



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**

ДИСЕРТАЦИЯ

за придобиване на образователна и научна степен „**ДОКТОР**“

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

Плевен, 2023 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

1	УВОД.....	5
2	ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	6
2.1	Дефиниции.....	6
2.2	Епидемиология на хроничното бъбречно заболяване и реналната анемия.....	6
2.3	Патогенеза, физиология и патофизиология на реналната анемия.....	7
2.4	Еритропоезата стимулиращи агенти.....	9
2.5	Лечение на реналната анемия с еритропоезата стимулиращи агенти....	12
2.6	Сегашни данни за употребата на еритропоезата стимулиращите агенти	16
2.7	Неутвърдено лечение на реналната анемия.....	20
2.8	Чиста еритроцитна костно-мозъчна аплазия.....	20
2.9	Намалена чувствителност към епоетин.....	22
2.10	Нови изследователски цели.....	24
2.11	Таргетни хематологични показатели – резултати и поуки от клиничните проучвания.....	27
2.12	Хемоглибинова вариабилност и анализ на сигурността при лечението на реналната анемия.....	32
2.13	Таргетни стойности на хемоглобина – препоръките на регулаторните институции.....	33
2.14	Влияние на лечението на реналната анемия върху разходите.....	35
2.15	Перспективи на лечението на реналната анемия с еритропоезата стимулиращи агенти.....	36
2.16	Качество на живота при хроничното бъбречно заболяване – инструменти за измерване	38
2.17	Оценка на качеството на живот при хронично бъбречно заболяване и връзки с различни фактори.....	43
2.18	Качеството на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване на лечение с диализа.....	45
2.19	Реналната анемия и качеството на живот.....	52
3	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	55
4	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	56
5	СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ	62
5.1	Лечение на реналната анемия с еритропоезата стимулиращи агенти при пациенти с хронично бъбречно заболяване в преддиализата	62
5.1.1	Социо-демографска характеристика на лекуваните пациенти с хронично бъбречно заболяване в преддиализата	62
5.1.2	Сравнение на броя на лекуваните и броя на издадените протоколи – общо и за различните еритропоезата стимулиращи агенти.....	65
5.1.3	Оценка на тежестта на анемията преди започване и в хода на лечението с различни еритропоезата стимулиращи агенти.....	69
5.1.4	Оценка на серумното желязо и ТСАТ при лечението на ренална анемия	71
5.1.5	Оценка на лечението на ренална анемия с различни еритропоезата стимулиращи агенти.....	74
5.1.6	Оценка на бъбречната функция при лечението на ренална анемия.....	75
5.1.7	Лечение на ренална анемия при пациенти с различни основни бъбречни заболявания.....	79
5.1.8	Обобщение и обсъждане.....	83
5.1.9	Изводи.....	87
5.2	Лечение на реналната анемия с еритропоезата стимулиращи агенти при пациенти с хронично бъбречно заболяване на лечение с хемодиализа.....	89
5.2.1	Социо-демографска характеристика на изследвания контингент.....	89

5.2.2	Анализ на лечението на ренална анемия с еритропоезата стимулиращи агенти към началото на хемодиализното лечение.....	92
5.2.3	Тежест на анемията при започване на хемодиализното лечение	93
5.2.4	Тежест на хроничното бъбречно заболяване към началото на хемодиализното лечение и лечението на реналната анемия.....	96
5.2.5	Сравнение на пациентите провеждали и непровеждали лечение с еритропоезата стимулиращи агенти преди началото на хемодиализното лечение.....	98
5.2.6	Анализ на лечението на реналната анемия при пациентите на хемодиализно лечение във времето.....	99
5.2.7	Анализ на лечението на реналната анемия и хемодиализното лечение при пациенти с различни основни заболявания	103
5.2.8	Обобщение и обсъждане.....	108
5.2.9	Изводи.....	112
5.3.	Лечение на реналната анемия при пациенти с хронично бъбречно заболяване на лечение с перитонеална диализа.....	115
5.3.1	Социо-демографска характеристика на изследвания контингент.....	115
5.3.2	Анализ на лечението на ренална анемия с различни еритропоезата стимулиращи агенти към началото на лечението с перитонеална диализа.....	116
5.3.3	Тежест на анемията при започване на лечението с перитонеална диализа	117
5.3.4	Анализ на лечението на ренална анемия във времето.....	118
5.3.5	Анализ на състоянието на бъбречната функция по време на лечението на реналната анемия.....	120
5.3.6	Обобщение и обсъждане.....	121
5.3.7	Изводи.....	122
5.4	Сравнение на лечението на реналната анемия с еритропоезата стимулиращи агенти при лечение хроничното бъбречно заболяване с хемодиализа и с перитонеална диализа.....	123
5.4.1	Сравнителен анализ на изследваните контингенти, параметрите на анемията, бъбречната функция и дозите на ЕСА.....	123
5.4.2	Обобщение и обсъждане.....	126
5.4.3	Изводи.....	127
5.5	КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ.....	128
5.5.1	Качеството на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване в преддиализния стадий.....	128
5.5.1.1	Характеристика на изследвания контингент относно демографските показатели, анемията и бъбречната дисфункция.....	128
5.5.1.2	Оценка на качество на живот при пациенти с хронично бъбречно заболяване в преддиализата.....	130
5.5.1.3	Качество на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване в преддиализен стадий – сравнение между двата пола	132
5.5.2	Качество на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване на лечение с диализа.....	138
5.5.2.1	Социо-демографска характеристика на изследвания контингент.....	138
5.5.2.2	Оценка на качеството на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване на лечение с диализа	138
5.5.2.3	Качество на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване на лечение с диализа – сравнение по пол.....	140
5.5.3	Обобщение на изследването на качеството на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване.....	142
5.5.3.1	Обобщение на изследването на качеството на живот при пациентите с	142

	хронично бъбречно заболяване в предиализата – преди и след лечение на реналната анемия с епоетин.....	145
5.5.3.2	Обобщение на изследването на качество на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване на лечение с диализа.....	146
5.5.4	Изводи.....	148
6	ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	149
7	ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	151
8	ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА.....	152
9	КНИГОПИС.....	

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

Увод

Анемията е свързана за пръв път с хроничната бъбречна недостатъчност от R. Bright преди повече от 180 години (1). 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 (44).

Данни от клинични проучвания сочат, че реналната анемия може да бъде налице при приблизително 2/3 от пациенти с бъбречна дисфункция (226). С прогресията на хроничната бъбречна недостатъчност анемията увеличава честотата си и засяга почти всички лица с хронично бъбречно заболяване стадий 5 (15, 156).

Главната причина за анемията при хронична бъбречна недостатъчност е намаленият синтез на ендогенен еритропоетин, но връзката между тежестта на хроничната бъбречна недостатъчност и тежестта на анемията не е дефинирана добре (131).

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 (15). 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 (226).

Въпреки че е лечима, реналната анемия продължава да бъде важно усложнение на пациентите с хронична бъбречна недостатъчност (97).

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 преддиализата са определени като „недостатъчни“ (131).

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Дефиниции

Според National Kidney Foudation (NKF) ХБЗ се приема при гломерулна филтрация (ГФ) под $60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ за повече от три месеца.

Не съществува единно, общоприето определение за анемията. Дефинициите са сходни, но са налице различия, свързани с пола, възрастта, етиологията, географски и демографски фактори.

Анемията е състояние, при което е налице дефицит на еритроцити и/или хемоглобин (Hb), водещ до затруднено пренасяне на кислород до тъканите и органите (2). Световната здравна организация (WHO) дефинира анемията като ниво на Hb < 13.0 g/dL при мъжете и < 12.0 g/dL при жените (368).

Според епидемиологични данни за общата японска популация хемоглобинът се понижава с увеличаване на възрастта и границата при която се приема анемия е определена на $13,5 \text{ g/dL}$ за мъжете и $11,5 \text{ g/dL}$ за жените (335)

При пациентите с ХБЗ анемията се дефинира като състояние, при което хемоглобинът е по-нисък с повече от две стандартни отклонения на средната стойност в общата популация, съответно коригирана за възрастта и пола (44).

2.2. Епидемиология на хроничното бъбречно заболяване и реналната анемия

ХБЗ има глобално разпространение 11-13% (127), с граници от 3,9 до 15,3%, в зависимост от географския регион. Най-ниско е разпространението в Европа, най-високо – в Китай (334, 371, 376).

През 2015 г. повече от 20 милиона в САЩ имат ХБЗ, главно в степен 3 и само малка част са със степен 4 или 5 [38].

Един метаанализ показва, че средната честота на ХБЗ е 7,2% сред лицата на възраст над 30 години и варира от 23,4 до 35,8% при лицата на възраст над 64 години (377).

Според анализ от 2015 г. ХБЗ засяга повече от 750 милиона в целия свят (105). Това има важно значение, тъй като ХБЗ има доказан негативен ефект не само върху очакваната продължителност на живота, но и върху удължаване на периода на инвалидизиране на лицата, както показва системния анализ Global Burden of Diseases Study през 2017 г. (106,107).

Честотата на анемията зависи от нейното определение, но във всички случаи тежестта нараства с напредването на ХБН/ХБЗ. Анемията се появява още в ранните стадии на ХБЗ и е често усложнение в преддиализния период (13, 185). Хемоглобиновите нива се понижават, когато ГФ е около $70 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ при мъжете и $50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ – при жените. Анемията се развива най-общо при пациенти с ХБЗ с трета и по-висока степен, като съответно тежестта на

анемията прогресивно се увеличава (131, 245). В напредналите стадии на ХБЗ и в диализната популация анемията е налице при повече от 90% от пациентите (228, 319).

The National Health and Nutrition Examination Survey III, обобщавайки събрани данни в периода 2007-2010 г., установява, че анемията е два пъти по-честа при ХБЗ (15,4%) в сравнение с общата популация (7,6%). Честотата се увеличава от 8,4% при ХБЗ първа степен до 53,4% - при ХБЗ пета степен (319).

Данни от САЩ сочат, че анемията е много честа сред пациентите с терминална ХБЗ, като 95% от намиращите се на диализно лечение провеждат лечение за корекция на анемията (342, 348).

Анемията при ХБЗ допринася сигнификантно за увеличаване на болестността и смъртността, съчетано с влошаване на физикалните и когнитивни функции, влошаване на качеството на живота, увеличаване на нуждите от хемотрансфузии, увеличаване на честотата на хоспитализациите и увеличаване на честотата на сърдечно-съдовите усложнения, намаляване на продължителността на живота (67, 130, 151, 188, 197).

2.3. Патогенеза, физиология и патофизиология на реналната анемия

Основният фактор в патогенезата на анемията, свързана с ХБЗ, е недостатъчната продукция на епоетин поради увреждане на бъбреците и последващо намаляване на функциониращия паренхим (22, 97). Важен принос има нарушеният метаболизъм на желязото, което пък е свързано с инфламаторния процес, с оксидативния стрес и с излишъка на хепсидин (214, 254). Допълнително значение имат скъсеният живот на еритроцитите и дефицитът на вит. В12 и фолиева киселина (15).

Еритропоетиновата система поддържа хомеостазата като осигурява адекватен внос на кислород. Тя е отговорна за заместване на еритроцитите загубени в резултат на остаряване или кървене. Известно е отдавна, че хипоксията стимулира продукцията на нови еритроцити. Хипоксията може да е резултат на белодробно заболяване, намалена тъканна перфузия или понижено съдържание на кислород във въздуха. Тъканната наличност на кислород се следи непрекъснато на клетъчно ниво. При развитие на хипоксия се отключва мултифункционален отговор. Важен елемент от него е продукцията на гликопротеиновия хормон еритропоетин (ЕПО). Той е ключов стимул на еритроцитната продукция при бозайниците. Произвежда се от бъбреците, циркулира и взаимодейства с тъканни рецептори в тялото, от които най-важни са тези в костния мозък. (97, 362, 285, 380).

Чувствителността към тъканната хипоксия се променя при анемия, главно благодарение на системата на hypoxia inducible factor (HIF). Централна роля играят HIF-протеини, които функционират в зависимост от активността на разграждащи ензими – пролилхидроксилази. При хипоксия активността на тези ензими е потисната, HIF-протеините се активират и отключват каскада от

вътреклетъчни взаимодействия, водещи до активиране на еритропоетиновата продукция. (97, 357).

През 1977 г. Т. Miyake, С. К.-Н. Kung и Е. Goldwasser съобщават резултатите от тяхната работа, при която те изолират 8 мг от неизвестния дотогава хормон, с еквивалент 70 400 Е/mg, като обработват и анализират 2550 л урина, събрана от пациенти с апластична анемия. Този хормон е наименован еритропоетин (243). Това е високо гликозилирана молекула, 30,4 kDa, съдържаща 165 аминокиселини и четири карбохидратни вериги. Аминокиселинната последователност е важна за свързването с рецепторите, докато карбохидратните вериги имат отношение към метаболизма на молекулата. Посредством информационна РНК, кодираща продукцията на еритропоетин, се регулира процеса в кортикалните, интерстициални клетки на бъбрека. Много по-малък източник на ЕПО-продукция е черния дроб. Важно е, че при липса на бъбреци, чернодробната еритропоетинова продукция може да нарасне значително. След синтеза ЕПО се секретира директно в кръвообращението, като не се складира в клетките, които го произвеждат. Както натуралният, така и рекомбинантният ЕПО, циркулират с полуживот 5-12 часа. При базални условия серумната еритропоетинова концентрация е постоянна и с ниско ниво – 10-30 IU/L. При анемия серумният ЕПО бързо нараства до концентрации над 100 IU/L. Нивата на епоетина са различни в зависимост от използваната техника за изследване – нормалните нива са от 2-4 до 10-30 IU/l. Продукцията на еритропоетин се стимулира от кобалтов хлорид (97).

Действието на епоетина се реализира след взаимодействие с епоетиновия клетъчен рецептор в еритроидните прекурсорни клетки в костния мозък. Рецепторите изглежда са димери, но след свързването с еритропоетина настъпва хомодимерична, структурна промяна. Това води до стимулиране на сигнална трансдукторна каскада, последвана от увеличена преживяемост на прекурсорните еритроидни клетки. Формират се увеличен брой еритроидни колонии, които пък имат по-голям брой еритропоетинови рецептори. След свързването с рецепторите еритропоетинът бързо изчезва, което сочи, че клетъчната интернализация е един от важните механизми за понижаване на еритропоетина и еритропоезата. (88, 97, 189, 362).

Ефективната еритропоеза зависи и от наличието на желязо. Железният дефицит е обичаен за ХБЗ и се среща при повече от 50% от пациентите в преддиализния период. Причините за железен дефицит са кръвозагуба, инфекции, хронично възпаление, хирургични процедури, венепункции, намалена резорбция при повишена хепсидинова концентрация и кръвозагуби при диализно лечение. Изчислено е, че хемодиализните пациенти губят повече от 2000 мг желязо на година в резултат на самото лечение. Размерът на загубите на желязо при недиазисните пациенти с ХБЗ остава неясен. Дефицитът на желязо при ХБЗ често е свързан с относителен блок на желязната абсорбция в тънките черва и намалено освобождаване на желязо от

депата в макрофагите и черния дроб. Този блок се контролира главно от хепсидина – циркулиращ протеин, произвеждан от черния дроб. Повишените нива на хепсидин водят до интернализиране на желязния транспортер феропортин в клетките. В резултат на това желязото не излиза от ентероцитите към циркулацията, а се натрупва в тях. Хепсидиновите концентрации се увеличават в отговор на увеличаване на желязото в тялото и се намаляват при желязен дефицит. При пациентите с ХБЗ регулацията на хепсидина е нарушена, тъй като хроничното възпаление увеличава концентрациите на хепсидин и блокира желязото необходимо за еритропоезата. Това при пациентите на диализа води до характерна констелация от намалено серумно желязо и ТСАТ и неадекватно увеличена концентрация на феритин. (97, 104).

При ХБЗ е налице дефицит на еритропоетин. Вторият фактор за развитието на анемията е желязеният дефицит – поради кръвозагуби, възпаление, хемолiza и недостатъчен внос на желязо с храната. Водещата роля на еритропоетиновия дефицит се потвърждава с бързата корекция на анемията при приложение на рекомбинантен ЕПО. Изненадващо серумните еритропоетинови нива често не са намалени при ХБЗ, освен в случаи с анемия. Когато бъбречната недостатъчност прогресира, еритропоетиновият дефицит се задълбочава. В допълнение към намалената еритроцитна продукция при ХБЗ е налице скъсен живот на еритроцитите. При едно проучване на хемодиализни пациенти е установено, че средната преживяемост на еритроцитите е 73 дни (207.), а според друго проучване средният еритроцитен живот е 89 дни (300). Причините за скъсения еритроцитен живот са изяснени частично, но хемодиализното лечение е водещ фактор за анемията (97).

2.4. Еритропоезата стимулиращи агенти

Генът, кодиращ човешкия еритропоетин, е клониран през 1985 г. (189). Това отваря пътя за синтеза на ероетin alfa (87, 365) и през следващите години са създадени, проучени и въведени в приложение и други ЕСА, което е свързано с инвестиция на огромни парични суми. (197).

Независимо от някои разлики всички молекули на еритропоезата стимулиращите агенти (ЕСА) имат еднакъм механизъм на действие – активиране на еритропоетиновия рецептор. Това води до стимулиране на червените прогениторни клетки, макар че има много данни, че ЕПО има плейотропен ефект върху еритропоезата (169). Разликите се определят от големината на молекулата, от рецепторния афинитет и от продължителността на полуживота на ЕСА (83).

Въпреки положените много усилия механизмите на отговор на ЕСА не са напълно изяснени (66). Желязният дефицит, заедно с хранителните нужди и инфламаторният комплекс са главните причини за еритропоетинова нечувствителност (194). Добре известно е, че пациентите, които се нуждаят от високи еритропоетинови дози, имат по-висока смъртност (328). Не е ясно дали това е резултат на „вътрешна“ токсичност на високите дози ЕСА или на

повечето съпътстващи заболявания. Известно е, че ЕСА стимулират не само еритропоезата, но имат плейотропен ефект върху други тъкани и органи, които притежават еритропоеинови рецептори. Тези плейотропни ефекти могат да бъдат благоприятни, но могат да бъдат и вредни, а могат да се проявяват и неочаквано (198). Вторичен анализ на клинично проучване сочи, че началният хемопоеичен отговор при две точно фиксирани дози на Darbepoetin alfa може да позволи прогноза на очаквания резултат и че пациентите с лош начален отговор са по-податливи на сърдечно-съдови усложнения (316). За съжаление началният отговор на епоетиновата терапия не позволява прогноза на риска от инсулт, който е второто важно усложнение при пациенти, лекувани с darbepoetin alfa и не са достигнали таргетната стойност на Hb. (74, 197).

Първа генерация епоетини. Epoetin alfa и Epoetin beta са двата бързодействащи епоетина, налични за клиничната практика към 1990 г. Те се синтезират в тъканни култури от клетки на яйчник на китайски хамстер, притежават еднаква аминокиселинна последователност и малки различия в карбохидратните краища (324). Това обяснява и незначителните разлики, касаещи оптималното приложение (epoetin beta може да се прилага по-рядко от три пъти седмично, субкутанно, което не може да се прави за epoetin alfa).

Epoetin omega се синтезира в клетъчни култури от бъбреци на хамстер (281). За разлика от epoetin alfa и beta само 60% от молекулата му е гликозилирана към сериновия край, а голяма част от карбохидратните отклонения са тетрасиализирани (259). Този препарат е на пазара в 15 страни, но разпространението му се избягва в Европа (217).

Епоетин делта се прилага в Европа след 2007 г. Той се произвежда от човешки клетъчни линии и за разлика от другите епоетини има човешки профил на гликозилиране. За съжаление промоцията на епоетин делта е прекъсната една година по-късно във връзка с проблеми с клетъчните банки (112, 217).

Втора генерация ЕСА. След 2000 г. на пазара се появяват епоетиновите аналози, чиито молекули са по-големи, което води до значително увеличаване на серумния полуживот и намаляване на афинитета за свързване с еритропоеиновия рецептор. Тази комбинация от качества обяснява, защо тези дългодействащи епоетини имат намалена честота на приложение и еднакви дозови норми при субкутанно и интравенозно приложение. (112, 197, 234).

Първата молекула е Darbepoetin alfa. Подобно на епоетини alfa и beta се произвежда от овариални клетки на китайски хамстер. Darbepoetin alfa е инженерно модифицирана форма на ЕПО. Различията с първа генерация ЕПО касаят аминокиселинната последователност в пет точки и наличието на пет азот-карбохидратни вериги, вместо три (82). Това определя четири пъти по-дълъг полуживот – 25 часа при интравенозно и 48 часа – при подкожно приложение и четири пъти по-малък афинитет към епоетиновия рецептор. Като следствие – оптималната схема на приложение е веднъж седмично или веднъж на две седмици (196, 200, 219, 352). Приложението веднъж месечно се

препоръчва при стабилни диализни пациенти (10, 132). Вторичен анализ на рандомизирани проучвания показва, че дозовите изисквания са независими от начина на приложение (1,197,236).

Methoxypolyethylene glycol-epoetin beta (MPG-EPO) е вторият дългодействащ ЕСА. Той е получен чрез свързване на голяма водностабилна пегилирана молекула с молекулата на Epoetin beta. Получената нова молекула е два пъти по-тежка и има много по-дълъг полуживот – 130 часа при интравенозно и подкожно приложение. Това е основанието да бъде именован още continuous erythropoietin receptor activator (CERA). Неговият рецепторно-свързващ афинитет е 45 пъти по-нисък от този на epoetin beta (140). Така се изгражда хипотезата, че свързването на CERA към един епоетинов рецептор е толкова кратко, че позволява повторни свързвания и с други рецептори, което стимулира по-мощна продукция на еритропоетин. Клиничните проучвания сочат, че приложението веднъж месечно е достатъчно ефективно за поддържане на стабилен хемоглобин (186, 202) и за корекция на анемията (39, 213, 294). Дозировката е еднаква, както при подкожно, така и при интравенозно приложение. (197).

Пептид базираните ЕСА не са хомолози на еритропоетина и затова не водят до кръстосана антителна реактивност. Това означава, че пациентите с трансфузионно-зависима ХБЗ и чиста еритроцитна аплазия могат да бъдат спасени от анти-антително лечение с различни лекарства (75, 211).

Биоподобни ЕСА. През 2004 г. патентът на Epoetin alfa изтича в Европа, същото става и с Epoetin beta през 2005 г., което веднага отваря вратите за биоподобните продукти. Проучвания показват, че биоподобните продукти са почти идентични на генеричните и имат същите клинични ефекти. Три епоетинови продукта са с еднакъв международен идентификационен номер и се продават от Sandoz, като Binocrit, а от други фирми, като Epoetin alfa Hexal. Два продукта Epoetin zeta се произвеждат от Norbitec – joint venture компания на Stada, Biocetical и Normark, но се продават от Stada и Hospira. Тези молекули имат сходна ефикасност и безопасност както оригиналния продукт (175, 176, 236).

В допълнение – Epoetin teta, произвеждан от Merckle Biotec получава разрешение за продажба през 2009 г. Според ЕМА този препарат не е точно биоподобен, макар, че има почти същата структура, както Epoetin alfa (197).

Биоподобните са сравними с оригиналните продукти и са регистрирани от ЕМА, а в малки проучвания се установяват абсолютно еднакви характеристики и дозировка. В едно проучване 18 пациенти, третирани с различни епоетини, са трансферирани към epoetin zeta (203). След период от 6 месеца не са намерени значими разлики в дозировката и хемоглобиновите нива (302). Такова сравнение се прави и в две други рандомизирани проучвания, но с много по-голям брой болни. При първото проучване се сравнява терапевтичната ефективност на Epoetin zeta и Epoetin alfa, прилагани интравенозно в кохорта от

609 пациенти с терминална ХБН и анемия, провеждащи хемодиализно лечение (175.) При второто проучване се сравняват същите препарати в група от 462 хемодиализни пациенти, но прилагани подкожно (176). Стойностите на хемоглобина при лечението с двата епоетина и при двете проучвания са напълно идентични.

V. Brinks et al. (31) сравняват качествата на четири различни продукта: два оригинални – ероетин алфа (Eprex), ероетин делта (Dynepo) и два биоподобни – ероетин алфа (Binocrit) и ероетин зета (Retacrit), използвайки едновременно *in vitro* и *in vivo* техники. Проучването установява, че биоподобните имат същите или по-добри качества от оригинала. Изненадващо – ероетин алфа има по-висок потенциал (129%), а ероетин делта (Dynepo) – по-нисък (78%) от декларирания от фирмите производителки.

Всички бързодействащи ЕПО имат полуживот 6-8 часа, инжектирани венозно и 19-24 часа, инжектирани субкутанно. Съответно оптималната схема на приложение е три пъти седмично. Тази схема на прилагане позволява честотата да се редуцира до веднъж седмично при стабилни хемодиализни пациенти с нужда от ниска доза, или при преддиализни пациенти. Дозата на бързодействащите епоетини се променя и в зависимост от пътя на приложение – при подкожното приложение може да се икономиса до 30% от дозата (150, 197). Ретроспективно проучване показва, че приложението на CERA веднъж на две или четири седмици изисква по-малко на брой промени в дозовия режим, сравнено с други ЕСА (187, 220).

2.5. Лечение на реналната анемия с еритропоезата стимулиращи агенти

В миналото възможностите за лечение са били ограничени предимно до хемотрансфузии, но от края на 90-те години наличието на човешки рекомбинантен ЕПО революционизира лечението на анемията. Понастоящем ЕСА и желязото са основните средства за корекция на анемията (197).

Крайъгълният камък на лечението на анемията при ХБЗ е еритропоетинът. До сега някои автори използват термина „рекомбинантен човешки еритропоетин“ (Recombinant Human Erythropoetin, rHuEPO) за всички епоетинови аналози. Други термини, които широко се използват са „епоетинов аналог“ и „еритропоезата стимулиращ агент“ (ЕСА) (97).

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) определя през 2012 г., че могат да бъдат изписвани само ЕСА, одобрени от съответните регулаторни агенции, с оглед избягване на сериозни странични явления (151).

За пръв път е съобщено през 1987 г., че човешки рекомбинантен еритропоетин е използван за лечение на „25 анемични пациенти на диализно лечение“, като епоетинът (произведен от Amgen) е прилаган венозно, три пъти седмично, след диализа, в дози от 15 до 500 Е/кг телесно тегло и е установен дозозависим отговор. При използване на 500 Е/кг тегло покачване на хематокрита с 10% е наблюдавано след 3 седмици, като същевременно се е

усилвала значително ферокинетиката. Всички 12 пациенти лекувани с ефективна дозировка били трансфузионно зависими. При тях трансфузиите са прекратени напълно след започване на лечението с епоетин (87). Тези първи данни са показали, че лечението с рекомбинантен еритропоетин е ефективно.

Дозирание и честота на аплициране. Лечението с ЕСА е златния еталон при реналната анемия. Понастоящем всички широко използани ЕСА са аналози на еритропоетина (табл. 1) (97).

Таблица 1. Плазмен полуживот на епоетиновите аналози в зависимост от начина на приложение.

ЕСА	Полуживот в часове	
	Интравенозно	Подкожно
Ероетин alfa	6,8	19,4
Darbepoetin alfa	25,3	48,8
Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	130	133

Ероетин alfa и Ероетин beta са бързо действащи, и двата са еднакво ефективни, поради което се дозират три пъти седмично. Darbepoetin alfa е одобрен в целия свят за приложение веднъж на 2 седмици, а MPG-EPO е одобрен в Европа за приложение веднъж месечно (75).

Препоръките относно началните дози съгласно KDIGO са посочени в табл. 2. Тези дози не винаги съвпадат с препоръките на FDA. Във всички случаи преди започване на лечение с ЕСА трябва да се оптимизира желязния статус (97). Направени са и допълнения съобразно други източници (133,134, 262). Всъщност за здравеопазната система на всяка страна важат преди всичко препоръките и изискванията на националните институции.

Съобразно последните препоръки на регулаторните институции, в повечето страни по света и у нас, се препоръчва с лечението с ЕСА да се постига и поддържа стойност на хемоглобина от 10 g/dL до 12 g/dL. Независимо от начина на приложение да се избягва повишаване на хемоглобина с повече от 2 g/dL за четири седмици. В зависимост от специфичния отговор и вътрепациентовата вариабилност е възможно да се наблюдават стойности на хемоглобина извън препоръчания таргет. Ако хемоглобинът се повиши с повече от 2 g/dL за един месец или надвиши 12 g/dL, се препоръчва намаляване на дозата с 25%. Ако стойността на хемоглобина надхвърли 13 g/dL, лечението се прекратява докато стойността спадне под 12 g/dL и след това лечението с ЕСА се подновява, но с намалена с 25% доза.

Таблица 2. Дози в корекционния период на често използваните у нас ЕСА.

ЕСА	Пациенти на хемодиализно лечение	Предиализни пациенти
Ероетин alfa	50-100 Е/кг/ТТ 3 x седм.	50-100 Е/кг/ТТ 1-3 x седм.
Ероетин beta	20-40 Е/кг/ТТ 3 x седм.	50-100 Е/кг/ТТ 1-3 x седм.
Ероетин zeta	50 Е/кг/ТТ 3 x седм.	50 Е/кг/ТТ 3 x седм.
Darbepoetin alfa	0,45 мкг/ кг/ТТ 1 x седм.	0,45 мкг/ кг/ТТ 1 x 2-4 седм.
Methoxypolyethylene glycol-epoetin beta	0,6 мкг/ кг/ТТ 1 x 2 седм.	0,6 мкг/ кг/ТТ 1 x 2-4 седм.

Ако е необходимо и лечението се провежда с епоетин, седмичната доза може да се увеличава с 25 Е/кг, при трикратно седмично аплициране, докато се достигне определения таргет. Това трябва да стане стъпалобразно за не по-малко от четири седмици. Ако лечението се провежда с ЕСА втора генерация, дозата се променя по аналогичен начин (133).

За запазване на хемоглобиновата стабилност (стойност в таргетния интервал) при смяна на ЕСА индексът при конверсия от епоетин към Darbepoetin alfa е 300:1, което е приемливо за повечето пациенти лекувани с епоетин в доза под 200 Е/кгТТ/седм., докато индекс 350:1 е по-подходящ за пациенти лекувани преди това с по-високи дози – табл. 3 (12, 262).

Таблица 3. Препоръчителни дози на МРЕГ-ЕРО при пациенти третирани преди това с други ЕСА.

Предишна седм. доза на Darbepoetin alfa, прилаган s.c или i.v., в мкг/седм.	Предишна седм. доза на Ероетин, прилаган s.c или i.v., в Е/седм.	Доза на Methoxy-polyethylene glycol-epoetin beta, прилаган s.c или i.v., в мкг/мес.
<40	8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
>80	>16 000	360

За пациенти, които не са лекувани с еритропоетин, стартовата доза на МРГ-ЕРО е 0,6 мкг/кг телесно тегло, прилаган веднъж на две седмици, субкутанно или интравенозно. При поставена цел – хемоглобин над 11 g/dL дозата може да бъде увеличена приблизително с 25%, ако хемоглобинът се покачи с по-малко от 1 g/dL /месечно. Следващо увеличение от приблизително 25% може да бъде не повече от веднъж месечно, докато се постигне таргетният хемоглобин. Ако хемоглобинът достигне 11 g/dL, приложението на МРГ-ЕРО

може да продължи веднъж/месец, в доза два пъти по-голяма от прилаганата веднъж на 2 седмици от предходния период. Пациентите третирани преди това с ЕСА може да бъдат конвертирани директно към МРG-ЕРО, прилаган веднъж месечно, подкожно или венозно. Стартовата доза е базирана на калкулираната, еквивалентна на дарбепоетин или епоетин към момента на прехвърляне (табл. 3). Стартовата инжекция на МРG-ЕРО трябва да бъде в деня на предвиденото аплициране на предходния ЕСА. При всички пациенти дозата на МРG-ЕРО следва да бъде редуцирана с 25%, ако хемоглобиновото ниво се повиши с повече от 2 g/dL /месец, или ако хемоглобиновото ниво достигне 12 g/dL. Ако след това хемоглобиновото ниво продължава да расте, приложението на МРG-ЕРО следва да бъде прекъснато, докато хемоглобиновото ниво не започне да спада, като се очаква скоростта да бъде с 0,5 g/dL седмично. След това лечението се продължава с доза с 25% по-ниска от прилаганата към момента на спирането. Честота на приложението не трябва да бъде по-често от 1 път месечно. Тъй като опитът с лечението с МРG-ЕРО при пациенти на перитонеална диализа не е голям, се прилагат правилата за лечение на пациенти на ХД (192, 262, 293).

Общо предиализните пациенти се нуждаят от по-ниски дози, отколкото пациентите на диализа. Обичайно по време на корекционната фаза, дозовата нужда е с 20-23% по-висока, отколкото в поддържащата фаза. С цел избягване на странични ефекти (хипертония, гърчове, тромбоза на артериовенозната фистула), Hb трябва да бъде покачван плавно по време на корекционната фаза. Обсъжда се също връзката между скорост на покачване на Hb по-голяма от 1 g/dL на две седмици и риска от съдови тромботични инциденти (338). Общо – дозовата аранжировка изисква период от около 4 месеца и промяна на дозата не по-често от веднъж на две седмици – време необходимо за значими хемоглобинови промени (197).

Дозирането на ЕСА не винаги е предсказуемо за всеки пациент и изисква титриране, съобразно скоростта на повишаване на хемоглобина. *Определената съобразно телесното тегло доза рядко съответства на предполагаемия отговор.* Болните със съпътстващи захарен диабет, сърдечно-съдови болести, възпалителни болести, обичайно изискват по-високи дози. Обратно, пациентите, които не са на лечение с диализа, обичайно изискват по-малки дози. Дозовите нужди може да варират в различни страни, при пациенти с различни характеристики и при различна клинична практика (277). При част от пациентите се установява намалена чувствителност, която трудно се преодолява дори при много високи дози на ЕСА. Съгласно European Best Practice Guidelines (EBPG) намалената епоетиновата чувствителност изисква приложение на повече от 300 E/kg/TT/седм. ероетин, или 1,5 мкг/кг/седм. darbeпоетин alfa (повече от 100 мкг/седмично).

Ако даден ЕСА има препоръчан по-дълъг период от време между две инжекции, отколкото позволява неговия полуживот, съответният ефективен резултат може да бъде получен на базата на по-висока доза и по-големи

разходи. Променливите серумни нива на еритропоетина може да допринесат до нецитолита (селективна деструкция на млади циркулиращи еритроцити (6)). Клиничното значение на тази хипотеза обаче не е потвърдено. Изобщо венозното приложение е по-удобно за хемодиализираните пациенти, докато подкожното приложение се препоръчва за всички пациенти, които не са на хемодиализа. Всъщност всички ЕСА са ефективни за корекцията на бъбречната анемия. Разликите в полуживота и биологичната активност влияят на пътя и честотата на приложението им. Съответно, по-дългият полуживот определя по-дълъг период от време между две инжекции (197). Преглед на 14 рандомизирани, контролирани проучвания в Cochrane database завършва с извода, че по-рядкото прилагане на бързодействащите ЕСА при недиализни пациенти води до същите резултати по отношение на хемоглобина. (97).

Необходимо е да се мониторира също кръвното налягане, тъй като с покачането на хемоглобина се повишават и неговите стойности. Препоръчва се също непрекъснато проследяване на желязния статус ежемесечно. В хода на корекцията на хемоглобина големи количества от желязото в депата се насочва към костния мозък и често се стига до желязен дефицит, което пък също влошава ефективността на лечението (97).

2.6. Сегашни данни за употребата на еритропоезата стимулиращи агенти

В продължение на многото години на клинична употреба ЕСА се утвърдиха като ефективни препарати за увеличаване и поддържане на адекватен хемоглобин при значителна част от пациентите с ХБЗ, при осигуряване на приемлив профил на сигурност. Основанието за тяхната употреба е доста просто: „Има само един симптом – анемия, налице е ефективен ЕСА, който се прилага за увеличаване на хемоглобина“ (65). Въпреки това доста дълго имаше известни противоречия относно оптималния хемоглобинов таргет. Това беше свързано с генерални промени на медицинската перспектива, независимо че в много насоки беше ясно, че промяната само на един показател не определя задължително голямо предимство относно изхода от ХБЗ. Всичко това, взето заедно, доведе до утвърждаване на клинична практика с широк международен консенсус, избягваща хемоглобинови нива над 13 g/dL. Още по-предпазлив подход, който се препоръчва и сега, е максимален хемоглобинов таргет 11,5-12 g/dL, даден от различни ръководства (156, 195). Препоръчва се също индивидуализиран подход, чрез анализ на ползите и рисковете на терапията с ЕСА, като оптималните хемоглобинови нива се определят чрез оценка на съпътстващите заболявания и възможните рискови фактори. Частично внимание се обръща на пациентите със специфични рискови фактори (рак, диабет, артериопатии, инсулт и безсимптомна исхемична болест). При такива болни с ЕСА терапия изглежда, че е важно да се определи по-нисък хемоглобинов таргет (195). Във връзка с горното, когато се използват по-високи дози ЕСА при пациенти с лош епоетинотворен отговор се препоръчва ексцесивните дози да се избягват и да се оптимизират хемотрансфузиите (65).

Главните фактори, определящи начина на приложение на ЕСА, включват продължителност на ХБН, тежест на ХБН, оценка на ефикасността, тип на ЕСА, честота на приложение, поносимост, стойност, лекарствена безопасност и толерантност (25, 156, 310).

Множество проучвания са документирали предимства на субкутанното приложение на епоетина. Тези проучвания сочат, че средната доза за достигане на таргетния хемоглобин, времето за достигането му и времето за осигуряване на стабилни хемоглобинови нива са сигнификантно по-ниски при субкутанно в сравнение с интравенозно приложение (251). Страничните явления са по-чести сред хемодиализните пациенти, получаващи ЕПО интравенозно (369). Според някои източници приложението на еритропоетин интравенозно изисква доза с до 35% по-висока в сравнение със субкутанното приложение, като същевременно е необходимо и по-често инжектиране (354, 383). Според други – средната седмична доза е с 20,2% по-висока при интравенозно в сравнение със субкутанно приложение. Същевременно делът на пациентите изискващи трикратно в седмицата приложение на епоетин нараства от 19,6% при субкутанно приложение до 79,5% при интравенозно приложение (244). Няма разлика относно нуждите от лечение с желязо при пациентите със субкутанно и интравенозно приложение на ЕПО (320). В проучването DOPPS се установява с около 14 % по-ниска епоетинова доза при подкожно приложение (277).

Други проучвания подчертават и други предимства на субкутанното приложение пред интравенозното – освен по-ниската средна доза, намалена честота на инжектиране, и по-ефикасно приложение (103, 244, 251, 271, 369, 354, 383).

Страничните ефекти са еднакви при подкожно и интравенозно приложение, но честотата им в двете групи пациенти е различна. И при двата начина на приложение се наблюдава болка, артериална хипертония, тромбози на АВ-фистула, сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти, изчерпване на желязните резерви, грипоподобни симптоми, чиста еритроцитна костно-мозъчна аплазия, гърчове (25, 278, 310, 313)

Същевременно субкутанното приложение осигурява доста по-ниска бионаличност в сравнение с интравенозното. Парадоксът на комплекса ниска бионаличност и удължена ефективност се свързва с различни места на инжекции и системни фактори. Забавената абсорбция на ЕПО от подкожието е водещо в обясняване на подобрената ефективност на епоетина. Интравенозното инжектиране се свързва с бързо спадане на серумното ниво на епоетина в междудиализните периоди и апоптоза на епозависимите еритроцитни прекурсори в костния мозък. Субкутанното приложение на епоетина намалява тази апоптоза, което прави лечението по-ефективно (26, 84). При по-високи дози на ЕПО, инжектирани венозно средният полуживот се удължава до 7,6 часа. Серумният пик на ЕПО при интравенозно приложение

може да бъде до 20 пъти по-висок, отколкото при подкожно приложение. Въпреки това протрахираната ефективност при субкутанно приложение е по-добра, отколкото при интравенозно (258).

При едно проучване е установено, че след превключването от интравенозно на подкожно приложение след 25 седмици стойността на хемоглобина не се променя. Същото проучване твърди, че по-рядкото дозиране на ЕСА води до по-голяма удовлетвореност, поносимост и икономия на средства (115).

