преди започване на ХД процедура се взема кръв във вакуумтейнер. Постава се в лед за около 30 минути. Центрофугира се на 3500 об./5 мин.

Отпипетира се отделеният серум в микро епруветка “Епендорф” и се съхранява във фризер до предаването на куриер от лабораторията и се пренасят до лаборатория в хладилна чанта.

Приложено е лечение с Цинакалцет при 20 болни на ХД. От групата отпадат 2 болни поради: Повръщане и главоболие след прием на първите 2 таблетки-1 пациент; Свръхчувствителност към медикаменти-1 пациент.

Всички болни започват с прием на 30 мг/дневно от медикамента.

При контролните изследвания на и ПТХ се установява понижение при 14 болни.

Според получените резултати бе извършена корекция на дозата:

При 5 болни дозата е намалена на 30 мг/през ден, поради намаление нивото на иПТХ; При болните с по-високо ниво на иПТХ от първоначалното, дозата е увеличена на 60мг/дн; При 1 болен аморфните възли намаляват по размери или изчезват.

Резултатите от употребата на Цинакалцет показват:

Тенденция към нормализиране нивото на серумния фосфор и нормализиране на иПТХ; Подобряване на субективните оплаквания на болните; Прилагането на медикамента при болни на ХД е ефективно и високорезултатно; Внимателният подбор на пациентите и съдействието от тяхна страна са ключови за успеха от лечението. Действието на медикамента при високи нива на серумния Са е особено изразено и в положителен аспект.

След краткото, 4 месечно наблюдение на диализни болни се проведе по-продължително наблюдение за година и половина.

Трето проследяване: Към 30. 10. 2010г. в ОХД на УМБАЛ „Св. Анна” АД София на ХД лечение са били 60 болни. От тях 24 са жени, и 36 – мъже. На 46 болни е изследван и ПТХ. Избрани са 20 болни-14 мъже и 6 жени с ПТХ над 700 pmol/ml и е започнато лечение с Цинакалцет 30 мг/ дневно. Към 30 април 2012г. от тази група 11 болни продължават да се лекуват с добър ефект. Продължителността на наблюдението е 1г. и 6м.=18мес. Първоначално се изследва калций и фосфор ежеседмично, след това ежесмесечно и при необходимост се прилага субституиране с Калций карбонизи таблетки. Причини за отпадналите пациенти са: На 2 пациента поради тежък гастроентероколитен синдром е прекратено лечението след едноседмично лечение; След 1годишно лечение отпадат 2 пациента поради недобра колаборация; След 10 месечно лечение 1 пациент се премества в друга Диализна структура; С летален край – 4 болни.

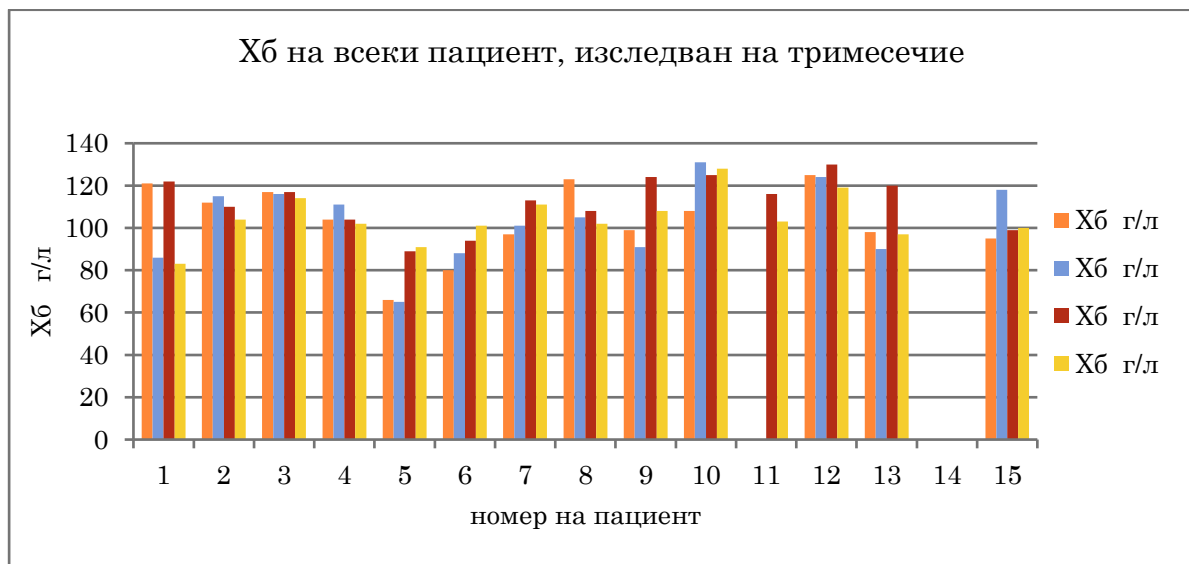
На болните с ВХПТ, подходящи по клиника и параклиника се провежда лечение с активен вит. Д3. Това са от 12 до 30 болни в различни периоди време в зависимост от сер. нива на калций и фосфор. От тях 1 пациентка е получавала активен вит. Д3 +Парикалцитол. На 5 болни се провежда лечение с Парикалцитол. На 10 болни поради хиперфосфатемията се провежда

лечение с фосфороуловители /Ренагел/. 7 болни са получавали фосфороуловители за периоди 6-9 мес.+Цинакалцет. На 59 болни се провежда лечение с ЕСА. Проследени са 15 болни за 2 години и половина. 11 болни са на лечение с Цинакалцет и 4 – на лечение с Парикалцитол. Показани са резултатите за два периода- 1 година преди започване на лечението и 1 година и половина на лечение с Цинакалцет или с Парикалцитол. Средната възраст на болните е $45,13\text{г}\pm 3,25$ Min.- 21г. Мах.-68г. Продължителността наХД лечение е $5,26\pm 0,91$ г. Min.- 1г. Мах.- 14г. От тях 4 са жени, 11 – мъже.

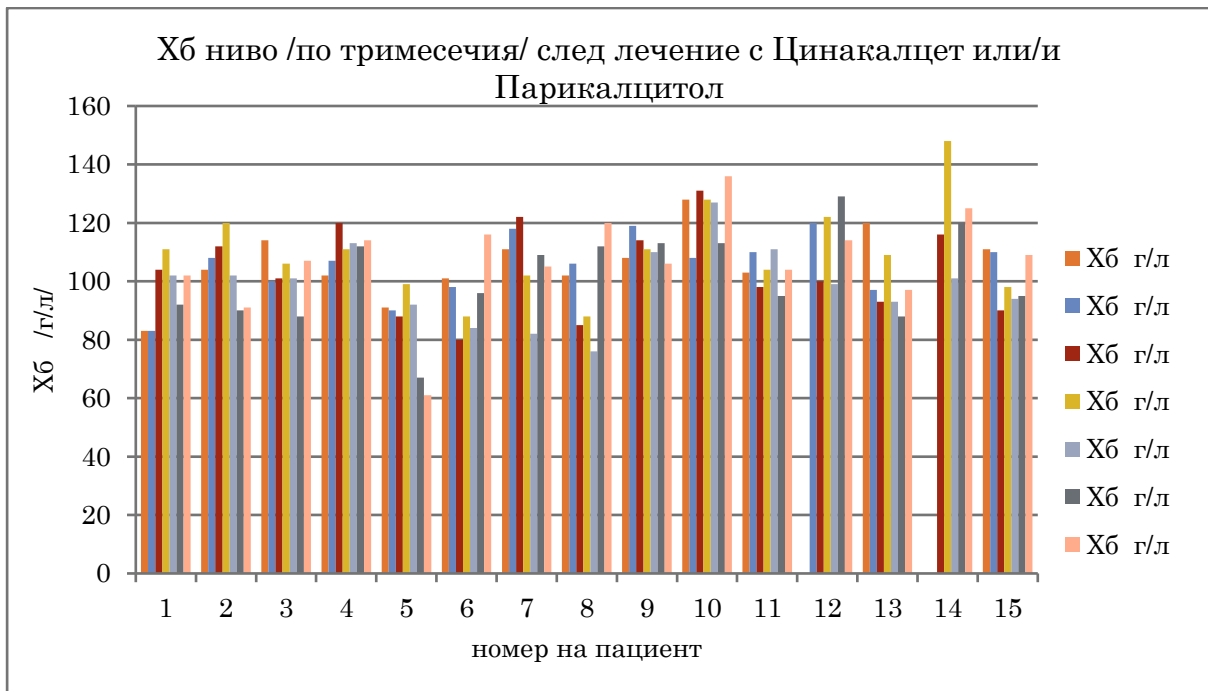
Групата, лекувана с Цинакалцет е от 11 болни- 2 жени и 9 мъже.

Групата, лекувана с Парикалцитол е с 4 болни - 2 жени и 2 мъже

Хб нива на болните преди и след започване на лечението с Цинакалцет и или Парикалцитол са показани на следващите фигури.