За преддиализните пациенти субкутанното приложение е генерално по-удобно – по-лесно самостоятелно приложение, сравнително по-ниска доза, по-редки болнични визити, по-ниска честота на аплициране и редуцирани разходи. Само за хемодиализните пациенти субкутанното и интравенозното приложение имат общо сравними предимства и недостатъци (32, 103, 210, 227, 251, 257, 258, 271, 283, 363).

Това до голяма степен е свързано с наличието на съдов достъп, осигуряващ интравенозното приложение по време на диализа. Това е подходящо и за по-бедните страни, където дългодействащите ЕСА са по-малко достъпни (117).

Удобството на интравенозното приложение е свързано и с неговото предпочитане от хемодиализния персонал (244). Подчертава се също и избягване на болката характерна за субкутанното приложение. KDIGO ръководството също цитира болката, свързана със субкутанното приложение, като основание да се предпочита интравенозното инжектиране (156, 363). В контролирано открито проучване включващо 208 пациенти, показват, че в 86% от тях, болката при субкутанно приложение на епоетин е оценявана като лека или липсваща (150).

Изборът на ЕСА при даден субект се извършва съобразно начина на приложение, фазата на ХБЗ и цената. Малко внимание се обръща на профила на сигурност на ЕСА (264). В голямо японско проучване на хемодиализни пациенти се установява, че смъртността е с 20% по-висока в групата на дългодействащи ЕСА в сравнение с групата лекувана с краткодействащи ЕСА (297). И макар, че това е само проучване базирано на наблюдение, данните не могат да бъдат пренебрегнати. В допълнение – анализът от четири наблюдателни проучвания при преддиализни болни показва, че употребата на бързодействащи ЕСА е свързано с повишен риск от прогресия на бъбречната недостатъчност или смърт в сравнение с дългодействащите ЕСА, но само при предписване на високи лекарствени дози (238). Същевременно голямо рандомизирано проучване за оценка на риска от големи сърдечно-съдови усложнения и всички причини за смърт при повече от 2000 диализни и недиазисни пациенти не потвърждава възможен сигурен профил на нито един ЕСА (199).

Наскоро А. Karaboyas et al. (149) анализираха връзката между ЕСА и смъртността при 65 706 хемодиализни пациенти в DOPPS, проведено в

Северна Америка, Япония и Европа. Като цяло пациентите с дългодействащи и краткодействащи ЕСА имат подобен рисков профил за смърт. Трябва да се отбележи обаче, че макар и статистически незначимо се регистрира по-висок риск от смърт сред японците получавали дългодействащ ЕСА, което вероятно свързано с националната терапевтична практика(65).

R. L. Pisoni et al. (277) установяват интересни различия между 12-те страни, участвали в проучването DOPPS, относно дозите на епоетина и свързаната с тези дози хемоглибинова концентрация. Така средната седмична епоетинова доза варира от 5 277 Е в Япония, до 17 360 Е в САЩ. Установява се например, че при 9% от пациентите в САЩ средната епоетинова доза е надвишавала 36 000 Е/седмично, но средната хемоглибинова концентрация е била 11 g/dl. В останалите страни от DOPPS дозите са по-ниски. В Япония епоетиновите дози и хемоглобинът са по-ниски. Там максималната разрешена доза е 3000 Е 3 пъти седмично (237). Също в Япония е отчетена сигнификантна обратна връзка между хемоглибиновото ниво и смъртността. Отчита се още, че по-високи епоетинови дози са получавали по-младите, жените, лицата с по-високо телесно тегло и с повече съпътстващи заболявания. През периода 2002-2003 г. националните здравни политики в някои страни не препоръчват или забраняват субкутанното приложение на ЕПО, за да се избегне чистата еритроцитна аплазия. Към ноември 2003 г. главният път на приложение на ЕПО е интравенозния в някои страни в проучването DOPPS, докато година по-рано интравенозният път е доминирал само в четири страни изобщо. Обелязва се голямо различие в честотата на приложението на еритропоетин преди започване на хемодиализно лечение – от 27% в САЩ, до 65 % в Швеция. Потвърждава се, че пациентите, които не са лекувани с епоетин са със значително по-ниски хемоглибинови нива към момента на започване на диализното им лечение. (277). Други публикации установяват същият факт (272, 349).

Резултатите от DOPPS сочат сигнификантно по-добро лечение на анемията при пациентите, които са възрастни, мъже, имат по-висок TSAT, серумен албумин, серумен калций; имат по-ниски феритинови нива и нямат катетър като съдов достъп. Същата зависимост между серуения феритин и хемоглобина е докладван и от D. N. Reddan et al. (287).

Резултатите от DOPPS показват още значително подобрение в лечението на анемията. Приема се, че това е свързано с приложението на основните постановления на съответните практически насоки в САЩ, Канада и Европа. Отчита се значително намаляване на смъртността и хоспитализационния риск, съответно с 5,6% за всеки грам на децилитър хемоглобин, при пациенти с хемоглобин над 10 g/dl. Отчита се още по-голямо намаляване на риска за смърт, ако хемоглобинът е над 12 g/dl (277).

2.7. Неутвърдено лечение на реналната анемия

През последните десетилетия са опитани други подходи за корекцията на анемията, в това число **еритропоетинова генна терапия** (190), стабилизация на HIF (22) и пептид базирани еритропоетинови агенти, като димеричения пегилиран пептид – пегинесатид (75, 216), които някои автори определят като еритропоетинови агонисти. (217).

Две съобщения (96, 209) докладват резултатите от четири отворени рандомизирани контролирани проучвания, които сравняват ефикасността и сигурността на Peginesatide (Omontys, Hematide, Affymax) и стандартни ЕСА. Пегинесатидът е пептид-базиран ЕСА, който е одобрен от FDA в САЩ през 2012 г. за лечение на реналната анемия при диализни пациенти. Макар че молекулата на Peginesatide няма хомоложната последователност на еритропоетина, тя стимулира еритропоетиновия рецептор и активира съответната вътреклетъчна сигнална каскада. В две от проучванията – PEARL 1 и 2 (Peginesatide for the Correction of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure Not on Dialysis and Not Receiving Treatment with Erythropoiesis-Stimulating Agents), анемични пациенти с ХБЗ стадий 3-5, които не са на диализа, са лекувани с peginesatide веднъж месечно или с Darbepoetin alfa веднъж на две седмици. В другите две проучвания EMERALD 1 и 2 (Efficacy and Safety of Peginesatide for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure Who Were Receiving Hemodialysis and Were Previously Treated with Epoetin) хемодиализни пациенти с анемия получават Peginesatide веднъж месечно или Epoetin alfa от един до три пъти седмично. В двете публикации се отчита, че Peginesatide има същата ефективност както стандартните ЕСА по отношение на постигане и поддържане на стабилни хемоглобинови нива с таргет от 10-12 g/dL. При проучванията в предиализата се констатира по-висока честота на нежелани сърдечно-съдови усложнения и смърт, които остават необяснени. По отношение на сърдечно-съдовата сигурност данните са подобни в групите, пациенти на хемодиализа, получавали Peginesatide и стандартни ЕСА, като не е имало повишена честота на внезапна смърт, нестабилна ангина и аритмии. Няма ясно обяснение за тези неочаквани странични реакции. Въпреки предприетите допълнителни анализи, разликите не са обяснени. През 2013 г. Affymax и Takeda изтеглят препарата от пазара (75).

2.8. Чиста еритроцитна костно-мозъчна аплазия

Продукцията на антитела срещу еритропоетина е усложнение с много ниска честота за много години, със само няколко публикувани случая до 1998 г. (21, 272, 282). След 1998 г. честотата на автоимунната чистата еритроцитна костно-мозъчна аплазия (pure red cell aplasia (PRCA)) рязко се увеличи, главно сред пациенти лекувани с подкожно приложение на ЕПО (42, 79). Към 2005 г. в целия свят са докладвани приблизително 250 случая (41).

PRCA е изолирано увреждане на еритропоезата, което води до прогресивно развитие на тежка изолирана анемия с внезапно начало (Krantz SB: Pure red-

cell aplasia. *N Engl J Med* 291: 345–350, 1974). Някои фактори са изяснени, като причина за PRCA, но в половината от случаите причината не е изяснена и анемията е класифицирана като идиопатична. Патогенезата на PRCA е автоимунна. При някои случаи е потвърдено, че причината са антиеритропоетинови антитела (40).

Дефинитивната диагноза на антиепоетиновата PRCA изисква две потвърждаващи изследвания: изследване на костния мозък и намиране на епоетинови антитела с серума на пациентите. Анализът на епоетиновите антитела е показал, че те са насочени към протеин (42). Денатурацията на този протеин напълно прекратява възможността за свързване с антителата. Поради конформационната природа на протеина прецизното картиране на епитопа му не е установено успешно. В 18 от 20 случая антителата са от клас IgG, предимно IgG4. В болшинството от случаите е установено, че пациентите с PRCA са получавали Erythropoetin alfa от подразделения на Ortho-Biotech извън САЩ, т. е. Ерех/Егуро (108). Анализът на данните показва, че между януари 1998 и юли 2003 г. са регистрирани общо 195 случая на PRCA: след лечение с Ерех, прилаган подкожно – 177 случая или прилаган с друг епоетин – 18 случая. През същия период от време производителят на Epoetin beta докладва само 11 случая на PRCA, развил се при лечение с техния препарат. През същия период от време са докладвани 8 случая с PRCA развили се след лечение с Epoetin alfa, произвеждан от Amgen и продаван в Съединените щати (в т. ч., Procrit, продаван от Ortho-Biotech, или Erogen, продаван от Amgen). И накрая – Amgen, която произвежда Darbepoetin alfa не е докладвала нито един случай при лечение с този препарат (41).

Анализът на годишната честота на PRCA в различните страни показва значими различия дори в Европа. Европейските страни с най-висока честота са Франция и Обединеното кралство. Причините за това не са изяснени. Те не могат да бъдат обяснени с приложението на препарати, които са различни разновидности на Epoetin alfa в различните страни, както със съхраняването и разпространението на препарата. Анализът сочи, че най-големият брой регистрирани случаи е през 2001 и 2002 г. През 2003 г. е регистриран само един случай. Допълнителният анализ посочва, че при пациентите, развили PRCA, епоетинът е прилаган само подкожно (41).

Наблюдението, че подкожното приложение на ЕПО е рисково многократно повече от интравенозното, сочи, че венозният път има отношение към имуногенността (303). Въпреки промяната в молекулата се смята, че няма причини за промяна в аминокиселинната последователност на молекулата. Налице са обаче различия между карбохидратните допълнения на Epoetin alfa и Epoetin beta, без обаче да е ясно дали карбохидратните компоненти имат отношение към имуногенността. Така след препоръка на European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (London, UK) производителите на Epoetin alfa отстраняват човешкия албумин от препарата и го заместват с полисорбат 80 (41).

След поставянето на диагнозата „PRCA“, епоетиновата терапия трябва да се спре. Тъй като епоетиновите антитела реагират кръстосано не само с рекомбинантния еритропоетин, но и с ендогенния хормон, покачването на дозата или смяната на препарата не подобрява анемията и маскира причината. Наличните данни сочат, че прекратяването на еритропоетиновото приложение не е достатъчно за излекуване от PRCA. Ретроспективен анализ на 47 случая (355) показва, че при 10 от тях не е провеждано друго лечение освен спирането на ЕПО. Един пациент умира внезапно 6 седмици след диагнозата. Останалите 9 пациенти продължават да бъдат с PRCA и след 12 месеца. Изглежда, че приложението на имunosупресанти подпомага възстановяването. От 37 пациенти получавали някаква имunosупресия в допълнение към спирането на ЕПО, епоетиновите антитела изчезват и ретикулоцитният брой се увеличава трайно при 78% от тях. Приема се, че дефинирането на сигурна терапия е трудно (41).

2.9. Намалена чувствителност към епоетин

Въвеждането на еритропоетина в края на 80-те години, доведе до коренна промяна в лечението на реналната анемия. Съществува обаче неопределена, но значителна част от пациенти, които не отговарят адекватно на тази терапия (76).

European Best Practice Guidelines дефинира намалената чувствителност като „хемоглобиново ниво, което не се достига или не се поддържа в таргетни стойности, независимо от приложението на 300 Е/кг телесно тегло седмично Erythropoetin или 1,5 mg/kg седмично Darbepoetin alfa“ (192). KDOQI дефинира епоетиновата намалена чувствителност като „хемоглобиново ниво по-малко от 11g/dl, независимо от приложението на 500 Е/кг телесно тегло седмично Erythropoetin.“ (152). KDIGO ръководството от 2012 г. дефинира намалената чувствителност към ECA като липса на промяна на хемоглобиновото ниво след месец лечение с ECA (156).

Според ръководството на Japanese Society for Dialysis Therapy за бъбречната анемия от 2008 г. намалената чувствителност се обобщава като комбинирана информация относно лечението с ECA, наличието на желязен дефицит и по-точно при хемодиализните пациенти – като невъзможност да се постигне корекция на анемията и таргетния хемоглобин независимо от приложението на 3 000 Е епоетин три пъти седмично (9 000 Е/седмично) или 60 mcg/седмично интравенозен Darbepoetin; за пациентите на лечение с перитонеална диализа – невъзможност да се достигне таргетен хемоглобин при седмична доза 6 000 Е прилаган подкожно или 60 mcg/седмично Darbepoetin прилаган венозно. За преддиализните пациенти – както за пациентите на перитонеална диализа (335). Критериите на KDOQI и EBPG не са базирани на научни данни. (373). Съгласно проучването TREAT намалената чувствителност към ECA се определя при пациенти с покачване на хемоглобина с по-малко от 2% и сигнификантно по-висока честота на смърт и сърдечно-съдови усложнения (316).

Най-общо е установено, че намалена чувствителност към ЕСА имат около 10% от пациентите с ХБЗ. Вероятно това е резултат и на факта, че невинаги анемията при ХБЗ е само бъбречна анемия (208). Според други източници недостатъчният епоетинов отговор има честота 16,7/1 000 диализни пациенти на година или пък само един от 57 пациента е имал клинично изявена чиста костномозъчна аплазия, което определя честота 0,29/1 000 пациентогодини (155).

В допълнение за измерване на намалената чувствителност към ЕСА се използва още ESA resistance index (ERI). В кохорта 753 хемодиализни пациенти в Италия, категоризирани съгласно ERI (седмична ЕСА доза разделена на производението от телото и хемоглобина в g/dL) се установява, че пациентите с висок ERI имат 1,4-1,6 по-висока смъртност и нефатални СС усложнения, в сравнение с пациентите в другите групи. Авторите обаче не определят стойности на ERI, които да измерват епоетиновата резистентност. (267).

Съществуват различни възможни причини за неадекватния отговор на епоетиновата терапия и докато някои са установени със сигурност, други не са. (76).

Най-честата причина за неадекватен епоетинов отговор е абсолютният или функционален железен дефицит. (76). Железният дефицит е абсолютен, когато железните депа са изчерпани, което се определя със серумен феритин под 20 mcg/L (90), функционален – когато серумният феритин е нормален, но не може да се осигури достатъчно желязо за покриване на нуждите на еритропоезата и хемоглобиновите нива не се покачват, както се очаква при обичайните дози на еритропоетин. Всички пациенти с ХБН трябва да бъдат със запълнени железни депа с цел постигане на оптимум на хемоглобините нива, с възможно по-ниски дози на ЕПО, като се предпочита интравенозен внос на желязо, което е потвърдено от различни проучвания (95, 212). Адекватната желязна интравенозна терапия подобрява епоетиновия отговор, което позволява да се намалят епоетиновите дози, а оттук и разходите (215).

Ролята на възпалението и проинфламаторните цитокини за развитие на епоетинова резистентност е потвърдена многократно (321). Еритропоезата се инхибира от TNF-alfa, IL-1, IFN- gamma. Различни проучвания потвърждават, че маркерите на възпалението са свързани с влошен епоетинов отговор. Частично високите нива на CRP също водят до резистентност на епоетиновата терапия при хемодиализни пациенти (17, 332). Седмичната доза на епоетина при пациенти с CRP над 20 mg/L, е средно с 80 % по-висока отколкото при пациентите с по-нисък CRP. Тези данни са потвърдени от ESAM, при което е установено, че епоетиновата доза, при пациенти с CRP над 50 mg/L, е сигнификантно по-висока отколкото при пациенти с CRP под 50 mg/L. Епоетиновата доза в групата с по-висок CRP се увеличава през 6- месечния период на наблюдението (129).

Проинфламаторните цитокини могат да повлияят отговора на рекомбинантна епоетинова терапия и чрез нарушения на желязния метаболизъм (43). Ниското серумно желязо често е налице при наличие на инфекция, независимо от нормалните желязни депа, което се свързва с влошено освобождаване на желязо от депата.

Адекватността на диализата влияе на епоетиновия отговор. Връзката между диализната доза, определена с URR, хематокрита и епоетиновата доза, е оценявана при 7 092 хемодиализни пациенти в САЩ (225.). Авторите на това проучване установяват, че епоетиновата нужда се намалява, когато URR се увеличава, а също – че хематокритът се увеличава с увеличаването на URR. Подобни резултати се докладват в друго проучване при 68 диализни пациенти, като се установява, че епоетиновата доза се намалява при увеличаване на Kt/V (248).

Вторичният хиперпаратиреоидизъм е добре познато усложнение на бъбречната недостатъчност и води до хиперфосфатемия, хипокалциемия и намалени плазмени нива на вит. D₃ (315.). Хипотезата за потенциалната връзка между хиперпаратиреоидизма и епоетиновата резистентност е базирана на първоначалните наблюдения, че анемията се подобрява след паратиреоидектомия (93). Механизмите на обостряне на анемията при хиперпаратиреоидизъм са различни: директен токсичен ефект на PTH – върху еритропоетиновия синтез, също върху еритропоезата и еритроцитната преживяемост, а също и индиректен ефект чрез индуциране на костно-мозъчна фиброза (73).

Благоприятният ефект на паратиреоидектомията подкрепя тезата за увеличаване на еритропоетиновата резистентност при хиперпаратиреоидизъм. Подобряването на анемията след паратиреоидектомия, както при пациенти лекувани с ЕПО, така и нелекувани с ЕПО, се илюстрира от установеното намаляване на епоетиновата доза с 30-45% (218).

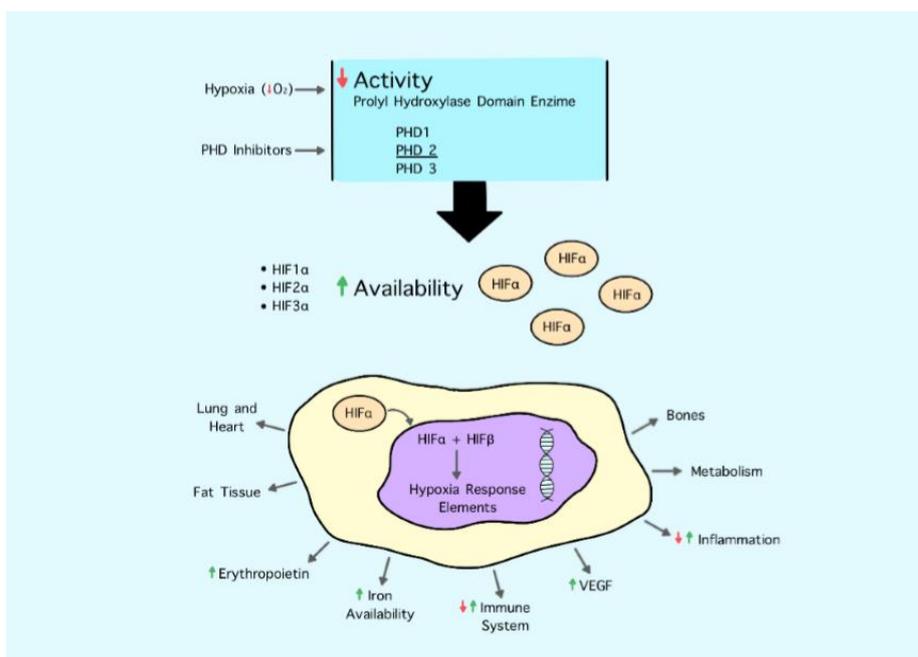
Алуминиевото натоварване интерферира с желязния метаболизъм, подтискайки ензимите при синтезата на хема, което води до микроцитна анемия. Това обяснява частично резистентността на Епо (43). Дефицитът на вит. В₁₂ и фолиева киселина утежнява желязния дефицит и резистентността към ЕПО. Има данни, че дефицитът на вит. С намалява ефективността на желязните депа, а системното приложение на вит. С подобрява желязната наличност, макар че ексцесивните дози увеличават риска от оксалатни депозити. Кръвните загуби са обичаен фактор за ЕПО резистентността, а пациентите с малигнени заболявания развиват анемия, резистентна на епоетиновата терапия. (76).

2.10. Нови изследователски цели

Те се очертават след подобряване на разбиранията относно контрола на епоетиновите нива особено относно експресията на епоетиновия ген. Новите

насоки включват проучване на HIF-стабилизацията, GATA-2 инхибиране, пролилхидроксилазно инхибиране и епогенна терапия (217)

Пролилхидроксилазните (ПХД) инхибитори са различни от ЕСА, тъй като те не активират директно еритропоетиновия рецептор, макар че стимулират продукцията на еритропоетин от бъбреците и в по-малка степен от черния дроб. Освен това те се прилагат през устата, а не парентерално. Синтезата на тези молекули започва преди около 25 години с първите изследвания на група от трима учени – William G. Kaelin Jr, Peter J. Ratcliffe, Gregg L. Semenza, които през 2019 г. получават Нобелова награда за това. В техните публикации (111, 357) те първо описват хипоксия-индуцируемия фактор (hypoxia inducible factor, HIF) като основен елемент при активацията на еритропоетиновия ген в хипоксичните клетки (фиг. 1).



Фигура 1. Хипоксия индуцируемия фактор (HIF) е хетеродимер, съставен от кислород-чувствителен HIFα и последователно произведени HIF-β субединици. При нормални условия HIF-α бързо се разгражда от prolyl hydroxylation domain protein (PHD). При хипоксия или при лечение с PHD-инхибитори, PHD намалява активността си и така по-голямо количество HIF-α се пренася в ядрото. Тук стимулира HIF-1β и активира специфични таргетни гени, включително тези които контролират производството на еритропоетин и желязния метаболизъм. (266).

HIF е открит случайно по време на изследвания на регулаторните механизми на еритропоетиновия ген (137, 311). Макар, че още след откриването на епоетиновия ген през 1985 г. е било известно, че хипоксията стимулира производство на ЕПО, а оттук и еритропоезата, молекулярните механизми на връзката хипоксия – еритропоетин не са били ясни. Използвайки клетъчни миши линии за производство на ЕПО, G. L. Semenza идентифицира регулаторната ДНК- последователност, отговорна за експресията на еритропоетиновия ген. Най-важно от всичко е, че той идентифицира също един

хипоксия-индуцируем клетъчен фактор. Наименова го „hypoxia-inducible factor 1” (HIF-1) (306, 307). В клетъчни линии, които не са отговорни за производството на епоетин, хипоксия-индуцируемата ДНК се свързва с HIF-1, което сочи, че тази комбинация регулира клетъчния отговор към хипоксията (358). Идентификацията на ДНК-последователността (357) и получаването на HIF-1 протеина (359) показват, че HIF-1 е хетеродимер, който се свързва, както с HIF-1 alpha и с арил-хидрокарбонен рецепторен ядрен транслокатор, наименован HIF-1 beta. HIF-1alpha бързо се разгражда от протеазната клетъчна система (136, 298). Установява се също, че активността на HIF-1 се определя от стабилността на HIF-1 alpha. В допълнение се открива друг протеин, наречен EPAS1. Последният също се стимулира от хипоксията и участва в активирането на епоетиновата транскрипция. Обичайно се реферира като HIF-2 alpha. Впоследствие се открива още един протеин – HIF-3 alpha, чиято физиологична роля не е ясна (116).

Системата на HIF има комплексни функции, свързани с еритропоезата, базирана на кислородния тъканен дефицит. Това включва активиране на множество гени, регулиращи еритропоезата, желязния метаболизъм, ангиогенезата, липидния и глюкозен метаболизъм, гликолизата, митохондриалните функции, възпалението и имунитета, клетъчния растеж, вазодилатацията и клетъчната миграция (308). Пропилхидроксилазните ензими регулират наличните HIF субединици, свързано с кислородната и желязна наличност. В случаи на хипоксия те са по-ниско активни, не активират разграждане на HIF alpha субединицата, която от се прехвърля в ядрото, с превръщане в beta-субединица, като функционален транскрибиращ фактор. Така инхибиторите на ПХД стимулират ефекта на хипоксията върху HIF (65).

HIF има широк ефект при физиологични и патологични състояния в различни тъкани, като например бъбреците (172, 265, 304). В различните тъкани HIF има различни изоформи, които пък вероятно имат различни таргетни гени. Изглежда, че регулаторните функции на HIF не са еднакви във физиологични и патологични състояния (266).

Много инхибитори на ПХД са преминали *фаза на клинично изпитване* за лечение на анемията при ХБЗ. Понастоящем четири молекули от този клас: roxadustat, vadadustat, daprodustat и enarodustat и имат одобрение за пазарно използване от Китай и Япония (65). Съгласно данните от клинични изпитвания фаза II, сравняващи с плацебо и ECA, препаратите са ефективни за корекция и поддържане на хемоглобиновите нива в диализирани и преддиализни пациенти, с удовлетворяваща сигурност (128, 224). Подобни са данните и по-малко на брой рандомизирани клинични проучвания фаза III (378, 379).

N. Chen et. al. докладват данни от китайско проучване със 154 недиализни пациенти (50) и с 305 диализни пациенти (49). При недиализните пациенти препаратът значимо покачва хемоглобиновите нива по време на лечението, което трае 26 седмици. При диализните пациенти няма съществени разлики

между ефекта на роксадустат и ЕСА. Данни от Япония (4) сочат по-ниска ефективност на роксадустата в сравнение с ЕСА, но се отчита, че дозата на роксадустата в Япония е била по-ниска, отколкото в Китай.

M. Tang et al. селектират са 15 проучвания на Roxadustat – 7 при диализни пациенти и 8 при недиализни пациенти. Метаанализът включва общо 10 189 пациенти – 4 810 диализни и 5 379 недиализни. Обобщените резултати сочат, че сравняван с ЕСА и плацебо, Roxadustat покачва хемоглобина и трансферина и ТЖСК, и понижава хепсидина при двете групи пациенти с анемия. Roxadustat подобрява хемоглобиновия отговор и намалява феритина и TSAT при недиализните пациенти, но не и при диализните. Същевременно няма различия относно лечимите страничните явления между групите лекувани с Roxadustat и ЕСА. Честотата на сериозните странични явления обаче в групата недиализни пациенти лекувана с Roxadustat е сигнификантно по-висока (329).

ПХД инхибитори имат и други добри ефекти относно пациентите с ХБЗ. Така например лечението с тях осигурява по-високи нива на желязото в сравнение с ЕСА. За съжаление наличие на различни параметри в самите проучвания не позволяват по-сигурни изводи. (65).

На 1 февруари 2023 г. US Food and Drug Administration одобри daprodustat (Jesduvroq) за лечение на анемията при ХБЗ – само за пациенти на диализно лечение с продължителност повече от четири месеца (135).

GATA-2 инхибиторите са фамилия от транскрипционни фактори, подтискащи епоетиновия ген. Стимулирането на епоетиновия ген чрез инхибиране на GATA стимулира генната експресия и продукция, както е докладвано за два GATA транскрипционни инхибитора – K-7174 и K-11706. Началните изследвания показват, че освен активиране на епоетиновия ген е възможно активиране и на други гени свързани с инсулиновия контролу туморния растеж и диабетната ретинопатия, което би довело до нежелани странични явления (217).

Епоетинова генна терапия - израелски учени са създали опитен модел за получаване на епоетинов ген с използване на кожни клетки. Засега опитите са с животни и с много малка група доброволци, при които е установено покачване на епоетиновата експресия. Оценката на тази терапия тепърва предстои (113, 217).

2.11. Таргетни хематологични показатели – резултати и поуки от клиничните проучвания

Преди появата на рекомбинантните еритропоетинови аналози анемията е третирана с чести хемотрансфузии. При първото проучване на J. W. Eschbach et al. на епоетин алфа средното ниво на хематокрита преди започването на лечението е било 22,3%, кореспондиращо с хемоглобин 7,5 g/dL. Шест месеца преди проучването 333 пациенти са получили общо 1030 хемотрансфузии със средна честота 0,52 трансфузии на пациент на месец (86).

Доста дълго е имало различни становища и противоречия относно оптималния хемоглобинов таргет. Това е било свързано с генерални промени на медицинската перспектива, независимо че в много насоки е било ясно, че промяната само на един показател не определя задължително голямо предимство относно изхода от ХБЗ.

В началото, започвайки с данните от различни наблюдателни проучвания, сочещи по-добра перспектива за пациентите с по-висок хемоглобин (201, 331) и на вълната на ентузиазма от наличието на нови лекарства е предположено, че достигайки високи, почти нормални хемоглобинови нива ще се постигне сигнификантно подобрене на състоянието на пациентите и тяхната прогноза. За съжаление тази хипотеза не се потвърждава от рандомизирани клинични проучвания.

Към 2007 г. са докладвани резултатите от почти 30 проспективни рандомизирани контролирани проучвания с общо около 7000 пациенти. (23, 74, 275, 314). В началото почти всички проучвания са били плацебо контролирани и са били с относително нисък таргет на хемоглобина и хематокрита. Повечето от проучванията са били с малък брой пациенти.

Първото от тези проучвания (проспективно, рандомизирано, двойно сляпо, отворено) е **Normal Hematocrit Trial (NHCT)** (23), публикувано през 1998 г., от което идват и първите негативни данни. Проучването включва 1 233 хемодиализни пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или исхемична болест на сърцето. Основната цел е била да се сравни времето до получаване на нежелано събитие сред пациентите лекувани с Epoetin alpha до достигане на нормален хематокрит 39-45%, в сравнение с групата с по-лоша корекция – 27-33%. Проучването е продължило 29 месеца и е било спряно предварително от мониториращия борд, когато в групата достигнала хематокрит 42% са получени повече от 202 нежелателни събития от нефатален миокарден инфаркт и смърт, като в същото време броят на тези събития е бил 164 в групата с пациенти, при които е достигнат среден хематокрит 30%. Оценено е, че разликата е несигнификантна. В допълнение е установена повишена честота на тромбоза на съдовия достъп в групата с висок хематокрит – при 243 пациенти (39%) срещу 176 пациента (29%) в групата с по-нисък хематокрит, разликата е достоверна. Установени са и ползи от по-високия хематокрит – общата смъртност е била по-ниска сред пациентите с по-високи нива на хематокрита. Физикалната оценка на качеството на живота е показвала значимо подобрене. Отчетени са ниска сигурност за потвърждаване на основната хипотеза, липса на ясни ползи от високия хемоглобинов таргет и достоверни съображения за прогресивно увеличаващ се риск от смърт. Някои от резултатите са били дискутабилни и така проучването не е могло да доведе до промени на препоръките.

Впоследствие най-малко 12 допълнителни проучвания са били проведени, за да се провери хипотезата, че пълната или почти пълната корекция на

анемията води до по-добра прогноза – оценена, чрез измерване на сърдечната функция, физическата активност и понижението на бъбречната функция. Нито едно от тези проучвания няма плацебо група с изключение на едно (275).

Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR) е отворено проучване, публикувано през ноември 2006 г., което сравнява резултатите при 1432 преддиализни пациенти с ГФ 15-50 ml/min., лекувани с ероетин алфа, с цел постигане на хемоглобинов таргет от 11,3 до 13,5 g/dL, като оценяваните показатели са смърт, миокарден инфаркт, хоспитализация за сърдечна недостатъчност (314). Средната продължителност на проучването е била 16 месеца. Пациентите с по-висок хемоглобин са имали по-висок риск от сърдечно-съдови усложнения или смърт, отколкото тези в по-ниската таргетна група. Допълнително е наблюдаван повишен риск от застойна сърдечна недостатъчност и повече хоспитализации. Не е установена разлика в промените в качеството на живот.

Подобно на NHCT това проучване е било прекъснато след предварителен анализ, поради съображения за сигурност и поради ниска вероятност за достигане на положителен ефект от високия хемоглобин. Хоспитализациите са наблюдавани по-често при висок хемоглобин ($p=0,03$). Тежки странични ефекти са наблюдавани също при по-висок хемоглобин. Авторите заключават, че „достигането на таргетен хемоглобин 13,5 g/dL, в сравнение с хемоглобин 11,3 g/dL е свързано с повишен риск и липса на подобрение на качеството на живота”.

Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta (CREATE) е отворено проучване, публикувано по същото време като **CHOIR**. Изследователите (74) са рандомизирали 603 европейци с преддиализна ХБЗ с ГФ 15-35 ml/min., като са сравнявали пациенти достигащи хемоглобин 13-15 g/dL с пациенти с хемоглобин 10,5-11,5 g/dL – всички лекувани с Epoetin beta. Проследяването е продължило три години и е установено, че пълната корекция на анемията не намалява сърдечно-съдовите усложнения. Налице е несигнификантен тренд за увеличаване на риска от смърт в групата с висок хемоглобинов таргет, като хемодиализното лечение е било необходимо по-често в тази група. Установява се още, че в групата с по-нисък хемоглобин честотата на усложненията е по-ниска, но разликата не е сигнификантна. Авторите заключават, че „при пациентите с ХБЗ ранната, пълна корекция на анемията не намалява риска от сърдечно-съдови усложнения”. Позитивният резултат касае установяването на данни за подобряването на качеството на живот.

Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) включва 4038 пациенти със захарен диабет тип 2 и недиаализна ХБЗ (275). Участниците са получавали Darbepoetin alfa с цел достигане на хемоглобинов таргет от 13 g/dL или плацебо, като при започване на лечението хемоглобинът е под 9 g/dL. След средна продължителност 29 месеца се установява липса на

полза в групата с висок хемоглобинов таргет. Със значителна важност е наблюдението за повишен риск от инсулт в същата група. Хемотрансфузиите са били по-чести в групата с плацебо. Налице е било само скромно подобрене на умората при пациентите лекувани с Darbepoetin alfa.

Вторичен анализ на TREAT (314) показва, че в сравнение с плацебо достигане на хемоглобинови нива от 13 g/dL при лечение с Darbepoetin alfa довежда до повишен риск от инсулт и възможно – до повишен риск от смърт и рак при лицата с предходна история. Подвърждава се само, че лечението на анемията с Darbepoetin alfa значимо намалява нуждите от хемотрансфузии в сравнено с плацебо.

Късните анализи на тези проучвания показват още, че при пациентите недостигнали таргетните хемоглобинови нива, при които е увеличена дозата на ЕСА, са били изложени на повишен риск от сърдечно-съдови усложнения и смърт (316, 328).

Трябва да се отбележи, че при почти всички последни проучвания постигнатите хемоглобинови нива са ниски или са под предварително дефинираните стойности за хемоглобиновия таргет. Това демонстрира трудността да се постигне предварително определената цел, касаеща корекцията на анемията, независимо от големите усилия на изследователите и стриктното спазване на протокола на проучванията. Практическата последица е, че разликата между средните хемоглобинови нива между горната и долната граница на хемоглобиновия таргет е по-малко значима от предполагаемата и е почти невъзможно да се достигнат статистически достоверни изводи. Затова има много причини, като например липса на сляпа методика за провеждане на проучването и нежеланието на клиницистите да позволят хемоглобиновите нива да се повишат повече или да останат по-ниски и от предварително планираното.

Изследователи от Канада и Европа провеждат двойно сляпо **проучване** при 596 хемодиализни пациенти сравнявайки нисък Hb – 9,5-11,5 g/dL и висок Hb – 13,5-14,5 g/dL. В това проучване принципно се предполага, че по-високият хемоглобин води до по-ниска честота на левокамерната хипертрофия. Не е имало обаче сигнификантна разлика между двете групи. Сходни са били и данните за смъртността в двете групи (98, 99). Подобно проучване е правено и у нас (381).

Ефектите от нормализирането на хемоглобиновите нива са били обект на **скандинавско проучване**, включващо 416 лица с преддиализна ХБЗ и на лечение с хемодиализа и перитонеална диализа (102). Това проспективно рандомизирано проучване сравнява резултати при субнормален Hb 9-12 g/dL и нормален Hb 13,5-15 g/dL – при жени и 14,5-16 g/dL – при мъже. Целта на проучването е била да сравни смъртността, страничните явления и качеството на живота. Началото е било през 1995 г. Изключени са пациенти със значими сърдечно-съдови заболявания. Това е довело до значим относителен дял на

отхвърляне на пациенти и до ограничени изводи. Общата смъртност е била почти еднаква при пациентите с по-нисък и по-висок хемоглобин.

Един метаанализ на девет проучвания с общо 5 143 пациенти, включително CHOIR и CREATE е публикуван в Lancet през 2007 г. (276). Авторите установяват повишен риск за смърт сред пациентите лекувани с цел достигане на по-висок хемоглобинов таргет и статистически достоверно по-висок риск от тромбоза на съдовия достъп.

Макар, че корекцията на тежката анемия е свързана с намаляване на хемотрансфузиите и подобро качество на живота, началните проучвания показваха, че бързото повишаване на хемоглобина индуцира повишаване на кръвното налягане, утежнява предшестващата хипертония и в редки случаи води до гърчове (78, 286).

След въвеждането на ЕСА в клиничната практика се проведеха множество различни проучвания с цел оценка на ползите и рисковете при частична и пълна корекция на анемията. Тъй като повечето от тези проучвания са били обсервационни, въпросът не е решен.

В съзвучие със KDIGO от 2012 г. (156) може да се резюмира следното относно корекцията на анемията с ЕСА при пациентите с ХБЗ: Най-важната поука от скорошните проучвания с твърди цели е, че при пациентите с ХБЗ и пълна корекция на анемията е налице повишен риск от усложнения и смърт в сравнение с пациентите с по-нисък хемоглобинов таргет и с невъзможност за сигурна оценка на потенциалните ползи; По-добрата хемоглобинова корекция е свързана с по-ниски нужди от хемотрансфузии, отколкото по-ниската хемоглобинова корекция, но оптималното хемоглобиново ниво, касаещо по-ниски трансфузионни нужди и сърдечно-съдов риск не са известни. Още повече стойностите варират значително между пациентите (77).

Резултатите от проучванията с най-значим резултат доведоха до решението на работната група на KDIGO през 2012 г., да препоръча значими промени в целите на антианемичното лечение (156). KDIGO ръководството предлага по-ниски хемоглобинови нива, внимателно започване на лечението с ЕСА и ниски поддържащи дози на ЕСА в сравнение с предхождащата практика в западните страни към това време. Тези препоръки са повлияни не само от наблюденията за повишен риск от сърдечно-съдови и мозъчно-съдови усложнения и смърт, но и от наблюденията за по-чести усложнения на съдовия достъп водещи до неговата загуба и по-висока смърт при пациентите с рак.

В заключение – данните от настоящите проучвания сочат, че лечението с ЕСА и Hb таргет трябва да се оценяват критично. Докато се чакат нови препоръки от KDIGO, се приема, че общият подход трябва да се съобразява с таргет 11-12 g/dL, каквато е позицията на ERBP. Същевременно трябва да се подхожда с повишено внимание към всяка група от пациенти и особено към тези с понижена епоетинаова чувствителност, и предшестваща история за

инсулт и малигнитет. Това означава още, че подходът при лечението на анемията трябва да бъде индивидуализиран, съобразно характеристиките на пациента (197).

Същевременно трябва да се отбележи, че център-базираните грижи за пациентите в модерната практика могат да ползват различни референции, които не съвпадат задължително с наличните препоръки. Някои автори правят опити да оценяват потенциалните ползи на желанията на пациентите, свързани с намаляване на хемотрансфузиите и потенциално намаляване на умората, както и на риска от сърдечни атаки и инсулт.

2.12. Хемоглибинова вариабилност и анализ на сигурността при лечението на реналната анемия

В хода на продължаващата дискусия на резултатите от рандомизираните проучвания от последните 30 години, трябва да се дискутира един въпрос, наричан хемоглибинова вариабилност в отговор на лечението с ЕСА. Доста проучвания са направени с цел проучване на степента на хемоглибиново вариране при лечението с цел намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Едно проучване направено в САЩ намира връзка между хемоглибиновото вариране и смъртността в кохорта от 34 963 хемодиализни пациенти изследвани през 1996 г. (375). Друго по-малко проучване на същите изследователи, проведено през 2005 г. в кохорта само от 664 хемодиализни пациенти, не потвърждава връзката между вариациите на хемоглобина и смъртността (34). При европейско проучване хемоглибиновата вариабилност е била изследвана при 5 037 хемодиализни пациенти, третирани с ЕСА за повече от 2 години (80). Авторите използват различни статистически методи за анализ и установяват, че пациентите с постоянно ниски хемоглибинови нива и пациентите с променливи стойности на хемоглобина под 11 g/dL имат повишен риск от смърт. Друго проучване (109) не успява да установи подобна връзка.

Така, въпреки значителната неопределеност, се приема, че хемоглибиновата вариабилност най-вероятно не играе значима роля за прогнозата на пациентите.

Luiz H. Arantes Jr et al. (11) извършват метаанализ на на тринадесет проучвания относно сигурността при лечение с ЕСА на пациенти с ХБЗ. Те цитират метарегресионен анализ на I Koulouridis et al. от 2013 г. (171), който сочи повишен риск от сърдечно-съдови усложнения и свързана с тях смъртност, асоциирани с по-висок таргетен хемоглобин. Подобни са данните от цитиран друг метаанализ на ефекта на Erythropoietin и Darbepoietin alfa, на S.C. Palmer, et al. 2010 г. (263.)

Две проучвания заключават, че лечението с ЕСА за достигане на таргетен хемоглобин 13-15 g/dL може да доведе до повишен риск от инсулт, утежнена

хипертония и тромбоза на съдовия достъп, в сравнение със стратегията за по-нисък хемоглобинов таргет – 9,5-11,5 g/dL, или при липса на лечение (263, 356).

Метаанализ на G.F Strippoli et al. от 2004 г. внушава, че ползите от лечението с ЕСА са надценени, което е също обосновава решението да се определя таргетен хемоглобин под 12 g/dL (326).

2.13. Таргетни стойности на хемоглобина – препоръките на регулаторните институции

След анализ на публикации и данните от големите проучвания FDA отправя през 2007 г. предупреждение относно прескрипцията на Epoetin alpha (340, 347). Предупреждението осветлява риска от смърт и сериозни сърдечно-съдови усложнения, когато Epoetin alpha се прилага с цел постигане на хемоглобин над 12 g/dL (284). В информацията за епоетина са заличени всички твърдения за повишаването на качеството на живота при еритропоетиновото лечение.

FDA модифицира препоръките за лечение с ЕСА през юни 2011 г., изтъквайки отново, че по-високите стойности на хемоглобина са свързани с повече рискове. FDA препоръчва по-консервативен подход при приложението на ЕСА с индивидуализиране на терапията и използване на ниски дози, с цел редуциране на нуждите от хемотрансфузии. При тази перспектива лекарите трябва да оценяват отношението полза/риск при лечението на анемията при всеки пациент. От една страна FDA декларира, че модифицираният подход на лечение с ЕСА отстранява предишната концепция за таргетни хемоглобинови граници. От друга страна – се посочва таргетен хемоглобинов интервал. Според FDA лечението с ЕСА трябва да се обсъжда при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, когато Hb е по-нисък от 10 g/dL; когато Hb надвишава това ниво, дозата на ЕСА трябва да се редуцира или спре. По-високите Hb нива се толерират само при пациенти, които са на диализа. Отново, лечението се започва при Hb под 10 g/dL, но дозата се намалява или спира, когато Hb достигне 11 g/dL. (19, 197)

Клиницистите в САЩ изпълняват тези указания. Прилаганите дози на ЕСА се редуцират с приблизително 30% (101). Средните хемоглобинови нива се понижават от 11,2 на 10,6 g/dL през същия период.

Първото ръководство за лечение на анемията при диализните болни е публикувано през 1997 г. по инициатива на National Kidney Foundation: the Dialysis Outcomes Quality Initiative (**DOQI**) (8). Хемоглобиновият таргет е 11-12 g/dL, а таргетът на хематокрита – 31 до 36% (74).

NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines от 2006 г. отначало препоръчва таргетен Хб от 11 до 13 g/dL (281). Тези препоръки са били мотивирани от данните за подобро качество на живот и намалена болестност и смъртност при по-високи стойности на Hb (24). Последващите проучвания довеждат до ревизия на тази препоръка и определяне на таргетен хемоглобин 11-12 g/dL

през следващата година, а през 2012 г. KDOQI препоръчва хемоглобинова концентрация над 11,5 g/dL.

Скоро след това ръководството на **KDOQI** препоръчва ревизиран хемоглобинов таргет 11-12 g/dL (260).

Към края на 2011 г. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) публикува световни правила за лечение на анемията при ХБЗ, давайки препоръки, различни от тези на FDA. Указанията на **KDIGO** за лечение на анемията, публикувани през 2012 г., препоръчват поддържане на хемоглобина над 9 g/dL с приложението на ECA, но не повече от 11,5 g/dL (151).

UK National Institute for Health and Care Excellence регулярно осъвременява ръководствата за лечение на анемията при ХБЗ. От 2011 г. таргетният хемоглобин е 10-12 g/dL. В последното осъвременяване през 2015 г. е добавена забележка за оценка на ползите и на съчетания риск от смърт и сърдечно-съдова заболяемост при достигане на Хб 12 g/dL (337).

Позицията на European Renal Best Practice (ERBP) е да не се модифицира хемоглобиновия таргет в популацията на ХБЗ. Препоръчано е още оценка на ползите при едновременно избягване на по-високи дози ЕПО (193).

Според препоръките на Japanese Society for Dialysis Therapy от 2008 г. се препоръчва таргетен Hb при диализните пациенти 11 g/dL или повече и прекратяване на лечението или редукция на дозите при достигане на Хб 13 g/dL (335).

Накрая – важна точка в дискусиата за лечението с ECA е Hb таргет. Използваният таргет през последните 10 години, макар и изглеждайки сигурен, продължава да бъде тема на различни изследвания, като например проучването TREAT (193). Това заедно с предишни наблюдения изважда на преден план съображения за сигурност, свързани с повишения сърдечно-съдов риск, намалена преживяемост и неопластичен контрол, особено в групите с по-високи Hb нива и лекуваните с ексцесивно високи дози (193).

Още по предпазлив подход, които се препоръчва и сега, е максимален хемоглобинов таргет 11,5-12, даден от различни ръководства (156, 195).

Единен индивидуализиран подход също беше въведен чрез оценка на ползите и рисковете на терапията с ECA, като оптималните хемоглобинови нива се определят чрез оценка на съпътстващите заболявания и възможните рискови фактори. Частично внимание се обръща на пациентите със специфични рискови фактори (рак, диабет, артериопатии, инсулт и безсимптомна исхемична болест). При такива болни с ECA терапия е важно, да се определи по-нисък хемоглобинов таргет (195).

2.14. Влияние на лечението на реналната анемия върху разходите

Общата стойност на лечението на анемията при ХБЗ не е изследвана достатъчно (318). Налице са само откъслечни и крайно оскъдни данни за лечението както на ХБЗ, така и на реналната анемия.

Към 2006 г. пазарът на ЕСА, касаещ за лечение на реналната анемия в САЩ, се оценява на 2 млрд. USD, с повече от 410 000 пациенти годишно; световните продажби надвишават 10 млрд. USD и така ЕСА са най-продаваните генетично продуцирани лекарства (242). Показателен в това отношение е фактът, че четири месеца след пускането на пазара на Peginesatide на Affymax в САЩ повече от 18 000 пациенти са конвертирани към това лечение (235). Както бе споменато, поради нежелани странични явления през 2013 г., препаратът е изтеглен от пазара (339). Общата стойност на продажения Epoetin beta през 2005 г. е 1,7 млрд. щатски долара, а на Darbepoetin alpha през същата година е 3,3 млрд. долара (217).

Две проучвания установяват, че разходите са по-високи за пациентите, при които не се провежда лечение на анемията с ЕСА, в сравнение с тези при които се провежда такова лечение. Според едното (249). средномесечните здравни разходи през периода на преддиализата за нелекуван с ЕСА пациент са в размер на 4 222 долара, а за лекуван с ЕСА пациент – 2779 долара. След започване на хемодиализното лечение средният тотален директен разход е 13 199 долара на пациент/месец в групата на нелекуваните с ЕСА в преддиализата и 11 312 долара на пациент/месец, в групата на лекуван с ЕСА преди започването на диализното лечение. Мултивариантен анализ в същото проучване установява, че нетретирани с ЕСА пациенти имат с 1 515 долара по-високи разходи по време на първите шест месеца на диализното лечение.

Според второто проучване (191) пациентите на диализно лечение, при които не се достига Хб 11 g/dL, изискват по-високи разходи, които прогресивно се увеличават с увеличаването на периода от време без да се достига Хб 11 g/dL.

Едно наблюдателно проучване на разходите, свързани с лечението с ЕСА, е проведено в 12 диализни центъра във Великобритания и Германия (301). Оценката на разходите е за 2006 г. и включва труда на персонала и стойността на помощните средства. Стойността на ЕСА не е бил включена в анализа. Средните годишни разходи за лечението на 100 диализни пациенти възлизат на 17 031 евро за Германия и 18 739 паунда за Великобритания. Изчислено е, че с превключването от бързодействащи ЕСА към MPG-EPO ще се реализира икономия от 36,9 дни/година средно за център във Великобритания и 43,4 дни/годишно средно за център в Германия. Това би довело до намаляване на посочените годишните разходи с 9 798 евро (с 58%) за германски център и с 6 615 паунда (35%) за център във Великобритания.

Подкожното приложение на епоетин алфа води до редукция на количеството с 30,5% и намаляване на разходите с 25% (283). Превключването от

интравенозно към субкутанно приложение на хемодиализните пациенти резултира в редукция на дозата с 12,6%, което определя икономия от 1125 щ. д./пациент/година. Стойността на лечението се покачва значимо след превключване към интравенозно лечение. Така оценено за 6 месеца разходите се увеличават с 13,1% (227). Според друго проучване превключването от субкутанно на интравенозно приложение изисква увеличаване на дозата с около 33%, което е увеличение на стойността с около 1500 паунда/година/пациент (103).

Поради високата цена на рекомбинантния ЕПО (85) 80% от пациентите с бъбречна анемия не се лекуват с ЕСА (319). Според друга публикация (55) цената е по-висока при пациентите нелекувани с ЕСА преди започване на диализното лечение, внушавайки, че разходите за ЕСА намаляват общоболничните разходи.

2.15. Перспективи на лечението на реналната анемия с еритропоезата стимулиращи агенти

През последните три декади сме свидетели на еволюция в мисленето относно лечението на анемията при ХБЗ и ЕСА. Същевременно неколккратно се промениха ръководните насоки за лечението на реналната анемия, касаещи преди всичко таргетния хемоглобин. В началото, след 1989 г., ЕСА се смятаха за панацея за реналната анемия. Неочакваните негативни резултати от лечението за достигане на нормален хемоглобин доведоха до класифициране на ЕСА като потенциално опасни лекарства и беше отворен списъка на рестриктивните ограничения. Първите насоки на FDA за по-високи стойности на хемоглобина и за подобряване на качеството на живота бяха базирани само на ранните проучвания, при които хемоглобиновите нива се покачват от 7-8 g/dL преди, до 10-11 g/dL след лечение. Всички по-късни методи на лечение с ЕСА касаят групи с нива на хемоглобина 9-11 и 13-14 g/dL. Ползите относно качеството на живота сред пациентите с по-нисък и по-висок хемоглобин са по-малко показателни, отколкото елиминирането на нуждата от хемотрансфузии.

Понастоящем FDA заедно с други институции – KDIGO, ERA, British national institute for health end care excelance препоръчват таргетен хемоглобин от 9-11,5 до 10-12 g/dL. Само KDOQI препоръчва по-ниска таргетна граница от 10-11 g/dL, която съвпада със становището на FDA, но само за пациентите на диализа (167). В допълнение според FDA лечението на анемията при преддиализните пациенти трябва да започне при хемоглобин под 10 g/dL и да се прекъсне лечението, когато хемоглобиновите нива са по-големи от 10 g/dL (347). Тази препоръка не е нито пълноценна, нито реалистична в сравнение с други препоръки за лечение на анемията. Всичките данни от различни проучвания и различните таргети на хемоглобина от 10 до 12 g/dL всъщност са най-добрият компромис между качеството и сигурността. KDIGO обобщава различията и визира таргет на хемоглобина от 10 до 11,5 g/dL, както и

позволява индивидуализация на терапевтичните цели, докато липсват проучвания, които да сравняват резултатите при таргет 10-11 g/dL и 11-12 g/dL.

Главните изводи, направени от рандомизираните контролирани проучвания при пациентите с ХБЗ са, че средната пълна корекция на анемията в сравнение с частичната корекция е свързана с повишен риск от усложнения и смърт и че повишените рискове надвишават потенциалните ползи. Няма съмнение, че повишените хемоглобинови нива при пациентите с тежка анемия са много полезни за физическото и ментално здраве и общото самочувствие. Остава неясно понастоящем, кои пациенти ще имат подобро качество на живота, когато хемоглобинът активно се покачва над 11,5 g/dL. Индивидуализираната терапия вероятно е отговорът, поставящ потенциалните ползи пред потенциалните вреди (77). *Засега няма универсално становище относно таргетния хемоглобин при лечението на реналната анемия с ЕСА, което да бъде приложимо в близко бъдеще (19).*

През посочения немалък период от време ЕСА се утвърдиха като ефективни лекарства и остават понастоящем златния стандарт за лечение на анемията при пациентите с ХБЗ. Независимо от потвърденият им отличен ефект в продължение на години има малки проблеми, свързани с малки групи от пациенти, при които не се постига оптимална корекция на анемията, независимо от използването и на високи дози. Клиничното приложение на ЕСА изисква да се отчитат различията в лекарствените им характеристики. Оригиначните бързодействащи ЕПО продукти имат най-добър терапевтичен ефект. Като цяло краткият им полуживот налага относително често инжектиране. Важно ограничаващо използването им обстоятелство е, че те не са стабилни на стайна температура. Всичко това беше основен стимул за търсене на нови ЕСА молекули. Дългодействащите ЕСА вече са утвърдени и предлагат улеснена технология на лечението. Приложението им обаче може да е свързано с по-висока цена, особено при диализните пациенти. При всички останали пациенти дозировката на дългодействащите ЕСА е по-ниска, респективно разходите са по-малки, а приложението е главно субкутанно.

И понастоящем лечението на анемията с ЕСА е доста скъпо, независимо от използването на биоподобни. Много често по-новите ЕСА са по-скъпи от бързодействащите ЕПО. Така **финансовата перспектива** на ЕСА е комплексна. Официалните цени могат да варират значително, освен ако големи количества се закупуват от големи институции – болници, финансиращи организации. Поради това, че в различните страни по света се използват различни препарати и различни дози, не може да се определи реална световна средностатистическа стойност на това лечение. Въвеждането на биоподобните препарати допълнително усложнява калкулацията. В различните страни биоподобните са по-евтини от оригиналните продукти с 25-50%, което води преди всичко до намаляване на разходите и до изместване на оригиналните от епоетиновите биоподобни. По тази причина компаниите, продаващи оригиналните ероетin alfa и ероетin beta, снижиха значително цените, за да са

конкурентни на пазара. Реимбурсирането и прескрипционните схеми в различните страни също допълнително влияят на цялостната терапия.

Бъдещата стратегия включва синтез на прости молекули, несвързани с ЕСА, осигуряващи алтернативен подход в лечението на анемията, като същевременно се избират лекарства с по-ниска цена. Наличието на нови антианемични агенти с различен механизъм на действие от този на ЕСА носи нова надежда за адекватна корекция на анемията. Теоретично инхибиторите на пролилхидроксилазите биха имали предимства пред ЕСА. Те стимулират продукцията на ендогенен ЕПО, което излага пациентите на по-нисък „концентрационен пик“. Те изглеждат ефективни и при пациенти с възпаление и за разлика от останалите ЕСА се аплицират орално и могат да бъдат ефективни заобикаляйки функционалния желязен дефицит. Преди обаче новите формули да бъдат внедрени в клиничната практика са необходими нови проучвания.

Цитираните публикации в този обзор внушават по-добра ефикасност и полза на субкутанното приложение на епоетина в сравнение с интравенозното, за повечето случаи на ХБН, като се имат предвид и други фактори – цена на лекарството, ефикасност, доза, удобство, честота на инжектиране, тежест на ХБН, тип ЕСА, лекарствена сигурност и толерантност. В повечето проучвания обаче не са уточнени индивидуалните ефекти на всеки един от тези фактори, при двата начина на приложение. Същевременно са използвани холистични сравнения между дълго- и краткодействащите ЕСА. Въпреки всичко данните подпомагат клиницистите при избора на препарат, определяне на доза, начин на приложение и честота на приложението.

2.16. Качество на живота при хроничното бъбречно заболяване – инструменти за измерване

Здравословните отклонения, дължащи се на болест, представят широк набор от ограничения, влошаващи качеството на индивидуалните физически, психически и социални функции.

HRQoL широко се дефинира като комбинация от добро самочувствие и способност за добра ежедневна функционалност и продуктивност. Измерването на качеството на живота, свързано със здравето /health-related quality of life (HRQoL)/ има важно прогностично значение относно хоспитализациите и продължителността на живота, особено при пациентите с ХБЗ (14.)

От 2008 година Centers for Medicare and Medicaid Services провеждат годишна оценка на HRQOL като част от условията за финансиране на диализните центрове (46)].

Заедно с по-доброто разбиране на проблемите на пациентите с крайна степен на ХБН и изпълняване на стандартите за лечение и грижи са развити много инструменти за оценка на HRQoL на тези пациенти (81, 91).

E. Edgell et al. са направили обзор на проучванията на HRQoL, за да могат да анализират инструментите за оценка и да дадат препоръки за оценяването на HRQoL в бъдеще (81). Инструментите се класифицират съобразно здравните показатели, които оценяват и в зависимост от насоката – генерична или болестна, свързано с Physical Health, Mental Health, Social Health, Global Assessment Instruments, and Disease Targeted Instruments. Инструментите се оценяват относно тяхната сравнимост, надеждност и валидност. От повечето експерти се препоръчва да се използват общи и болест-специфични инструменти. Общите инструменти улесняват провеждането на сравнения с други подобни изследвания, с други групи пациенти, с други болести и с общата популация. Съществуват различни специфични инструменти за оценка на HRQoL при пациентите на лечение с ХД, с ПД и с БТ. Тъй като няма универсални специфични инструменти за всеки тип лечение, за сравнение се използват общите инструменти за оценка на HRQoL. (69). Специфичните инструменти са по-ефективни за измерване и оценка прогресията на болестта и терапията (182).

Първият инструмент за оценка на КЖ в САЩ е създаден за оценка на различните аспекти на ежедневието, включващ самочувствие и удовлетвореност от живота, семейството, дома, здравето (36, 37). Резултатите от първите проучвания варират между удовлетворение и разочарование, удоволствие и мизерия (позитивен и негативен афект). Данните се приемат за представителни за 48 щата в САЩ и включват общо 13 000 лица през 1957, 1971, 1972 и 1978 г. (37). Тези оригинални данни за КЖ са предназначени за лекари, специалисти по здравни грижи, администрация на здравеопазването и са използвани за да се оцени мнението на пациентите с остри и хронични болести в доболничната с специализираната болнична помощ (81,346). Домейните на КЖ тогава са били разделени на физикална функция, психологични аспекти, персонални и междуличностни отношения (81, 180, 346, 350).

Инструментите за оценка на физическата функция са включвали въпросници за симптомите, ежедневието дейности, хоспитализациите и скала за самооценка на здравословното състояние (312, 346). Скалите за оценка на депресивния афект, независимостта, самоуважението, контрол на съдбата включва и Campbell index of wellbeing. Социалната функция включва оценка на заетостта, удовлетвореността от ролята в живота, сексуалността (312, 346). Една друга класификация на КЖ при ESRD пациенти включва оценка на функционалния статус, здравния статус, самочувствието, пациентската удовлетвореност (288). В допълнение – по-късните измервания се фокусират върху общото КЖ (346) и оценка на пациентската удовлетвореност (159, 166, 173).

Всеки домейн се разделя допълнително на подсекции/групи/параметри. В действителност физическата функция включва възможност за самостоятелно придвижване и предприемане на различни действия в ежедневието,

осигуряващи способност за самостоятелен живот. Психологичните аспекти на КЖ включват депресия, страх и когнитивна функция. Социалните аспекти на КЖ включват аспекти на възприемане, получаване и предаване на социална помощ; вътресемейни и фамилни взаимодействия; взаимодействие с медицинския и диализен персонал; социо-икономически отношения като финансово обременяване от болестта, инвалидност, възможност за работа, и екологични характеристики, като възможност за живот в определен регион (165, 166) . Глобалните аспекти на HRQOL включват натоварване от болестта, щастие и удовлетвореност, и обща оценка на КЖ (165, 166, 346). Оценката на възможността за развлечения може да бъде определена като производна на другите функции. Подобно е положението с оценката на сексуалната функция, която се припокрива от различни домейни.

И накрая – пациентите и практиционерите проявяват интерес към психологичния проблем да се живее с наличие на хронична болест (159).

Домейните на HRQOL могат да се оценяват в субективен и обективен аспект, съответно измервания. HRQOL може да се оценява с използване на генерични средства, като се включват сравнения между болни с различна тежест на болестта и с общата популация (165,180, 350). През последните декади се проявява интерес към оценка на КЖ при ESRD с използване на средства, специфични за оценка на симптомите и тежестта на уремията и лечението с хемодиализа, с ПД и с БТ (165, 346, 124, 268).

Голям брой скали са използвани за оценка на КЖ при пациенти с ХБЗ (110). Т. Gill и А. Feinstein(110) препоръчват използване на повече от един инструмент, за да се сравняват критично резултатите. Те препоръчват още да се използват прости инструменти, като например „1-sentence Likert scale“, при която пациентите трябва да опишат КЖ с използването на точни думи.

Най-широко използвана в ранните проучвания е Karnofsky Performance Status Scale (KPSS)(165, 81) . Обхватът на оценка е от 0 до 100, като най-високата стойност съответства на здраве, а най-ниската съответства на смърт. Тази скала е използвана в началото за оценка при пациенти с рак, но по-късно е внедрена и за други болести. Оценките по скалата се правят от лекар или сестра. Има адаптация за използване от съпрузи (61). За субективните оценки скалата е модифицирана с оценка до 40, което съответства на инвалидност с чужда помощ. ХД пациенти често имат оценка по тази скала от 70 до 80 (възможност за самостоятелен живот с усилие – 80, или невъзможност за самостоятелен живот и нужда от помощ – 70).

При Hemodialysis (HEMO) study е използван Index of Coexistent Disease (239). При първите проучвания и след това е използвана също сумарна оценка на симптомите (312), като методиката се усъвършенства (18, 159, 268, 364).

Друга методика е Sickness Impact Profile (SIP) (81, 165), създадена за субективно, общо, болест-неспецифично измерване, за да се оцени ефекта на

болестта чрез възприятията на пациента. Иследването включва физикална, ментална и обща оценка. Методиката е използвана също както KPSS при пациентите с ESRD, включително в Европа (81, 288, 346, 350)..

Satisfaction With Life Scale (SWLS) (70) е инструмент с пет направления, с оценки по скала от 1 до 7 (161, 162, 163, 164, 165, 166). Въпросите са насочени към вижданията за идеален живот, реална оценка на живота, удовлетвореност от настоящия и миналия живот.

Illness Intrusiveness Rating Scale е инструмент базиран на самооценка на болестта с интерференция в 13 домейна определящи КЖ. (68). Смята се, че инструментът дава добра психометрична оценка на пациентите с ХБН. (81, 165, 166).

SF-36 Health Survey е генеричен инструмент за оценка на HRQOL изпитван в Medical Outcomes Study (81, 165, 288, 322). 36 раздела оценяват функционалния статус, самочувствието и усещането за здраве в 8 скали, с обхват от 0 до 100. По-високите оценки съответстват на по-добро КЖ. Общата популация в САЩ има оценка от 61 до 84, като нормите трябва да се калибрират съобразно възрастта. *Physical Component Score (PCS)* е сума от физикалната оценка, физикалната роля, телесната болка и оценката на общото здраве. *Mental Component Score (MCS)* сумира виталитета, социалната функция, емоционалната роля, и менталното здраве. SF-36 сумарен резултат 50 е над средния, докато по-малко от 50 е под средния.

SF-36 има различни потенциални приложения. Генеричната оценка може да даде описателна информация и да позволи сравняване на различни популации. Позволява индивидуална оценка и продължително проследяване на пациентите с ESRD (233). Използван е в различни проучвания като например Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (231, 232).

Хемодиализираните пациенти с ESRD имат по-нисък SF-36 scores в сравнение с пациенти с други болестни състояния (124). За оценка на пациенти с ХБЗ фокусът е върху симптомите.

Kidney Disease Questionnaire (182) осигурява оценка в 5 направления: физ. симптоми, умора, депресия, връзка с други заболявания, неудовлетвореност/безсилие.

Инструментът Kidney Disease Quality of Life (KDQOL) (диализна версия) (124) е създаден специално за пациенти с ХБЗ на диализа, като е добил изключителна популярност. Този инструмент е базиран на SF-36, включва симптом-проблемна скала, влияние на ХБЗ върху ежедневиия живот, и възможността за упражняване на работа. Разделите за оценка на когнитивната функция са заимствани от SIP (20). Средствата за оценка на социалната функция, социалните взаимодействия, сексуалната функция, съня, социалната поддръжка, подкрепата от медицинския персонал, медицинската оценка на

здравния статус и удовлетвореността са извлечени от други инструменти(124). Скалите се трансформират от 0 до 100 пункта, в линеарен обхват.

Кратката форма – KDQOL-SF е създадена поради голям брой на въпросниците и затруднения за пациентите да изпълняват правилно оригиналната версия на инструмента. Скалите се раделят в четири измервания: *Физикално здраве* (physical functioning, work status, role limitations caused by physical health, general health perceptions, pain, energy); *ментално здраве* (emotional well-being, quality of social interactions, burden of kidney disease, social support, role limitations caused by emotional problems); *Бъбречни проблеми* (cognitive function, symptoms/problems, effects of kidney disease on daily life, sexual function, and sleep); *пациентска оценка на грижите* (patient satisfaction and perceptions of staff encouragement). Социалната функция е свързана с домейните на физикалното и на менталното здраве (124). Има и малко въпроси свързани с общата удовлетвореност, социалната помощ, удовлетворение от брака и конфликтност. Този инструмент се критикува поради сложност и нужда от много време да отговор на въпросите. Въпреки това употребата му се увеличава значително през последните години.

Удовлетвореността от живота също се изследва на базата на генерични, субективни, глобални и специфични оценки на КЖ (165, 166). К. Kalantar-Zadeh и М. Unruh описват HRQoL домейните, които не са включени в SF-36 като важни за пациентите – фамилия, брак, сексуални възможности, духовност (147). Също така всяко измерване на HRQoL може да осигури добра дискриминационна скала за разграничаване на групи и индивиди, също и съответни средства за откриване на промени в КЖ по всяко време.

Налице са някои затруднения и ограничения на измерването на КЖ. Инструментите, използвани най-често за оценка на живота и неговото качество, свързани със здравето и с други фактори са много динамични и това може да повлияе на сигурността и точността на оценката. Някои „трудни“ данни, като отказът и прекъсването на диализното лечение, склонността към самоубийство, отказът от БТ могат да повлияят на КЖ и на желанието за живот много по-драматично, отколкото може да се отчете от статичния въпросник (160). Така според някои автори сигурните измервания на КЖ при пациентите с ХБЗ остават неясни (110, 165, 346, 350). Източниците относно инструментите за оценка на КЖ, значимостта на измерванията, значението на зависимостите в дългосрочен аспект, практическите данни относно измерванията остават противоречиви. Няма съгласие относно съвместимостта и стойността на субективните и обективните измервания на КЖ при пациентите с ХБЗ (165, 180, 346).

Независимо от важността на КЖ и дълготрайната употреба на KDQOL™-36 за оценка на пациентите с ESRD, валидирането на този инструмент е лимитирано (273). Нефрологичното общество в САЩ е изразявало становище

относно значимостта на KDQOL™-36 в сегашната среда (89), и е извършвало промени в лечението.

Един анализ (56) на използването на KDQOL™-36 в САЩ през 2014, 2015, и 2016 при общо 240 343 диализни пациенти идентифицира някои фактори извън обхвата на KDQOL™-36, които пациентите определят като важни за техния живот (60, 247) и поставят въпрос за ревизия на KDQOL™-36.

2.17. Оценка на качеството на живот при хронично бъбречно заболяване и връзки с различни фактори

Малко проучвания оценяват системно HRQOL при пациентите с ХБН в преддиализата (14). L. Harris et al. (122) използват SIP за оценка на 360 пациенти със серумния креатинин над 1,5 mg/dL. Както се предполага тези пациенти са по-малко увредени от диализираните с ХБН. По-лошите SIP оценки са асоциирани с инвалидността, съпътстващите заболявания и хипоалбуминемията.

M. Rosso et al. (292) установяват, че влошената БФ (измерена с ГФ) е асоциирана с понижено себеусещане за здраве, което е свързано със социо-икономическия статус. Подобни са данните от проучване, при което се установява, че КЖ се влошава по всички показатели с намаляване на ГФ (114).

SF-36, е използвано за оценка на 634 пациенти със средна ГФ 23,6±9,6 mL/min/1,73 m², в проспективно налюдателно проучване на ХБЗ (274). Пациентите с преддиализна ХБН имат по-висока SF-36 оценка, отколкото пациентите на хемодиализно лечение, но по-ниска отколкото в общата възрастна популация в САЩ. Пациентите с ХБЗ стадий 4 имат по-ниска оценка от тези в стадий 5, макар че разликите не са значими. Хемоглобиновите нива са свързани с по-високи физикални и ментални резултати, с изключение на оценката на болката.

Според някои автори ГФ не е асоциирана значимо с КЖ и са необходими нови проучвания, за да се установят рисковите периоди, по време на които КЖ се променя. (14)

При едно европейско проучване се установява, че ранното насочване на пациентите с ХБН към нефролог и планирано започване на диализното лечение води до по-добро КЖ, оценено с SF-36 (45). Резултатите от друго проучване, проведено във Франция с общо 2083 пациенти сочи, че 67,4% от тях са насочени към нефролог повече от един месец преди започването на ХДЛ. Времето за насочване към нефролога е свързано със симптоматиката, но не е намерена връзка между броя на консултациите и КЖ (29)

Пациентите постъпващи в болница с ХБЗ имат по-ниско КЖ в сравнение с общата популация в САЩ (121). Сходни са резултатите от проучване на 256 лица с ХБЗ, постъпващите в голяма болница в Етиопия (153).

При пациенти с ХБЗ F. Valderrabano et al. установяват прогресивно влошаване на HRQOL във времето (350).

В голямо австралийско проучване SF-36 оценките са по-лоши при пациентите с ХБН, а менталното здраве е перманентно увредено при младите пациенти (52).

Макар че връзката между ХБЗ, сърдечната смърт и болестност е установена, връзката с КЖ не е изследвана достатъчно (45, 317). И специално – връзката на КЖ и предиализните грижи изобщо не е проучена. Малко проучвания сочат връзка между предиализните грижи и смъртността (330), а също – между КЖ в предиализата и смъртността след започване на диализно лечение (120, 223).

Промени в КЖ, свързани с възрастта. Някои оценки, определящи КЖ, като удовлетвореност от дома, от обществото и от фамилията, се увеличават с увеличаване на възрастта. Удовлетвореността от живота се понижава с възрастта (36). Тъй като възрастта на пациентите с ХБЗ се увеличава, по-новите функционално базирани измервания на КЖ дават по-ниски резултати (36, 164, 165, 166, 346, 350). Функционалните параметри, посочвани от много автори (63, 146) подсказват връзка със социо-икономически фактори, които може да се контролират.

Според Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study, включващо 117 недиабетни пациенти, средната възраст от 65 години е определяща за лошите резултати от SF-36 измерване на КЖ (353). Отбелязва се още, че функционалната оценка не корелира с удовлетвореността и не дава сигурност относно прогнозата на очакваната продължителност на живота (164, 165, 166).

Пациентите на възраст 45-64 години са най-много в диализната популация. Пациентите на възраст над 70 години имат най-висока честота на усложнения, съгласно данни на US Renal Data System. (348). Тези пациенти обаче, често се адаптират по-добре към диализата от по-младите. За съжаление функционалните ограничения сред тях се развиват по-бързо.

„Осемдесетгодишните“ (80-89 г.), на които не се предлага диализа поради изолация, диабет и др. се различават от диализираните на същата възраст. Средната преживяемост на диализираните е 29 месеца, а на недиализираните – 9 месеца. Съгласно мултивариантен Cox-анализ независими предиктори за смърт след една година диализно лечение са малнутриция, късно насочване към диализа и функционална зависимост (142).

Расови различия на КЖ. Някои проучвания при хемодиализирани в САЩ установяват по-добра оценка на КЖ при черни, в сравнение с бели. N. Kutner и G. Devins (189) в група от 131 дълго диализирани в щата Джорджия отчитат трайно по-високи резултати при черни пациенти. Подобно – A. Lopes et al. установяват, че черните имат по-високи физикални, ментални и свързани с ХБЗ оценки, в сравнение с белите пациенти. Оценките на болката, виталността,

общото здраве, менталното здраве, ефекта на ХБЗ върху ежедневиия живот, натоварването от ХБЗ, сексуалната функция и съня са по-добри при черни, отколкото при бели (204). L. Hicks et al. установяват в група от 1392 диализирани от различни региони на САЩ, че черните пациенти имат по-добра перцепция за общо здраве в сравнение с белите (126). В NEMO study, черните имат по-добра самооценка на самочувствието и по-малка натовареност от основното заболяване. Няма разлики по отношение на оценките на менталното здраве и социалното подпомагане, подкрепата от диализния персонал, или пациентската удовлетвореност между двете расови групи (345).

Според данни от Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) има ясни разлики между перцепцията определяща HRQOL между пациенти от Япония, Европа и САЩ (100).

2.18. Качеството на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване на лечение с диализа

Терминалната ХБН се лекува с бъбречна заместваща терапия (БЗТ), която действително влияе на КЖ на пациентите (7. 170, 174),

Целта на БЗТ е не само да удължи живота, но и да подобри неговото качество (3, 181, 232, 273).

Пациентите, лекувани с БЗТ или консервативно, имат намалено КЖ, а също увеличени болестност и смъртност (148, 157, 279).

Известните методи на БЗТ – хемодиализа, перитонеална диализа (ПД) и бъбречна трансплантация (БТ) имат специфични предимства и недостатъци. ХД продължава да бъде водещ метод, с който в повечето страни се лекуват 80% от пациентите (341).

Подобряването на физическото състояние е първото, което трябва да се оценява относно HRQoL при пациентите на поддържащо диализно лечение. Физическите вариации, имащи отношение към оценката на КЖ при ESRD включват клинични фактори: възраст, съпътстващи заболявания, остатъчна бъбречна функция, качество на диализното лечение, време изразходвано за това лечение (222).

Пациентите с по-високо образование са по-малко удовлетворени от контрола на симптомите с лечението с ХД, но същевременно управляват по-добре ежедневиия си живот, в сравнение с тези с по-лошо образование. Мъжете са по-удовлетворени от жените, а безработните – повече от работещите (72).

Пациентите на възраст 45-64 години съставляват най-голямата част от диализната популация, докато тези на възраст над 70 години имат най-висока честота на терминална ХБН, съгласно данните от US Renal Data System за 2008 г. (343). За съжаление смъртността нараства с възрастта – главно поради сърдечни заболявания и инфекции. КЖ при по-старите диализни пациенти

показва задоволителни нива на социална функция и ментално здраве, но по-лоша физикална функция (9).

Приема се, че оценката на КЖ се е превърнала в най-важния показател относно изхода от БЗТ на ХБН (118, 148, 273, 290),

КЖ и качество на хемодиализното лечение. Много проучвания показват, че ХД пациенти имат по-лошо КЖ отколкото общата популация (58, 374). В НЕМО study се изследва голяма група от диализни пациенти (70, 344, 345,). Средната физикална оценка на пациентите е по-ниска от тази на общата популация, Средната ментална оценка е сравнима с националната норма.

V. Manns et al. (221) установяват връзка на KDQOL с Kt/V при 128 хемодиализни пациенти.

G. Hamilton и H. Locking-Cusolito (119) установяват зависимост на диализната доза и социо-икономичните и емоционални домейни, измерени с SF-36 и KDQ .

Проучването НЕМО оценява също ефекта на покачване на диализната доза измерена с промяна на eKt/V от 1,05 до 1,45, и употреба на high-flux диализатори върху КЖ, с използване на Index of Well-Being and the KDQOL. Не е установена промяна на КЖ във времето. Понижаването на сумарната оценка на физикалната компонента и болката е било по-бавно при по-голяма доза на диализата. Пациентите третирани с high-flux диализатори са имали по-добър сън. Във всички случаи обаче ефектът е бил минимален (344). Няколко проучвания „внушават“ по-добро КЖ при ежедневно диализиране (125, 178). Проучваните контингенти са били много малки.

Продължителността и качеството на диализното лечение имат важно значение за понижаване на ефекта на съпътстващите болести и за подобряване на КЖ (256).

Остатъчната БФ има по-важно значение за КЖ, отколкото самото диализно лечение (309).

Промените на HRQOL са оценени при 8339 хемодиализни пациенти за период от една година. Установено е, че *нутритивните фактори* имат силна корелация с HRQOL, особено свързано с PCS scores (промяната на HRQOL е независим предиктор за с хоспитализация и смъртност. По-високата оценка на HRQOL е позитивно асоциирана с преживяемостта (33).

Използвайки екологичната моментална оценка на настроението J. Riis et al. не успяват да намерят данни, че ХД пациенти са по-малко щастливи от здравите, което внушава, че те имат значителна, макар и непълна адаптация към своето състояние. Ако пациентите са адаптирани или смятат, че са адаптирани, те не мислят, че ако са здрави биха имали по-добър живот от настоящия (291). В това софистично проучване (базирано само на статични въпроси, но включващо динамично проследяване на пациентите и контрол в

реално време на реалния живот, с оценка на настроението и самочувствието) се установява, че хемодиализните пациенти се адаптират, но здравите не могат да оценят тази адаптация.

Макар че представлява голям интерес, малко проучвания са посветени на *сравняване на КЖ при пациенти с ХБН, лекувани с ПД и ХД*. Сравняването на резултатите относно КЖ при ХД и ПД пациенти е давало конфликтни, противоречиви резултати, а повечето такива проучвания са с много малък брой пациенти (14).

Един по-стар обзор на литературните данни, фокусирани върху диализното лечение и менталното здраве, сочи, че стресът и депресията са по-леки при лечение с ПД (35). Интерпретацията на тези данни обаче е трудна, поради малка големина на изследваните групи, използването на инструменти, които не са тествани при такава патология, неадекватен контрол на case-mix, липса на повторими резултати.

Сравнение при дългосрочно проучване на пациенти, започващи лечение в 13 датски центъра по диализа, сочи относителни физикални ползи при ХД пациенти (231). Това проучване обаче е малко и не анализира диализните аспекти на HRQoL.

В проучването на A. Wu et al. пациентите на лечение с ХД и ПД имат подобни HRQoL резултати след едногодишно проследяване. Генерична оценка на HRQoL в два домейна показва по-голямо подобрене при ХД пациенти (370). Относно КЖ, свързано със специфичните за ХБН показатели, резултатите не са сигурни – данните от някои домейни са по-добри за ХД-пациенти, а други за ПД-пациентите. Ако пациентите избират метода на диализно лечение, се получава по-добро изпълнение на пациентските надежди и по-добро HRQoL (327).

D. Wolcott и A. Nissenon (367) намират, че пациентите, лекувани с ПД, имат по-добро КЖ и по-ниска оценка на стреса, но лекуваните с двата диализни метода имат еднакви самооценки. Пациентите, лекувани с ПД, имат по-добър професионален и социален статус.

Нивото на серумния албумин е асоциирано с физикална оценка. Перитонитът е определящ фактор за КЖ при ПД-пациенти (71,144, 187).

Субективната обща оценка е асоциирана с оценката на КЖ в група от 88 лекувани с ПД в Обединеното кралство. Оценката на намалява с времето (16).