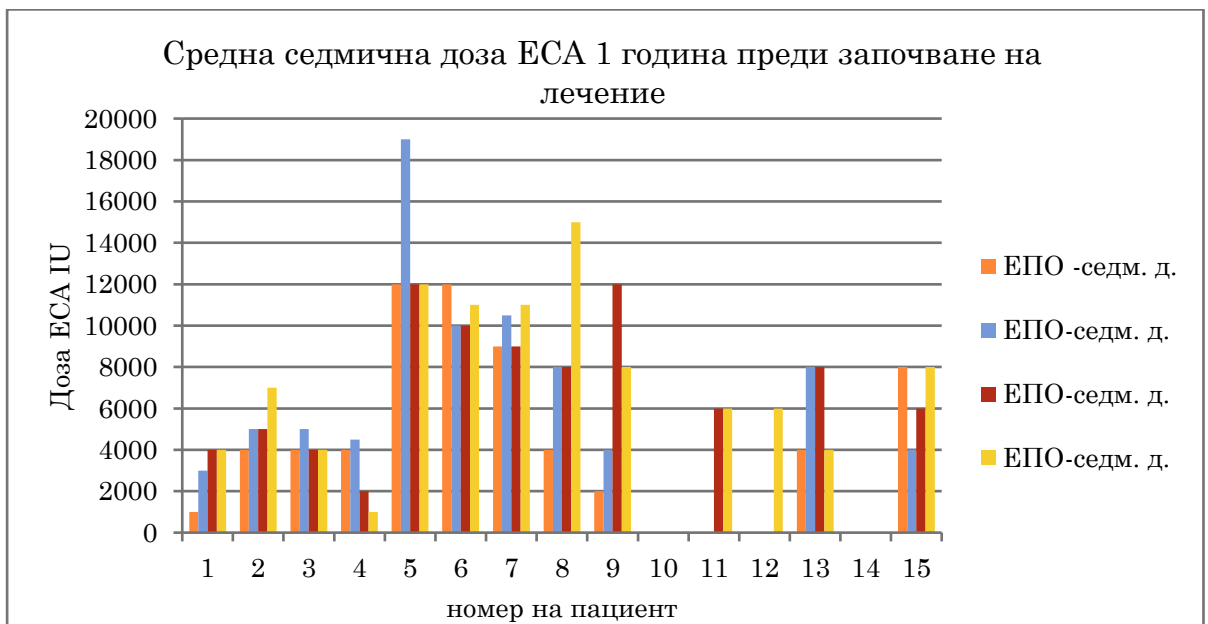
Фигура 10. Хб ниво- по тримесечия преди започване на лечението с Цинакалцет или/и Парикалцитол



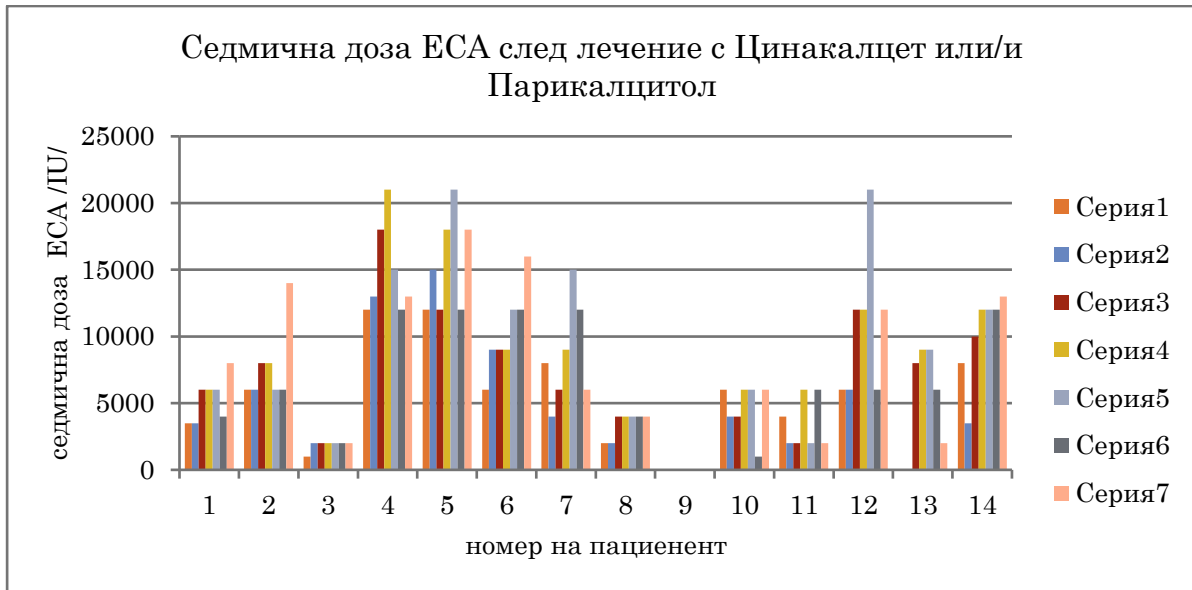
Фигура 11. Хб ниво/ по тримесечия/ персонално на всеки пациент след лечение с Цинакалцет или/и Парикалцитол.

Средното Хб ниво на цялата група за период 1г. преди започване на лечение с Цинакалцет/Парикалцитол е $X_b 105 \pm 96 \text{ g/l}$ min 63,7 max 124. За период 1г. и половина след лечение с Цинакалцет/Парикалцитол ср. Хб ниво е $106 \pm 48 \text{ g/l}$ min. 61,3; max. 148.

Седмичните дози на ЕСА преди и след започване на лечението с Цинакалцет или/и Парикалцитол са отразени на следващите фигури:

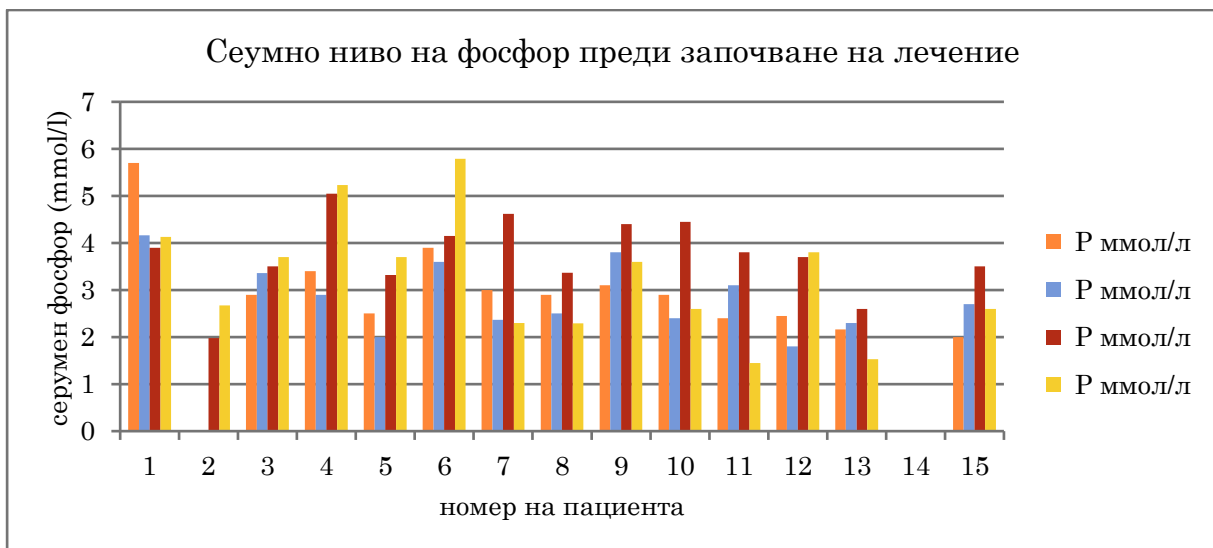


Фигура 12. Средна седмична доза ЕСА = 5857,143 IU преди започване на лечение с Цинакалцет или/и Парикалцитол

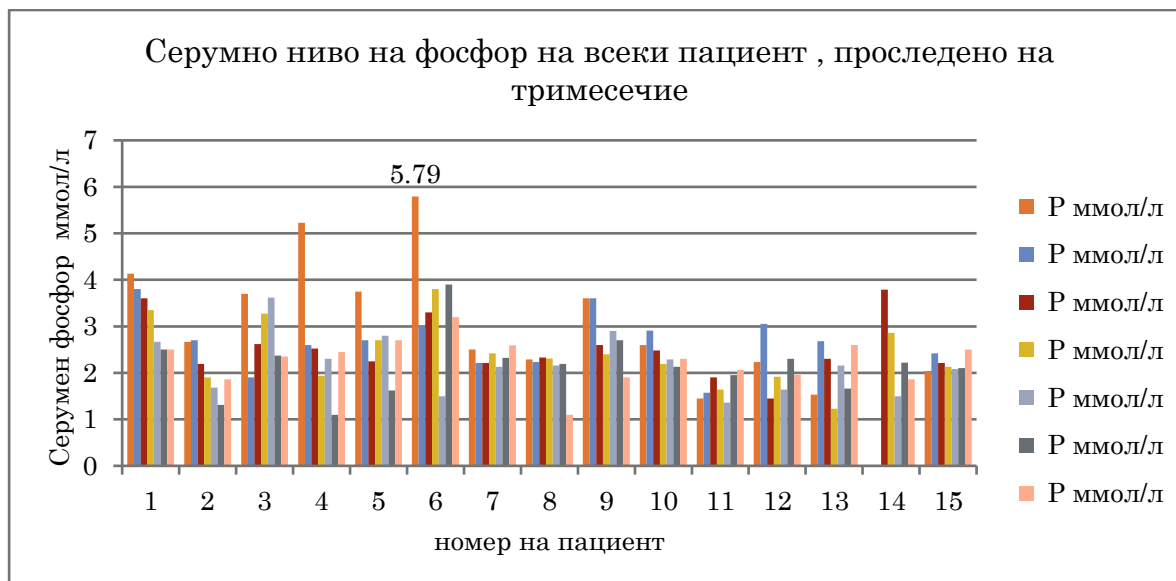


Фигура 13. Средна седмична доза ЕСА=6157,142 IU след лечение с Cinacalcet or/and Paricalcitol

Отчита се леко завишаване дозата на ЕСА след прилагане на медикаментите, но разликата е статистически недостоверна- $p=0,08$.