В малко проучване с 56 хемодиализирани и 26 пациентите на лечение с ПД не се намира разлика относно депресивния афект, удовлетвореността от живота и сексуалната функция (138).

S. Harris et al. (123) намират по-добро КЖ в група възрастни на лечение с ПД, сравнено с хемодиализни пациенти към момента на започване на лечението, но резултатите се променят след 6 и 12 месеца. Не е имало разлика в SF-36, EuroQoL EQ 5-D, и в 9 от 11 KDQOL параметъра при започване на

диализното лечение при 192 пациенти, независимо дали избират ХД или ПД (222).

J. Wasserfallen et al. (360) проучват 455 ХД-пациенти и 50 ПД-пациенти. Двете групи са еднакви по отношение на възраст, пол и продължителност на лечението на ХБН. КЖ е сходно в двете групи с изключение на по-голямото ограничение на активността при пациентите лекувани с ПД. Болката и дискомфортът имат най-голямо влияние върху КЖ при лечение с ХД, а страхът и депресията – при лечение с ПД.

В проучването Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE), проведено в периода 1995-1998 година, са включени 81 диализни единици в САЩ (370). Общо 698 хемодиализирани и 230 лекувани с ПД са попълнили съответния „CHOICE Health Experience“ въпросник. Общо 585 patients са наблюдавани една година: 101 пациенти умират; 55 са трансплантирани, 88 са прекъснали проследяването. Пациентите, лекувани с ПД, имат по-добра начална оценка относно КЖ в домейните за телесна болка и възможност за пътуване, по-малко диетични ограничения, по-малко проблеми със съня и диализния достъп. Оценка се подобряват след една година само при много малка част от пациентите. Някои аспекти на КЖ, свързани с бъбречното заболяване, се подобряват, а други се влошават. ХД-пациенти имат по-голямо подобрене във физикалната функция и общото здраве, а също по-добро качество на съня. Оценка на КЖ е сходна в двете групи към края на първата година. Различията са минимални.

Сравнително нов анализ на данните за HRQoL при пациенти, лекувани с ПД и ХД, включва 21 проучвания с общо 29 000 участници. Установяват се много и не винаги еднопосочни различия, но най-общо се намира, че пациентите с ХБЗ степен 5, лекувани с ПД, имат по-добри генерични оценки на КЖ, отколкото хемодиализните пациенти (53).

Съпътстващите заболявания са чести при диализираните и са важен фактор за клиничния изход и КЖ. The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) е едно от първите проспективни проучвания на КЖ при лечение с ХД и с ПД, което изследва ролята на съпътстващите заболявания върху КЖ (232). Установено е, че коморбидитетите са най-важния вариабилен фактор за целия период на проследяване. В това проучване авторите използват индекса на риска за преживяване на I. Khan et al. (154). На база възраст и коморбидитети са формирани групи с нисък, среден и висок риск. Нискорисковата група включва главно лица на възраст под 70 години, при липсващо съпътстващо заболяване, а високорисковата група – на възраст над 80 години и най-малко едно съпътстващо заболяване, а също и по-млади лица с две или повече от следните заболявания: стенокардия, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, хронична дихателна недостатъчност, белодробна фиброза, хроничен хепатит и цироза, периферна и мозъчна съдова болест,

захарен диабет при пациенти на възраст под 70 години. Високият коморбидно-възрастов индекс определя по-лошо физическо КЖ (154).

За оценка на кумулативния ефект на множество коморбидитети, много автори използват „case-mix“ модел като включват оценка на цялостното състояние. За това често използван е Индексът на съпътстващите болести – Index of Coexistent Diseases (ICED) (239). ICED оценката се получава от най-високите оценки на две измервания на болестта и здравето: индекс на тежестта на болестта, който класифицира болестите в 19 групи и индекс на физикалното увреждане, който е наблюдателна оценка на 11 функционални домейна, помагачи да се оценят физическите способности. Комбинирани тези индекси се използват за да се оцени тежестта на съпътстващите заболявания в границите от 0 – няма съпътстваща болест, до 3 – тежка съпътстваща болест (239)

В репрезентативния анализ на проучването Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Diseases Cohort се използва ICED за да се оцени честотата и тежестта на съпътстващите болести в групи пациенти, започващи лечение с ХД и ПД. Резултатите показват, че 64% пациентите са със среден или тежък индекс, т. е. с тежки съпътстващи заболявания, които постепенно се увеличават във времето (241). При пациентите на ХДЛ имат обратна и прогресираща зависимост с параметрите на HRQoL. Една година след началото на ХДЛ пациентите докладват по-добри оценки по някои домейни, предимно относно физикалното и социално здраве (14, 323).

Основни симптоми, влошаващи КЖ при диализираните пациенти. Мултивариантните модели сочат, че КЖ се влошава след започване на диализното лечение и остава непроменено при консервативно лечение (59).

Самочувствието на диализните пациенти се влияе от много фактори – параметри на живота, лично самочувствие, психосоциална активност (64). М. Rocco et al. (292) установяват, че обичайни оплаквания при хемодиализираните с ХБН са слабост, лесна умора, липса на енергия и лош сън. Връзката между съня и КЖ при пациенти с ХБЗ е потвърдена отдавна. Р. Parfrey et al. (268) установяват, че нарушенията на съня са ключов симптом на лекуваните с ХД. Е. Iiescu et al. (139) намират връзка между лошия сън и депресията. К. Parker et al. (270) не успяват да докажат връзка между различни измервания на КЖ и полисомнографски резултати, макар че има корелация между функционалните скали и скалите за оценка на здравето и измерванията на съня. Обратно, В. Sanner et al. (279) установяват корелация между нарушенията на съня и КЖ, оценени с физикалната, социалната функция, параметрите на дишането, общото здраве и виталността при 33 пациенти, лекувани с ХД.

Менталното здраве на пациентите с ХБН на лечение с диализа се влияе от много стресори и загуба на физиологични функции, развитие на неврологични и нутритивни болести, костна болест и анемия, натоваарване от лекарства, зависимост от диализната апаратура, вътрефамилна дисфункция,

невъзможност за осъществяване на професионалните задължения, намалени физически и когнитивни способности (166).

Депресията и страхът са чести при диализните пациенти, към които се добавят умора, безсъние, безапетитие, когнитивни нарушения. До 50% от започващите диализно лечение имат депресия, оценена с Beck Depression Inventory (BDI) (361). Според други автори с депресия са 8%, а страх имат 17% от хемодиализираните (158).

Състоянието на постоянен стрес влошава физическото и ментално здраве, а състоянието на постоянен страх влошава менталното здраве (64). Високите депресионни показатели (HADS-D) се асоциират с ниско КЖ, независимо от възрастта, пола, пушенето, съпътстващите заболявания, анемията, съня, физическата активност. Депресията е главният определящ фактор за HRQOL при диабетиците с бъбречно заболяване (158).

Смята се, че Когнитивният депресивен индекс, който е част от BDI, оценява само афективните аспекти на депресията като вина, безнадеждност, дразнимост, суицидност, които са чести сред диализните пациенти (296). Депресираните пациенти страдат по-често от малнутриция, диализно-асоциирани перитонити (при лечение с ПД), трудно лечение на усложненията, лоша адаптация към ХБЗ, които комплексно влошават КЖ (187).

Едно проучване установява, че пациентите на възраст над 60 години имат по-нисък хемоглобин, (<10 g/dL), и лош икономически статус, който се асоциира с депресия. По-голямата възраст, женският пол, захарният диабет, съпътстващите заболявания, хипоалбуминемията (<4.0 g/dL), високият С-реактивен протеин (>0.5 mg/dL) са обичайните фактори, асоциирани с влошено КЖ (74, 269).

Депресията е асоциирана с по-висока честота на коморбидитети, като всеки 10 пункта на понижаване на менталната компонента (по SF-36) е свързано с 28% увеличение на риска за смърт

По тези причини депресията трябва винаги внимателно да се оценява. Налице са крайно малко данни за лечението на депресията при тези болни (14)

Болката е чест проблем при хемодиализираните пациенти. Преди около 40 години Y. Binik et al. (28) подчертават високата честота и значението на болката при хемодиализирани. Двадесет години по-късно, друго съобщение сочи, че половината от хемодиализираните пациенти в Канада имат различни проблеми, свързани с постоянна болка (62). В проучване на 165 хемодиализни пациенти в САЩ се установява, че почти половината страдат от болка продължително време (159). Много пациенти имат болка от иглите за хемодиализа, която често продължава и през междудиализните дни. Тази болка не корелира с други показатели определящи КЖ (160).

Много проучвания изследват **еректилната дисфункция** като елемент на КЖ. Проучване от Турция показва, че 70% of 148 хемодиализни пациенти имат

еректилната дисфункция. Тези пациенти имат по-ниско КЖ в сравнение с пациентите без еректилна дисфункция. (336). При ХД пациенти емоционалните домейни са засегнати именно от развитието на еректилна дисфункция (295). **Еректилната дисфункция** е асоциирана с по-лоши социални взаимодействия и с понижено настроение. Тя е асоциирана с реналната анемия, като двете заедно влошават КЖ. Така успешното лечение на анемията води до подобряване на КЖ на ХД пациенти (336).

Лицата с ХБЗ са сигнификантно по-склонни към **самоубийство**, отколкото хората в общата популация (177). Тези данни оформят високорисков профил за самоубийство на диализните пациенти, което е показание за консултация с цел намаляване на този риск. Необходими са по-нататъшни проучвания за да се анализират причините за суицидните намерения и да се определят най-добрите мерки за превенция на суицидни опити. Сред диализните пациенти депресията и страхът с идеални индикатори за суицидни намерения (47). Проспективно проучване би помогнало до се установят и рано открият, а също да се извърши ранно интервениране за коморбидните страх и депресия сред диализните пациенти с цел редукция на суицидния риск. Приблизително всеки четвърти починал диализен пациент в САЩ е имал предхождащ опит за прекъсване на диализното лечение (253). Много рискови суицидни фактори са различни от тези за прекъсване на диализното лечение, което подсказва, че те вероятно имат общо предразположение (177).

КЖ и захарен диабет. Броят на болните от захарен диабет се увеличава по-бързо, отколкото сочеха прогнози за това към началото на 21-вия век. Изчислено е, че броят им в света към 2017 г е 451 милиона. (51). В Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE) са включени 2742 пациенти с ХБЗ от 1 до 4 степен от 39 центъра в Китай. Оценките на КЖ в направленията "симптоми и проблеми", "ефект на бъбречното заболяване", и "SF-12 физикална функция" са сигнификантно по-ниски в диабетната група. (48). Сходни са данните от две други проучвания, проведени на друг континент (252, 280).

Географски различия на КЖ. Много проучвания сочат някои разлики между пациентите третирани с диализа в различни страни, но няма проучвания, които сравняват КЖ.

По данни от DOPPS (проведено в USA, France, Germany, Italy, Spain, UK и Japan, с повече от 17 000 пациенти) KDQOL-SF е използван за измерване на КЖ. Въпросници, свързани с КЖ са попълнили 58,2% от пациентите, включени в проучването.

В три страни пациентите с ХБЗ, на лечение с ХД, имат силно понижено КЖ. В САЩ, ефектът на ХДЛ върху менталното здраве е по-малък отколкото в другите страни. При японците ХДЛ води до значителни ограничения, но тяхната физическа функционалност е относително висока (100). Японските пациенти посочват най-високо натоварване от болестта. Тези данни сочат зависимостта на КЖ от етнически и социо-икономически фактори.

Анализът на данните на 9526 ХД пациенти във фаза 1 на DOPPS, сочат, че липсата на работа и психическите отклонения са независимо и значимо свързани с ниска оценка за КЖ за всички заболявания (205) е по-ниско отколкото в общата популация. Установено е, че по-голямата възраст, по-лошият социално-икономически статус и по-високото образование са свързани с по-ниска оценка на КЖ (305). Подобни са данните от проучване в Етиопия (153). В Сърбия КЖ при пациентите ХД и ПД е значително понижено (183,323). Различното влияние на социо-икономическите и болестните фактори обясняват донякъде различията в КЖ в различните страни. Другите важни различия са свързани с качеството на диализното лечение и съпътстващите здравни грижи.

Рискът за смърт е по-висок при пациентите с по-ниска оценка на физическата компонента и с по-висока оценка на влиянието на съпътстващите болести (223).

Е. Lowrie et al. (206) потвърждават, че физическата и менталната оценка са асоциирани с хоспитализациите и смъртността в проучване с 13 952 пациенти на Fresenius Medical Care North America. Е. Knight et al. (168) стигат до същите изводи. Ниското КЖ се асоциира сигурно с висок риск за хоспитализация и смърт при диализните пациенти, независимо от демографските и коморбидните фактори (223).

2.19. Реналната анемия и качеството на живот

Пациентите с по-ниски нива на Hb най-често съобщават проблеми с оценките във всички домейни. Регресионният анализ показва сигнификантна асоциация на ниския Хб и оценките, индикиращи лош здравен статус (351). Хемоглобинът е единственият фактор, имащ предиктивно значение за КЖ (121).

Заедно със здравословното хранене, корекцията на анемията с желязната суплементация и с епоетиновото лечение, подобрява физикалното и ментално здраве на диализните пациенти с терминална уремия (256).

Корекцията на анемията, измерена с хемоглобина, при ХБЗ в преддиализата е свързано с клинично значимо подобрене на HRQoL по скалите измерващи физическата активност, жизнеността и умората (5, 94).

Проучване, проведено за оценка на ефекта на ЕСА върху КЖ, сочи, че с прилагането на ЕСА в най-висока степен се подобряват физическите отклонения, жизнеността, енергичността, а домейните, оценяващи социалната и ментална функция имат скромна промяна, докато домейните, измерващи болката и емоционалността имат малка промяна (184).

Максимално подобрене на КЖ се отчита при достигане на Хб 10-12 g/dL. По-нататъшното покачване в стойности 12–14 g/dL не води до подобряване на КЖ. Покачване на Хб до 13,5 g/dL може да бъде свързано с повишен риск от сърдечно-съдови усложнения и смърт, и съответно с липса на подобряване на

КЖ (54, 74, 314). Експесивното покачване на Хб с ЕСА може да подобри КЖ при крайна степен на ХБЗ, но с цената на скъсяване на този живот (14).

Вероятно най-много измервания на КЖ са използвани за оценка на лечението с епоетин (27, 92, 102, 141, 143, 229, 230, 246, 250, 289, 350, 366), като са използвани различни инструменти - KPSS, KDQ, Index of Well-Being, SIP и SF-36.

Голям обзор и метаанализ (57), на 17 проучвания с общо 10 049 пациенти с ХБЗ (7616 преддиализни, 2387 хемодиализни и 46 ПД-пациенти), лекувани с ЕСА, при които е оценявано КЖ, прави няколко важни обобщения. Лечението на анемията с ЕСА при диализни и недиализни пациенти с ХБЗ не води до достоверно подобрене на КЖ. Настоящите ръководства за лечението на анемията не са базирани на оценка на КЖ, а предимно на данните свързани с повишен риск от съдови инциденти и смърт, а също със стойността на лечението. Относно перспективите на по-нататъшно изследване на КЖ, трябва да се обсъждат много внимателно бъдещите данни, особено при лечение с нови агенти за корекция на анемията. Дали по-нататъшното лечение на анемията ще промени КЖ и риска от смърт остава неясно. Регулаторни институции като British National Institute for Health and Care Excellence (255) и Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (333) трябва да променят финансовите модели за оценка на лечението с ЕСА с по-консервативна оценка на КЖ в популацията с ХБЗ (57).

Истинската стойност на КЖ при пациентите с ХБЗ остава неясна. Неуточнени остават и методите за измерване на КЖ. Измерванията включват субективни и обективни инструменти, генерични и специфични скали. Ясно е, че много измервания на КЖ са преплетени и противоречиви. Предизвикателството е да се направят тези измервания значими. Остава да се оценяват допълнително удовлетвореността, емоционалните измервания, функционалните аспекти на HRQOL. Психологични оценки са най-обещаващи – психичният дистрес, страхът и депресията имат огромно влияние върху HRQOL.

През последните години е налице „експлозия“ на голям брой проучвания на HRQOL. Най-новите големи проучвания показват връзка на измерванията на HRQOL с хоспитализациите и смъртността. Различия в HRQOL могат да обяснят различията между различните етнически и регионални групи. Необходими са проучвания на КЖ в ранните стадии на ХБЗ.

Субективният опит относно натоварването от болестта, депресивния афект, удовлетвореността от живота и грижите са важни, но трябва да доуточнява значимостта на различните домейни с цел предприемане на ефективни мерки за подобряване на КЖ.

HRQoL при пациентите с терминална ХБН е динамично състояние, което се променя непрекъснато с промяната и осъвременяването на някои параметри.

КЖ определя до голяма степен болестността и смъртността при пациентите. Проучването на КЖ трябва да продължи и в бъдеще, за да се извършва необходимото за неговото динамично подобряване.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

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 се 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 2021 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 (преддиализно 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 съответния въпросник.

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, Ph-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 предиализния 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 предиализата е било подкожно, а на желязните препарати – интравенозно и перорално. Лечението на анемията в периода на диализно лечение е извършвано с рекомбинантни еритропоедини, 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.

Признаци за наблюдение и описание:

Демографски – пол, възраст, основно заболяване, причина за БН, възраст към дата на анкетиране.

Здравен статус – давност на ХБЗ, давност на анемията, давност на еритропоетиновата терапия, продължителност на диализното лечение към момента на провеждане на анкетата.

Включващи критерии:

1. Лица, навършили 18 години.
2. Лица с ХБЗ/ХБН в предиализен стадий на лечение с епоетин.
3. Лица с ХБЗ/ХБН на лечение с хемодиализа.
4. Лица с ХБЗ/ХБН на лечение с перитонеална диализа.

Изключващи критерии:

1. Лица, ненавършили 18 години.
2. Пациенти със злокачествени заболявания.
3. Пациенти без перспектива на диализното лечение.
4. Пациенти с очаквана ниска преживяемост.
5. Пациенти с анемия, несвързана с ХБЗ.
6. Пациенти с когнитивни нарушения.

Организиране на проучването.

Проведени са общо 3 срезови (cross-section) проучвания, като е използван валидиран, световно утвърден общ въпросник, оценяващ КЖ. Проучването бе осъществено в периода 2021-2022 г.

Първото проучване обхваща пациенти с ХБЗ в предиализен стадий с ренална анемия, анкетирането е двукратно – при започване на лечението на РА 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. Въпросникът дава възможност за субективна оценка на качеството на живот, сравнено с предходен период. Този въпросник съчетава класическият SF-36 с органоспецифична компонента за бъбречно болни. SF-36 е често предпочитан за измерване КЖ поради лесното възприемане и отклик от страна на пациентите, неголемия брой на въпросите, краткото време за попълване, адаптираните му версии за множество социално значими заболявания.

KDQOL-SF-36™ съдържа един основен панел с 8 домейни:

1. Физическа функция (FF);
2. Физическа функционална роля (RL);
3. Телесна болка (BP);
4. Общо възприятие за здраве (GHP);
5. Емоционална самооценка (EWB);
6. Емоционална функционална роля (RLE);
7. Социална функция (SF);
8. Виталност (VEF).

и втори, допълнителен панел, който е органоспецифичен за бъбречно болни и болни на диализно лечение има общо 11 домейни:

1. Симптоми (SL);
2. Отражение на ХБЗ (EFKD);
3. Тежест на ХБЗ (BKD);
4. Работен статус (WS);
5. Когнитивна функция (CGF);
6. Качество на социалния живот (QSI);
7. Сексуална функция (SXF);
8. Качество на съня (SLP);
9. Социална подкрепа (SS);
10. Подкрепа от медицинския персонал (DSE);
11. Удовлетвореност на пациента (PST).

Изчисляването на резултатите се извършва по стандартизирана методика. Сборът от точки (скор) от различните домейни има ранг от 0-100, като по-ниският скор се асоциира с по-лошо качество на живот.

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



Н

Диаграма № 1. Обобщен концептуален модел на детерминантите на качество на живот при болни с хронично бъбречно заболяване и анемия в предиализен стадий.



Диаграма № 2. Обобщен концептуален модел на детерминантите на качество на живот при болни с хронично бъбречно заболяване и анемия в диализен стадий.

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

Общо достъпна е английската версия на въпросник 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.



Диаграма № 3. Схема на превод, валидиране на въпросника KDQOL-SF-36™, за оценка на качеството на живот при бъбречно болни в България.

Осъществи се превод от оригиналната версия на английски език на български, последвана от backward (обратна) транслация на българския превод отново на английски език. Тази стъпка е важна за потвърждаване на валидността на оригиналния въпросник, както и релевантна и културно адаптирана за съответната популация версия. Оригиналната първична версия на въпросника е била разработена за болни с ХБН на диализно лечение, в следствие е доразработена за бъбречно болни, последната актуализирана версия е 1.3v, все още има ограничения за прилагане при пациенти с бъбречна трансплантация. Част от домейните обръщат внимание на симптоми, свързани с ХБЗ, като умора, гадене, затруднения със спазването на рестрикциите за обема на приетите течност и видове храни, възможности за планиране на свободното

време, проблеми, свързани със съдовия достъп, които не са релевантни за болните с БТ.

Така преведения и валидиран въпросник за оценка на КЖ – KDQOL-SF-36™ v1.3, може да бъде коректно, успешно и надеждно в клиничната практика. Може да бъде използван за оценка КЖ при бъбречно болни, включително и болни на диализно лечение.

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 подбрани 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

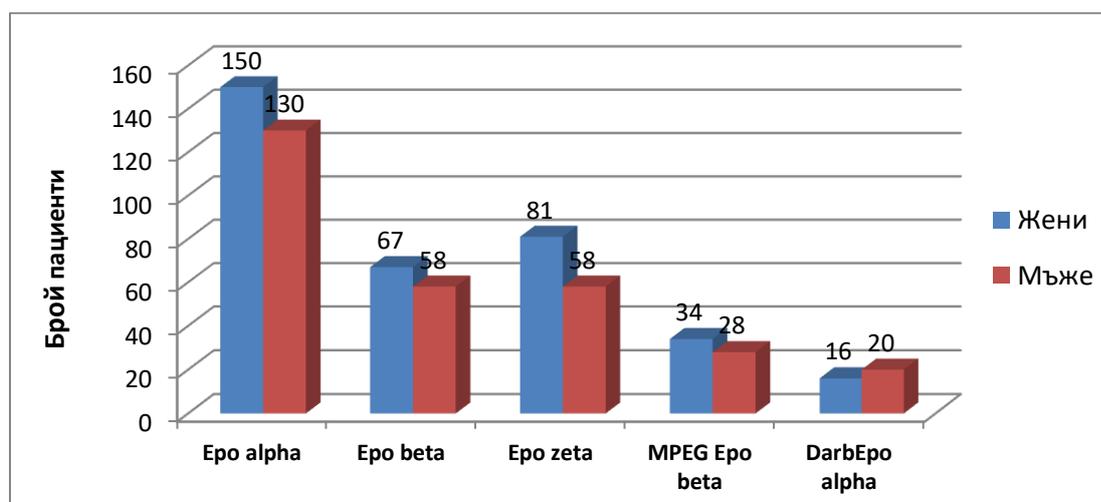
5.1.1. Социо-демографска характеристика на лекуваните пациенти с ХБЗ в предиализата.

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%). Броят на жените е по-голям в четири от петте групи пациенти, разпределени съобразно използвания ЕСА; обратно е съотношението между броя на болните от двата пола само в групата третирана с DarbEpo alpha (табл. №1, фиг. №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 предиализата (n=642).

	Еро alpha	Еро beta	Еро zeta	МРЕГ Еро beta	DarbEpo 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



Фигура №1. Пациенти, лекувани с различни ЕСА в предиализата, разпределени по пол (n=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 ($\chi^2=0,472$; $p=0,492$), (табл. №2).

Таблица №2. Сравнение на лекуваните с бързодействащи и бавнодействащи ЕСА в предиализата, разпределени по пол (n=642).

	Бързодействащи ЕСА	Бавнодействащи ЕСА	Общо
Жени	298 (85,6%)	50 (14,4%)	348 (100%)
Мъже	246 (83,7%)	48 (16,3%)	294 (100%)
Общо	544 (84,7%)	98 (15,3%)	642 (100%)

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%).

Средната възраст на пациентите към момента на започване на лечението с рекомбинатните, бързодействащи епоетини варира от 66,6 до 72,1 години. В някои от групите средната възраст е по-ниска при жените, а в други – при мъжете. Лекуваните с дългодействащи ЕСА са по-млади, средната възраст в съответните групи е от 63,1 до 70,4 години (табл. №3).

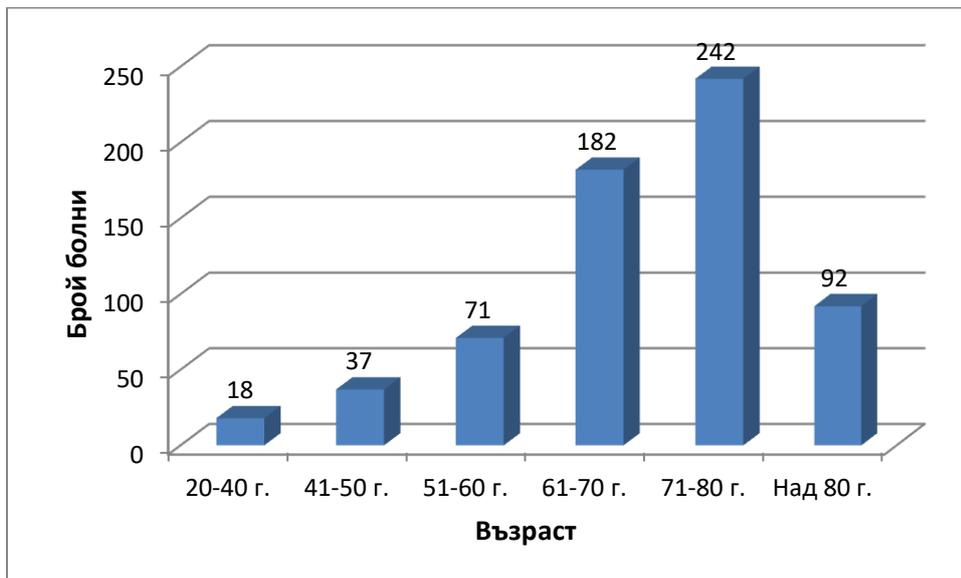
Таблица №3. Средна възраст на пациентите лекувани с ЕСА през първите 6 месеца (n=642).

Първи 6-месечен период	Епо alpha	Епо beta	Епо zeta	MPEG Епо beta	DarbEpo alpha
Брой - Ж:М	150:130	67:58	80:59	34:28	16:20
Средна възраст ЖЕНИ	70,4±11,7	66,7±12,6	72,1±10,2	62,7±13,1	64,3±13,8
Средна възраст МЪЖЕ	70,6±11,6	68,8±10,5	66,6±12,9	70,4±9,5	63,1±11,7
p	0,916	0,763	0,006	0,012	0,777

Разпределението на пациентите по възраст, по декади, към началото на лечението на реналната анемия (табл. №4, фиг. №5) 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. Разбира се, освен възрастта определящ фактор за това е и основното заболяване, но анализът за това ще бъде направен на друго място.

Таблица №4. 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%

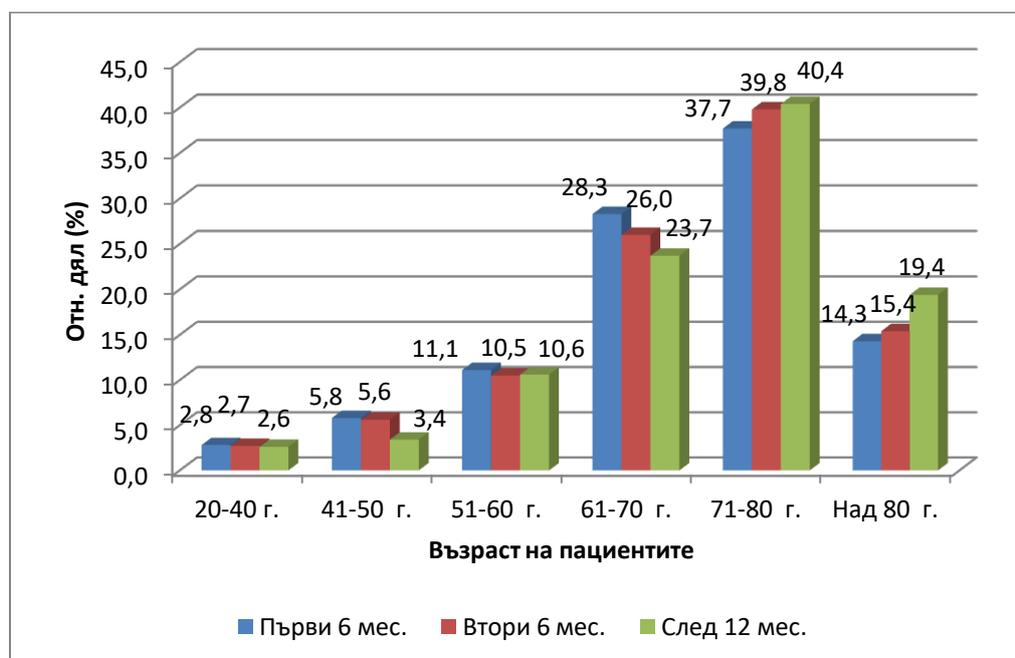


Фигура №2. Разпределение на пациентите по възраст към началото за лечение на РА (n=642).

Сравнението на изложените данни относно броя на пациентите и броя на протоколите през трите периода е обобщено в табл. №2 и фиг. №3. Периодът от време след 12 месеца е с различна продължителност за различните пациенти, групи от пациенти и използвани препарати. Затова данните се дават за този период само за брой протоколи.

Таблица №5. Разпределение на пациентите/издадените протоколи през различните периоди на лечение на РА.

Възраст на пациентите (год.)	Брой лица/ протоколи първи 6 мес.	Отн. дял (%)	Брой лица/ протоколи през вторите 6 месеца	Отн. дял (%)	Брой протоколи след 12 месеца	Отн. дял (%)
20-40	18	2,8	12	2,7	37	2,6
41-50	37	5,8	25	5,6	49	3,4
51-60	71	11,1	47	10,5	153	10,6
61-70	182	28,3	116	26,0	343	23,7
71-80	242	37,7	178	39,8	584	40,4
Над 80	92	14,3	69	15,4	280	19,4
Общо	642	100,0	447	100,0	1446	100,0



Фигура №3. Относителен дял на протоколите, издадени на пациентите, разпределени по възрастови групи, през трите периода на лечение.

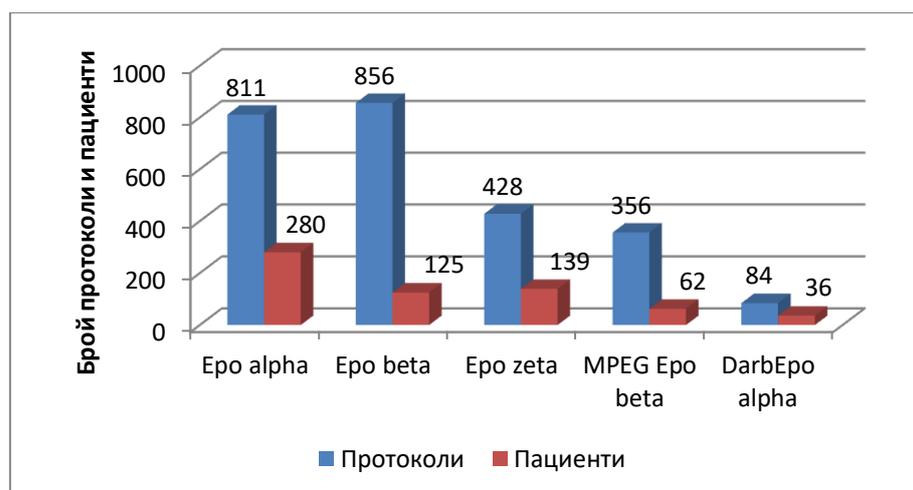
5.1.2. Сравнение на броя на лекуваните и броя на издадените протоколи – общо и за различните ЕСА.

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 Epo beta, а най-много пациенти са били лекувани с Epo 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 Epo beta – 6,8 и MPEG Epo beta – 5,7, а най-малко с DarbEpo alpha – 2,3 (табл. №6, фиг. №4). Наблюдаваните различия в средния брой протоколи за отделните медикаменти са статистически достоверни ($p=0,001$).

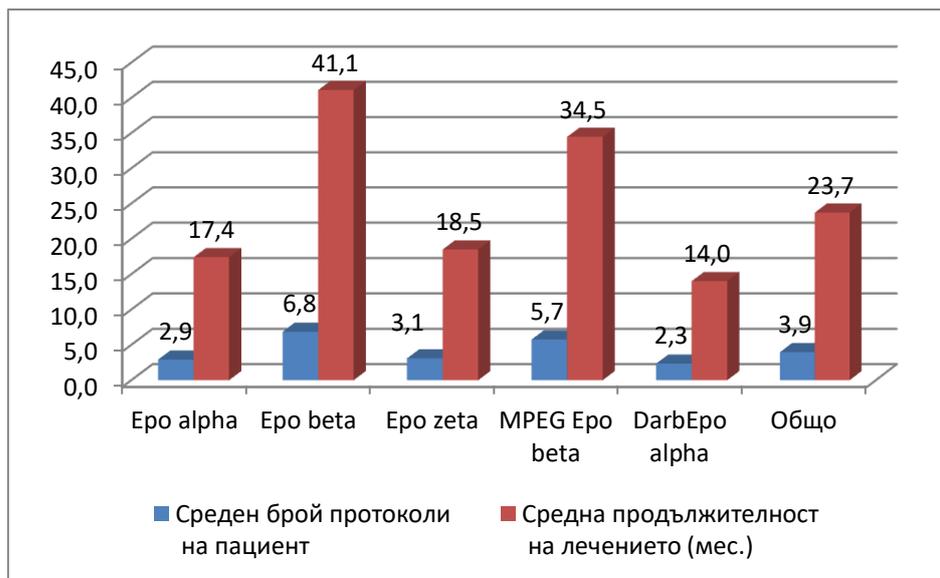
Таблица №6. Сравнение на броя на пациентите и издадените протоколи за лечение с всеки препарат.

	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
Средно протоколи на пациент	2,9	6,8	3,1	5,7	2,3	3,9



Фигура №4. Сравнение на броя на издадените протоколи за лечение с различните ECA и броя на пациентите.

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 преддиализата с всички препарати е 23,7 месеца (фиг. №5).



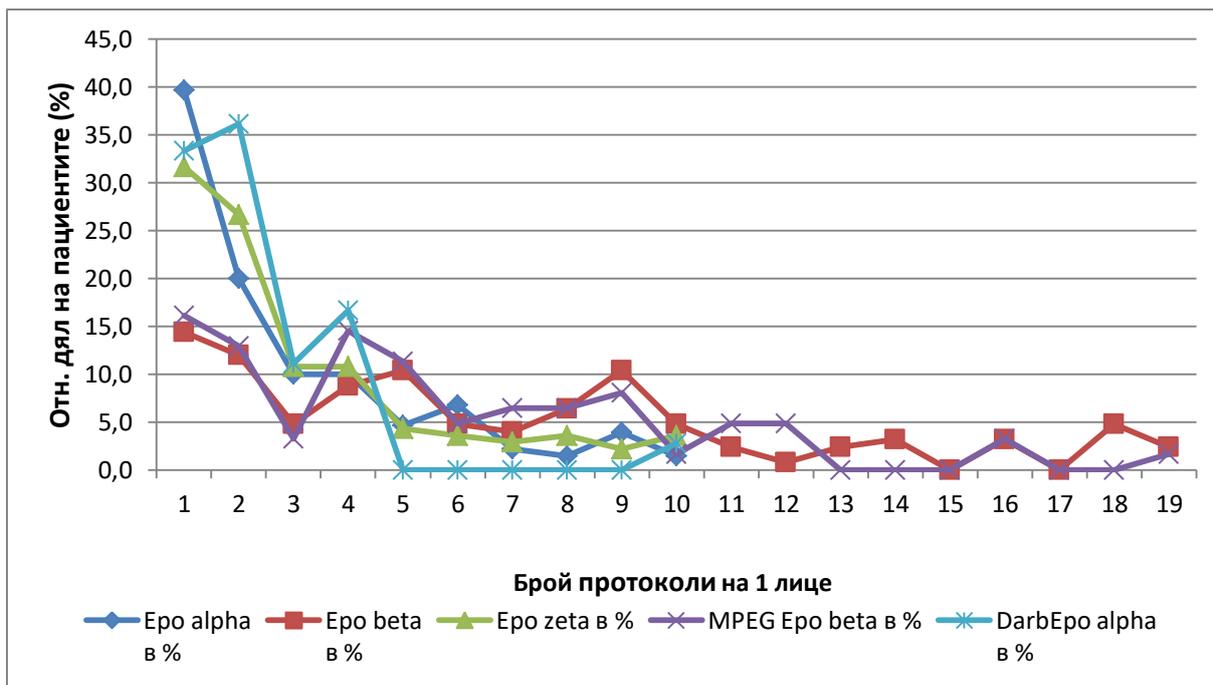
Фигура №5. Сравнение на средния брой на протоколи на пациент и средната продължителност на лечението с всеки препарат.

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. №7, фиг. №11).

Сред лекуваните с бързодействащи ЕСА най-голям е относителният дял на получените 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. №7, фиг. №6).

Таблица №7. Разпределение на пациентите съобразно броя издадени протоколи на едно лице (n=642).

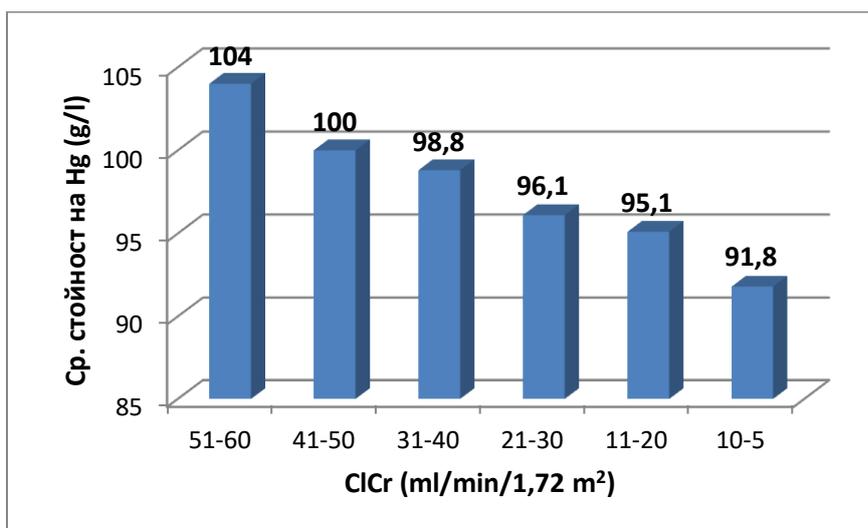
Протоколи на 1 лице	Еро alpha - бр. лица	Еро alpha - в %	Еро beta - бр. лица	Еро beta - в %	Еро zeta - бр. лица	Еро zeta - в %	MPEG Еро beta - бр. лица	MPEG Еро beta - в %	Darb-Еро alpha - бр. лица	Darb-Еро alpha - в %	Общо бр. лица	Общо в %
1	111	39,6	18	14,4	44	31,7	10	16,1	12	33,3	195	27,0
2	56	20,0	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



Фигура №6. Относителен дял на пациентите съобразно броя протоколи на 1 лице за четири от ЕСА (n=642).

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/1,72 m². Установява се постепенно, линейно понижение на средната стойност на хемоглобина от 104,0±13,3 g/l при ГФ 51-60 ml/min/1,72 m² до 91,8±12,6 g/l при ГФ 10-5 ml/min/1,72 m² (фиг. №7).



Фигура №7. Средна стойност на хемоглобина при различна тежест на ХБЗ, оценена с изчислената ГФ (n=642).

Към момента на започване на лечението на РА всички пациенти с ХБЗ в предиализата са отговаряли на съответните критерии на световните ръководства и на Изискванията на НЗОК. При всички пациенти лекувани с рекомбинантни еритропоетини средната стойност на хемоглобина варира от 94,3±10,9 до 98,2±12,4 g/L. При лекуваните с втора генерация ЕСА средните стойности на хемоглобина са по-високи, но са под 110 g/L (табл. №8).

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 – всички разлики във всички терапевтични подгрупи са по-малки от 1 g/L. 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 за всички препарати (табл. №8). Допълнителната оценка на показателите позволява да се заключи, че анемията е коригирана най-ефективно и значимо при пациентите лекувани с Epoetin beta.

Таблица №8. 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

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 понижаване с 3,7 и 4,3 g/L. Въпреки това

понижение, в съответните групи, средната стойност на хемоглобина остава в таргетните граници (табл. №9).

Внимателният анализ показва, че понижението на хемоглобина след 12-месечно лечение с Epo beta е следствие на по-голямото му увеличение през втория 6-месечен период, последвано съответно и от по-голямо намаление на терапевтичната доза (табл. №15). Относно групата, лекувана с DarbEpo alpha, не може да се направи сигурен извод, поради малкия брой на пациентите в съответния период на проследяване.

Таблица №9. Стойности на хемоглобина след 6-месечно и след 12-месечно лечение.

	Epo alpha	Epo beta	Epo zeta	MPEG Epo beta	DarbEpo 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

5.1.4. Оценка на серумното желязо и TSAT при лечението на реналната анемия.

Стойностите на серумното желязо за всички пациенти лекувани с различни ЕСА през всички различно дълги периоди на проследяване са в референтните граници и за двата пола. Това е резултат на перманентния контрол на хемопоезата и желязния статус, съчетан с ефективна профилактика и активно лечение на желязния дефицит – съобразно конкретния случай с прилагане на орални или парентерални желязосъдържащи препарати. Последните са прилагани винаги само интравенозно (табл. №10 и №11).

Таблица №10. Серумно желязо преди лечението и след 6 месеца.

	Epo alpha	Epo beta	Epo zeta	MPEG Epo beta	DarbEpo alpha
Серумно желязо - преди лечението - жени (mcstol/L)	13,6±6,8	13,8±5,0	14,8±7,1	13,9±6,5	15,4±8,4
Серумно желязо - преди лечението - мъже (mcstol/L)	14,5±7,2	15,4±5,5	14,8±8,6	14,0±4,1	15,1±8,2
Общо	14,0±7,0	14,6±5,2	14,8±7,8	14,9±5,5	15,7±8,0
Серумно желязо - след 6-месечно лечение - жени (mcstol/L)	14,0±8,2	12,9±4,4	13,6±6,0	13,9±4,5	11,2±3,6
Серумно желязо - след 6-месечно лечение - мъже (mcstol/L)	11,8±4,8	14,3±5,1	13,8±6,8	14,9±4,5	12,4±3,3
Общо	13,0±7,0	13,6±4,8	13,6±9,9	14,3±4,5	11,9±3,4
Средна разлика	-1,0	-1,0	-1,2	-0,6	-3,8
p	0,295	0,527	0,179	0,238	0,019

Таблица №11. Стойности на серумното желязо след 6-месечно и след 12-месечно лечение

	Epo alpha	Epo beta	Epo zeta	MPEG Epo beta	DarbEpo alpha
Серумно желязо - след 6-месечно лечение - жени (mcstol/L)	14,0±8,2	12,9±4,4	13,6±6,0	13,9±4,5	11,2±3,6
Серумно желязо - след 6-месечно лечение - мъже (mcstol/L)	11,8±4,8	14,3±5,1	13,8±6,8	14,9±4,5	12,4±3,3
Общо	13,0±7,0	13,6±4,8	13,6±9,9	14,3±4,5	11,9±3,4
Серумно желязо - след 12-месечно лечение - жени (mcstol/L)	12,1±5,2	11,9±4,8	13,1±6,5	13,0±4,9	10,9±3,2
Серумно желязо - след 12-месечно лечение - мъже (mcstol/L)	12,9±5,3	14,3±5,2	12,2±4,0	13,3±4,5	11,2±4,1
Общо	12,3±5,2	12,9±5,2	12,8±5,9	13,1±4,7	11,1±3,6
Средна разлика	-0,7	-0,7	-0,8	-1,2	-0,8
p	0,312	0,001(?)	0,704	0,546	0,553

Трансфериновата сатурация (TSAT) е в оптимални граници, съответстващи и свързани със стойностите на серумното желязо. Средните стойности за всички терапевтични групи в проследяваните периоди на лечение са със сходни параметри и динамика, с минимални, клинично незначими разлики (табл. №12 и №13).

Таблица №12. Трансферинова сатурация преди лечението с различните ECA и след 6 месеца.

	Epo alpha	Epo beta	Epo zeta	MPEG Epo beta	DarbEpo alpha
TSAT - преди лечението - жени (%)	29,8±15,2	31,3±11,9	31,4±14,6	31,0±11,9	32,2±17,3
TSAT - преди лечението - мъже (%)	33,7±15,5	33,6±13,8	31,2±14,4	31,8±11,5	29,6±15,5
Общо	31,6±15,4	32,4±12,8	31,3±14,5	31,4±11,6	30,7±16,1
TSAT - след 6-месечно лечение - жени (%)	27,8±16,7	28,5±10,3	30,0±13,1	31,8±10,4	22,0±5,4
TSAT - след 6-месечно лечение - мъже (%)	26,7±15,3	30,1±11,5	28,5±9,9	34,2±10,6	26,7±7,8
Общо	27,3±16,1	29,2±10,8	29,4±12,7	32,8±10,5	24,9±7,3
Средна разлика	4,3	3,2	1,9	-1,4	5,8
p	0,039	0,262	0,188	0,080	0,001

Таблица №13. Трансферинова сатурация след 6-месечно лечението с различните ECA и след 12 месеца.

	Epo alpha	Epo beta	Epo zeta	MPEG Epo beta	DarbEpo alpha
TSAT - след 6-месечно лечение - жени (%)	27,8±16,7	28,5±10,3	30,0±13,1	31,8±10,4	22,0±5,4
TSAT - след 6-месечно лечение - мъже (%)	26,7±15,3	30,1±11,5	28,5±9,9	34,2±10,6	26,7±7,8
Общо	27,3±16,1	29,2±10,8	29,4±12,7	32,8±10,5	24,9±7,3
TSAT - след 12-месечно лечение - жени (%)	24,3±13,0	25,5±11,0	27,9±12,3	29,1±13,2	27,5±8,3
TSAT - след 12-месечно лечение - мъже (%)	29,1±13,8	32,2±12,8	27,8±8,5	28,8±10,1	23,5±9,0
Общо	25,6±13,4	28,4±12,8	27,8±11,3	29,0±11,8	25,7±8,7
Средна разлика	1,7	0,8	1,6	3,8	-0,8
p	0,190	0,009	0,818	0,038	0,607

5.1.5. Оценка на лечението на реналната анемия с различните ЕСА.

Средните седмични дози на Epo alpha и Epo zeta през първия 6-месечен период са сходни, а дозата на Epo 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 РА (табл.№14).

Таблица №14. Дози на различните ЕСА през първия и втория 6-месечен период на лечението.

	Epo alpha (UI/седм.)	Epo beta (UI/седм.)	Epo zeta (UI/седм.)	MPEG Epo beta (mcg/мес.)	DarbEpo 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 Epo alpha и Epo zeta – достоверно, а на останалите три препарата – недостоверно (табл. №15).

Таблица №15. 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 реналната анемия.

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 mcmol/l. След шестмесечно лечение средната стойност на серумния креатинин варира в различните терапевтични групи от 239,4±115,6 до 331,3±173,3 mcmol/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 mcmol/l. Промените на средните стойности на сер. креатинин са достоверни само за групата, лекувана с DarbЕро alpha (табл. №16).

Таблица №16. Промяна на стойността на серумния креатинин в различните терапевтични групи при лечение на РА в продължение на шест месеца.

	Epo alpha	Epo beta	Epo zeta	MPEG Epo beta	DarbEpo alpha
Сер. креатинин - преди лечението (mcmol/l) - жени	268,1±134,6	224,6±103,4	253,6±129,5	225,1±86,7	216,7±76,8
Сер. креатинин - преди лечението (mcmol/l) - мъже	306,1±152,4	261,1±122,2	301,4±142,2	250,1±82,1	318,6±145,1
Всички	285,7±144,1	241,1±113,5	273,9±136,6	236,4±84,9	273,3±128,8
Сер. креатинин - втори 6-месечен период (mcmol/l) - жени	244,4±135,6	227,8±106,2	256,4±152,8	215,8±93,7	256,9±97,8
Сер. креатинин - втори 6-месечен период (mcmol/l)- мъже	272,4±139,4	253,2±125,4	349,6±166,7	276,3±106,9	375,9±195,4
Всички	256,7±137,6	239,4±115,6	291,7±156,6	242,6±103,3	331,3±173,3
Средна разлика	-29,0	-1,7	+17,8	+6,2	+58,0
p	0,218	0,596	0,124	0,873	0,019

След 12-месечно лечение на РА средните стойности на сер. креатинин варират между групите от 251,2±121,5 до 306,8±147,1 mcmol/l. Разликите между средните стойности на 12-ия и на 6-ия месец варират от -28,7 до +28,5 mcmol/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. Това дава основание да се заключи, че корекцията на анемията води до подобрене на БФ, което в две от петте групи се реализира при лечение, продължило повече от 12 месеца (табл.№17).

Таблица №17. Промяна на стойността на серумния креатинин в различните терапевтични групи след лечение на РА в продължение на шест месеца и повече от 12 месеца.

	Еро alpha	Еро beta	Еро zeta	MPEG Еро beta	DarbЕро alpha
Сер. креатинин - втори 6-месечен период (mcmol/l) - жени	244,4±135,6	227,8±106,2	256,4±152,8	215,8±93,7	256,9±97,8
Сер. креатинин - втори 6-месечен период (mcmol/l) - мъже	272,4±139,4	253,2±125,4	349,6±166,7	276,3±106,9	375,9±195,4
Всички	256,7±137,6	239,4±115,6	291,7±156,6	242,6±103,3	331,3±173,3
Сер. креатинин - 13-60 месеца (mcmol/l) - жени	232,8±105,5	262,3±121,2	229,5±140,8	244,7±100,6	289,6±103,9
Сер. креатинин - 13-60 месеца (mcmol/l) - мъже	299,4±145,7	257,0±109,6	347,8±153,1	300,2±140,5	327,0±189,9
Всички	251,2±121,5	260,0±109,3	263,0±153,6	271,1±124,1	306,8±147,1
Средна разлика	-5,5	+20,6	-28,7	+28,5	-24,5
p	0,015	0,091	0,115	0,944	0,784

Постоянно, макар и малко, е повишаването на сер. креатинин само в групата пациенти, лекувани с MPEG Еро beta.

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±11,1 до 26,1±13,7 ml/min./1,72 m². След шестмесечно лечение средните стойности на клирънса варират от 20,9±11,3 до 26,9±13,0 ml/min./1,72 m².

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 m² в групите лекувани с Еро alpha, Еро beta и MPEG Еро beta и се понижава с 0,9 и 5,1 ml/min./1,72 m² в останалите две групи (табл. №18.)

Таблица №18. Средни стойности на креатининовия клирънс (ml/min./1,72 m²) при лицата от двата пола преди първия и преди втория шестмесечен период на лечение с различните ЕСА.

	Еро alpha	Еро beta	Еро zeta	MPEG Еро beta	DarbЕро alpha
ClCr - преди лечението (ml/min./1,72 m ²) - жени	19,5±9,7	26,3±11,8	21,2±11,8	22,8±9,3	31,2±15,2
ClCr - преди лечението (ml/min./1,72 m ²) - мъже	22,5±12,4	24,7±12,0	22,6±11,0	21,3±9,3	22,1±11,3
Всички	20,9±11,1	25,6±11,9	21,8±11,1	22,1±9,2	26,1±13,7
ClCr - втори 6-мес. период (ml/min./1,72 m ²) - жени	24,5±11,0	26,6±14,0	21,2±11,2	25,3±12,4	23,7±9,8
ClCr - втори 6-мес. период (ml/min./1,72 m ²) - мъже	21,9±11,9	27,2±12,0	20,4±12,3	19,5±8,3	19,4±11,8
Всички	23,3±11,4	26,9±13,0	20,9±11,3	22,7±8,1	21,0±10,9
Средна разлика	+2,4	+1,3	-0,9	+0,6	-5,1
p	0,006	0,441	0,648	0,742	0,069

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±9,4 до 24,1±13,2 ml/min./1,72 m².

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 m² в групите лекувани с Еро alpha, Еро beta и MPEG Еро beta (същите, за които се отчита повишение след 6-месечно лечение) и се повишава с 1,6 и 3,1 ml/min./1,72 m² в останалите две групи (табл. №19).

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 m². Важно значение има фактът, че средната стойност на креатининовия клирънс в две от групите – на лекуваните с Еро alpha и Еро zeta, е по-висока след лечение повече от 12 месеца, отколкото преди започването на това лечение.

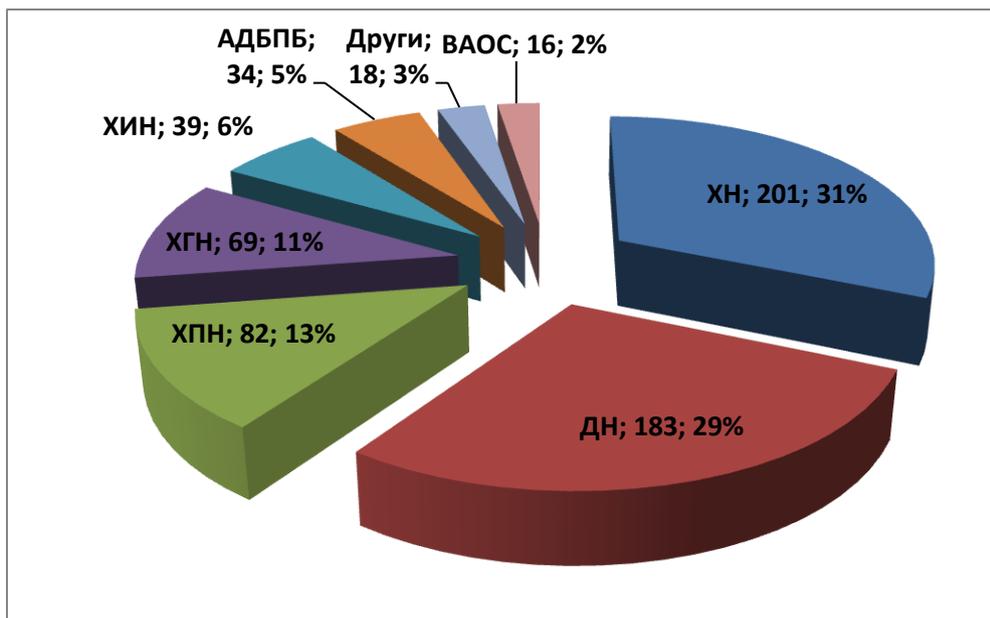
Таблица №19. Средни стойности на креатининовия клирънс (ml/min./1,72 m²) при лицата от двата пола преди втория шестмесечен период и след повече от 12 месеца лечение с различните ЕСА.

	Epo alpha	Epo beta	Epo zeta	MPEG Epo beta	DarbEpo alpha
ClCr - втори 6-мес. период (ml/min./1,72 m ²) - жени	24,5±11,0	26,6±14,0	21,2±11,2	25,3±12,4	23,7±9,8
ClCr - втори 6-мес. период (ml/min./1,72 m ²) - мъже	21,9±11,9	27,2±12,0	20,4±12,3	19,5±8,3	19,4±11,8
Всички	23,3±11,4	26,9±13,0	20,9±11,3	22,7±8,1	21,0±10,9
ClCr - 13-60 месеца (ml/min./1,72 m ²) - жени	22,4±16,3	22,2±11,7	23,8±11,5	21,2±10,1	23,5±10,9
ClCr - 13-60 месеца (ml/min./1,72 m ²) - мъже	25,0±15,4	25,3±10,8	19,2±9,9	17,9±8,4	24,8±16,0
Всички	22,9±16,0	23,6±10,8	22,5±11,3	19,6±9,4	24,1±13,2
Средна разлика	-0,4	-3,3	+1,6	-3,1	+3,1
p	0,917	0,985	0,859	0,841	0,292

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 m², при направените 14/15 сравнения.

5.1.7. Лечение на реналната анемия 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. №8). 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.

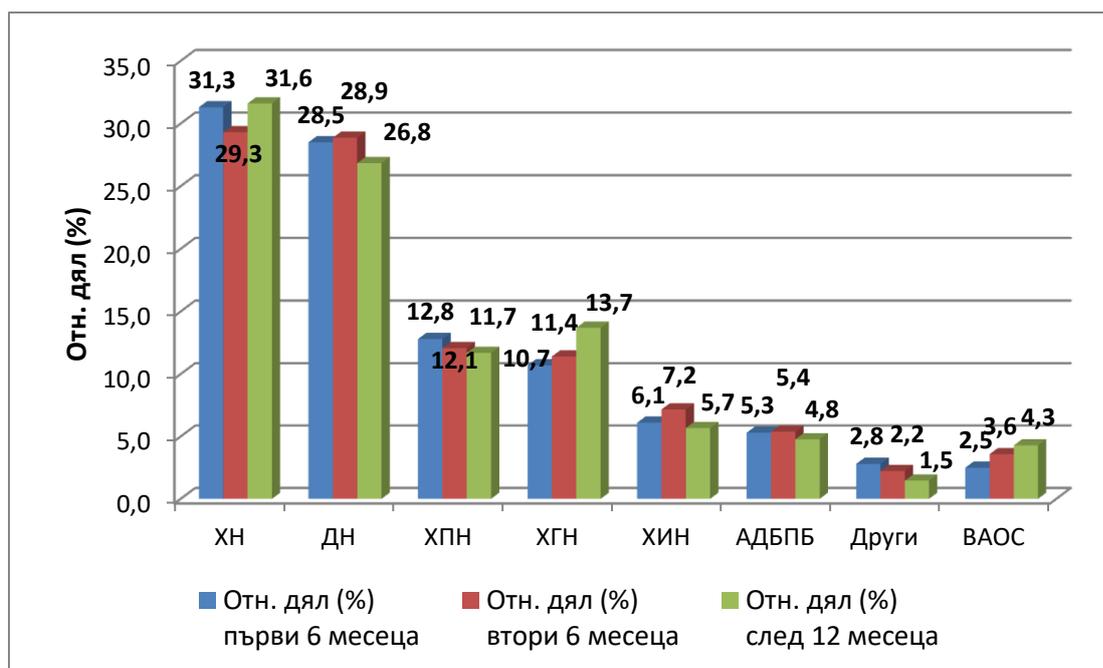


Фигура №8. Разпределение на пациентите различни хронични нефропатии през първия 6-месечен период на лечение (n=642).

Сравняването на данните за трите периода на лечение на реналната анемия показва, че поради малките промени в стойността на отн. дял на всяка нефропатия, не се променя и подреждането на болестите, определящо значимостта им за развитието на ХБЗ/ХБН (табл. №20, фиг. №9).

Таблица №20. Честота на хроничните нефропатии, причина за ХБЗ, през трите периода на лечение на РА.

Осн. заболяване	Отн. дял (%) първи 6 месеца	Отн. дял (%) втори 6 месеца	Отн. дял (%) след 12 месеца
ХН	31,3	29,3	31,6
ДН	28,5	28,9	26,8
ХПН	12,8	12,1	11,7
ХГН	10,7	11,4	13,7
ХИН	6,1	7,2	5,7
АДБПБ	5,3	5,4	4,8
Други	2,8	2,2	1,5
ВАОС	2,5	3,6	4,3
	100,0	100,0	100,0



Фигура №9. Честота на хроничните нефропатии, причина за ХБЗ, през трите периода на лечение на РА.

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. №21). 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 по-лека.

Таблица №21. 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 предиализния период.

При започване на лечението на РА с ЕСА средната стойност на сер. креатинин е най-висока при пациентите с хроничен гломерулонефрит – $303,9 \pm 164,7$ $\mu\text{mol/l}$, а най-ниска при пациентите с диабетна нефропатия – $248,4 \pm 124,5$ $\mu\text{mol/l}$. През втория и третия период на лечение сер. креатинин е най-висок при пациентите с АДБПБ, а най-нисък – съответно при пациентите с ХПН и ХИН (табл. №22).

Таблица №22. Средни стойности на серумния креатинин в различните болестни групи – динамика в хода на лечението.

	Сер. креатинин ($\mu\text{mol/l}$) - първи 6 мес.	Сер. креатинин ($\mu\text{mol/l}$) - втори 6 мес.	Сер. креатинин ($\mu\text{mol/l}$) - след 12 мес.
ХГН	$303,9 \pm 164,7$	$285,4 \pm 154,3$	$283,7 \pm 113,2$
АДБПБ	$299,9 \pm 138,7$	$361,0 \pm 148,4$	$322,9 \pm 125,9$
ХН	$270,4 \pm 133,0$	$241,6 \pm 117,5$	$262,4 \pm 134,8$
ХИН	$264,1 \pm 125,2$	$261,4 \pm 165,1$	$192,9 \pm 112,9$
ХПН	$254,6 \pm 116,5$	$234,2 \pm 130,1$	$225,8 \pm 128,9$
ДН	$248,4 \pm 124,5$	$268,6 \pm 143,2$	$258,8 \pm 113,4$

При пациентите с ХГН, ХПН и ХИН се отчита понижаване на сер. креатинин в хода на лечението, а в останалите три групи – разнопосочна промяна, но в нито една група няма еднопосочно повишаване в хода на лечението.

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 ($p=0,037$).

Средната стойност на креатининовия клирънс е най-ниска при започване на лечението при пациентите с АДБПБ – $19,7 \pm 12,1$ ml/min./1,72 m^2 , което напълно кореспондира със стойността на сер. креатинин в същата група. Най-висок при започване на лечението е креатининовия клирънс при пациентите с диабетна

нефропатия, което кореспондира с най-ниската стойност на сер. креатинин при тези пациенти (табл. №23).

Таблица №23. Средни стойности на креатининовия клирънс в различните болестни групи – динамика в хода на лечението.

	CrCL (ml/min/1,72 m²) - първи 6 мес.	CrCL (ml/min/1,72 m²) - втори 6 мес.	CrCL (ml/min/1,72 m²) - след 12 мес.
ДН	24,3±11,1	23,5±11,4	22,9±10,3
ХГН	22,6±13,9	23,2±13,5	19,7±8,9
ХИН	22,1±10,9	25,3±13,2	30,2±11,2
ХПН	22,1±11,2	24,6±11,0	28,0±20,9
ХН	21,8±10,5	24,0±11,0	21,8±11,5
АДБПБ	19,7±12,1	16,8±11,8	17,2±8,1

Прогресиращо покачване на креатининовия клирънс се отчита през трите периода на лечение при пациентите с ХПН и ХИН, което съответства напълно на обратната динамика на сер. креатинин в същите групи. Само при пациентите с ДН се отчита прогресивно, макар и недостоверно, понижаване на креат. клирънс в трите периода на лечение, а в останалите групи промените в трите периода са разнопосочни .

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 и обсъждане

В изследвания контингент от 642 пациенти с ХБЗ стадии 1-4, 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 ($p=0,665$).

Сравняването между лекуваните с двата основни вида ЕСА сочи, че лечението на РА 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.

Разпределението на пациентите по пол показва, че броят на жените е по-голям от броя на мъжете, във всички лекарствени групи, както в началото на лечението, така и при неговото продължение, с изключение на групата третирана с DarbEpo alpha.

Средната възраст на пациентите към момента на започване на лечението с рекомбинатните, бързодействащи епоетини варира от 66,6 до 72,1 години. Тези данни напълно съвпадат с данните на проучването на P. Jungers et al. (145). Лекуваните с дългодействащи ЕСА са по-млади, средната възраст в съответните групи е от 63,1 до 70,4 години.

Разпределението на пациентите по възраст, по декади, към началото на лечението на реналната анемия 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%). Тези данни показват, че най-често ХБЗ и реналната анемия се развиват във възрастта от 61 до 80 години – при 66,0% от проучените пациенти.

Анализът на данните относно връзката „възраст – лечение с ЕСА повече от 12 месеца“ показва, че лечението 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 издавани на пациенти на възраст над 70 години.

Подобни данни не намерихме в литературата.

На всички 642 пациенти с ХБЗ в преддиализата са издадени общо 2535 протокола за лечение с ЕСА. Така общата продължителност на лечението на целия изследван контингент е 1 267,5 пациентогодини. Най-голям брой протоколи са били издадени за лечение с Epo beta, а най-много пациенти са били лекувани с Epo alpha. Средно на едно лице най-много протоколи са издавани за лечение с Epo beta – 6,8 и MPEG Epo beta – 5,7, а най-малко с DarbEpo alpha – 2,3. Наблюдаваните различия в средния брой протоколи за отделните медикаменти са статистически достоверни. Средната продължителност на лечението на анемията в преддиализата 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. Подобен анализ не намерихме в литературата.

Към момента на започване на лечението на РА всички пациенти с ХБЗ в преддиализата са отговаряли на съответните критерии на световните

ръководства (151, 195) и на Изискванията на НЗОК (381). При всички пациенти лекувани с рекомбинантни еритропоетини началната средна стойност на хемоглобина варира от $94,3 \pm 10,9$ до $98,2 \pm 12,4$ g/L.

Резултатите от това проучване 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 от 51 до $60 \text{ ml/min/1,72 m}^2$ до $91,8 \pm 12,6$ g/l при ГФ от 10 до $5 \text{ ml/min/1,72 m}^2$. Тези резултати потвърждават становището на други автори, според които в предиализата РА се влошава с прогресията на ХБЗ (44, 228, 319).

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.

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 (151, 195, 381).

Стойностите на серумното желязо за всички пациенти лекувани с различни ЕСА през всички различно дълги периоди на проследяване са в референтните граници и за двата пола. Трансфериновата сатурация е в оптимални стойности, съответстващи и свързани със стойностите на серумното желязо. Средните стойности за всички терапевтични групи в проследяваните периоди на лечение са със сходни параметри и динамика, с минимални, клинично незначими разлики.

Анализът на дозирането на различните ЕСА в периода на проучването показва, че средните седмични дози на Epo alpha и Epo zeta през първия 6-месечен период са сходни, а дозата на Epo beta е по-ниска. През същия период са напълно съпоставими и средните месечни дози на двата дългодействащи ЕСА. Всички препарати са прилагани в дози съответстващи на препоръчаните от водещите световни източници и институции (97, 262, 132, 133).

Отчита се достоверно понижение на средномесечните дози на всички препарати през втория 6-месечен период на лечението на РА. Средните дози на четири от ЕСА се понижават допълнително и в периода на лечение след 12-я месец.

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 m², при направените 14/15 сравнения. Макар, че точно такъв анализ на динамиката бъбречната функция при лечението на реналната анемия не намерихме в литературата, нашите данни потвърждават становището, че лечението на анемията забавя прогресията на ХБЗ (44, 74).

Средните стойности на албумина в кръвта при лечение с всичките пет ЕСА сочат, че пациентите са били без хипопротеинемия и с нормален нутритивен статус.

Разпределението на пациентите, при които е провеждано лечение на РА в предиализата по основно заболяване показва, че най-много са тези с хипертонична и диабетна нефропатия с общ относителен дял 59,8%. Така най-честите причини за развитие на ХБЗ/ХБН в проучения контингент са именно хипертоничната и диабетната нефропатия. Тези данни напълно съвпадат с данните на чужди автори (145). Във времето на проучването и съответното лечение поддръждането на хроничните нефропатии като причина за развитието на ХБЗ/ХБН не се променя.

Сравняването средните стойности на хемоглобина през трите периода на лечение показва, че изходният хемоглобин при пациентите, които не са с АДБПБ варира в много тесни граници от 95,7±16,9 до 97,8±11,8 g/L. Хемоглобинът на пациентите от всяка група през първите 6 месеца 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 предиализния период (381).

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 БФ леко се подобрява, а в някои – лекостепенно се влошава, но като цяло остава в рамките ХБЗ степен 4.

В заключение заслужава да се отбележи, че в някои страни поради причини, свързани с фирмена политика или застрахователен модел на покриване на здравните разходи, липсват данни за лечението с ЕСА в предиализния период. В САЩ например не се разрешава лечение с епоетин на недиализни пациенти на възраст под 65 години (226). У нас няма ограничения и лечение с ЕСА, което се реимбурсира 100% от НЗОК, получават всички нуждаещи се здравноосигурени лица.

5.1.9. Изводи:

1. Лечението на РА в предиализата 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 предиализата 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 Еро beta – 41,1 месеца, а най-малка за DarbЕро alpha – 14,0 месеца. Резултатите, сочещи, че 49,6% от лекуваните с Еро 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/1,72 m² до $91,8 \pm 12,6$ g/l при ГФ 10-5 ml/min/1,72 m².

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 Еро alpha и Еро zeta през първия 6-месечен период са сходни, а дозата на Еро 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 m^2 , при направените 14/15 сравнения.

10. Разпределението на пациентите, при които е провеждано лечение на РА в предиализата 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 подреждането на хроничните нефропатии като причина за развитието на ХБЗ/ХБН не се променя.

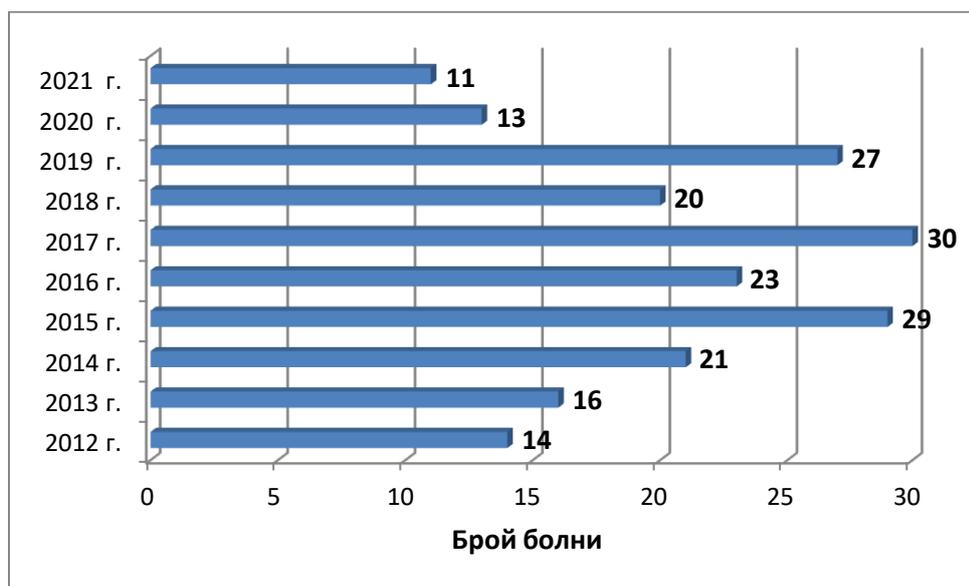
11. Корекцията на РА с ЕСА е ефективна при всички пациенти с различни основни заболявания. Хемоглобинът във всички етиологични групи се повишава достоверно през първия 6-месечен период на лечение.

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

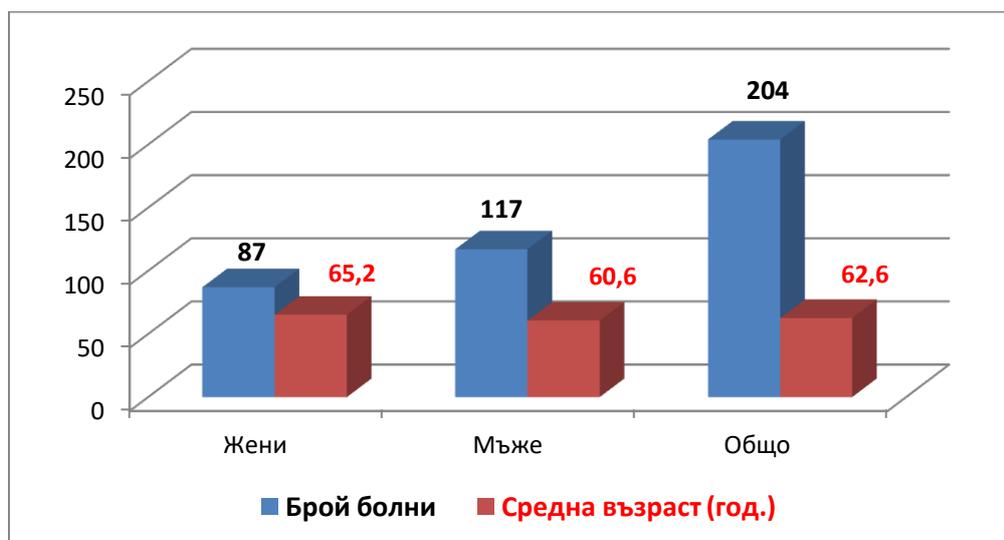
5.2.1. Социо-демографска характеристика на изследвания контингент.

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 на тези пациенти във времето е неравномерно и варира в различните години на започването му между 11 и 30 на година (фиг. №10).



Фигура №10. Разпределение на пациентите по брой, съобразно годината на започване на хемодиализното лечение (n=204).



Фигура №11. Сравнение на пациентите по пол и средна възраст (n=204).

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 $62,6 \pm 13,1$ години. Средната възраст на мъжете е $60,6 \pm 14,1$ години, а на жените – $65,2 \pm 11,2$ години (фиг. №11), разликата е достоверна – $p < 0,014$.

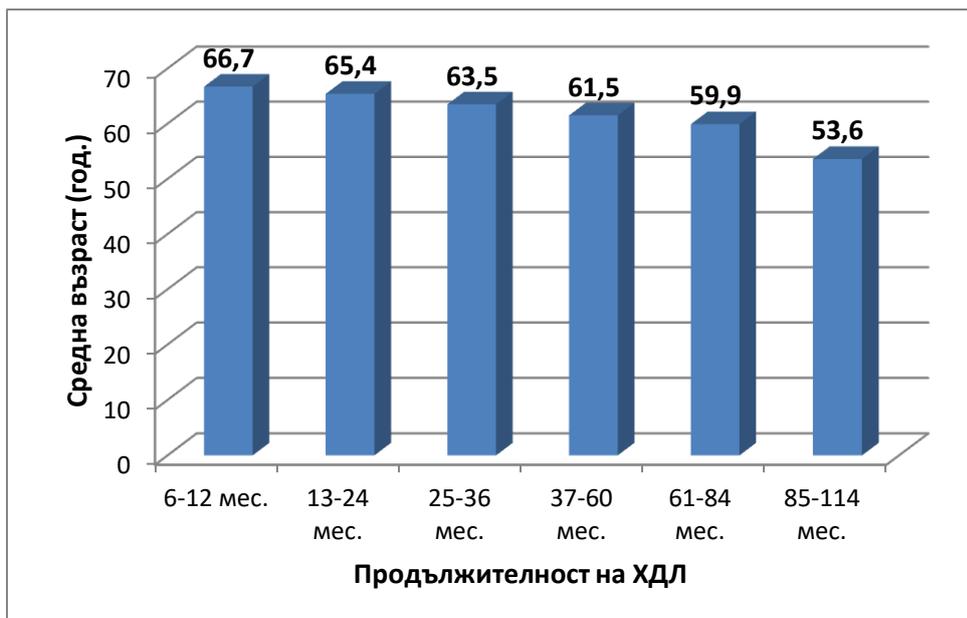
Продължителността на хемодиализното лечение до прекратяването му или до момента на проучването варира от 6 до 114 месеца и е средно $37,7 \pm 27,7$ месеца. При жените средната продължителност на ХДЛ е $34,3 \pm 25,1$ месеца, а при мъжете – $40,3 \pm 29,2$ месеца, без наблюдаваните различия да са статистически 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.

Разпределението на пациентите по продължителност на ХДЛ в групи, с интервал от 12 месеца, показва, че продължителността му до прекратяването или до момента на проучването е под 36 месеца за 55% от тях (табл. №24).

Таблица №24. Разпределение на пациентите по продължителност на ХДЛ (n=204).

Продължителност на ХДЛ (мес.)	Брой болни	Отн. дял (%)
6-12	39	19,1
13-24	44	21,6
25-36	31	15,2
37-48	29	14,2
49-60	16	7,8
61-72	16	7,8
73-84	10	4,9
85-96	10	4,9
97-114	9	4,4
Общо	204	100,0

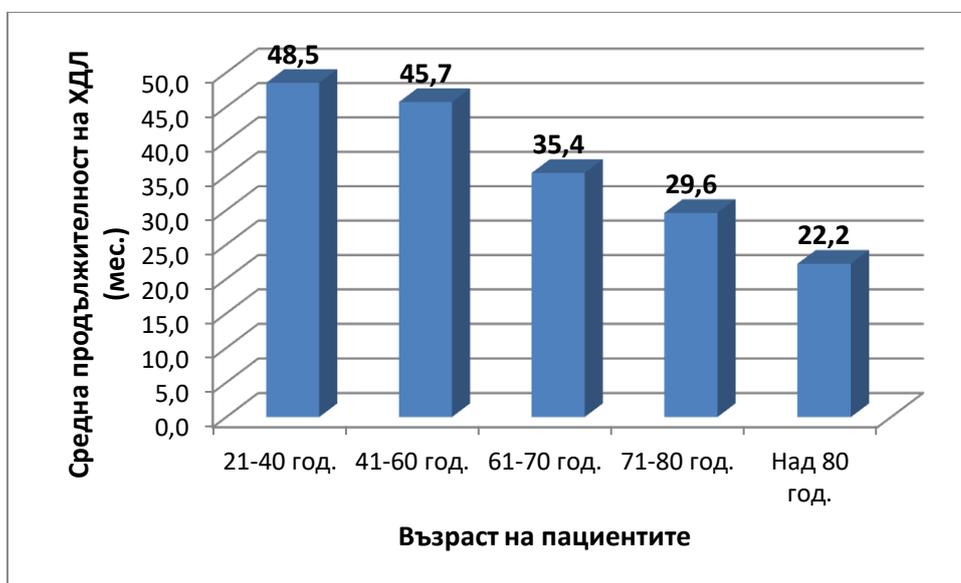
Допълнителният анализ на данните показва, че продължителността на ХДЛ корелира негативно с възрастта (фиг. №12). С увеличаването продължителността на ХДЛ, средната възраст намалява ($r = -0,268$; $p = 0,001$), т. е. по-голяма продължителност на ХДЛ достигат само по-младите болни. Разликата между средната 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 №12. 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 описва с уравнението:

$$\text{Продължителност на ХДЛ (в месеци)} = 73,61 - 0,268 \times \text{възраст.}$$



Фигура №13. Зависимост между възрастта на пациентите и продължителността на ХДЛ (n=204).

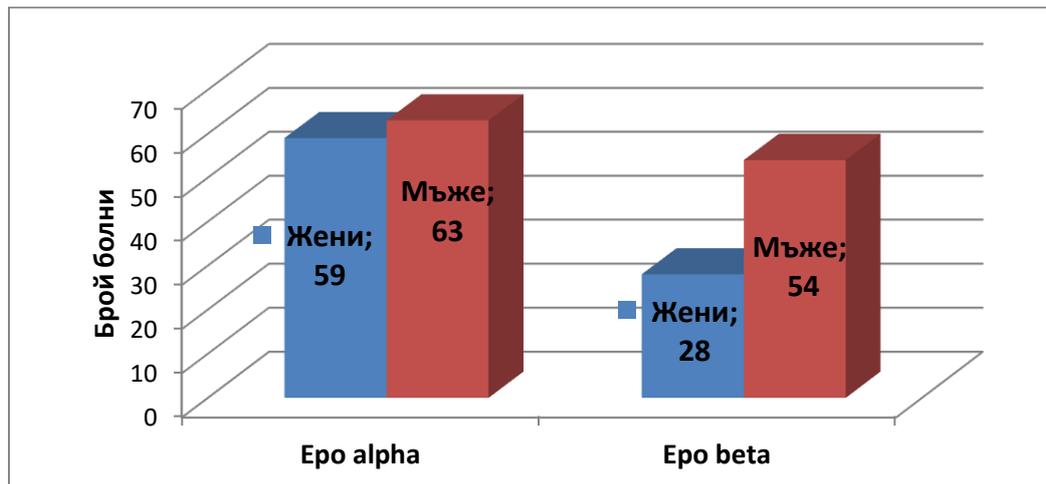
Анализът на зависимостта между възрастта и продължителността на ХДЛ показва, че най-младите пациенти (21-40 години) имат повече от два пъти по-голяма средна продължителност на ХДЛ – $48,5 \pm 29,7$ месеца в сравнение с

най-възрастните (над 80 години) – 22,2±22,1 месеца (фиг. №13).
Наблюдаваните различия в продължителността на ХДЛ по възраст са статистически значими (p=0,002).