Фигура 14. Средно серумно ниво на фосфор=3,10 ммол/л преди започване на лечение с Cinacalcet or/and Paricalcitol



Фигура 15. Средно серумно ниво на фосфор=2,41 ммол/л след лечение с Cinacalcet or/and Paricalcitol

Отчита се намаляване на серумното ниво на фосфора след 18 месечно лечение с Cinacalcet or/and Paricalcitol

Осемнадесетмесечното наблюдение на пациентите потвърждава резултатите от лечението с Цинакалцет от предхождащото, проведено за 4 месеца наблюдение. Комбинирането на медикаментите води до по-добро управление на калциево-фосфорен метаболизъм и качество на живот - с повишаване на Хб ниво. Единствено чрез стриктен параклиничен контрол, добра колаборация между болни и персонал може да се оптимизира индивидуално за всеки комплексното лечение на болните с ХБЗ. Това става чрез приложение на един или повече медикаменти. Прилагането на оптимизиран подход към комплексно лечение на ХБЗ с ХД, ЕСА, Калцимитетици, VDRA, Вит Д3, фосфороуловители, ХДР, витамини и минерали се постига до целта по-добро качество на живот и до добри резултати в лечението на реналната анемия.

по Задача 4. Да се направи характеристика на конвертирането от краткодействащи към дългодействащи Еритропоетин Стимулиращи Агенти и обратно при пациенти на диализа и без диализно лечение.

Наблюдението оценява стабилността на Хб нива при приложение на дълго действащи ЕСА (ДДЕСА) и открива дали превключването на лечението от Краткодействащо ЕСА(КДЕСА) към ДДЕСА и обратно води до резки промени в Хб ниво и серумния креатинин и крие ли това

рискове за пациента и трудности за медицинските специалисти. Всички болни са на терапия и с железен медикамент - перорален или интравенозен и нямат железен дефицит.

Проследени са общо 91 болни - за периоди от 12 месеца (през 2010 и 2022-23г.). От тях: 71 пациента са с ХБЗ и анемия в преддиализен период (група 1А и 1Б) през 2010г.

13 ХД болни (група 2А и 2Б) през 2010г. и 7 ХД болни (група 3) през 2022-2023г.

Представени са и резултатите на 90годишна пациентка в продължение на 10г. с различна последователност на лечението- от 2005 до 2015г. с дългогодишна давност на ХБЗ и анемия преди започване на лечението с ЕСА. Изследвани са Хб нива и серумния креатинин на 3 месеца.

Представени са резултатите от наблюдението на 3 групи болни с РА и ХБЗ, лекувани с КДЕСА и с ДДЕСА. Първоначалната терапия е била от единия или другия вид в различна последователност на превключване на вида ЕСА.

1. Първа група- в преддиализен стадий с 2 подгрупи: 1А. Пациенти, лекувани с NeoRecormon превключени на лечение с CERA. 1Б. Пациенти, лекувани с CERA → NeoRecormon → MIRCERA.

2. Втора група - в диализен стадий с 2 подгрупи: 2А. Пациенти, лекувани с NeoRecormon → CERA → NeoRecormon. 2Б. Пациенти, лекувани с CERA превключени на лечение с NeoRecormon.

3. Трета група - в диализен стадий, лекувани с Vinocrit и след това с CERA

Лечебната схема на болните от 1А група е 6 месечно лечение с КДЕСА-Neo Recormon в доза съобразно Хб ниво-при Хб под 90г/л-дозата е 100 UI /kg, субкутанно, дву- или трикратно седмично, а при Хб 9-11г/дл-90 UI /kg и след това в поддържащи индивидуални дози с цел постоянни Хб нива 110-120 г/л. При превключване на лечението към ДДЕСА в тази група CERA се дозира 3 последователни месеца 2 пъти месечно по 0,6 µg/kg тегло и следващите 3 месеца-1,2 µg/kg субкутанно еднократно месечно.

При болните от 1Б група първоначално се започва CERA в корегирани дози 0,6 мкг/кг субкутанно двукратно месечно за 3 месеца. След това 6 мес. е прилагано лечение с КДЕСА и след това 3 месеца CERA в доза 1,2 µg/kg.

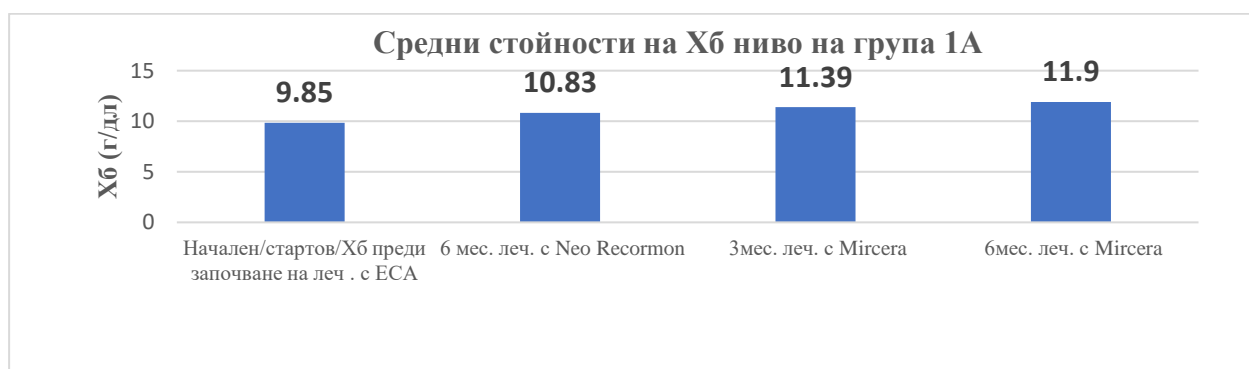
При втората група болни- в диализен стадий лечебната схема в 2А група е - 6 мес. лечение с КДЕСА и след това-3 мес. ДДЕСА, след това отново 3 мес. КДЕСА, с тази разлика, че доставките по Наредба 34 в ОХД за годината са нередовни и недостатъчни за достигане на таргентни Хб нива 110-120 г/л. Лечението с CERA е осъществено с любезното съдействие на фирма Рош под формата на дарение за отделението по Хемодиализа.

Терапевтичната схема на болните от 2Б група е лечение в корегирани дози CERA 0,6

мкргр/кг подкожно на 15 дни за 3 месеца, последвано от 9месечно лечение с КДЕСА.

Терапевтичната схема на болните от 3 група е 6 мес. Лечение с Vinoclit подкожно в дози съобразно Хб ниво, след това- 6 мес. CERA в доза 1,2микрогр/кг еднократно месечно.

1.Първа група - с 2 подгрупи: 1А. Пациенти, лекувани с NeoRecormon → CERA. Наблюдавани са 66 болни, на средна възраст 68,24 год. От тях - 35 мъже и 31 жени. Проследени са Хб нива на пациентите: преди включване на лечение със ЕСА; след 6 месечно лечение с КДЕСА= началото на включване на лечение с ДДЕСА, след 3 месечно лечение с ДДЕСА; след 6 месечно лечение с ДДЕСА. Резултатите са представени на следващите фигури.



Фигура. 16. Бавно и плавно повишаване на Хб ниво на пациентите от група 1А.