Същевременно се установява, че най-голям е броят на болните - 69, при които ХДЛ започва на възраст 41-60 години. Това съвпада с данни, съобщавани за САЩ (. United States Renal Data System. The 2011 USRDS Annual Data Report. Vol. 2, Atlas ESRD, Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Modalities-Incident counts and rates. Available at: http://www.usrds.org/2011/pdf/v2_ch01_11.pdf). Броят на пациентите на възраст от 21 до 40 години – 16 и над 80 години – 11, е най-малък. Данните показват още , че хемодиализно лечение започват повече лица на възраст над 60 години – общо 129 , отколкото лица в трудоспособна възраст под 60 години – общо 85.

5.2.2. Анализ на лечението на реналната анемия 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 (фиг. №14). Мъжете, лекувани с Еро beta – 54/82 (65,9%) имат достоверно по-висок относителен дял в сравнение с тези, лекувани с Еро alpha – 63/122 (51,6%) (p=0,044).



Фигура №14. Разпределение на пациентите в зависимост от използвания ЕСА (n=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 предиализния 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 ($p=0,002$). Сравнението при жените не установява съществени различия в средната доза на двата препарата, докато при мъжете средната доза е сигнификантно по-висока при използване на Еро beta. В групата на лекуваните с Еро beta по-висока е дозата при мъжете, а в групата на лекуваните с Еро alpha – при жените, но и при двата препарата наблюдаваните различия в средните дози по пол са несигнификантни (съответно, $p=0,130$ и $p=0,736$) (табл. №25).

Таблица №25. Средни седмични дози при лекуваните с Еро alpha и Еро beta ($n=204$).

	Еро alpha	Еро beta	p	Общо
Жени	5924±2435	6429±2516	0,756	6124±2464
Мъже	5778±2492	7250±2372	0,130	6491±2459
Общо	5848±2455	6970±2323	0,002	6335±2462

Сравняването на тези дози – както седмични общи, така и седмични на kg/телесно тегло показва еднопосочни значими разлики (табл. №26).

Таблица №26. Сравнение на началните седмични дози при лекуваните с Еро alpha и Еро beta - общи и на kg/ТТ ($n=204$).

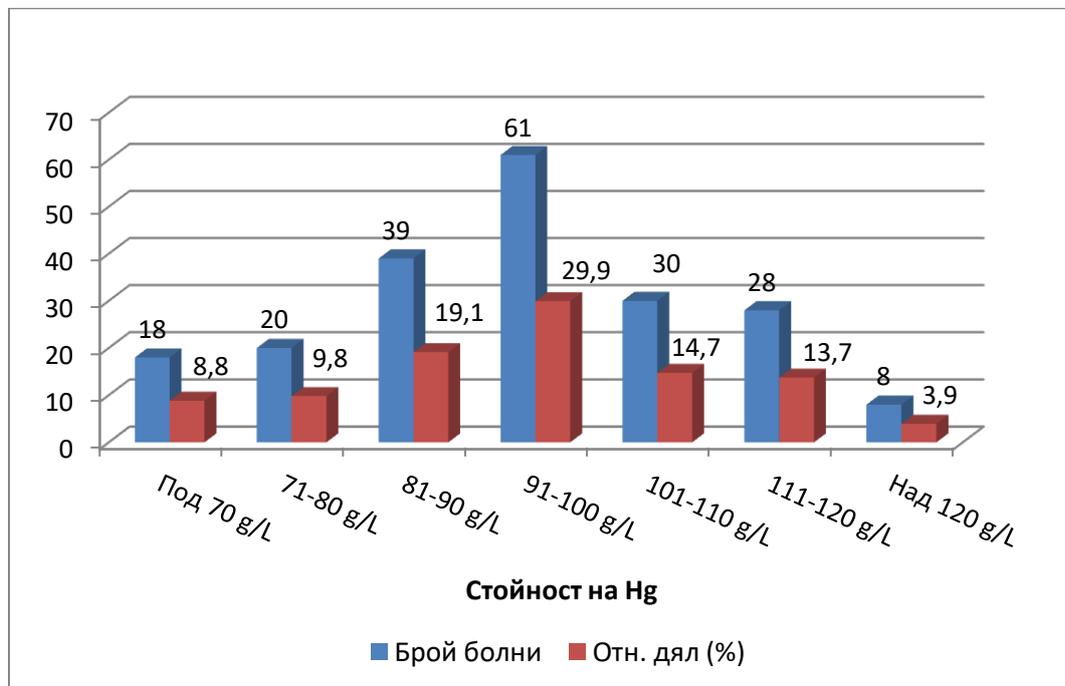
	Еро alpha	Еро beta	Разлика	p	Общо
Средна седм. доза (UI/седм.)	5848±2455	6970±2323	16%	0,002	6335±2462
Средно ТТ(kg)	75,3±16,0	79,2±16,6	5%	0,094	76,8±16,3
Средна седм. доза (UI/kgТТ/седм.)	78	88	12%	0,044	82

Анализът на тези данни сочи, че лекуваните с Еро beta са имали с 5% по-високо средно ТТ, а дозата на kg/ТТ е била с 12% по-висока. Така по-голямата начална доза при лекуваните с Еро beta не се дължи на по-високото телесно тегло на съответната група пациенти.

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. Специално внимание заслужава групата от 66 лица (32,4%), при които стойността на хемоглобина е била над 100 g/L. Високите стойности на хемоглобина при тези пациенти са резултат на провеждане на лечение на РА с ЕСА в предиализния период и непосредствено преди започване на ХДЛ (фиг. №15).



Фигура №15. 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. №27).

Таблица №27. 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

Сравняването на серумното желязо и TSAT между пациентите на различна възраст показва малки и разнопосочни разлики, които не корелират със средните стойности на хемоглобина (табл. №27), но са свързани логично със значима силна връзка помежду си ($r=0,656$; $p=0,001$).

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 на пациентите. Анализирането на връзките между стойностите на серумното желязо и TSAT, и продължителността на ХДЛ показва липсата на зависимост (съответно $p=0,878$ и $p=0,117$) (табл. №28).

Таблица №28. Сравнение на стойностите на хемоглобина, серумното желязо и TSAT при започване на хемодиализното лечение и продължителността на това лечение ($n=204$).

Продължителност на ХДЛ (мес.)	Хемоглобин (g/L)	Сер. желязо (mcmol/l)	TSAT (%)
6-12	99,6±15,8	12,0±5,0	30,6±12,1
13-24	92,8±15,7	8,9±4,6	24,8±10,0
25-36	96,3±15,0	10,3±5,9	23,2±11,3
37-60	91,8±14,1	10,4±5,2	26,2±11,7
61-84	91,5±15,9	13,1±8,4	28,6±13,3
85-114	91,5±22,0	10,9±6,8	24,8±14,3

Анализът на стойностите на хемоглобина, серумното желязо и TSAT към началото на ХДЛ в подгрупите пациенти, разпределени по пол и прилаган

Таблица №29. Сравнение на стойностите на хемоглобина, серумното желязо и TSAT при започване на ХДЛ при пациентите от двата пола, лекувани с двата епоетинови препарата ($n=204$).

	Епо alpha	Епо beta	Общо
Hg - жени (g/L)	96,7±14,3	93,8±15,8	95,8±14,8
Hg - мъже (g/L)	98,3±15,3	86,4±16,4	92,8±17,0
Всички	97,6±14,8	89,0±16,7	94,1±16,1
Сер. желязо - жени (mcmol/L)	10,8±4,6	10,3±6,0	10,6±5,0
Сер. желязо - мъже (mcmol/L)	10,7±6,4	10,9±6,6	10,8±6,5
Всички	10,7±5,6	10,7±6,4	10,7±5,9
TSAT - жени (%)	26,8±10,9	24,8±11,9	26,1±11,2
TSAT - мъже (%)	27,4±11,8	25,9±13,5	26,6±12,6
Всички	27,1±11,3	25,4±12,9	26,4±12,0

епоетин показва, че средната стойност на хемоглобина е достоверно по-ниска ($p < 0,001$) при мъжете и при всички пациенти, чието лечение е започнато с Epo beta ($p < 0,001$). Разликите между стойностите на серумното желязо и TSAT в същите подгрупи са малки и статистически несигнификантни (табл. №29).

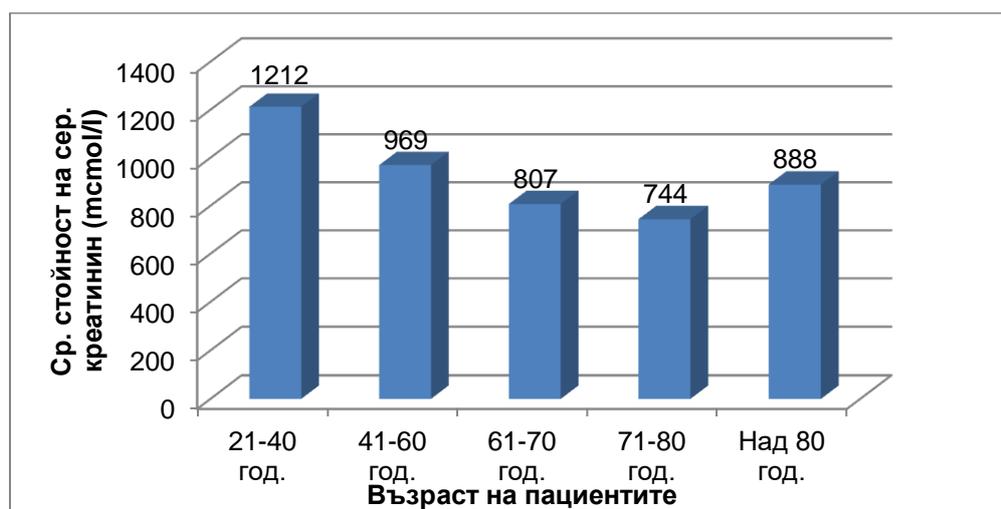
5.2.4. Тежест на ХБЗ към началото на ХДЛ и лечението на реналната анемия.

При започване на ХДЛ стойността на серумния креатинин варира от 500 до 2800 $\mu\text{mol/l}$. Разпределението на пациентите съобразно тази стойност показва, че 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 (табл. №30).

Таблица №30. Разпределение на пациентите по стойност на серумния креатинин при започване на ХДЛ ($n=204$).

Сер. креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	Брой болни	Отн. дял (%)
До 600	35	17,2
600-800	69	33,8
801-1000	46	22,5
1001-1500	41	20,1
1501-2800	13	6,4
Общо	204	100,0

При всички пациенти „закъснялото“ начало на ХДЛ е било по причина на липса на „своевременно“ съгласие или хоспитализация в тежко състояние със симптоми на авансирала уремия интоксикация.

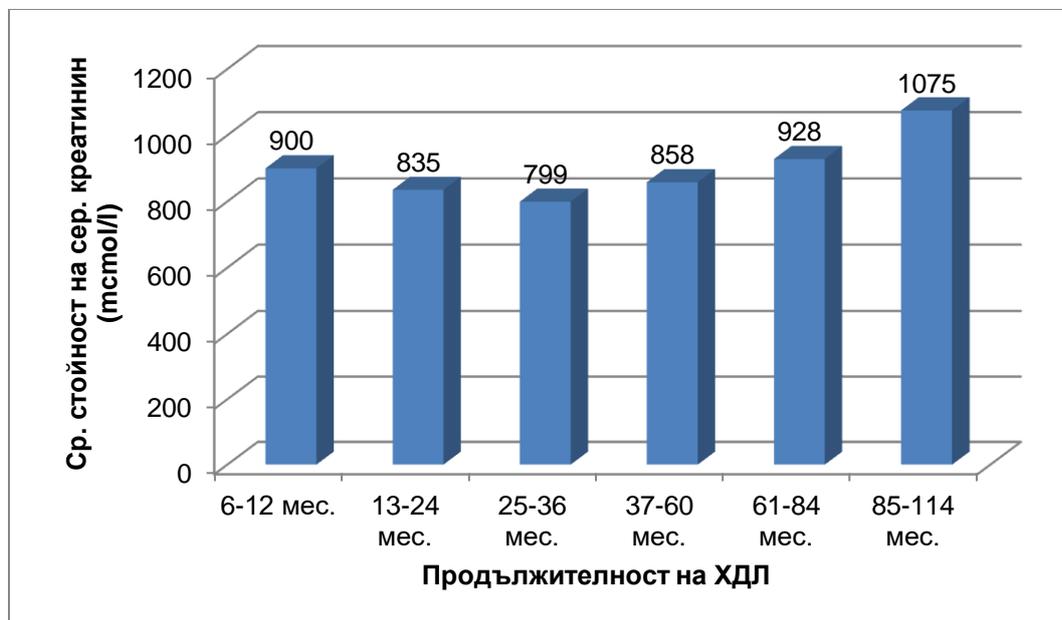


Фигура №16. Средна стойност на серумния креатинин към началото на ХДЛ при пациентите на различна възраст ($n=204$).

Средната стойност на серумния креатинин при започването на ХДЛ е достоверно по-висока при пациентите на възраст под 60 години, в сравнение с пациентите на възраст от 61 до 80 години - $p < 0,001$ (фиг. №16).

Тези данни позволяват извода, че по-младите индивиди упорстват повече на започването на органозаместващата терапия и отсрочват по-често ненужно и опасно за тях самите нейното начало.

Съпоставянето на началните стойности на серумния креатинин с продължителността на ХДЛ, показва, че серумния креатинин е най-висок в групите с най-голяма продължителност на хемодиализното лечение. Това води до извод, че „закъснялото“ започване на ХДЛ, определено по началната стойност на серумния креатинин не е определящо за скъсена преживяемост на диализния метод (фиг.№17).



Фигура №17. Стойност на серумния креатинин към началото на ХДЛ при пациентите с различна продължителност на това лечение (n=204).

Съпоставянето на последните данни с вече изложените данни за тежестта на анемията и възрастта показва пълно съвпадение – пациентите с по-голяма продължителност на ХДЛ имат по-ниски стойности на хемоглобина, които съответстват и се дължат на по-тежката степен на хронична бъбречна недостатъчност, но са по-млади, което пък е от най-голямо значение за по-голямата продължителност на ХДЛ.

Анализът на данните относно тежестта на ХБЗ, оценена със стойностите на серумния креатинин, креатининовия клирънс и уреята показва липса на значими различия между пациентите от двата пола и между пациентите, лекувани с двата рекомбинантни епоетинови препарата.

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.

Таблица №31. 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 стойности на хемоглобина на двете групи пациенти е достоверна. Средната стойност на хемоглобина на пациентите с предшестващо лечение на анемията с ЕСА обаче е под долната граница на таргетния интервал, касаещ корекцията на анемията (110-120 g/L). 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. №31).

Пациентите с предшестващо лечение на реналната анемия имат по-ниски стойности на уреята и креатинина и съответно по-висока средна стойност на изчисления креатининов клирънс. Всички разлики на функционалните показатели в двете групи са достоверни (табл. №32).

Таблица №32. Стойности на азотните показатели и креатининовия клирънс на пациентите с лекувана и нелекувана анемия преди започването на ХДЛ (n=204).

	Брой болни	Сер. креатинин (mcmol/L)	Урея (mmol/L)	Креат. клирънс (ml/min)
Лекувани с ЕСА преди започване на ХДЛ	75	754±220	34,0±15,4	5,0±1,8
Нелекувани с ЕСА преди започване на ХДЛ	129	955±406	40,4±18,4	4,1±1,5
p	-	0,001	0,012	0,001

Достоверните разлики, сочещи по-добра остатъчна бъбречна функция при пациентите с лекувана анемия преди започване на ХДЛ, позволяват да се приеме, че корекцията на анемията води до по-добра оксигенация на бъбречния паренхим и съответно по-добра остатъчна бъбречна функция.

Всички установени разлики между показателите на провеждалите и непровеждалите лечение на РА преди започването на хемодиализното лечение са достоверни и поради това са достатъчно основание, потвърждаващо необходимостта от лечение на на РА в предиализния период на всички пациенти с ХБЗ.

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

Разпределението на пациентите от проучвания контингент по пол и във времето – в шестмесечни периоди, показва сравнително равномерна промяна на общата численост и в подгрупите на мъжете и жените. През първият шестмесечен период болните са 204, а след 72 месеца контингентът е редуциран до 29 лица (табл. №33).

Таблица №33. Промяна на числеността на проучвания контингент във времето на наблюдение.

Период (мес.)	Брой болни на ХДЛ	Жени	Мъже
0-6 мес.	204	88	116
7-12 мес.	196	87	109
13-18 мес.	168	73	95
19-24 мес.	153	67	86
25-30 мес.	129	55	74
31-36 мес.	107	45	62
37-42 мес.	95	36	59
43-48 мес.	78	29	49
49-54 мес.	64	23	41
55-60 мес.	51	18	33
61-66 мес.	43	14	29
67-72 мес.	35	10	25
Над 72 мес.	29	8	21

Макар че реналната анемия е задължителен симптом и усложнение на ХБЗ, дори в най-тежкия стадий 5 и при започнато органозаместващо лечение, не при всички пациенти се налага лечение с ЕСА. Резултатите от нашето проучване показват, че при започването на ХДЛ при 4/204 пациенти не е било необходимо лечение на анемията. Постепенно с удължаване на периода на ХДЛ броят на

тези пациенти се увеличава, но тъй като обемът на контингента намалява във времето, по-точна и ясна оценка на описвания „феномен“ може да стане по промяната на относителния дял на нелекуваните с ЕСА. 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. №34).

Таблица №34. 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

Тези данни показват, че за корекцията на реналната анемия важно значение има комплексното лечение освен с ЕСА и с парентерално аплициране на желязо, и адекватното лечение на хроничната бъбречна недостатъчност с хемодиализа.

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. Така още след 6-ия месец на проследяването се отбелязва отчетливо забавяне на намаляването на броя на лекуваните с Еро beta, което довежда до промяна на съотношението на броя на пациентите в двете групи към началото на ХДЛ и през първия шестмесечен период. Така, въпреки обратното начално съотношение, 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. №35).

Таблица №35. Брой на пациентите лекувани с двата епоетинови препарата и обща средна терапевтична доза през различните шестмесечни периоди на проучването.

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

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. №35). Разликите между средната начална епоетинова доза и някои от средните дози за шестмесечните периоди след четвъртия са достоверни.

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

Период на ХДЛ (мес.)	Хемоглобин (g/L)	Сер. желязо (мсmol/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

Таблица №37. Стойности на уреята, креатинина и албумина в кръвта в хода на ХДЛ.

Период на ХДЛ (мес.)	Сер. креатинин (мсmol/L)	Урея (mmol/L)	Албумин в кръвта
0-6 мес.	881±362	38,0±17,6	35,6±5,9
7-12 мес.	762±247	25,8±10,4	36,5±5,3
13-18 мес.	747±232	22,6±8,1±	36,3±5,3
19-24 мес.	778±235	24,0±9,4	36,8±6,6
25-30 мес.	764±226	22,6±9,5	37,5±6,42
31-36 мес.	780±234	21,7±7,9	37,6±4,5
37-42 мес.	792±231	21,8±8,4	38,1±5,1
43-48 мес.	820±256	22,2±7,8	38,5±4,9
49-54 мес.	842±295	21,4±7,5	38,3±4,7
55-60 мес.	808±299	21,1±7,4	38,0±4,0
61-66 мес.	819±250	22,4±8,7	37,1±5,0
67-72 мес.	839±312	20,1±4,7	36,7±6,0
Над 72 мес.	806±208	20,5±5,5	36,4±5,6

Промените на стойностите на серумното желязо и трансфериновата сатурация, които при всички изследвания са в референтните граници, са незначителни и

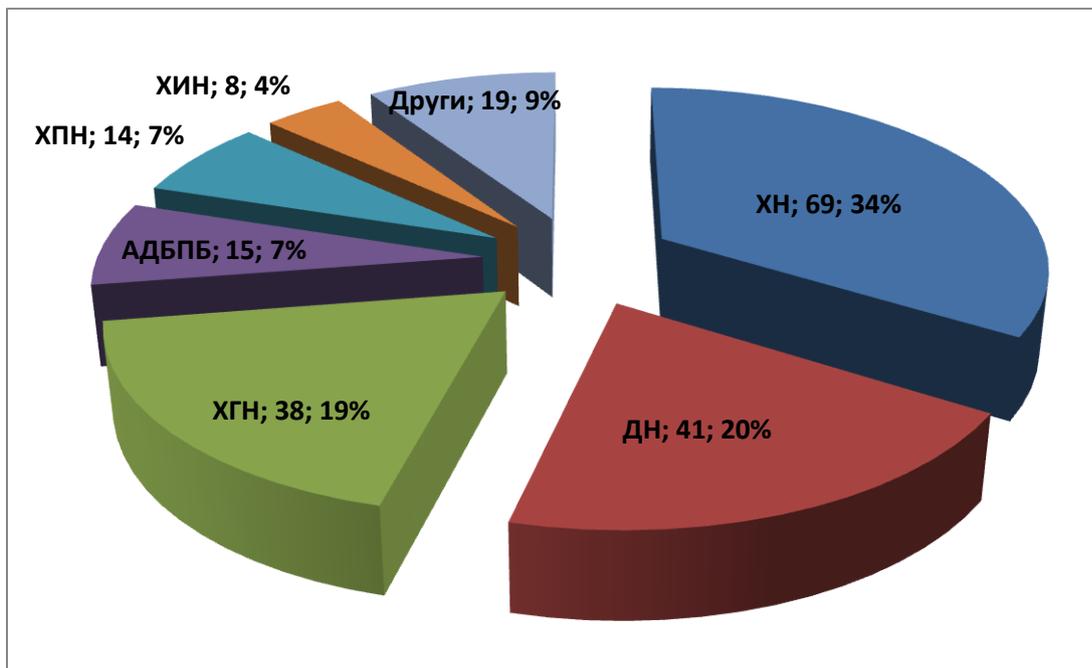
показват, че желязното обезпечаване на пациентите е било напълно суфициентно (табл. №37).

Анализът на заместването на БФ с ХД, оценено със стойността на остатъчноазотните продукти показва, че екстракорпоралното почистване на кръвта е осъществявано оптимално и ефективно. Всички стойности на уреята и креатинина са в общоприетите граници, показващи добро качество на лечението. Всички стойности на кръвния албумин също са в нормалните граници.

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%.

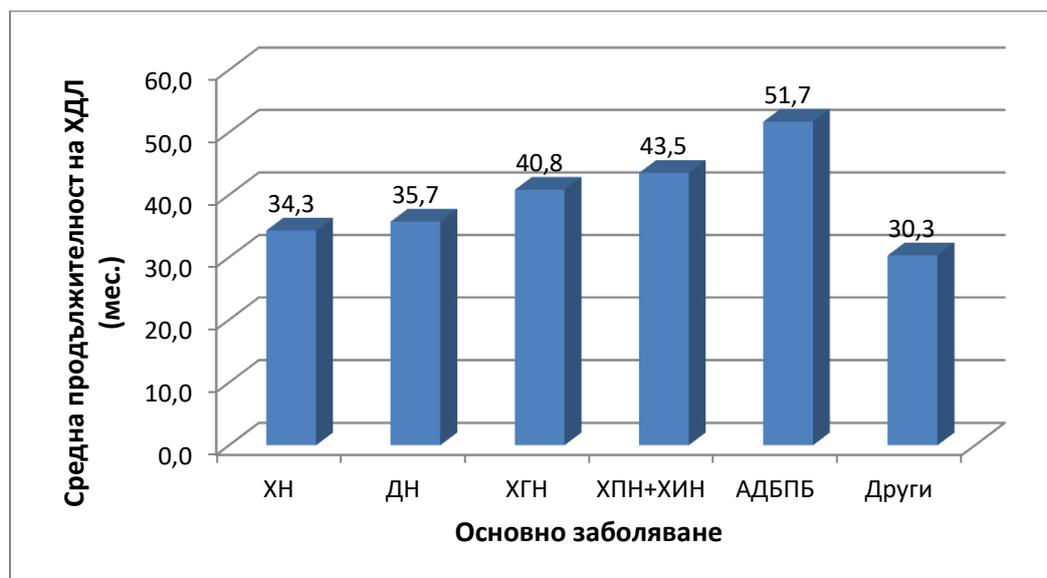
Хроничният пиелонефрит (калкулозен, некалкулозен и при вродени аномалии на отделителната система), хроничният (небактериален) интерстициален нефрит и автозомната доминантна бъбречна поликистозна болест са много по-редки причини за ХБН и необходимост от диализно лечение – общо 37 болни или 18,2%. АДБПБ се намира на традиционното четвърто място сред останалите заболявания. В групата „Други нефропатии“ са включени повече от четири болести – балканска ендемична нефропатия, лупусна нефропатия, васкулити, миеломна нефропатия и др. (фиг. №18).



Фигура №18. Разпределение на пациентите към началото на ХДЛ по основно заболяване (N=204).

Анализът на данните относно продължителността на диализното лечение показва, че тя е най-голяма при пациентите с АДБП и ХИН/ХПН.

Продължителността на лечението при пациентите с тези основни заболявания, въпреки по-големите различия с останалите групи пациенти, не достига статистическа значимост – $p=0,158$. По-малката продължителност на лечението при пациентите с ХН и ДН може да се обясни съответно с по-голямата възраст към началото на лечението и системния характер на уврежданията при захарния диабет (фиг. №19).



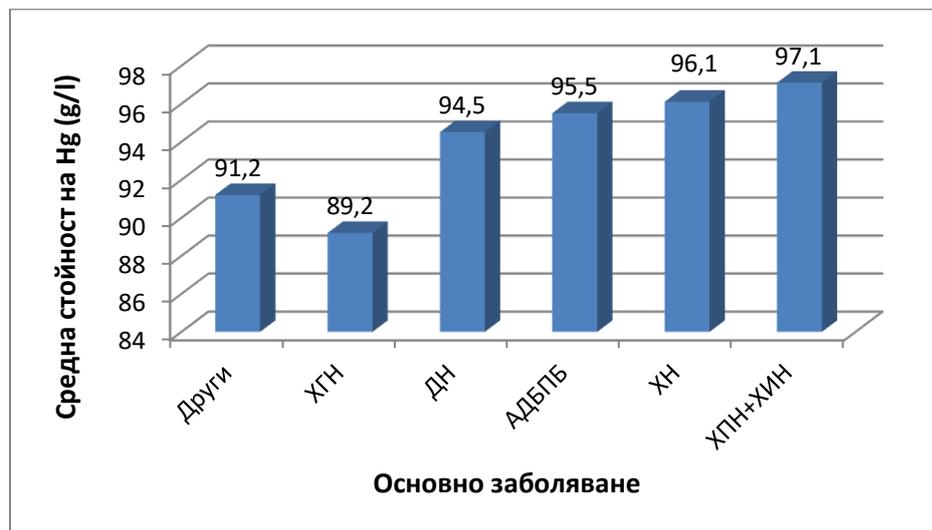
Фигура №19. Средна продължителност на ХДЛ при пациентите с различни основни заболявания.

Средната *начална доза на еритропоетина* е най-висока при пациентите с АДБПБ и ХГН, най-ниска при пациентите с ХН и ХПН/ХИН. Статистически значими различия се установяват между средната начална доза на еритропоетина на пациентите в група „Други“ и тези с ХН ($p=0,015$). Разликите в средните начални дози между останалите групи основни заболявания не са статистически значими ($p=0,154$) (табл. №38).

Таблица №38. 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±194
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

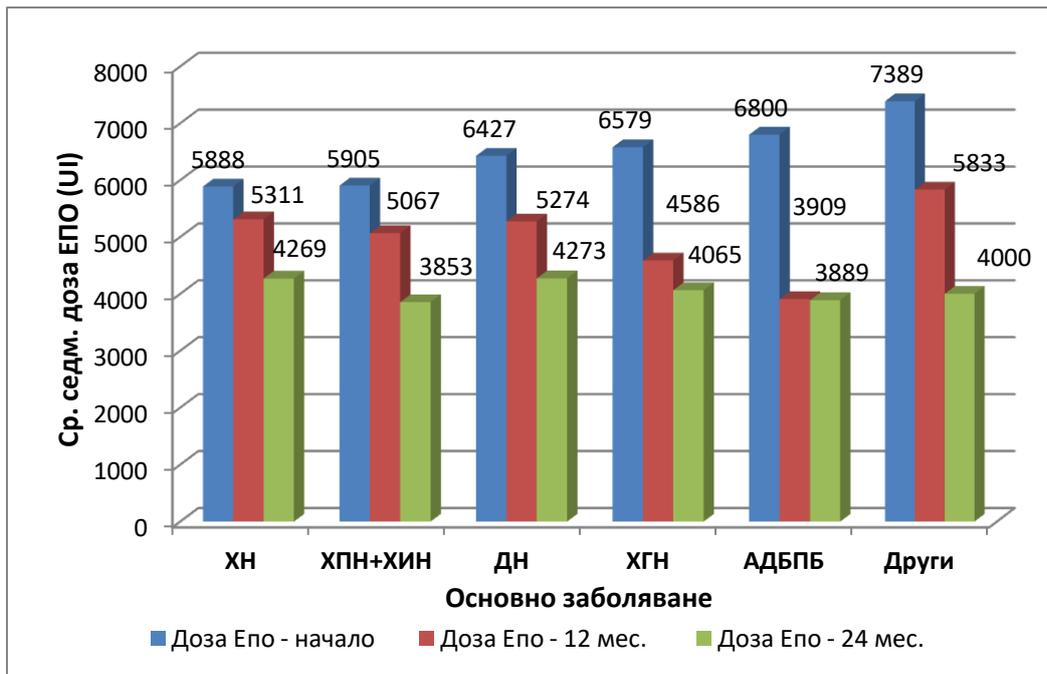
Хемоглобинът е най-висок при пациентите с интерстициални нефрити, с ХН и с АДБПБ и най-нисък при пациентите с хроничен гломерулонефрит (фиг. №20). Наблюдаваните разлики в изходното ниво на хемоглобина между пациентите с интерстициални нефрити и ХГН са на границата на статистическата значимост ($p=0,052$), и не са съществени за останалите групи.



Фигура №20. Средни стойности на хемоглобина при започване на ХДЛ в различните болестни групи

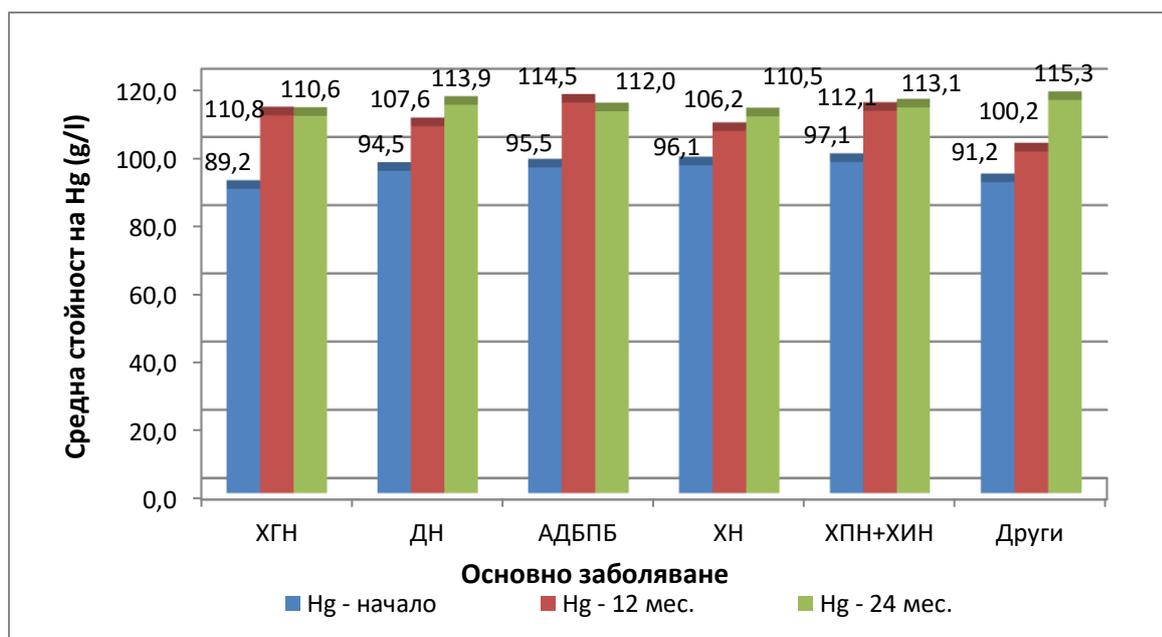
Началната седмична доза на епоетина при пациентите с ХН и ХПН/ХИН е под 6000 Е. Началната седмична доза на пациентите с ДН, ХГН и АДБПБ е между 6400 и 6800 Е. Достоверно по-висока е средната седмична доза на пациентите в групата „Други“ – почти 7400 Е. Прилагането на по-високи дози в тази група е обусловено от основните заболявания – васкулити, БЕН, паранеопластични нефропатии, миеломна нефропатия). 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. №21.

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

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 ($p=0,065$). Данните сочат, че към началото на ХДЛ анемията за повечето пациенти не е била много тежка и не е изисквала хемотрансфузии по спешност. 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. №22).

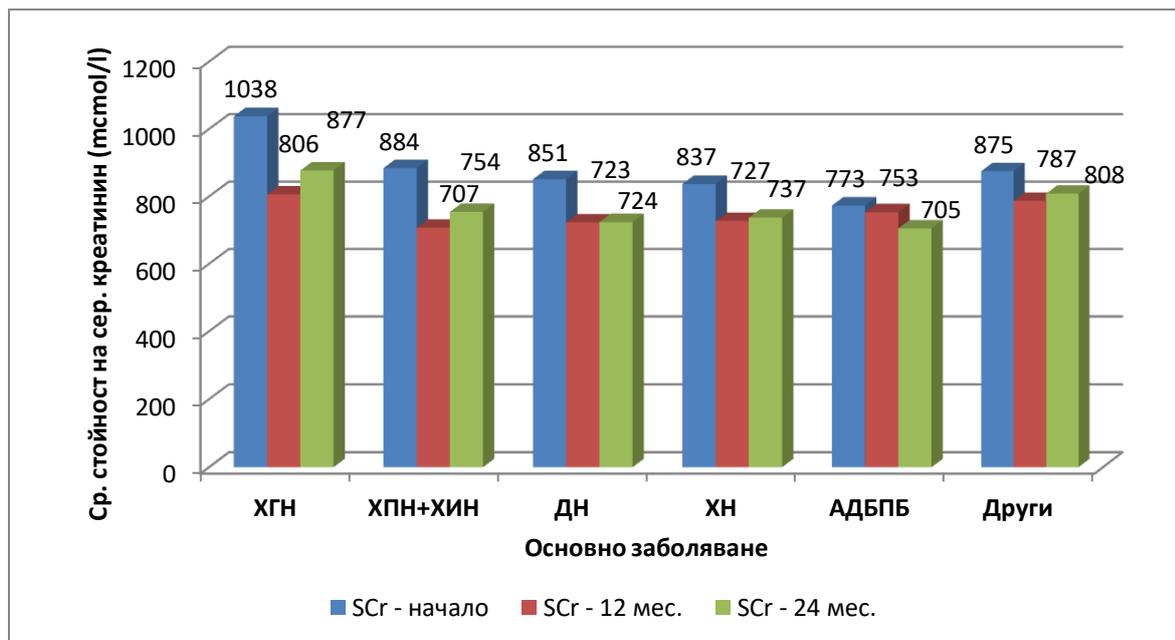


Фигура №22. Средни стойности на хемоглобина в различните групи в началото, на 12-ия и на 24-ия месец на ХДЛ.

Поради по-тежката степен на ХБН (в сравнение с преддиализата) и особения характер на ХДЛ корекцията на реналната анемия се извършва по-бавно. Комплексният анализ на средните стойности на хемоглобина и използваните епоетинови дози позволява да се приеме, че лечението е провеждано правилно и е напълно ефективно за всички пациенти.

Средните стойности на серумния креатинин в началото на ХДЛ в пет от шестте групи варират от 773 ± 158 $\mu\text{mol/l}$ до 884 ± 237 $\mu\text{mol/l}$. Само при пациентите с хроничен гломерулонефрит тази стойност е над 1000 $\mu\text{mol/l}$ и се различава съществено от нивата на серумния креатинин на пациентите с ХН ($p=0,013$) и на тези с АДБПБ ($p=0,006$).

На 12-ия и 24-ия месец средните стойности на серумния креатинин са снижени значително в сравнение с началните стойности (съответно, $p=0,001$ и $p=0,008$) и варират предимно между 700 и 800 $\mu\text{mol/l}$. Средните нива на креатинина не се променят съществено на 24 месец ($p=0,653$). (Серумният креатинин е изследван винаги при започване на хемодиализната процедура.)



Фигура №23. Средни стойности на серумния креатинин, измерван в началото на хемодиализния сеанс в началото, на 12-ия и на 24-я месец на ХДЛ.

Подреждането на болестните групи по стойността на серумния креатинин при започване на ХДЛ показва, че най-висок е бил той при пациентите с хроничен гломерулонефрит, а най-нисък – при пациентите с АДБПБ. Групата „Други“ е поставена на края на подреждането, поради разнородния характер на болестите в нея (фиг. №23).

5.2.8. Обобщение и обсъждане

Проучването на лечението на РА е извършено при 204 пациенти с ХБЗ степен 5, на лечение с хемодиализа. 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 $62,6 \pm 13,1$ години. Средната възраст на мъжете е $60,6 \pm 14,1$ години, а на жените е $65,2 \pm 11,2$ 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 $37,7 \pm 27,7$ месеца. При жените средната продължителност на ХДЛ е $34,3 \pm 25,1$ месеца, а при мъжете – $40,3 \pm 29,2$ месеца, разликата е недостоверна – $p = 0,234$. 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. С увеличаването на възрастта продължителността на ХДЛ намалява ($r = -0,268$; $p = 0,001$). Зависимостта между

продължителността на ХДЛ и възрастта е линейна и се описва с уравнението:
Продължителност на ХДЛ (в месеци) = 73,61 – 0,268 x възраст.

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. Наблюдаваните различия в продължителността на ХДЛ по възраст са статистически значими ($p=0,002$).

Лечението на РА на проучвания контингент от 204 пациенти е извършвано само с два препарата – Epoetin alpha и Epoetin beta. По-продължително, респективно – при повече пациенти, 122/204, то е провеждано с Epo alpha. Сравняването на средните седмични дози на двата препарата, общо за двата пола към началото на ХДЛ, показва, че средната доза на Epo beta (6970 ± 2323) е с 16% по-висока от дозата на Epo alpha (5848 ± 2455) – $p=0,002$. Сравнението при жените не установява съществени различия в средната доза на двата препарата, докато при мъжете средната доза е сигнификантно по-висока при използване на Epo beta. Сравняването дозите на двата препарата – както седмични общи, така и седмични на kg/телесно тегло показва еднопосочни разлики.

При започването на ХДЛ стойността на хемоглобина 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 много тежка, със стойност на хемоглобина под 80 g/L. 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.

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 на пациентите.

При започване на ХДЛ стойността на серумния креатинин варира от 500 до 2800 $\mu\text{mol/l}$. 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. Съпоставянето на началните стойности на серумния креатинин с продължителността на ХДЛ, показва, че стойността на серумния креатинин е най-висока в групите с най-голяма продължителност на хемодиализното 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. Анализът на

данните относно тежестта на ХБЗ, оценена със стойностите на серумния креатинин, креатининовия клирънс и уреята показва липса на значими различия между пациентите от двата пола и между пациентите, лекувани с двата рекомбинантни епоетинови препарата.

При започването на ХДЛ 75/204 пациенти (36,8%) са били лекувани с ЕСА в периода на преддиализата. 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 средните седмични дози на ЕСА в двете групи, съответно 6651 ± 2262 UI и 5649 ± 2665 UI, също е достоверна. Нашите резултати, относно разликите в хемоглобиновите нива са установявани и от други автори (97, 262, 349, 372).

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.

Пациентите с предшестващо лечение на реналната анемия имат по-ниски стойности на уреята и креатинина и съответно по-висока средна стойност на изчисления креатининов клирънс. Всички установени разлики между показателите на провеждащите и непровеждащите лечение на РА преди започването на хемодиализното лечение са достоверни и поради това са достатъчно основание, потвърждаващо необходимостта от лечение на на РА в преддиализния период на всички пациенти с ХБЗ.