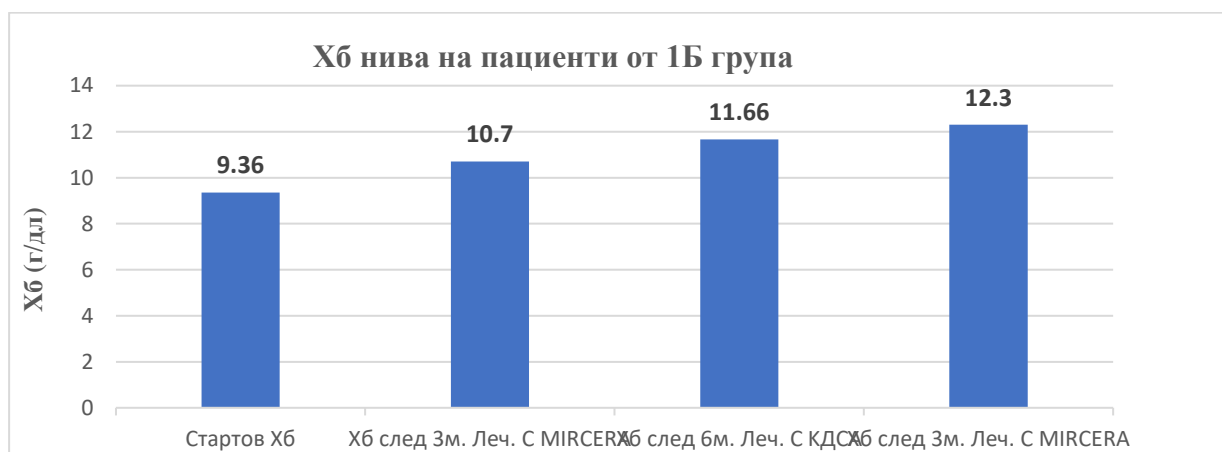


Фигура 17. Средни стойности на серумен креатинин на пациентите от група 1А

Резултатите от изследванията на Хб, на пациентите от група 1А са в много тесен диапазон и се запазват постоянни с плавно покачване. Единствено при 1пациент (жена) има покачване на Хб до 139 г/л на 6-я месец след прилагане на ДДЕСА в доза 100 μg/месечно. Следващата доза е поставена след 40 дневен интервал и следващото полугодие е предписано лечение с доза 25% по-ниска-т.е.75 μg/месечно.

Резултатите от изследванията на болните от група 1Б, които са лекувани в последователност ДДЕСА→КДЕСА→ ДДЕСА са показани на Фигура 20. Наблюдавани са 5 болни на ср. възраст 68.8год.± 4,2г. С продължителност на ХБЗ от 1 до 5 год. и давност на анемията 2,6г.±0,4.

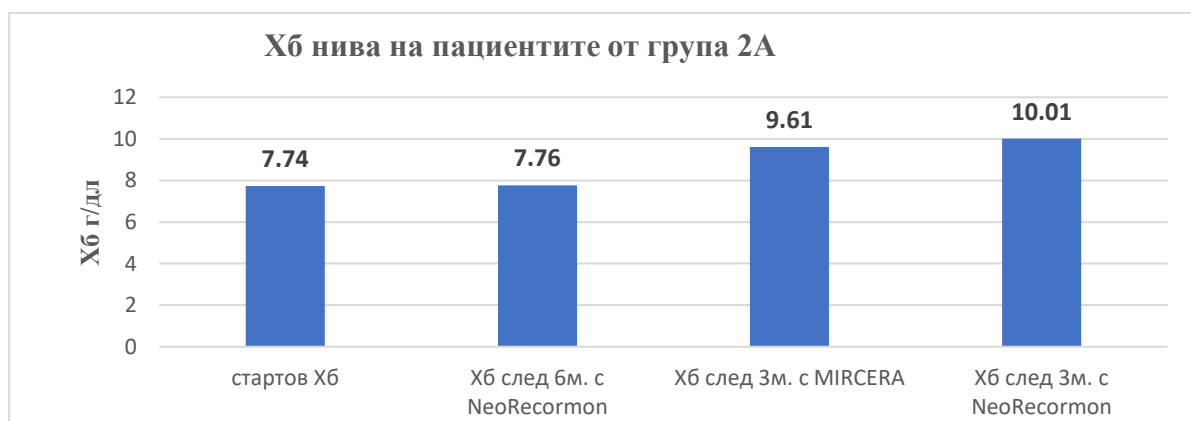
Стартовия Хб на 1Б групата е бил $93,6 \text{ г/л} \pm 0,448$. Последва 3 месечно лечение с ДДЕСА в доза $0,6 \text{ микрогр/кг}$ подкожно на 15 дни, след това 6-мес. лечение с КДЕСА и след това 3 мес. отново лечение с ДДЕСА на 30 дни подкожно по $1,2 \text{ }\mu\text{g/kg}$. В края на наблюдавания период средното Хб ниво на подгрупата е $123 \text{ г/л} \pm 0,114$. Не се отчита съществена разлика при проследяване на сер. креатинин в началото и в края на проследяването.



Фигура 18. Резултати от изследванията на болни от 1Б група-мъже и жени. Бавно и плавно повишаване на Хб ниво на болните в групата.

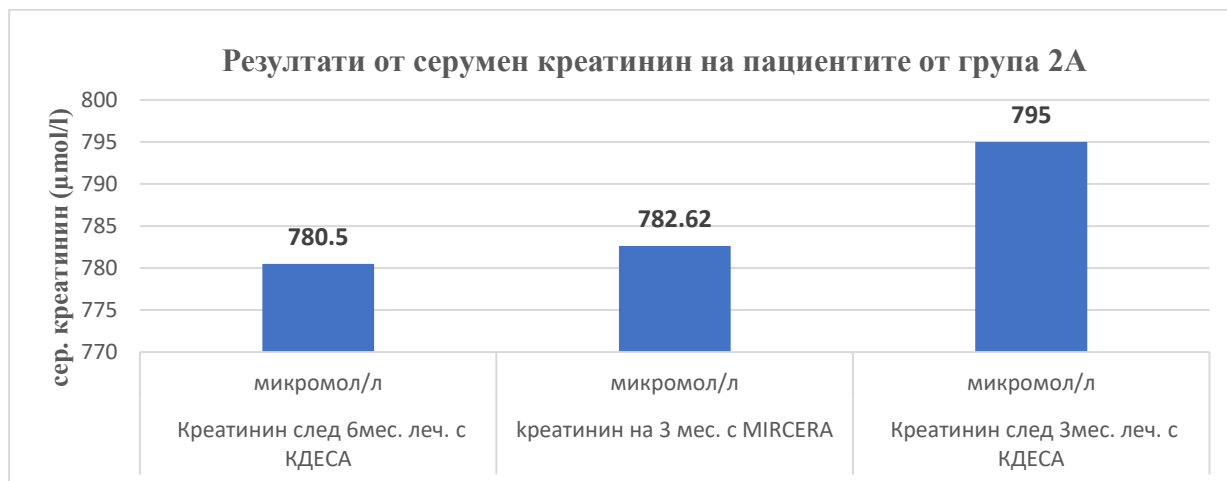
Проследен е и серумния креатинин в началото и в края на едногодишния период и се отчита съвсем леко завишаване с 10 микромол/л , а броят проследени болни е само 5.

Много по-различни са резултатите на втората група болни с РА на ХД. Проследени са 13 болни в 2 подгрупи. В 2А група са проследени 8 болни на ср. възраст $52,75 \text{ год.} \pm 20,26$, и ср. продължителност на ХД лечение е $3,56 \text{ год.} \pm 1,97$. Болните са лекувани с КДЕСА-6 мес., след това с ДДЕСА в доза $1,2 \text{ }\mu\text{g/kg}$. субкутанно еднократно месечно за 3 мес. и после отново с КДЕСА за 3 месеца, съобразно Хб ниво. Резултатите са представени на Фигура 19.

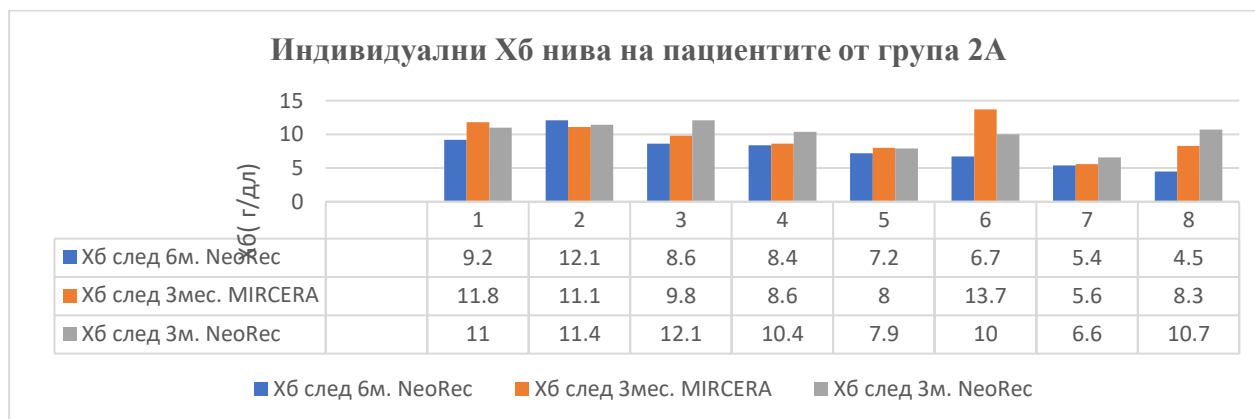


Фигура 19. Резултати на Хб нива на болните от 2А група. Отчита се повишаване на средното Хб ниво на пациентите от 2А група след 1 година лечение с различна последователност на лечението.

На следващата Фигура 22 са показани средните стойности на серумен креатинин за период от 1 година на пациентите от група 2А. Отчита се минимално покачване от 14,5 микромола/л.



Фигура 20. Средни стойности на серумен креатинин за период от 1 година на пациентите от група 2А.



Фигура 21 . Индивидуални Хб нива на болни от 2А група

Наблюдава се отчетлив ефект при лечението с ДДЕСА. Забелязано е ниско средно Хб ниво при лечение с КДЕСА през първите 6 месеца, но това може да се обясни с недостатъчните количества от получавания медикамент по Наредба 34 в Отделението по хемодиализа през 2010 г. Двама болни 5 и 7 са с дългогодишна давност на ХБЗ, лекувани с пулс терапии с цитостатици и кортикостероиди, след това са включени на ХД и след няколко години са били 2 години с трансплантиран бъбрек и отново на терапия с цитостатици и кортикостероиди,

преживели са реакциите на хронично отхвърляне на трансплантанта и отново включени на ХД. Двата са с тежък хиперпаратиреоидизъм и с хипертонична болест. При тези болни Хб нива и преди да бъдат включени на лечение с ДДЕСА са били 61-72 г/л. На Фигура 22 са показани резултатите на 2Б група



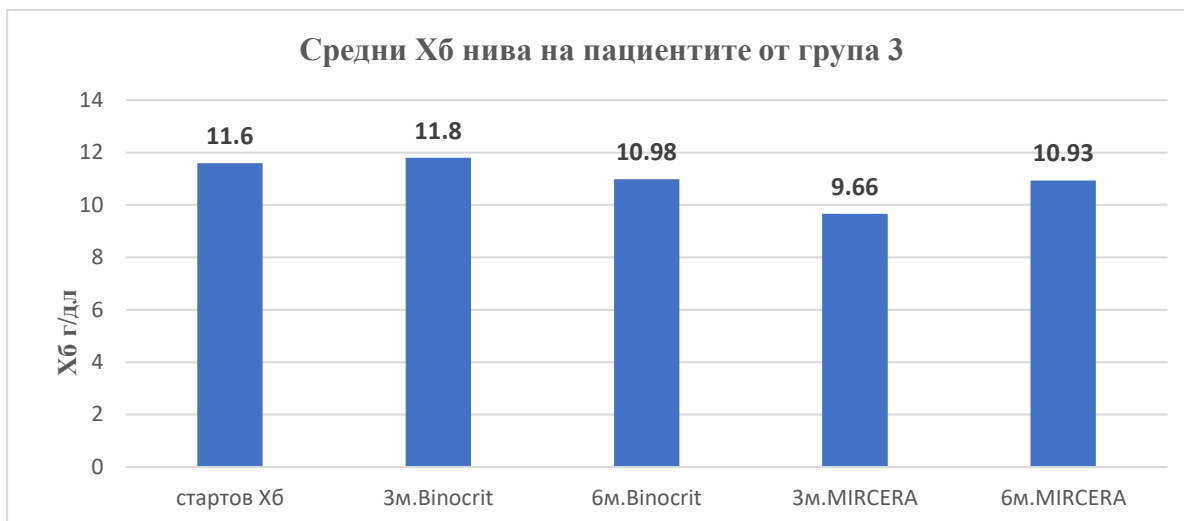
Фигура 22. Резултати на болни от 2Б група.

На Фигура 23 са показани Хб нива на всеки един болен за наблюдаваното време. Изключителна стабилност показва Хб на пациент 5. Това е мъж на 74 год, който се наблюдава от преддиализния стадий, когато е лекуван с ДДЕСА и Хб е 107 г/л. С влошаване на бъбречната функция и започване на ХД продължава лечението с ДДЕСА, Хб продължава да е 107. Покъсно болния преминава на лечение с КДЕСА. Хб остава същия.

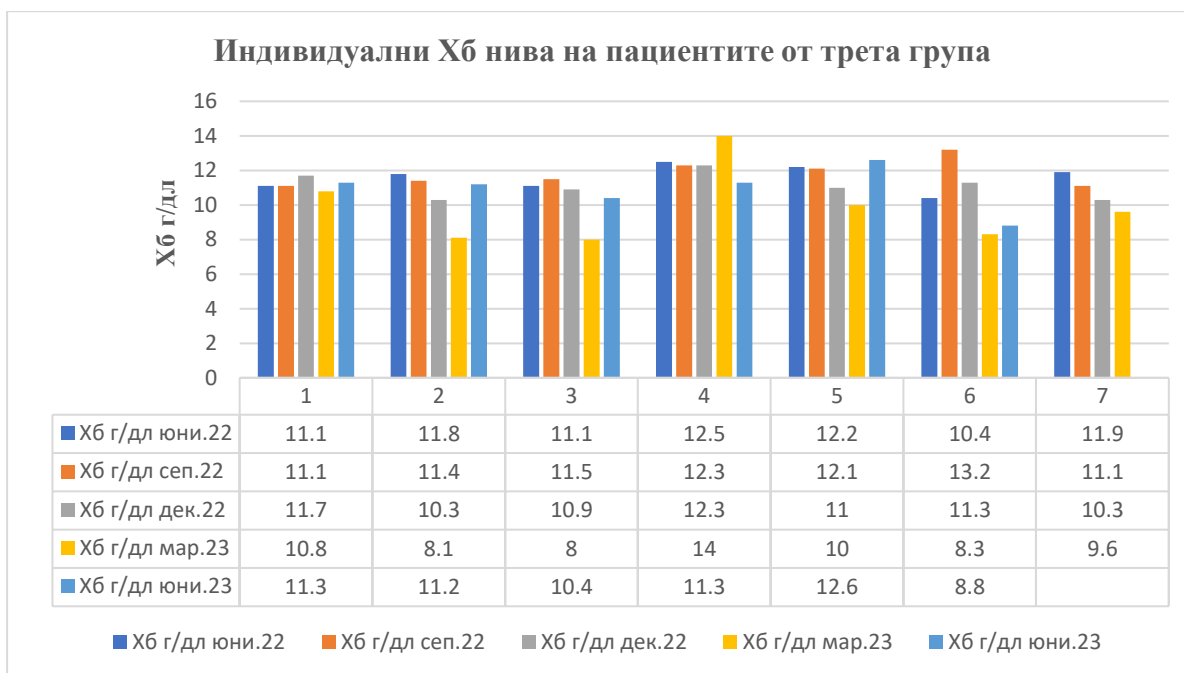


Фигура 23. Индивидуални резултати на Хб нива на болните от 2Б група.

В трета група са включени 7 болни на средна възраст 57,14г±16,87г .- от 23 до 76г. Проследени са 6 мъже и 1 жена. Данните от получените резултати са представени на Фигура 25.



Фигура 24. Средни Хб нива на пациентите от група 3.



Фигура 25. Индивидуални Хб нива на пациенти от група 3.

При сравняване на получените резултати за Хб след 6 месечно лечение с Binocrit и бмесечно лечение с CERA се установява статистически недостоверна разлика в Хб нива ($p = 0,05126$). Независимо какво е лечението – с КДЕСА или ДДЕСА- разликата в Хб нива е несъществена. Независимо каква е последователността на ЕСА - стойностите на Хб нива и серумен креатинин се поддържат стабилни.

Защо може да се предпочете приложението на CERA пред другите ECA?

За всички пациенти с Анемия и ХБЗ – на хемодиализа и в преддиализен период: CERA е с време на полуживот 139 часа и се прилага на 15 или 30 дни. С въвеждането на CERA започва нова ера в лечението на анемията; CERA предлага реални ползи при лечението и подsigурява стабилни стойности на хемоглобина при еднократно месечно приложение; Стойностите на Хб ефективно се поддържат стабилни, независимо от начина на приложение на медикамента (i.v. или s.c.); Профила на безопасност е сравним с този на ECA с кратък полуживот; Има добра поносимост; Лечението е удобно за болния; При корекция се доказва висок процент на успеваемост се постигат прицелни стойности на хемоглобина. Рядко се надхвърлят граничните стойности на ХБ от 13 г/дл; осигурява плавно и стабилно покачване на нивото на хемоглобина. Не са докладвани случаи на Чиста Аплазия на червени кръвни клетки.

Еднократното месечно приложение на ECA реализира икономия на време за персонала и се осигурява повече време за пациента. С по- малкия брой инжекции на година (12 на брой MIRCERA) сравнени с КДЕСА -полуживот ЕПО алфа или Епо бета- 2 пъти, или 3 пъти седмично = 96 или 156, приложения съответно за година или с Darberoetin alfa 1 път седмично= 52 приложения годишно, риска от убождане на персонала се минимизира и освен това минимално се травмира пациента. По- малкия брой убождания и болезненост при субкутанно приложение мотивират пациентите да се придържат към лечението си.

Има и други реални ползи – например съхранението на CERA при стайна температура 31 дни в сравнение с другите ECA- Darberoetin alfa-7 дни, Епо бета-spr.amp.- 3дни, а fl.-5дни. ЕПО алфа-1 ден.

По Задача 5 .1. Да се направи характеристика на тенденцията за отговор към ECA при диализно болни в зависимост от това дали са получавали ECA или не преди включване на диализно лечение. Индивидуален и холистичен подход в лечението на реналната анемия при пациенти с ХБЗ на диализно лечение и в периода преди диализа.