Макар че реналната анемия е задължителен симптом и усложнение на ХБЗ, дори в най-тежкия стадий 5 и при започнато органозаместващо лечение, не при всички пациенти се налага лечение с ЕСА. Резултатите от нашето проучване показват, че при започването на ХДЛ при 4/204 пациенти не е било необходимо лечение на анемията. Постепенно с удължаване на периода на ХДЛ относителният дял на нелекуваните с ЕСА 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%. Подобни данни не се намериха в литературата.

След 6-ия месец на проследяването се отчита по-голямо забавяне на намаляването на броя на лекуваните с Epo beta, в сравнение с лекуваните Epo alpha с пациенти. Това довежда до промяна на съотношението на броя на пациентите в двете групи, отчетено към началото на ХДЛ и през първите шестмесечни периоди. Така след 24-ия месец на лечението броят на пациентите, лекувани с Epo beta става по-голям от броя на лекуваните с Epo alpha.

Еритропоетиновата доза постепенно се понижава от 6335 ± 2462 UI/седм. през първото шестмесечие до 3902 ± 2152 UI/седм. през осмото. Понижаването на седмичната доза е най-голямо през второто шестмесечие (средно минус 531 UI) и през третото шестмесечие (средно минус 725 UI). Най-ниска е средната терапевтичната епоетинова доза през десетото шестмесечие – 3727 ± 2206 UI/седм. Разликите между средната начална епоетинова доза и някои от средните дози за шестмесечните периоди след четвъртия са достоверни.

Прилаганите епоетинови дози съвпадат напълно с препоръчваните от регулаторните институции и научни дружества, както в корекционната, така и в поддържащата фаза на лечението (97, 132, 133, 262), макар че точната доза не винаги може да се предвиди и понякога се налага продължително титриране. Прилаганите от нас дози са сходни с прилаганите в Европа и Япония и са много по-ниски от прилаганите в САЩ (277).

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 (156, 193, 195, 337).

Промените на стойностите на серумното желязо и трансфериновата сатурация, които при всички изследвания са в референтните граници, са незначителни и показват, че желязното обезпечаване на пациентите е било напълно суфициентно.

Най-честите хронични нефропатии, водещи до ХБН и необходимост от органозаместващо лечение са хипертоничната нефропатия, диабетната нефропатия и хроничният гломерулонефрит.

Най-възрастни към началото на ХДЛ са лицата с хипертонична нефропатия ($69,8 \pm 9,9$ г.), хроничен пиелонефрит/хроничен интерстициален нефрит ($63,8 \pm 11,6$ г.) и диабетна нефропатия ($63,7 \pm 11,1$ г.). Най-млади започват ХДЛ пациентите с хроничен гломерулонефрит ($50,5 \pm 13,3$ г.).

Анализът на данните относно продължителността на диализното лечение показва, че тя е най-голяма при пациентите с автозомна доминантна бъбречна поликистозна болест ($51,7 \pm 28,5$ мес.) и хроничен пиелонефрит/хроничен интерстициален нефрит ($43,5 \pm 29,6$ мес.).

Средната начална седмична доза на еритропоетина е най-висока при пациентите с автозомна доминантна бъбречна поликистозна болест (6800 ± 2833 UI) и хроничен гломерулонефрит (6579 ± 2627 UI), най-ниска при пациентите с хипертонична нефропатия (5888 ± 2369 UI).

Хемоглобинът е най-висок към началото на ХДЛ при пациентите с интерстициални нефрити, с хипертонична нефропатия и с автозомна

доминантна бъбречна поликистозна болест и най-нисък при пациентите с хроничен гломерулонефрит.

При започване на ХДЛ най-намалена е БФ при пациентите с хроничен гломерулонефрит. Средната стойност на серумния креатинин в тази група е достоверно по-висока в сравнение със стойностите в групите с хипертонична нефропатия, диабетна нефропатия и автозомна доминантна бъбречна поликистозна болест. Въпреки регистрираните разлики в стойностите на остатъчно-азотните показатели липсват драстични различия, които биха определили практически различна прогноза за изхода от органозаместващото лечение.

Понижаването на седмичната доза на епоетина след 12-ия месец варира в различните етиологични групи от 577 UI (при хипертонична нефропатия) до 2891 UI (при автозомна доминантна бъбречна поликистозна болест). Понижаването на седмичната доза на епоетина след 24-ия месец варира в различните групи от „незначителна“ (при автозомна доминантна бъбречна поликистозна болест) до 1833 UI (при „Други заболявания“).

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 ($p=0,001$).

Поради по-тежката степен на ХБН (в сравнение с предиализата) и особения характер на ХДЛ, корекцията на реналната анемия се извършва по-бавно. Комплексният анализ на средните стойности на хемоглобина и използваните епоетинови дози позволява да се приеме, че лечението е провеждано правилно и е напълно ефективно за всички пациенти.

Средните стойности на серумния креатинин в началото на ХДЛ в пет от шестте болестни групи варират от 773 ± 158 $\mu\text{mol/l}$ до 884 ± 237 $\mu\text{mol/l}$. На 12-ия и 24-ия месец средните стойности на серумния креатинин са снижени значително в сравнение с началните стойности (съответно, $p=0,001$ и $p=0,008$) и варират предимно между 700 и 800 $\mu\text{mol/l}$.

5.2.9. Изводи:

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±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±29,7 месеца в сравнение с най-възрастните (над 80 години) – 22,2±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 x 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±14,5 и нелекуваните пациенти – 91,1±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 предиализния 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 Epo beta към началото на ХДЛ, е достоверно по-висока от началната доза дозата на Epo 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 предиализата.

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 епоетинова 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 2012-2021 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. №39).

Таблица №39. 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	$54,2 \pm 15,0$	$31,7 \pm 25,3$

Разпределението на пациентите в зависимост от продължителността на лечението с ПД показва, че най-много са лицата лекувани от 13 до 24 месеца – $18/51$, 35,3%. Повече от 48 месеца е продължило лечението на 8 пациенти – 15,7%, като за двама от тях то е надминало 8 години (табл. №40).

Таблица №40. Разпределение на пациентите в зависимост от продължителността на лечението с ПД ($n=51$).

Продължителност ПД	Брой болни	Отн. дял (%)
5-12 мес.	8	15,7
13-24 мес.	18	35,3
25-36 мес.	9	17,6
37-48 мес.	8	15,7
49-121 мес.	8	15,7
Общо	51	100,0

Съпоставянето на продължителността на лечението с ПД с възрастта на пациентите показва, че с увеличаването на възрастта, продължителността на органозаместващото лечение намалява, макар установената корелация да е много слаба – $r=-0,105$ (табл. №41).

Таблица №41. Средна продължителността на лечението с ПД и възраст на пациентите при започване на БЗТ (n=51).

Възраст (год.)	Брой болни	Продължителност на ПД (мес.)
18-40	12	36,0±26,1
41-60	16	35,5±34,4
61-70	19	28,4±18,1
Над 70	4	26,6±15,5
Общо	51	31,7±25,3

Постепенното увеличаване на броя на пациентите с увеличаване на възрастта до 70 години е резултат на увеличаване на честотата на ХБН с увеличаването на възрастта изобщо.

5.3.2. Анализ на лечението на реналната анемия 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. №42).

Таблица №42. Средни начални дози на Epo alpha и Epo beta при пациентите от двата пола (n=51).

	Epo alpha (UI/седм.)	Epo 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. №43).

Таблица №43. 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%

Разпределението на данните, касаещи тежестта на анемията в три възрастови групи показва сходни, съпоставими стойности както на хемоглобина, така и на серумното желязо ($p_{Hb}=0,191$; $p_{Fe}=0,067$). Трансфериновата сатурация показва достоверно по-ниска стойност само при лицата на възраст над 60 години ($p_{TSAT}=0,029$) (табл. №44).

Таблица №44. Тежест на РА в различните възрастови групи при започване на лечението с ПД (n=51).

Възраст (год.)	Хемоглобин (g/L)	Сер. желязо (mcmol/l)	TSAT (%)
18-40	97,5±22,8	12,4±7,4	27,4±11,7
41-60	106,1±10,4	12,2±5,1	26,4±10,7
Над 60	97,1±14,7	8,5±4,9	20,8±9,4

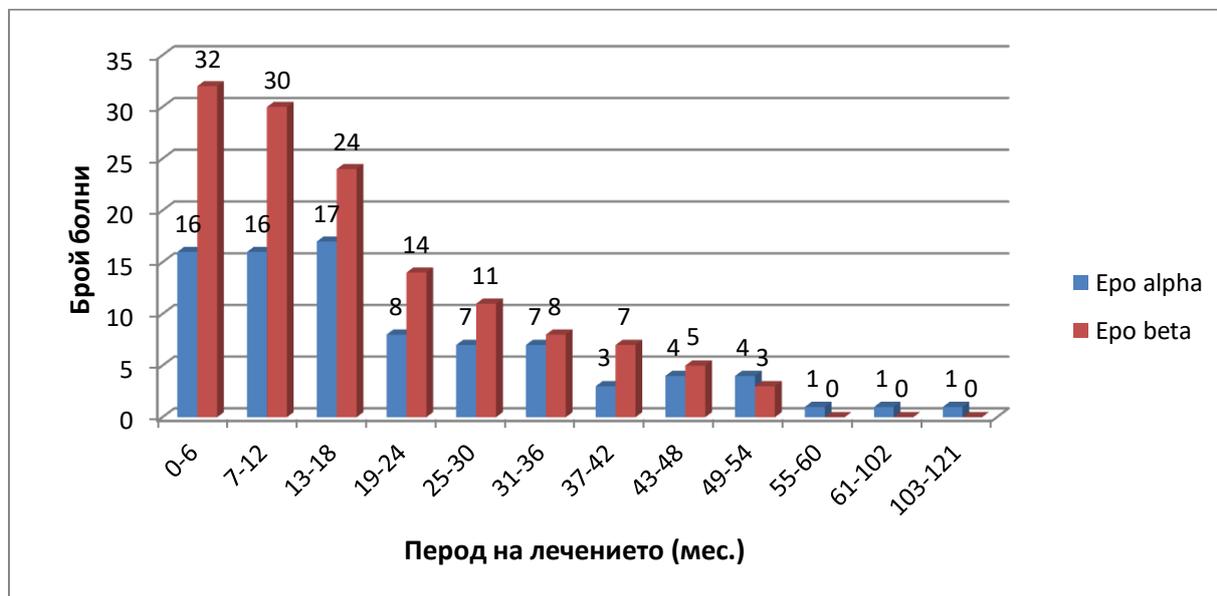
Съпоставянето на показателите за тежестта на анемията и желязния статус в групите пациенти с различна продължителност на лечението с ПД показва липса на достоверни разлики и за трите показатели ($p_{Hb}=0,549$; $p_{Fe}=0,233$; $p_{TSAT}=0,378$) (табл. №45).

Таблица №45. Тежест на РА в групите с различна продължителност на лечението с ПД, към момента на започването му (n=51).

Продължителност лечението с ПД	Хемоглобин (g/L)	Сер. желязо (mcmol/l)	TSAT (%)
5-12 мес.	98,3±9,1	9,2±6,5	23,3±12,7
13-24 мес.	100,3±13,8	11,0±5,6	25,6±11,7
25-36 мес.	97,0±15,7	8,6±4,8	23,1±7,0
37-121 мес.	102,3±21,6	11,9±6,4	23,4±10,7

5.3.4. Анализ на лечението на реналната анемия във времето.

През различните периоди на лечение с ПД, лечение на РА с епоетин са имали повечето пациенти. Съотношението на лечението с двата препарата е показано на фигура №24. Поради малкия брой на пациентите след 24-я месец на лечението, друг анализ на данните не може да се направи.



Фигура №24. Брой на болните лекувани с Епо alpha и Епо beta през различните периоди БЗТ.

Таблица №46. 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	-

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. №46).

Ефективността на антианемичното лечение може да се оцени освен с редуцирането на броя на третирани 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. №25).



Фигура №25. Средни стойности на епоетиновите дози през различните периоди на лечение с ПД.

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. №47).

Таблица №47. 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

5.3.5. Анализ на състоянието на БФ по време на лечението на реналната анемия.

Ефективността на лечението с ПД се оценява със стойностите на серумните креатинин и урея. Средната стойност на креатинина във всички шестмесечни периоди след първия е под 600 мсmol/L, а на уреята – под 20 ммol/L.

Таблица №48. Средни стойности на серумния креатинин, урея и албумин през различните периоди на лечението.

Период на лечението с ПД (мес.)	Сер. креатинин (мсmol/L)	Урея (ммol/L)	Албумин в кръвта (g/L)
0	774±286	27,8±13,5	37,2±4,6
6	603±123	16,8±6,2	38,8±4,4
12	596±159	16,3±7,2	38,4±3,7
18	570±163	14,3±5,3	39,7±4,1
24	597±190	13,2±4,8	40,5±3,3
30	617±184	15,6±3,7	39,4±3,5
36	595±133	13,7±2,6	39,3±3,3
42	589±155	12,3±3,1	39,9±3,1
48	628±173	12,8±1,9	±5,339,2
54	532±73	12,6±1,4	38,0±4,9
60-102	490±77	12,6±2,5	39,3±3,0
108-121	480±102	12,1±2,9	38,5±7,1

Тези стойности показват, че БЗТ с ПД е провеждана ефективно, което е едно от главните условия за ефективно и с по-малки разходи лечение на РА (табл. №48). Средните стойности на албумина в кръвта показват, че нашите пациенти не са имали нутритивни проблеми.

5.3.6. Обобщение и обсъждане.

Лечението 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. Разликата между средните начални дози на двата препарата е недостоверна.

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. Разпределението на данните, касаещи тежестта на анемията в три възрастови групи показва сходни, съпоставими стойности както на хемоглобина, така и на серумното желязо ($p_{Hg}=0,191$; $p_{Fe}=0,067$).

Съпоставянето на показателите за тежестта на анемията и желязния статус в групите пациенти с различна продължителност на лечението с ПД показва липса на достоверни разлики и за трите показатели ($p_{Hg}=0,549$; $p_{Fe}=0,233$; $p_{TSAT}=0,378$)

Относителният дял на пациентите, които са имали оптимални, таргетни стойности на хемоглобина, без необходимост от приложение на епоетин – в началото на лечението с ПД 5,9%, се покачва рязко след 24-я месец на лечението с ПД и е в стойности между 35 и 40% до 54-я месец.

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, сравнение с началната. Разликите между средните епоетинови дози за първите девет шестмесечни периоди са достоверни - $p < 0,001$.

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.

Средната стойност на креатинина във всички шестмесечни периоди след първия е в стойности под 600 $\mu\text{mol/L}$, а на уреята – под 20 mmol/L . Тези стойности показват, че БЗТ с ПД е провеждана ефективно, което е едно от главните условия за ефективно и с по-малки разходи лечение на РА

5.3.7. Изводи:

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 UI/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.

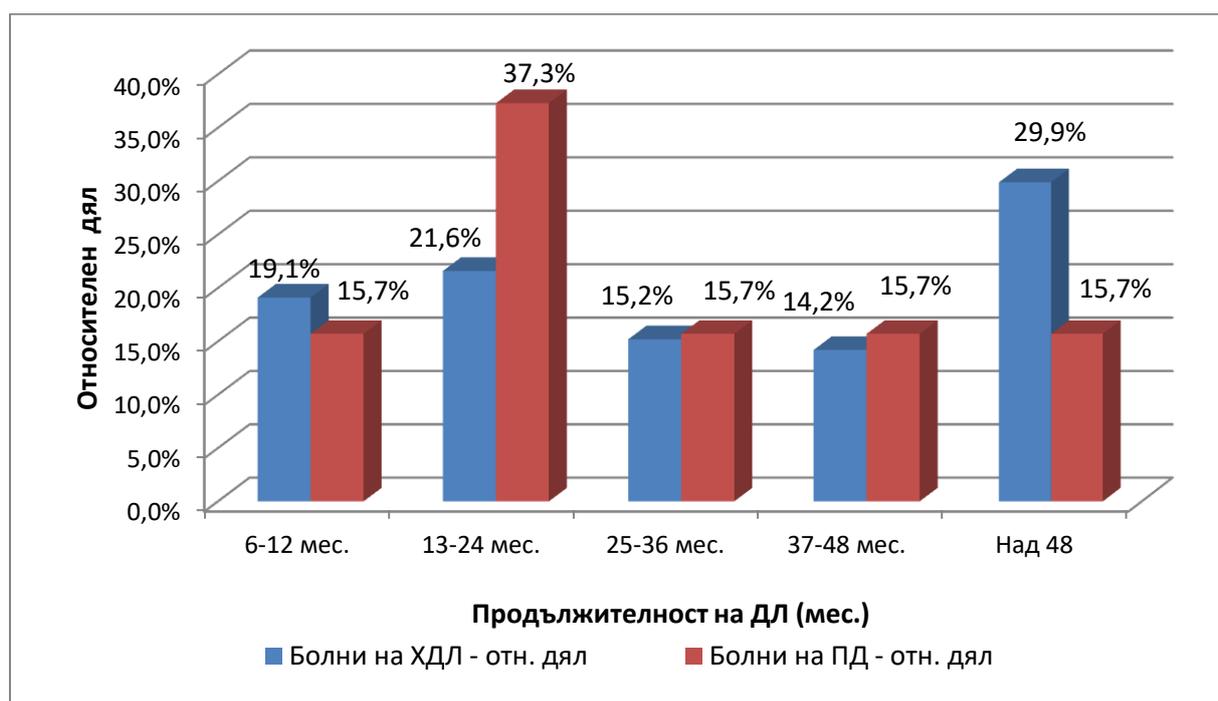
5.4. СРАВНЕНИЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕНАЛНАТА АНЕМИЯ С ЕСА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХБЗ НА ЛЕЧЕНИЕ С ХЕМОДИАЛИЗА И С ПЕРИТОНЕАЛНА ДИАЛИЗА

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

Проучените пациенти с ХБЗ степен 5, лекувани с двата основни диализни метода са съответно: с хемодиализа – 204, с перитонеална диализа – 51.

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 – $p=0,161$.

Анализът на разпределението на пациентите по относителен дял и по времеви периоди съобразно продължителността на БЗТ с всеки метод е показано на фиг. №26.



Фигура №26. Сравнение на продължителността на лечението на ХБН с двата диализни метода.

За три от периодите на диализното лечение данните за болните на ХДЛ и тези на ПД са съпоставими, без статистически достоверно различие. За периодите 13-24 месеца и над 48 месеца данните се различават съществено. За периода 13-24 месеца относителният дял на пациентите, лекувани с ПД надвишава този на пациентите на ХДЛ ($p=0,02$), а за периода над 48 месеца – относителният

дял на пациентите лекувани с ХД е по-голям ($p=0,041$). След 24-ия месец лечението с ПД продължават 47,1% от пациентите, които са го започнали, а в групата на лекуваните с ХД това лечение продължават 59,3% от пациентите, без наблюдаваната разлика да достига статистическа значимост ($p=0,116$). Тези данни подкрепят частично извода, че пациентите с ХБН, подложени на лечение с ХД имат по-добра перспектива от пациентите, лекувани с ПД. Въпреки че се проверява ефекта на възрастта със стратифициран анализ, има много други фактори, които вероятно влияят за ефекта от терапията при двете групи пациенти.

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 – $p=0,02$.

Таблица №49. 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.)	p
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	-

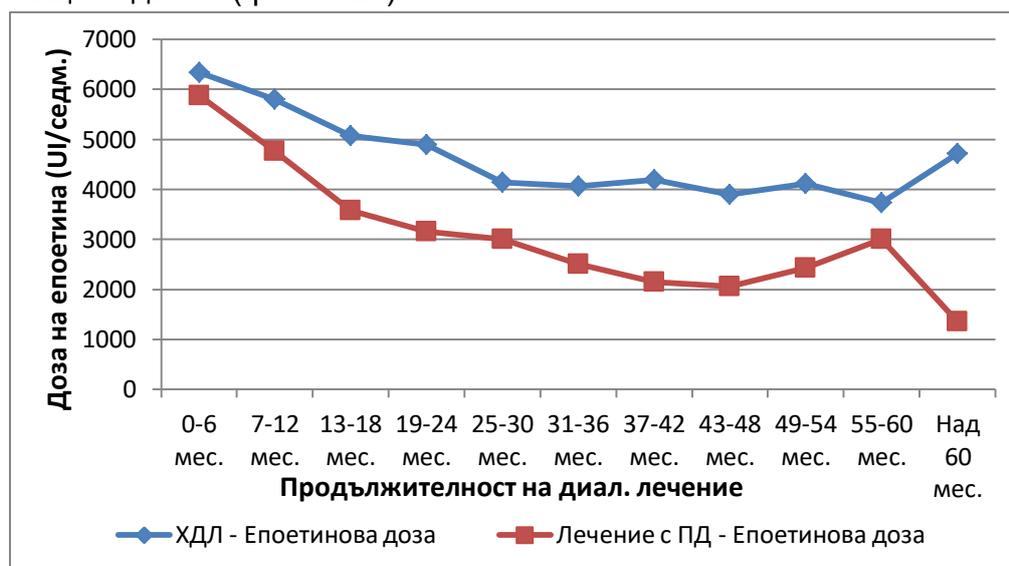
Стига се до извода, че повече пациенти започващи лечение с ПД имат по-лека анемия в сравнение с пациентите започващи ХДЛ или като цяло – анемията при пациентите започващи лечение с ПД е достоверно по-лека, отколкото анемията при пациентите започващи лечение с ХД.

Средната стойност на серумния креатинин при започване на БЗТ в контингента на хемодиализираните е 881 ± 362 $\mu\text{mol/l}$, а на започващите лечение с ПД –

774±286 mcmol/l – разликата е достоверна, p<0,05. Може да се направи извода, че при пациентите лекувани с ПД БЗТ се започва достоверно по-навреме.

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. №49). (За последните три периода, поради малкия брой на наблюдаваните единици, не се изчислява индекс на достоверност!).

Още по-ясна представа за разликите се добива при графично изобразяване на същите данни (фиг. №27).



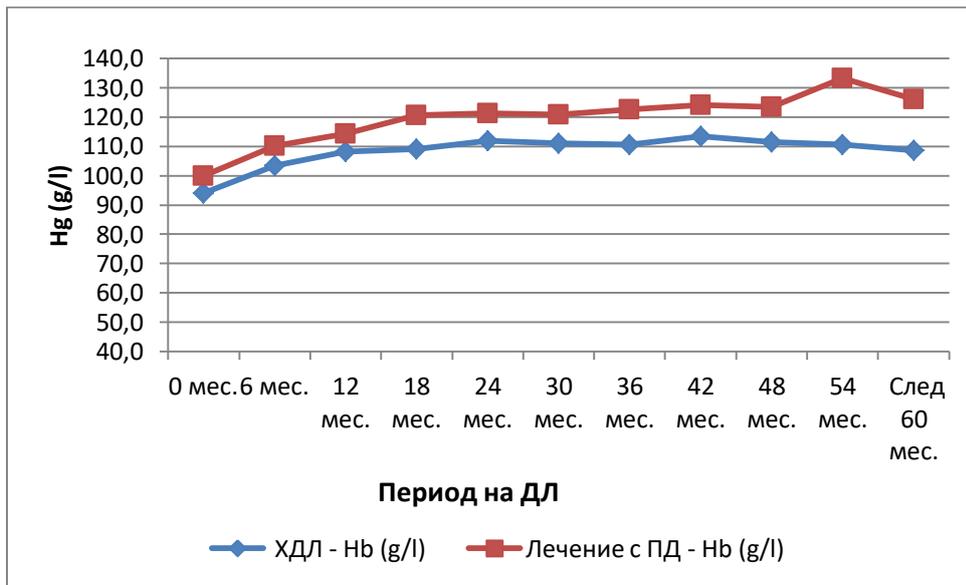
Фигура №27. Средни стойности на дозите на епоетина през различните периоди на диализното лечение.

Таблица №50. Средни стойности на хемоглобина в различните периоди на диализното лечение.

Период на ДЛ (мес.)	ХДЛ - Hg (g/l)	Лечение с ПД - Hg (g/l)	p
0	94,1±16,1	100,0±16,1	0,014
6	103,5±12,5	110,2±8,6	0,001
12	108,1±13,6	114,4±10,1	0,006
18	109,1±14,2	120,6±10,7	0,005
24	112,0±12,4	121,2±9,3	0,003
30	111,1±11,0	120,8±10,4	0,002
36	110,6±12,6	122,6±10,9	0,005
42	113,4±14,2	124,1±13,1	0,037
48	111,5±13,9	123,5±9,0	-
54	110,6±11,7	133,2±5,9	-
Над 60	108,7±14,1	126,1±8,9	-

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. За някои от периодите разликите са достоверни (табл. №50). Това е главната причина дозите на епоетина при този начин на БЗТ да са по-ниски.

Разликите са по-лесно разбираеми и възприемани при графично изобразяване на данните (фиг. №28).



Фигура №28. Средни стойности на хемоглобина в различните периоди на диализното лечение.

5.4.2. Обобщение и обсъждане.

Максималната продължителност на лечението с хемодиализа и с перитонеална диализа е напълно съпоставима и за двата метода е повече от 110 месеца. Средната продължителност на лечението с хемодиализа е $37,7 \pm 27,7$ месеца и е с шест месеца по-голяма от средната продължителност на лечението с ПД, но разликата не е достоверна.

Средната продължителност на лечението с ХД е по-голяма за всички възрастови групи. Относителният дял на лекуваните с ХД повече от 48 месеца е достоверно по-голям от същия показател за лекуваните с ПД. Така като цяло перспективата на лекуваните с хемодиализа е по-добра.

Лекуваните с ХД имат средна възраст $62,6 \pm 12,9$ години, която е достоверно по-голяма от средната възраст на лекуваните с ПД – $54,2 \pm 15,0$ години.

Прецизният анализ показва, че хемодиализираните са по-възрастни в пет от общо шест диализни периоди, всеки с продължителност 24 месеца.

Анемията при пациентите започващи лечение с ПД (средна стойност на хемоглобина $100,0 \pm 16,1$ g/l) е достоверно по-лека, отколкото анемията при

пациентите започващи лечение с ХД (средна стойност на хемоглобина $94,1 \pm 16,1$ g/l).

Средната стойност на серумния креатинин при започване на БЗТ в контингента на хемодиализираните достоверно по-висока отколкото същата стойност на започващите лечение с ПД. Така *пациентите лекувани с ПД започват среднестатистически по-навреме БЗТ, отколкото пациентите лекувани с хемодиализа.*

Средните епоетинови дози във всички общо 10 сравнявани периоди на диализното лечение показва, че *при пациентите на лечение с ПД тези дози са по-ниски* от дозите при пациентите лекувани с ХД. Повечето разлики са достоверни. Това позволява да се направи извода, че лечението на РА при лекуваните с ПД изисква по-ниски дози, което съответно определя по-ниски разходи на финансови средства.

Независимо от по-ниските дози на епоетина при лекуваните с ПД се постига по-добра корекция на реналната анемия. Анализът в различните периоди на лечение с двата метода показва, че *средните стойности на хемоглобина са били винаги по-високи при пациентите на лечение с ПД.* За някои от периодите разликите са достоверни. Това е една от причините дозите на епоетина при този начин на БЗТ да са по-ниски. От друга страна може да се приеме, че по-високите епоетинови дози при хемодиализираните и по-ниските стойности на хемоглобина при тях са свързани с перманентните, макар и неголеми кръвозагуби при всяка хемодиализна процедура.

Независимо от коментираните разлики, анемията при всички диализно болни е коригирана оптимално и средните стойности на хемоглобина са били в таргетния интервал след 12-ия месец на БЗТ.

Подобно сравнение на лечението на реналната анемия при пациенти на лечение с ХД и с ПД не намерихма в литературата.

5.4.3. Изводи:

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

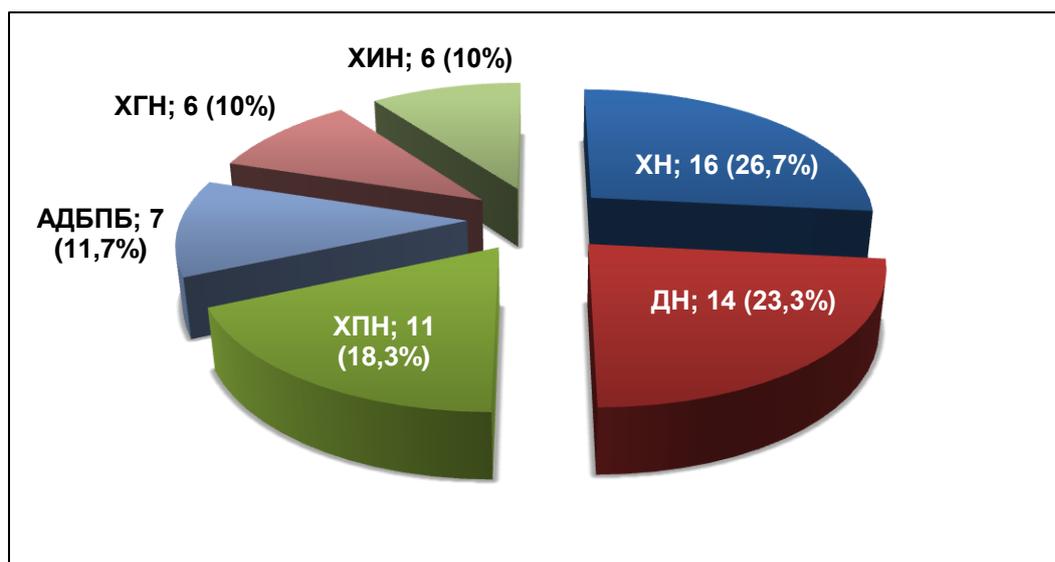
5.5.1. Качеството на живот при пациентите с хронично бъбречно заболяване в предиализен стадий.

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 предиализен стадий, при които се провежда лечение с един и същ еритропоетин – Ероетин alpha. При всички са събрани и анализирани данни както с демографски характер, така и данните за тежестта на анемията, биохимични показатели, свързани с БФ и тяхната промяна на шестия месец.

Възрастта на проучените пациенти 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. Не се установява сигнификантна разлика във възрастта между двата пола. При жените давността на ХБЗ варира между 11 и 135 месеца, средно $47,3 \pm 31,8$ месеца. При мъжете средната давност на ХБЗ е $49,3 \pm 40,0$ месеца или между 9 и 134 месеца.

Повечето участници са от градското население, повече от две трети (83,3%) са със завършено средно или висше образование, 66,7% са семейни. Няма пациенти отказали да участват в проучването. Повече от половината от болните (58,3%) не са знаели преди, че имат нарушена бъбречна функция. Едва 8,3% са потърсили нефролог в първите няколко години от поставянето на диагнозата.



Фигура №29. Етиология на ХБЗ в предиализата (n=60).

Потвърждава се многократно наблюдаваното явление голяма част от пациентите да не посещават редовно нефролог, като при настоящето проучване се установява, че едва 18,3% се проследяват системно. Всички пациенти са с анемичен синдром, дължащ се на еритропоетинов дефицит при ХБЗ.

Най-честите основни бъбречни заболявания са ХН и ДН, а най-редките – ХГН и ХИН (фиг. №29).

С най-голяма давност на ХБЗ – между 5 и 10 години са болните с диабетна и с хипертонична нефропатия, тези болни са и най-възрастни. С най-кратък период от началото на диагностицирането на ХБЗ са болните с ХИН (табл. №51).

Таблица №51. Средна възраст и продължителност на ХБЗ при пациентите с различни основни заболявания.

Основно заболяване	Възраст (год.)	Продължителност на ХБЗ (мес.)	Продължителност на ХБЗ (год.)
АДБПБ	69,1±6,9	29,6±14,5	2,47±1,21
ДН	77,1±2,2	71,6±48,2	5,97±4,02
ХГН	65,0±5,1	35,2±12,6	2,93±1,05
ХИН	66,3±6,9	26,8±19,0	2,23±1,58
ХН	74,3±7,4	49,5±32,9	4,13±2,74
ХПН	73,8±7,2	42,6±25,7	3,55±2,14

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. №52). При всички пациенти както на първия етап, така и след шест месеца, не са установени хипопротеинемия и хипоалбуминемия.

Таблица №52. Лабораторни показатели при мъжете и жените преди започване на лечението с Ероетин alpha.

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

Липсват особени разлики и в стойностите на тези показатели в групите с различно основно бъбречно заболяване (табл. №53).

Таблица №53. Лабораторни показатели при пациентите с различни основни заболявания преди започване на лечението с Epoetin alpha.

Основно заболяване	Hg (g/l)	Hct	RBC ($\cdot 10^{12}/l$)	Scr ($\mu\text{mol/l}$)	Urea (mmol/l)	CrCl (ml/min/1,72m ²)
АДБПБ	102,9 ±5,2	0,29±0,03	3,2 ±0,3	295 ±124	20,7 ±5,1	17,9±10,2
ДН	100,4 ±5,9	0,29±0,02	3,2 ±0,3	311 ±114	20,4 ±5,9	17,3±7,9
ХГН	106,2 ±2,7	0,3±0,04	3,7 ±0,3	208 ±76	17,9 ±7,7	26,8±8,2
ХИН	102,5 ±6,4	0,3±0,04	3,3 ±0,2	368 ±159	21,5 ±7,8	14,0±10,0
ХН	100,4 ±9,0	0,3±0,04	3,3 ±0,5	253 ±85	20,8 ±7,6	20,1±7,4
ХПН	104 ±8,3	0,31±0,04	3,3 ±0,4	314 ±108	21,5 ±6,0	16,7±12,7

Болните с ХИН, ХПН и ДН са с по-висок среден серумен креатинин и съответно по-нисък креатининов клирънс, но липсват достоверни различия при сравняване със стойностите в другите групи.

5.5.1.2. Оценка на КЖ при пациентите с ХБЗ в преддиализата.

Проучването на КЖ е осъществено с използване на въпросника SF-36 в два етапа, по модела „тест-ретест“ – анкетиране при започване на антианемичното лечение с еритропоетин и повторно анкетиране със същия въпросник след шест месеца. По време на повторното анкетиране са извършени изследвания на същите лабораторни показатели, както в началото на проучването.

Анкетните данни, даващи информация за субективната оценка на КЖ, се включват в две групи домейни – общи и органоспецифични. Анализът им оценява промяната след шестмесечно лечение на ПА с еритропоетин.

Анализът на стойността на оценките (скор) преди започване на лечението на ПА 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. №54).

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. №55). Като цяло скорът в социалните домейни е по-нисък от скората в органоспецифичните.

За по-ниския скор (особено при стойност под 50) определено допринася анемията и свързаните само с нея симптоми – астено-динамиа, лесна умора

при физически усилия, постоянна умора, изтръпвания в мускулите, задух, безсъние, липса на мотивация и намалена жизненост.

След шестмесечно лечение на реналната анемия с еритропоетин се отчита увеличаване на скората във всички домейни, както общи (табл. №54), така и органоспецифични (табл. №55).

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 №54. 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. Най-голямо е подобрението в домейните, които преди започването на лечението на анемията са били с най-нисък скор – виталност (VEF) и телесна болка (BP) (с 36,1 и 40,2%). Най-малко е подобрението на КЖ относно социалната функция (SF) – с 19,5% (табл. №54).

Таблица №55. Оценка на промяната на КЖ след шестмесечно лечение на РА – органоспецифични домейни.

	SL	EFKD	BKD	WS	CGF	QSI	SXF	SLP	SS	DSE	PST
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	100 ±0	99,7 ±2,2
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	100 ±0	100 ±0
Средна разлика	21,5	21,4	29,6	9,3	22,4	22,8	9,2	22,3	19,0	0,0	0,3
Промяна (в %)	24,7%	23,5%	36,1%	12,7%	27,0%	30,7%	15,8%	29,1%	23,0%	0,0%	0,3%
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). Най-голямо подобрение на КЖ се отчита по отношение на симптомите (SL), отражението на ХБЗ (EFKD), тежестта на ХБЗ (BKD), когнитивната функция (CGF) и социалната функция (SS). Скорът в тези домейни е над 80. Извън анализа остават подкрепата на медицинския персонал (DSE) и удовлетвореността от грижите (PST), чиито скор е максимален и преди лечението (табл. №55).

Резултатите от проучването показват, че реналната анемия е коригирана оптимално при всички пациенти, което е съпроводено с подобряване на бъбречната функция. Това се свързва с подобряване на оксигенацията на бъбречния паренхим, редуциране на хипоксията и подобряване на бъбречната трофика.

Корекцията на анемията води до подобряване на трофиката и функцията на всички тъкани и органни системи в човешкия организъм, а оттук намаляване или отстраняване на важни симптоми като умора, задух, депресия, безсъние, увеличава се апетитът.

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

Преди започване на лечението на РА при жените се отчита по-нисък скор, респективно се декларира по-лошо качество на живота, отколкото при мъжете в домейните RL (физическа функционална роля), GHP (общо възприятие за здраве), SF (социална функция), VEF (виталност), CGF (когнитивна функция), SLP (сън), SXF (сексуална функция), SS (социална подкрепа). При мъжете се установява по-нисък скор отколкото при жените в домейните FF (физическа функция), RLE (емоционална функционална роля), SL (симптоми), EFKD (отражение на ХБЗ), BKD (тежест на ХБЗ), WS (работен статус). Така 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. №56 и №57).

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. В 4/7 домейна с достоверна разлика скорът е по-нисък при мъжете и тези домейни са свързани физическата функция (FF), емоционалната функционална роля (RLE), с отражението (EFKD) и с тежестта на ХБЗ (BKD). В останалите 3/7 домейна с достоверна разлика на КЖ, скорът е по-нисък при жените и тези домейни са асоциирани с общото възприятие за здраве (GHP), когнитивната функция (CGP) и съня (SLP) (табл. №56 и №57). Може да се предположи, че изложеното групиране на коментираните домейни до голяма степен са свързани с психо-социалните 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 №56. 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 №57. 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	DSE	PST
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	100 ±0	99,6 ±2,7
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	100 ±0	100 ±0
p	>0,1	<0,001	<0,05	>0,05	<0,05	>0,1	>0,05	<0,05	>0,05	-	>0,1

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. Всичко това сочи убедително по-добро КЖ, респективно по-добро повлияване от шестмесечното лечението на анемията при лицата от мъжки пол. (табл. №58 и №59).

Таблица №58. 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 №59. 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	DSE	PST
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	100± 0,0	100± 0,0
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	100± 0,0	100± 0,0
p	>0,1	>0,1	<0,02	<0,05	>0,1	>0,1	<0,01	>0,1	>0,05	-	-

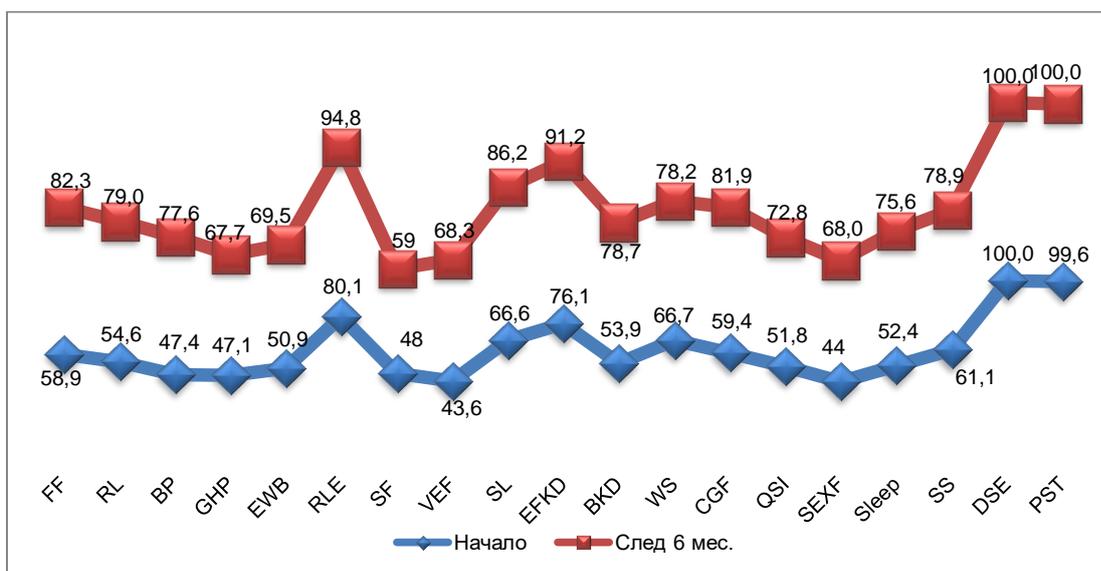
При жените подобрението в КЖ след шестмесечно лечение на РА с епоетин в част от домейните е с над 40%: физическа функционална роля (RL) – с 44,7%, общо възприятие за здравето (GHP) – с 43,9 %, тежест на ХБЗ (BKD) – с 46,0 %, качество на социалния живот (QSL) – с 40,6%, качество на съня (SLP) – с 44,3%. С над 50 % се е покачило КЖ в домейните за телесна болка (BP) – с 63,6%, виталност (VEF) – с 56,7 %, сексуална функция (SXF) – с 56,3%. Средното увеличение на скората е от 11,0 до 30,2 пункта или от 23,0 до 63,6% (табл. №60 и №61, фиг. №30).