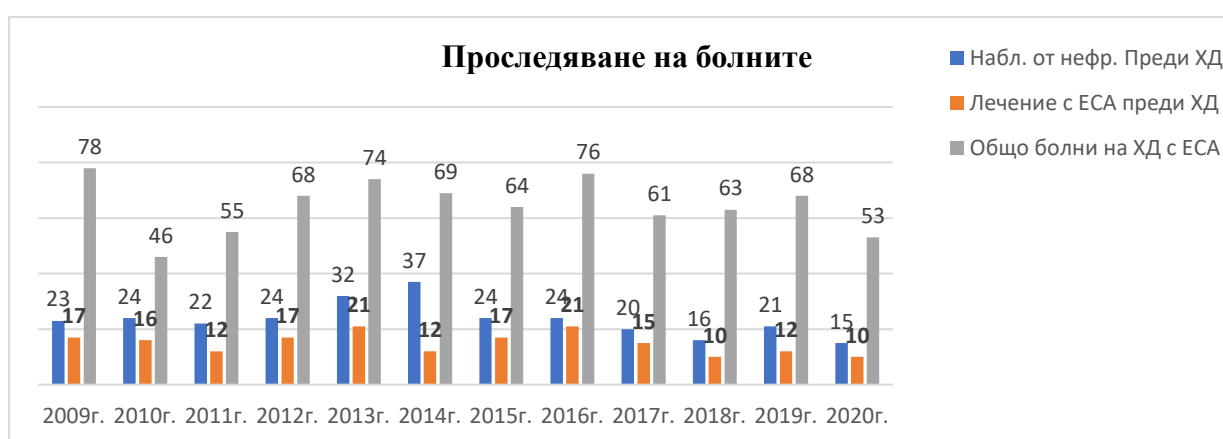
Неясен е отговора на въпроса: Дали лекуваните с ECA пациенти преди ESRD, след започване на Заместително бъбречно лечение имат други нива на хемоглобина и/или различна резистентност от пациентите, нелекувани с ECA преди започване на диализно лечение. Броя на диализните пациенти в България непрекъснато расте и понастоящем надхвърля 3700 души. Малък, обаче, остава броя на наблюдаваните от нефролог пациенти с ХБЗ, които започват периодична ХД планово, както и тези, които са получавали ECA в

преддиализния период. Необходимостта от детайлни проучвания, свързани с обследване на тази популация пациенти, стои в основата на настоящето проследяване.

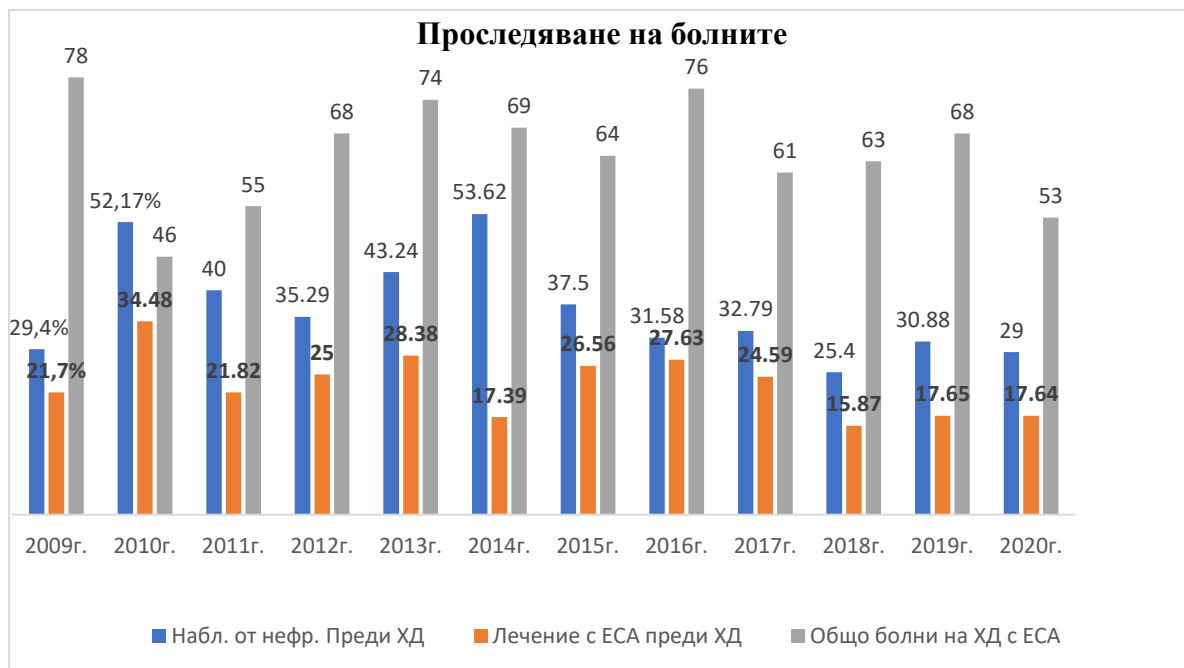
В разстояние на период от 12 години са проследени по пол: възраст, Хб нива, ЕРИ, дозировка на ЕСА при болните на периодична ХД в ОДЛ на УМБАЛ „Света Анна“ АД София –от 2009г. до 2020г. Пациентите са групирани в две групи- група А – болни, които са получавали ЕСА преди да бъдат включени на ХД и група Б – болни, които не са получавали ЕСА преди да бъдат включени на ХД. Проследени са 286 жени и 489 мъже. Общо 775 пациенти. Проведен е сравнителен анализ между група А и група Б по пол. Сравнени са женския пол от група А спрямо мъжкия пол от група А, както и жените от група Б спрямо мъжете от група Б. Сравнени са: възраст, ср. Хб ниво, ср. седмична доза ЕСА, ср. седмична доза ЕСА/кг тегло и ЕРИ.

Всички изследвани са анкетирани чрез стандартизиран въпросник, за осигуряване на следните данни: пол, възраст, тегло, наблюдение в преддиализен период, приложение на ЕСА в преддиализен период. Изследва се на Хб. Изчислява се ЕРИ по формула.

На фигура 26 са представени в брой и в проценти данните за пациентите, които са наблюдавани от нефролог преди започване на ХД; Лечение с ЕСА преди ХД. Ежегодно, в началото на м. януари се провежда анкета чрез стандартизиран въпросник, за осигуряване на следните данни: пол, възраст, наблюдение в преддиализен период, приложение на ЕСА в преддиализен период. Провеждат се изследвания на пациентите- пълна кръвна картина и биохимия, проследява се седмична доза на пациент, както и седмична доза на кг/тегло и се изчислява ЕРИ за всеки пациент.



Фигура 26. Проследяване на наблюдаваните от нефролог и лекуваните с ЕСА болни/брой/ и сравняване с общия брой болни на ХД през годините 2009-2020.в ОДЛ на УМБАЛ „Св. Анна“ АД София



Фигура 27. Проследяване на наблюдаваните от нефролог и лекуваните с ЕСА болни в % и сравняване с общия брой болни на ХД през годините 2009-2020.в ОДЛ на УМБАЛ „Св. Анна“ АД София - относителен дял- в %

Важно е да се отбележи, че много по- голям дял имат пациентите на периодична ХД, започнали такова по спешност и с неизвестно до тогава ХБЗ. Най-висок е броя на наблюдаваните болни през 2014г. - 53,62%. а най-нисък – през 2018г.-25,4%. Подобна е статистиката и за болните, които са получавали ЕСА в преддиализния период. Най-висок е броя на наблюдаваните болни, които са получавали ЕСА през 2010г.- 34,78%, а най-нисък – през 2018г.- 15,78%. Подобни са данните за САЩ за периода 2007-2016г. Ако в САЩ този процент се движи от 27,3% за 2007г. и непрекъснато расте до 36,8 % за 2016г., то в ОДЛ на УМБАЛ „Св. Анна“ София за периода 2009-2020г. е от 15,78% до 34,48%.

Резултатът от дългогодишното-12 годишно проследяване на пациентите в ОДЛ на УМБАЛ

Двете групи болни с/без ЕСА преди започване на ХД се проучват и сравняват по пол с показатели: Хб, Доза ЕСА, ERI. Група А са болните , получавали ЕСА преди ХД. Група Б-които не са получавали ЕСА преди ХД. Отчита се статистически достоверна разлика при сравняване на резултатите за Хб на жените без ЕСА(група Б) преди ХД спрямо мъжете(група Б), без ЕСА преди ХД ($p=0,047006$). Като женския пол се оказва със значително с по-ниско Хб ниво- $93,45\pm 0,25$ г/л. При мъжете - ср. стойност $-99,5\pm 0,13$ г/л. При сравняване на средните Хб нива при мъжете и жените, получавали ЕСА (група А) няма статистически достоверна разлика($p=0,833$). В световната литература няма данни за съпоставяне на резултатите на двете групи болни (с ЕСА-без ЕСА преди ХД -по отношение на Хб, ср. седмична доза ЕСА; ср. седмична доза ЕСА на кг тегло, нито по отношение на ERI).

При направените изчисления се получиха следните резултати по показател Ср.седмична доза ЕСА/кг: Жените не получавали ЕСА (група Б) имат значително по-висока ср. доза ЕСА - $134,58\pm 6,835$ Е/кг. При мъжете - ср. стойност е $109,18\pm 6,2061$ Е/кг. Има статистически значима разлика между половете ($p=0,011646$).

Отчита се статистически значима разлика по отношение на резистентността/ERI/ на жени, не получавали ЕСА/група Б/ преди ХД спрямо мъже(група Б), не получавали ЕСА преди ХД $p=0,0098$. Като женския пол се оказва със значително с по-висока резистентност- ср. стойност на ERI $15,83\pm 1,1862$. При мъжете - ср. стойност на ERI $12,00369\pm 0,55$ „Св. Анна“ София показва:

1. Много голям брой болни са включени на периодична ХД по спешност, без да са знаели за своето заболяване и не са проследявани от нефролог.

2. Голям е процентът на пациентите на периодична ХД без да са лекувани преди диализа с ЕСА.

3. Отчита се статистически достоверна разлика по отношение на средното хемоглобиново ниво на жени, не получавали ЕСА(група Б)преди ХД спрямо мъже(група Б), не получавали ЕСА преди ХД ($p=0,047006$). Като женския пол се оказва със значително с по-ниско Хб ниво- $93,45\pm 0,25$ г/л При мъжете - ср. стойност $-9,5\pm 0,13$ г/л.

4. Отчита се статистически значима разлика по отношение на средна доза ЕСА /кг тегло на жени, не получавали ЕСА(група Б) преди ХД спрямо мъже(група Б), не получавали ЕСА преди ХД ($p=0,011646$). Женския пол се оказва със значително по-висока ср. доза - $134,58\pm 6,835$ IU/кг тегло. При мъжете - ср. стойност е $109,18\pm 6,2061$ IU/кг.

5. Отчита се статистически значима разлика по отношение на резистентността (ERI) на жени, не получавали ЕСА(група Б) преди ХД, спрямо мъже(група Б), не получавали ЕСА преди

ХД $p=0,0098$. Като женския пол се оказва с изразена по-висока резистентност- ср. стойност на ERI $15,83\pm 1,1862$. При мъжете - ср. стойност на ERI е $12,00369\pm 0,55$

6. Не съществува разлика във възрастта на двете групи болни сравнени по пол и между половете, нито в ср. седмична доза ЕСА.

7. Не съществува статистически значима разлика между половете при сравняване на ср. седм. доза ЕСА/кг тегло в група А, получавалите ЕСА преди ХД ($p=0,399$).

8. Не съществува статистически значима разлика между половете при сравняване на ЕРИ в група А, получавалите ЕСА преди ХД ($p=0,473$).

Жените без ЕСА лечение в преддиализния период, след започване на ХД с ЕСА имат по-нисък Хб, по-високи дози ЕСА, и ср. седмични дози ЕСА на кг/тегло; по- силно изразена резистентност към лечението спрямо мъжете без ЕСА преди ХД . При прилагане на ЕСА винаги трябва да се отчита пола на пациентите и да се съобразяват специфичните особености за женския пол.

Анемията при ХБЗ е сложен процес поради относителния дефицит на ЕПО, резистентността към ЕПО и нарушенията на желязната хомеостаза и всички други фактори, участващи в патогенезата на РА. Оптималното управление на РА си остава предизвикателство. Следва това, което научихме през последните години: При пациенти с ХБЗ с асимптоматична анемия или с лека умора трябва да се възприемат стратегии, които не са базирани на ЕСА. Необходимо е да се мисли различно.

Обикновено анемията е на лице при болни с ХБЗ, при които GFR е под 20мл/мин. и се задълбочава успоредно с нарастване на азотемията. В други случаи, обаче, болни в ESRD, на ХД за 1-2 или 3 години поддържат хемоглобин над 128г/л, дори 140г/л и това е налагало извършване на кръвопускане. Съществуват съобщения за нефректомирани пациенти с нормално Хб ниво преди ерата на екзогенно внесения ЕПО. Обяснението в тези случаи се свързва с Polycytemia rubra vera и/или хиперсензитивност на еритроидните прогенитори към insulin-like growth factor(IGF-1), който се образува в черния дроб и участва в еритропоезата.

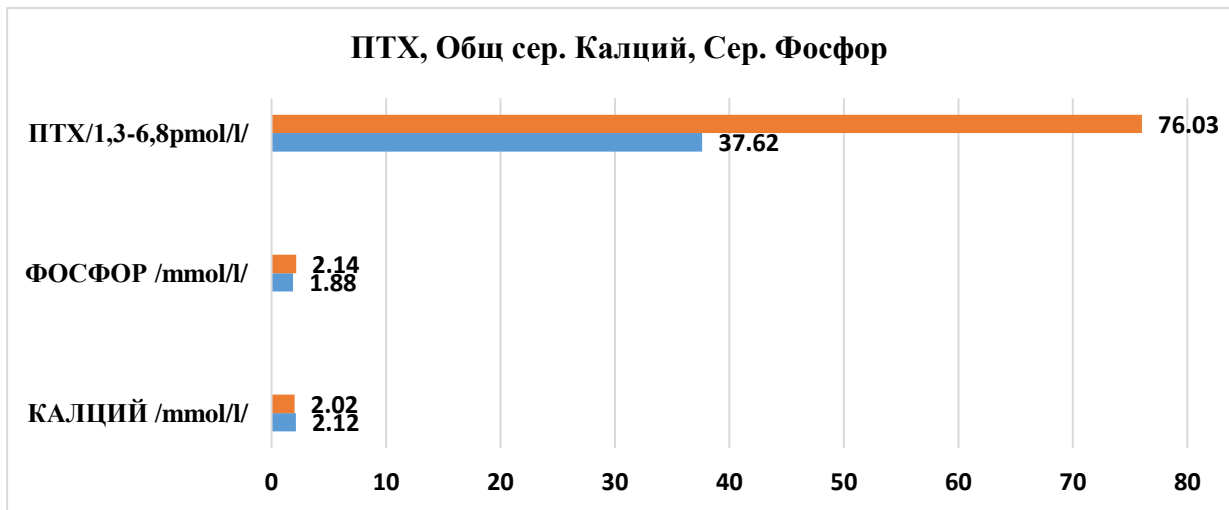
Решаването на проблемите на болни с анемия е строго индивидуално - съобразно индивидуалните особености и спазване на стандартите, както и в съответствие с европейските и световни ръководства: тежест на анемичния синдром, наличие на инфекция и/или Ж дефицит, придружаващ тежък хиперпаратиреоидизъм както и чувствителност и поносимост към определен вид ЕСА, наличие на Захарен Диабет, Сърдечна недостатъчност.

През последните години в ОДЛ на УМБАЛ „Света Анна” АД София са използвани всички тези видове ЕСА. Какъв е принципът за избор на съответния медикамент? Труден отговор на въпроса – естествено каквито доставки са получавани от Държавната поръчка по Наредба 34,

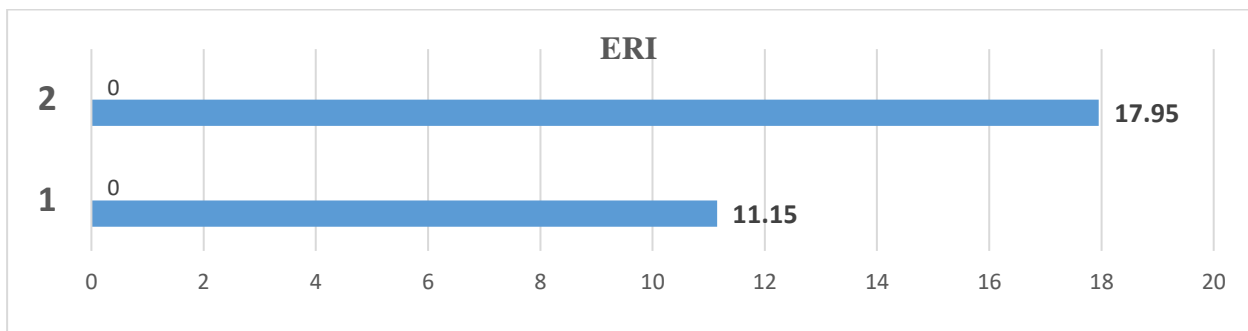
колкото и недостатъчни да са те. До 2006 год. - по 50 % ЕПО- Алфа и ЕПО-Бета. След това, през 2007г. – на 100% ЕПО Бета. През 2008г. - на 100% ЕПО - Алфа, малки количества Дарбепоедин и дарение от Roche ЕПО - Бета и CERA. През 2007г. двама болни получават Nematide /по клинично проучване/. След това - редуване години лечение с Ретакрит и/или Бинокрит според конкурсите по ЗОП. Т.е. екипът в отделението има добър клиничен опит с различните класове ЕСА. Какво беше учудването, когато се проследи ретроспективно нивото на Хб при пациентите за последните години и се оказа, че четирима болни поддържат Хб над 110г/л без ЕСА. Защо пациент с Подагрозна нефропатия, от 15.09.1998г. на ХД поддържа Хб 65;71;84г/л до м. септември 2007г. и е на лечение с ЕСА, а след това трайно без ЕСА, е с Хб над 120г/л и се е налагало неколkokратно кръвопускане? След това от 2011г. получава ЕСА, Хб е бил над 120г/л и се е налагало неколkokратно кръвопускане.. Отговор на този въпрос трудно може да се намери. Дискутира се отключване на Polycitemia vera, екстраренален синтез на ЕПО и др.

Защо при други болни с приложението на много големи дози ЕСА не се получава ефект? Защо в много случаи при непрекъснато повишаване на дозата ЕСА няма ефект, Хб пада и болния загива? Отговор на тези въпроси трудно може да се намери -възможните причини са: неконтролируема артериална хипертония, недобре лекувани инфекции и възпалителни състояния, приложение на големи дози кортикостероиди и цитостатици по време на трансплантационен период и хронична реакция на отхвърляне на трансплантанта.

През последните 15 години в ОДЛ има 17 пациента, които бавно за 1 до 3 години са възстановили бъбречна функция и са преустановили ХД лечение. Те се наблюдават в нефрологичен кабинет на ДКЦ. От 2022г. към пациентите със запазена диуреза се прилага т.нар. „Комбинирана диетична, диализна програма “- в междудиализния период пациентите спазват нискобелтъчна диета, а в дните с ХД- високобелтъчна диета. Към тях се прилага индивидуален и холистичен подход в лечението на коморбидитета и бъбречнозаместващо лечение с ХД и или хемодиафилтрация. Така се запазва Остатъчната бъбречна функция на болния. За да се постигне по-дълго запазване на тази остатъчна функция се прилага инкрементална програма на бъбречно заместващо лечение с ХД и/или ХДФ при 82,14% от болните в ОДЛ. Резултатите от инкременталната програма показват: 8 пъти по-голяма диуреза, по-висок Хб, в референтни граници общ серумен калций, фосфор и калий, феритин; по-нисък сер. креатинин, ПТХ, ERI. На Фигури 30 и 31 са сравнени резултатите на двете групи- с инкрементална и конвенционална програма на бъбречно заместваща терапия .



Фигура 28. Сравняване на резултатите при прилагане на „Комбинирана диетична, диализна програма“ съчетана с инкрементална диализа (в оранжев цвят- резултати на болни с конвенционална програма; в син цвят – на „Комбинирана диетична, диализна програма“ съчетана с инкрементална диализа).



Фигура 29. ERI (1- резултати на болни с конвенционална програма; 2- при прилагане на „Комбинирана диетична, диализна програма“ съчетана с инкрементална диализа).

Тези резултати от инкременталната диализа потвърждават резултатите на др. автори и може да бъде въведена в рутинната практика. Няма публикации за „Комбинирана диетична, диализна програма“ съчетана с инкрементална диализа.

ИЗВОДИ по задача 1.

1. Изчисляването на ERI и установяване на високи стойности е сигурно доказателство за наличие на резистентност и спестява скъпи изследвания.
2. ERI корелира с броя на хоспитализациите и предиктор на смърт в краткосрочен аспект.
3. При жени със затлъстяване II ст. се открива се зависимост между ИТМ и средното Хб ниво.

ИЗВОДИ по задача 2.

1. Потвърждава се връзката между ВХПТ и РА.

ИЗВОДИ по задача 3.

1. Комбинирането на медикаментите води до по-добро управление на калциево-фосфорен метаболизъм и качество на живот- с повишаване на Хб ниво.

ИЗВОДИ по задача 4.

1. Конвертиране лечението от един към друг вид ЕСА е безопасно, независимо каква е последователността.

ИЗВОДИ по задача 5.

1. Отчита се статистически достоверна разлика по отношение на средното Хб ниво; на средна доза ЕСА/кг телно и на резистентността, при жени неполучавали ЕСА преди ХД спрямо мъже, неполучавали ЕСА преди ХД.

ПРИНОСИ

Приносите са научно-теоритични и практически: Изясняват се съвременните аспекти при лечение на реналната анемия,

ОРИГИНАЛНИ:

- За първи път в България е извършено толкова дългогодишно (**20 г.**) проследяване на такъв голям брой болни- **2963**.
- За първи път в България, за период от 1 година при болни на ХД и без ХД се проследва състоянието, безопасността и ползите за болния и персонала от конвертирането от кратко- към дългодействащи ЕСА и обратно при пациенти на ХД и без диализно лечение.
- За първи път в България доказване на значението на ERI като предиктор на скоро настъпваща смърт при болни на ХД.
- За първи път се определя значението на затлъстяването при жени за анемичния синдром при ХБЗ.

- За първи път се доказват различия по пол в 12-годишно проследяване на диализно болни. Тези жени, които не са получавали ЕСА преди ХД имат по-нисък Хб, по-високи средни седмични дози ЕСА и по-висока резистентност спрямо мъжете.

- За първи път в България се провежда машабно проучване, сравняващо резултатите от лечението на анемичния синдром, в зависимост от вида на съдовия достъп.

- Извършен е комплексен анализ по сравняване на Хб нива и ИТМ; резистентност към ЕСА; сравняване на Хб нива и съдов достъп.

ПОТВЪРДИТЕЛНИ:

- Потвърждава се, че профилактиката и лечението на КАИ при диализно болни с ПТК е много важен фактор за поддържане на стабилно Хб ниво и грижите за този вид пациенти са много специални.

- Потвърждава се, че прилагането на т. нар. „Комбинирана диетична, диализна програма“, с приложение на индивидуален и холистичен подход в лечението на коморбидитета и бъбречнозаместващо лечение с ХД и или ХДФ дава добри резултати и може да се прилага рутинно.

- Потвърждава се, че Инкременталната диализна програма съхранява надеждно RKF и може да се прилага рутинно.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Ашикова КА, Борисов Б, Асенова И. Сравняване на резултатите при превключване лечението на реналната анемия от кратодействащи към дългодействащи еритропоетинстимулиращи агенти и обратно. Нефрол. диал. и трансплант. 2024, 1, 32-43

2. Ашикова КА, Борисов Б. Диагностика и лечение на усложнения по време на перидиализния период при хронично бъбречно заболяване. Нефрол. диал. и трансплант. 2023, 4, 18-28

3. Ashikova KA, Linkova S. Chronic kidney disease - peridialysis period: predialysis, dialysis preparation, and initial dialysis prescription. J Biomed Clin Res, 16, 2, 2023, 105- 117

4. Ashikova KA. Is there a Difference in the Resistance to Erythropoietin Stimulating Agents in Dialysis Patients Depending on Whether or not They received such Treatment Before Starting Hemodialysis? Journal Of Medical Science and Clinical Research, 8, 8 197-206 ISSN (e)-2347-176x ISSN 2455-0450 DOI: <https://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v8i8.36>

5. Ашикова КА. Резултати от две годишно лечение със Земплар при болни с ХБН, вторичен хиперпаратиреоидизъм и анемия. „GP NEWS“, 2013, 4, 9-12

Участия в научни форуми:

1. Ашикова КА, Игнатова З. Запазваме ли остатъчната бъбречна функция? Национална конференция по нефрология 11-13.10.2024г. хотел Фламинго КК Албена. Устна презентация, представена от Ашикова КА.

2. Ашикова КА, Игнатова З. Как запазваме остатъчната бъбречна функция на пациентите си. Национална конференция по нефрология 11-13.10.2024г. хотел Фламинго КК Албена. Устна презентация, представена от Ашикова КА.

3. Ашикова КА. Обезитет, хронично бъбречно заболяване, ренална анемия /Скрити последици от епидемията заглъстяване и бъбречно заболяване/. 9-12.05.2024г. Гранд хотел Пловдив гр. Пловдив. Академия "Нефрология" с участие и на мед. сестри. Устна презентация, представена от Ашикова КА.

4. Ашикова КА. Обезитет, хронично бъбречно заболяване, ренална анемия – диагностика и лечение /Гледна точка на нефролог/. 9-12.05.2024г. Гранд хотел Пловдив гр.Пловдив. Академия "Нефрология" с участие и на мед. сестри. Устна презентация, представена от Ашикова КА.

5. Ашикова КА. Особености при наши болни с обезитет, хронично бъбречно заболяване и ренална анемия. 9-12.05.2024г. Гранд хотел Пловдив гр.Пловдив. Академия "Нефрология" с участие и на мед. сестри. Устна презентация, представена от Ашикова КА.

6. Ашикова КА., Борисов Б., Асенова И. Стабилни ли са стабилните хемоглобинови нива при промяна на лечението с различни еритропоетинстимулиращи агенти? Национална конференция по нефрология 9-12.11.2023г. хотел Империял Пловдив. Устна презентация, представена от Ашикова КА.

7. Ashikova K.A, and Borisov B. Case of a patient with several rare diseases and chronic kidney disease. XX INTERNATIONAL MEDICAL SCIENTIFIC CONFERENCE FOR STUDENTS AND YOUNG DOCTORS 16 – 20 OCTOBER 2023 PLEVEN POSTER