Таблица №60. Качество на живота при жените в преддиализата преди и след шестмесечно лечение на реналната анемия с епоетин – общи домейни (n=38).

	FF	RL	BP	GHP	EWB	RLE	SF	VEF
Начало	58,9	54,6	47,4	47,1	50,9	80,1	47,9	43,6
След 6 месеца	82,4	79,0	77,6	67,7	69,5	94,8	59,0	68,3
Увеличение (точки)	23,5	24,4	30,2	20,7	18,7	14,7	11,0	24,7
Увеличение (в %)	39,9	44,7	63,6	43,9	36,7	18,3	23,0	56,7

Таблица №61. Качество на живота при жените в предиализата преди и след шестмесечно лечение на реналната анемия с епоетин – органоспецифични домейни (n=38).

	SL	EFKD	BKD	WS	CGF	QSI	SXF	SLP	SS	DSE	PST
Начало	66,6	76,1	53,9	66,7	59,4	51,8	43,5	52,4	61,1	100,0	99,6
След 6 месеца	86,2	91,1	78,7	78,2	81,9	72,8	68,0	75,6	78,9	100,0	100,0
Увеличение (точки)	19,7	15,0	24,8	11,6	22,4	21,0	24,5	23,2	17,7	0,0	0,4
Увеличение (в %)	29,5	19,7	46,0	17,3	37,7	40,6	56,3	44,3	29,0	0,0	0,4



Фигура №30. Сравнение на оценките за КЖ при жените преди и след шестмесечно лечение на анемията – всички домейни (n=38).

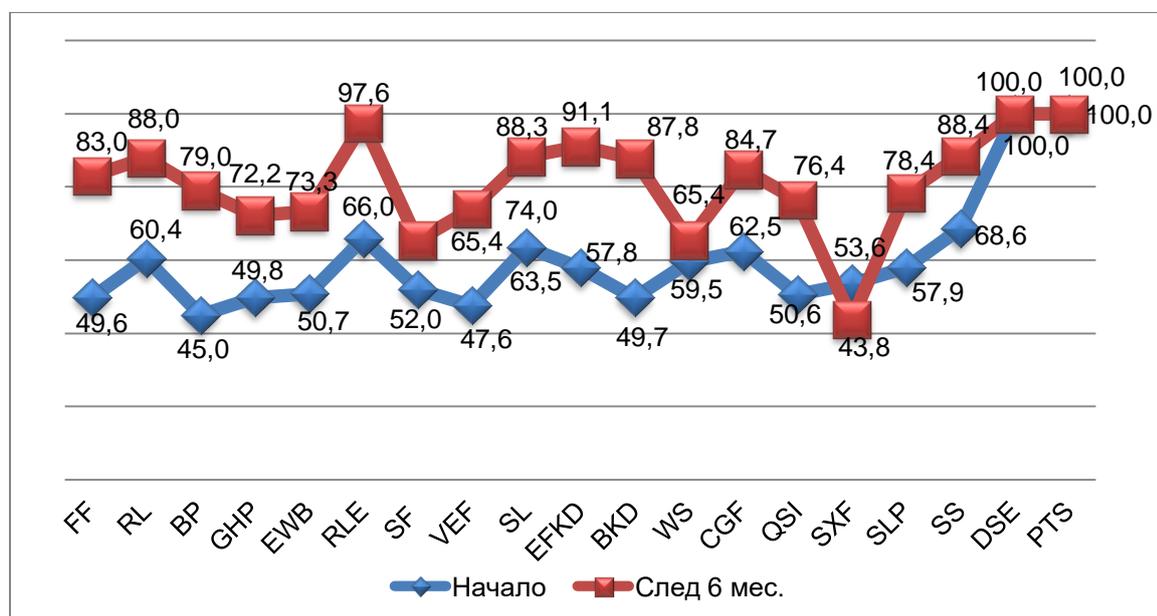
При мъжете след шестмесечно лечение на анемията се регистрира подобряване на КЖ във всички домейни освен в този за оценка на сексуалната функция, в който се установява влошаване. Важна причина за това е отказа на голяма част от мъжете при ре-теста да отговарят на въпросите за сексуалната функция. Това 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 подобряване 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 % (табл. №62 и №63, фиг. №31).

Таблица №62. Качество на живота при мъжете в предиализата преди и след шестмесечно лечение на реналната анемия с епоетин – общи домейни (n=22).

	FF	RL	BP	GHP	EWB	RLE	SF	VEF
Начало	49,6	60,4	45,0	49,8	50,7	66,0	52,0	47,6
След 6 месеца	83,0	88,0	79,0	72,2	73,3	97,6	65,4	74,0
Увеличение (точки)	33,4	27,6	34,0	22,4	22,6	31,6	13,4	26,4
Увеличение (в %)	67,3	45,7	75,6	45,0	44,6	47,9	25,8	55,5

Таблица №63. Качество на живота при мъжете в предиализата преди и след шестмесечно лечение на реналната анемия с епоетин – органоспецифични домейни (n=22).

	SL	EFKD	BKD	WS	CGF	QSI	SXF	SLP	SS	DSE	PTS
Начало	63,5	57,8	49,7	59,5	62,5	50,6	53,6	57,9	68,6	100,0	100,0
След 6 месеца	88,3	91,1	87,8	65,4	84,7	76,4	43,8	78,4	88,4	100,0	100,0
Увеличение (точки)	24,8	33,3	38,1	5,9	22,2	25,8	-9,8	20,5	19,8	0,0	0,0
Увеличение (в %)	39,1	57,6	76,7	9,9	35,5	51,0	-18,3	35,4	28,9	0,0	0,0



Фигура №31. Сравнение на оценките за КЖ при мъжете преди и след шестмесечно лечение на анемията – всички домейни (n=22).

И при мъжете (както при жените) се отчита, както при започването така и при ре-теста, максимална оценка в домейните за пациентска удовлетвореност и доверие в наблюдаващия нефролог.

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% (табл. №64).

Таблица №64. Хематологични показатели и показатели на бъбречната функция при мъжете преди и след шестмесечно лечение с епоетин.

	Hg (g/l)	Hct	RBC ($\cdot 10^{12}/l$)	Scr ($\mu\text{mol/l}$)	Urea (mmol/l)	ClCr (ml/min/1,72 m ²)
Начало	104,3 ±3,9	0,31± 0,03	3,5 ±0,4	296± 105	21,8 ±5,2	20,9± 10,3
След 6 месеца	115,5 ±3,9	0,36± 0,03	4,0 ±0,5	210± 74	15,2 ±4,5	30,8± 13,6
Средна разлика	+11,2	+0,5	+0,5	-86	-6,6	+9,9
Промяна (%)	+10,7%	+16%	+15,5%	-31%	-32%	+51%

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 m², което с 54% (табл. №65).

Таблица №65. Хематологични показатели и бъбречната функция при жените преди и след шестмесечно лечение с епоетин.

	Hg (g/l)	Hct	RBC ($\cdot 10^{12} l$)	Scr ($\mu\text{mol/l}$)	Urea (mmol/l)	ClCr (ml/min/1,72 m ²)
Начало	100,9 ±8,2	0,29± 0,04	3,2 ±0,3	282± 116	19,6 ±6,7	17,9 ±9,4
След 6 месеца	115,3 ±14,3	0,36± 0,02	4,0 ±0,5	198 ±77	14,6 ±5,0	27,6 ±13,6
Средна разлика	+14,4	+0,07	+0,8	-84	-5,0	+9,7
Промяна	+14,6%	+24,1%	+25,3%	-30,0%	-25,5%	+54,1%

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%).

Над 80 % от болните на диализа съобщават, че имат артериална хипертония, повече от половината са диабетици (58,3%). Само 14 лица (17,5%) не съобщават за други придружаващи заболявания. Разпределението на болните по възрастови групи (табл. №66), показва, че най-много са лицата във възрастовата група 41-65 години, която е и с най-голяма продължителност на диализното лечение – $69,3 \pm 85,0$ месеца.

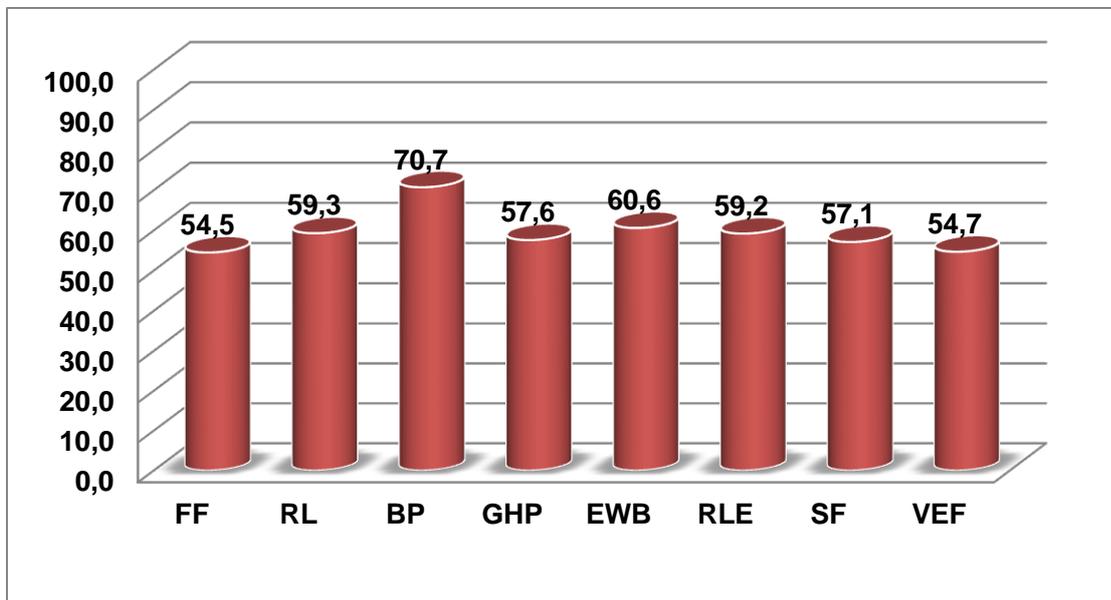
Таблица №66. Разпределение на пациентите на диализно лечение по възрастови групи, пол и продължителност на диализното лечение (n=84).

Възраст	Разпределение по пол	Отн. дял (%)	Продължителност на диализното лечение (мес.)
21-40 г.	м:ж=6:10	19,1	$68,2 \pm 52,6$
41-65 г.	м:ж=20:21	48,8	$69,3 \pm 85,0$
66-84 г.	м:ж=16:11	32,1	$52,4 \pm 44,2$
Общо	84	100,00	$63,7 \pm 68,2$

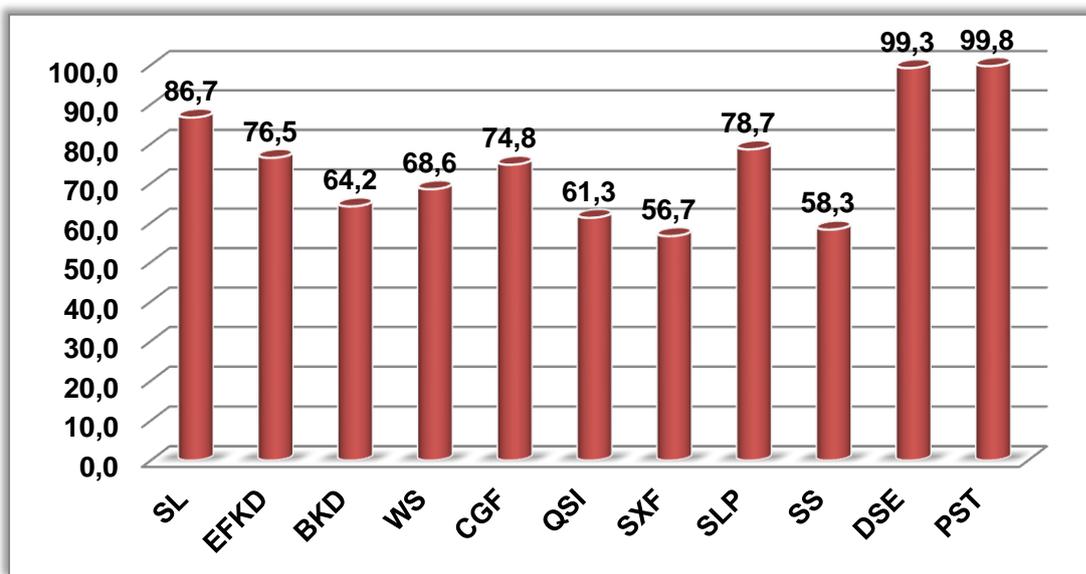
5.5.2.2. Оценка на качеството на живот при пациентите с ХБЗ на лечение с диализа.

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. №32 и №33).



Фигура №32. Качество на живот при пациентите на диализно лечение – общи домейни (n=84).



Фигура №33. 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.

Жените имат по-висок скор при изследваното КЖ в домейните за телесна болка (BP), обща перцепция за здравето (GHP) и емоционална функционална роля (RLE). При жените оценката е над 70 в 7/19 домейна.

Мъжете имат по-добро КЖ с по-висок скор в домейните физическа функция (FF), сън (SLP) и социална функция (SS). 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 ($p > 0,1$) (табл. №67 и №68, фиг. №34).

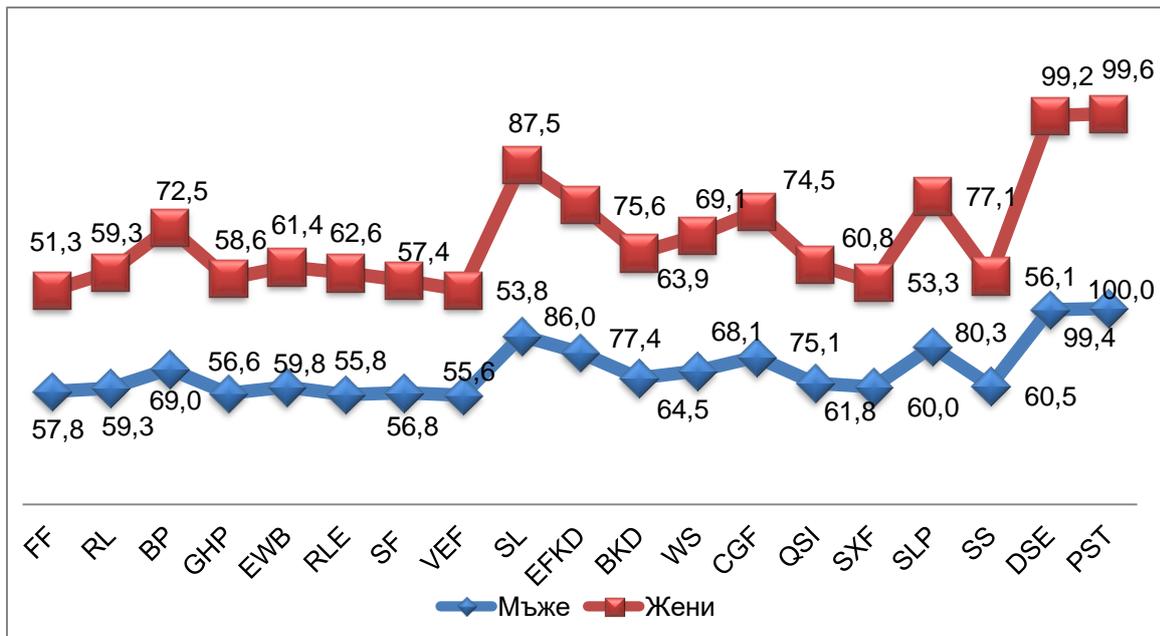
Таблица №67. Оценка на КЖ при пациентите, лекувани с диализа, от двата пола – общи домейни (n=84).

	FF	RL	BP	GHP	EWB	RLE	SF	VEF
Жени	51,3± 28,1	59,3± 28,0	72,5± 18,6	58,6± 12,2	61,4± 12,4	62,6± 25,8	57,4± 21,6	53,8± 14,9
Мъже	57,8± 24,1	59,3± 26,0	69,0± 22,0	56,6± 12,7	59,8± 12,7	55,8± 22,6	56,8± 22,5	55,6± 18,1
p	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

Таблица №68. Оценка на КЖ на пациентите, лекувани с диализа, от двата пола – органоспецифични домейни (n=84).

	SL	EFKD	BKD	WS	CGF	QSI	SXF	SLP	SS	DSE	PST
Жени	87,5± 10,2	75,6± 12,9	63,9± 17,4	69,1± 36,6	74,5± 15,8	60,8± 9,6	53,3± 46,2	77,1± 12,5	56,1± 24,3	99,2± 5,3	99,6± 2,6
Мъже	86,0± 11,3	77,4± 14,7	64,5± 19,1	68,1± 37,2	75,1± 14,2	61,8± 12,4	Н.д.	80,3± 12,4	60,5± 24,3	99,4± 3,9	100± 0,0
p	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

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 отговорят на въпросите за оценка в този домейн.



Фигура №34. 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. (От този анализ се изваждат данните за удовлетвореност от лечението и за подкрепа от медицинския персонал, които са максимални, а също и домейна за сексуалната функция, поради отказ на някои пациенти да отговарят на съответните въпроси.)

В панела на общите домейни най-ниски са оценките на КЖ при най-възрастните. В панела на органоспецифичните домейни най-ниски са оценките при най-възрастните само в домейните EFKD (отражение на ХБЗ), WS (работен статус) и SS (социална подкрепа). В домейните за симптомите (SL), тежест на ХБЗ (BKD), когнитивна функция (CGF), социален живот (QSI) и сън (SLP) в някои от възрастовите групи на по-младите пациенти оценките са по-високи отколкото на най-възрастните.

При най-младите пациенти най-високи са оценките (над 70,0) в домейните физическа функционална роля (RL), телесна болка (BP), симптоми (SL), отражение на ХБЗ (EFKD) и сън (SLP). Тези резултати може да се обяснят с по-младата възраст, липсата на ставни и дегенеративни заболявания и липсата на други органи увреждания, свързани с основното или съпътстващи заболявания. При най-възрастните пациенти най-ниски са оценките (под 50,0) само в четири общи домейни – RL (физическа функционална роля), RLE (емоционална функционална роля, SF (социална функция) и VEF (виталност), което би могло да се обясни предимно с напредналата възраст.

Таблица №69. Оценка на КЖ на пациентите, лекувани с диализа, по възраст – общи домейни (n=84).

Възраст	Средна възраст (год.)	Продължителност на ДЛ (мес.)	FF	RL	BP	GHP	EWB	RLE	SF	VEF
21-49 г.	38,7± 6,9	68,1± 56,3	68,6± 21,6	72,7± 24,9	78,6± 18,2	61,9± 9,3	61,3± 14,1	62,1± 27,5	65,1± 17,7	61,5± 12,0
50-59 г.	55,4± 2,7	93,6± 116,9	53,3± 23,2	54,1± 24,4	71,9± 21,5	55,0± 9,8	60,8± 12,6	54,0± 23,2	55,3± 20,9	51,5± 16,7
60-70 г.	64,8± 3,1	40,5± 27,5	53,6± 24,7	59,4± 24,2	67,4± 17,6	57,5± 14,2	61,1± 13,6	65,5± 27,4	55,7± 22,3	55,3± 16,0
71-84 г.	74,7± 3,4	63,5± 54,0	28,7± 23,0	38,1± 25,5	59,8± 23,7	52,3± 15,1	57,9± 15,9	47,0± 17,8	45,8± 26,3	43,5± 19,6

Таблица №70. Оценка на КЖ на пациентите, лекувани с диализа, по възраст – органоспецифични домейни (n=84).

Възраст	SL	EFKD	BKD	WS	CGF	QSI	SXF	SLP	SS	DSE	PST
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	98,7± 6,5	100± 0,0
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	100± 0,0	100± 0,0
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	99,1± 4,8	100± 0,0
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	100± 0,0	98,7± 4,7

Като цяло в панела на органоспецифичните домейни оценките във всички възрастови групи са по-високи отколкото в панела на общите домейни (табл. №69 и №70). Последното може да бъде свързано с добрата адаптация на пациентите към хроничното диализно 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 НА ИЗСЛЕДВАНЕТО НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ.

5.5.3.1. Обобщение на изследването на КЖ при пациентите с ХБЗ в предиализата – преди и след лечение на реналната анемия с епоетин.

Анализът на оценките на КЖ 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 (GHP), социална функция (SF) и виталност (VEF). 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). Като цяло скорът в социалните домейни е по-нисък от скората в органоспецифичните.

За по-ниския скор (особено при стойност под 50) определено допринася анемията и свързаните само с нея симптоми – астено-адинамия, лесна умора при физически усилия, постоянна умора, изтръпвания в мускулите, задух, безсъние, липса на мотивация и намалена жизненост. Регресионен анализ показва сигнификантна асоциация на ниския хемоглобин и оценките, индикиращи лош здравен статус (351). Хемоглобинът е единственият фактор, имащ предиктивно значение за КЖ (121).

След шестмесечно лечение на реналната анемия с еритропоетин се отчита увеличаване на скората във всички домейни, както общи, така и органоспецифични. 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. След шестмесечното лечение и корекция на анемията се установява по-голямо подобрене на КЖ, измервано в 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% и е достоверно във всички домейни. Тези резултати съвпадат с резултатите от други проучвания (5, 94)

Най-голямо е подобренето в домейните, които преди започването на лечението на анемията са били с най-нисък скор – виталност и телесна болка (с 36,1 и 40,2%). Най-малко е подобренето на КЖ относно социалната функция – с 19,5%. Оценката на промяната на КЖ, оценен 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 подобренето на КЖ, свързано със сексуалната функция (среден скор 58,1, увеличение с 9,2). Разликите между скората в началото и след шест месеца е достоверна за всички домейни с изключение на домейна за работен статус. Най-голямо подобрене на КЖ се отчита по отношение на симптомите (SL), отражението на ХБЗ (EFKD), тежестта на ХБЗ (BKD), когнитивната функция (CGF) и социалната функция (SS). Скорът в тези домейни е над 80. Извън оценките остават подкрепата на медицинския персонал и удовлетвореността от грижите, чиито скор е максимален и преди лечението. За промените в голяма част от домейните, нашите резултати съвпадат с резултатите на D. Leaf et al. (184).

Резултатите от проучването показват, че реналната анемия е коригирана оптимално при всички пациенти, което е съпроводено с подобряване на бъбречната функция. Това се свързва с подобряване на оксигенацията на бъбречния паренхим, редуциране на хипоксията и подобряване на бъбречната трофика. Корекцията на анемията води до подобряване на трофиката и функцията на всички тъкани и органи системи в човешкия организъм, а оттук

намаляване или отстраняване на важни симптоми като умора, задух, депресия, безсъние, увеличава се апетитът. Нашите резултати съвпадат със становищата на други публикации (121, 351).

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. 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 6 от тях. В 3/6 домейна с достоверна разлика скорът е по-нисък при мъжете В останалите 3/6 домейна с достоверна разлика на КЖ скорът е по-нисък при жените.

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.

След корекция на РА разликата между скората на мъжете и жените е достоверна само в три домейна. Средното увеличение на скората при жените е от 11,0 до 30,2 пункта или от 23,0 до 63,6%. Средното покачването на скората при мъжете варира от 5,9 до 38,1 пункта или относително – от 9,9 до 76,7 %. 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 въпреки значителното подобрене на КЖ и при двата пола, при мъжете това подобрене е по-голямо отколкото при жените. Всичко това сочи по-добро КЖ, респективно по-добро повлияване на КЖ от шестмесечното лечение на анемията при лицата от мъжки пол.

Отчетеното подобрене на КЖ се свързва предимно с оптималната корекция 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 54%.

Съпоставянето на данните позволява да се заключи, че корекцията на анемията е по-добра при жените, но подобряването на КЖ, което се дължи на лечението на анемията е по-добро при мъжете.

Много малко проучвания оценяват системно КЖ при пациентите с ХБН в предиализата (14). При някои от тях се използват различни инструменти и скали за оценка, което прави сравняването на резултатите незъможно (122).

5.5.3.2. Обобщение на изследването на качество на живот при пациентите с ХБЗ на лечение с диализа.

Оценката на КЖ установява 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 цялата група болни на диализно лечение няма домейн със скор под 50, не се намират домейни с тревожно нисък скор и съответно – много лошо КЖ. Нашите резултати се различават от резултатите от DOPPS, според които в три големи страни КЖ при хемодиализираните е много лошо (100). Лошо КЖ при хемодиализираните се измерва при проучване проведено в Сърбия (323). За разлика от други проучвания (28, 159) не се установява по-нисък скор в домейна за болката, в сравнение с останалите домейни.

Жените имат по-висок скор при изследването КЖ в домейните за телесна болка (BP), обща перцепция за здравето (GHP) и емоционална функционална роля (RLE). 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 разликите между средните стойности на оценките на КЖ при пациентите от двата пола са недостоверни ($p > 0,1$). Тези резултати не съвпадат с резултатите от проучване в България (72) при което се намира по-добро КЖ при мъжете.

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 отговорят на въпросите за оценка в този домейн. В домейните за подкрепата на диализния персонал и удовлетвореността от лечението оценката на КЖ е максимална.

Заключение

Приема се, че оценката на КЖ се е превърнала в най-важния показател относно изхода от БЗТ на ХБН (118, 148, 273, 290). Предложеният

концептуален модел за специфично измерване и оценка на КЖ при пациенти с ХБЗ/ХБН и особено при тези на постоянна заместваща терапия с диализа е сложна схема от фактори, които са тясно взаимодействащи си.

Валидираният въпросник на български език KDQOL-SF-36 е лесен за възприемане и попълване от пациентите с ХБЗ в преддиализен и диализен стадий. Той може успешно да бъде използван за оценка и измерване КЖ изобщо на бъбречно болни в България.

Основните фактори в оценката за здравето на всеки пациент са собствените перцепция и проекция на соматичния статус и хроничните заболявания, както и отговорността и ангажираността на болния към състоянието му. Много от проявите на ХБН имат по-често негативно влияние върху адаптацията и негативно отражение върху КЖ на пациентите.

Обобщено – резултати от нашето проучване на КЖ, както и резултатите от много други проучвания, се различават от становището на D. Collister et al. (57), според което лечението на анемията с ЕСА при диализни и недиализни пациенти с ХБЗ не води до достоверно подобрене на КЖ.

Истинската стойност на КЖ при пациентите с ХБЗ остава неясна. Неуточнени остават и методите за измерване на КЖ. Измерванията включват субективни и обективни инструменти, генерични и специфични скали. Много измервания на КЖ са преплетени и противоречиви. Предизвикателството е да се направят тези измервания значими (14.).

5.5.4. Изводи:

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 подобрието 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 съгласно критериите на светомните ръководства. Това определя отчетеното подобрене както на бъбречната функция, така и на КЖ.

5. При пациентите, провеждащи диализно лечение на ХБЗ/ХБН се установява висока оценка на КЖ в домейните свързани пряко с болестното им състояние – телесна болка (BP), симптоми (SL), отражение на ХБЗ върху

живота (EFKD), когнитивна функция (CGF), сън (SL) – във всички тях скорът е над 70. 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.

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. Във всички домейни разликите между средните стойности на оценките на КЖ при пациентите от двата пола са недостоверни ($p > 0,1$).

7. Всички пациенти с ХБЗ/ХБН – 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. Затова посочените три домейна не са подлагани на сравнения и съответно не влизат в обхвата на горните изводи.

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/1,72 m².
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 РА в предиализния 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 предиализата 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 предиализата КЖ е със сравнима оценка при лицата от двата пола. След шестмесечно лечение на РА с епоетин в предиализата 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 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.

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 предиализата 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 предиализата 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 предиализата 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 предиализата определя достоверно по-голяма продължителност на последващото диализното лечение.
7. За пръв път се установява, че всички пациенти с ХБЗ – в предиализата 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 предиализата 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.

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 предиализния 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

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 лекарствения 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.“

9. КНИГОПИС

1. Aarup M, Bryndum J, Dieperink H et al. Clinical implications of converting stable haemodialysis patients from subcutaneous to intravenous administration of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(5):1312-1316.
2. Abbasi A, Verma S, Kaplan JM. Anemia of chronic kidney disease. *Austin J Clin Med* 2014;1(2):1-8.
3. Abdel-Kader K, Myaskovsky L, Karpov I, Shah J, Hess R, Dew MA, Unruh M. Individual quality of life in chronic kidney disease: influence of age and dialysis modality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):711-718.
4. Akizawa T, Ueno M, Shiga T, Reusch M. Oral roxadustat three times weekly in ESA-naive and ESA-converted patients with anemia of chronic kidney disease on hemodialysis: Results from two phase 3 studies. *Ther Apher Dial* 2020, 24(6), 628-641.
5. Aleksander M, Kewalramani R, Agodoa I, Globe D. Association of anemia correction with health related quality of life in patients not on dialysis. *Curr Med Res Opin* 2007;23(12):2997-3008.
6. Alfrey CP, Fishbane S. Implications of neocytolysis for optimal management of anaemia in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2007;106(4):c149-156.
7. Altunoglu A, Yavuz D, Canoz MB, Yavuz R, Karakaş LA, Bayraktar N, Colak T, Sezer S, Ozdemir FN, Haberal M. Relationship between inflammation and sex hormone profile in female patients receiving different types of renal replacement therapy. *Transplant Proc* 2014;46(5):1585-1590.
8. Anaemia Work Group for National Kidney Foundation – Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI). Clinical practice guidelines for the treatment of anaemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 3):192-240.
9. Apostolou T. Quality of life in elderly patients on dialysis. *Int Urol Nephrol* 2007;39(2):679-683.
10. Aranesp summary of product characteristics. 2006. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aranesp/H-332-PI-en.pdf>.
11. Arantes LH Jr, Crawford J, Gascon P, Latymerd M, Launay-Vachere V, Rolland C, Scotteg F, Wishh J. A quick scoping review of efficacy, safety, economic, and health-related quality-of-life outcomes of short- and long-acting erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of chemotherapy-induced anemia and chronic kidney disease anemia *Critical Rev Oncol/ Hematol* 2018; 129:79-90.
12. Arrieta J, Moina I, Molina J, Gallardo I, Muñoz ML, Robledo C, García O, Vidaur F, Muñoz RI, Iribar I, Aguirre R, Maza A, Mackinnon J. Switch from epoetin to darbepoetin alfa in hemodialysis: dose equivalence and hemoglobin stability. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:353-359.
13. Astor BC, Muntner P, Levin A et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162(12):1401-1408.
14. Avramovic M, Stefanovic V. Health-related quality of life in different stages of renal failure. *Artif Organs* 2012;36(7):581-589.
15. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012, 23(10), 1631-1634.
16. Bakewell AB, Higgins RM, Edmunds ME. Quality of life in peritonealdialysis patients: Decline over time and association with clinical outcomes. *Kidney Int* 2002;61(1):239-248.
17. Barany P, Divino Filho JC, Bergstrom J et al. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29(4): 565-568.
18. Barrett BJ, Vavasour HM, Major A, Parfrey PS. Clinical and psychological correlates of somatic symptoms in patients on dialysis. *Nephron* 1990;55(1):10-15.
19. Bazeley J, Wish JB. The evolution of target hemoglobin levels in anemia of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(4): 229-236.
20. Bergner M, Bobbit RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: Development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981;19(8):787-805.
21. Bergrem H, Danielson BG, Eckardt K-U, Kurtz A, Stridsberg M. A case of antierythropoietin antibodies following recombinant human erythropoietin treatment. In: *Erythropoietin: Molecular Physiology and Clinical Application*, edited by Bauer C, Koch KM, Scigalla P. New York. Marcel Dekker. 1993, 266-275.
22. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, Chou J, Schmieder RE, Gunzler V, Eckardt KU. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Amer Soc Nephrol* 2010, 21(12), 2151-2156.
23. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339(9):584-590.

24. Besarab A, Frinak S, Yee J. What is so bad about a hemoglobin level of 12 to 13 g/dL for chronic kidney disease patients anyway? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(2):131-142.
25. Besarab A. Optimizing anaemia management with subcutaneous administration of epoetin. *Nephrol Dial Transplant*, 2005;20(Suppl 6):10-15.
26. Besarab A. Physiological and pharmacodynamic considerations for route of EPO administration. *Semin Nephrol* 2000;20(4):364-374.
27. Beusterien KM, Nissenson AR, Port FK, Kelly M, Steinwald B, Ware JE Jr. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being with chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(5):763-773.
28. Binik YM, Baker AG, Kalogeropoulos D, Devins GM, Guttman RD, Hollomby DJ, Barré PE, Hutchison T, Prud'Homme M, McMullen L. Pain, control over treatment and compliance in dialysis and transplant patients. *Kidney Int* 1982;21(6):840-848.
29. Boini S, Frimat L, Kessler M, Briançon S, Thilly N. Predialysis therapeutic care and health-related quality of life at dialysis onset (The pharmacoepidemiologic AVENIR study). *Health Quality Life Outcomes* 2011; 9:7pgs.
30. Bright R. Cases and observations: Illustrative of renal disease accompanied by the secretion of albuminous urine. *Guys Hosp Rep* 1836;1:338.
31. Brinks V, Hawe A, Basmeleh AHH, Joachin-Rodriguez L, Haselberg R, Somsen GW, Jiskoot W, Schellekens H. Quality of original and biosimilar epoetin products. *Pharm Res*, 2011, 28(2): 386-393.
32. Brockmöller J, Köchling J, Weber W, Looby M, Roots I, Neumayer HH. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34(6):499-508.
33. Broers NJH, Usvyat LA, Kooman JP, van der Sande FM, Lacson E, Kotanko P, Maddux FW. Quality of life in dialysis patients: A retrospective cohort study. *Nephron* 2015;130(2):105-111.
34. Brunelli SM, Lynch KE, Ankers ED, Joffe MM, Yang W, Thadhani RI, Feldman HI. Association of hemoglobin variability and mortality among contemporary incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6) :1733-1740.
35. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a metaanalytic comparison. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4):629-637.
36. Campbell A, Converse P, Rodgers W. *The Quality of American Life*. New York, Russel Sage Foundation, 1976:1-238.
37. Campbell A. *The sense of well-being in America. Recent patterns and trends*. New York, McGraw-Hill Book Company, 1981.
38. Campbell D, Weir MR. Defining, treating, and understanding chronic kidney disease – a complex disorder. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(7):514-527.
39. Carrera F, Lok CE, de Francisco A, Locatelli F, Mann JFE, Canaud B, Kerr PG, Macdougall IC, Besarab A, Villa G, Kazes I, Van Vlem B, Jolly S, Beyer U, Dougherty FC; PATRONUS Investigators. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxypolyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(12): 4009-4017.
40. Casadevall N, Dupuy E, Molho-Sabatier P, Tobelet G, Varet B, Mayeux P. Autoantibodies against erythropoietin in a patient with pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 1996;334(10): 630-633.
41. Casadevall N, Eckardt K-U, Rossert J. Epoetin-induced autoimmune pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(Suppl 1):S67-S69.
42. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346(7):469-475.
43. Casadevall N. Cellular mechanism of resistance to erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 6):27-30.
44. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, Portolés JM. Anemia of chronic kidney disease, Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrología*. 2018;(38)1:8-12.
45. Caskey FJ, Wordsworth S, Ben T, de Charro FT, Delcroix C, Dobronravov V, van Hamersvelt H, Henderson I, Kokolina E, Khan IH, Ludbrook A, Luman M, Prescott GJ, Tsakiris D, Barbullushi M, MacLeod AM for the EURODICE group; Early referral and planned initiation of dialysis: what impact on quality of life? *Nephrol Dial Transplant* 2003,18(7):1330-1338.
46. Centers for Medicaid and Medicare Services (CMS), Department of Health and Human Services (HHS). Medicare and Medicaid programs; conditions for coverage for end-stage renal disease facilities. Final rule. *Fed Regist.* 2008;73(73): 20369-20484.

47. Chen CK, Tsai YC, Hsu HJ, I-W Wu, Sun C-Y, Chou C-C, Lee C-C, Tsai C-R, Wu M-S, Wang L-J. Depression and suicide risk in hemodialysis patients with chronic renal failure. *Psychosomatics* 2010;51(6):528-528.
48. Chen L, Wang J, Huang X, Wang F, Liang W, He Y, Liao Y, Zhang L, Zhao M, Xiong ZM; On behalf of the C-STRIDE study group. Association between diabetes mellitus and health-related quality of life among patients with chronic kidney disease: results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE). *Health and Quality of Life Outcomes* 2020;18(1):266.
49. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, Liang X, Jiang G, Liu Z, Li X, Zuo L, Luo L, Wang J, Zhao M-H, Liu Z, Cai G-Y, Hao L, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu K-HP. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(11):1011-1022.
50. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, Hao L, Tao Y, Liang X, Liu Z, Xing C et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(11):1001-1010.
51. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-281.
52. Chow FY, Briganti EM, Kerr PG, Chadban SJ, Zimmet PZ, Atkins RC. Health-related quality of life in Australian adults with renal insufficiency: A population-based study. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):596-604.
53. Chuasuwan A, Pooripussarakul S, Thakkinstian A, Ingsathit A, Pattanaprteep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes* 2020;18(1):191.
54. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009;169(12):1104-1112.
55. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns BJ. An economic evaluation of erythropoiesis-stimulating agents in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010;56(6):1050-1061.
56. Cohen DE, Lee A, Sibbel S, Benner D, Brunelli SM, Tentori F. Use of the KDQOL-36™ for assessment of health-related quality of life among dialysis patients in the United States. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):112.
57. Collister D, Komenda P, Hiebert B, Gunasekara R, Xu Y, Eng F, Lerner B, Macdonald K, Rigatto C, Tangri N. The effect of erythropoietin-stimulating agents on health-related quality of life in anemia of chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2016 164(7):472-479.
58. Cruz MC, Andrade C, Urrutia M, Draibe S, Nogueira-Martins LA, Sesso RCC. Quality of life in patients with chronic kidney disease. *CLINICS* 2011;66(6):991-995.
59. Da Silva-Gane M, Wellsted D, Greenshields H, Norton S, Chandna SM, Farrington K. Quality of life and survival in patients with advanced kidney failure managed conservatively or by dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(12):2002-2009.
60. Dahlerus C, Quinn M, Messersmith E, Lachance L, Subramanian L, Perry E, Cole J, Zhao J, Lee C, McCall M, et al. Patient perspectives on the choice of Dialysis modality: results from the empowering patients on choices for renal replacement therapy (EPOCH-RRT) study. *Am J Kidney Dis* 2016;68(6):901-910.
61. Daneker B, Kimmel PL, Ranich T, Peterson RA. Depression and marital dissatisfaction in ESRD dyads treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):839-846.
62. Davison SN. Pain in hemodialysis patients: Prevalence, cause, severity and management. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1239-1247.
63. De Ore PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization and dialysis attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997;30(2):204-212.
64. De Pasquale C, Conti D, Pistorio ML, Fatuzzo P, Veroux M, Di Nuovo S. Comparison of the CBA-H and SF-36 for the screening of the psychological and behavioural variables in chronic dialysis patients. *PLOS ONE* 2017;12(6):e0180077.
65. Del Vecchio L, Minutolo R. ESA, iron therapy and new drugs: Are there new perspectives in the treatment of anaemia? *J Clin Med* 2021;10(4): 839-855.
66. Del Vecchio L, Pozzoni P, Andrulli S, Locatelli F. Inflammation and resistance to treatment with recombinant human erythropoietin. *J Ren Nutr* 2005;15(1):137-41.
67. Delano BG. Improvements in quality of life following treatment with r-huepo in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1989;14(2 suppl 1):14-18.

68. Devins GM, Mandin H, Hons RB, Burgess ED, Klassen J, Taub K, Schorr S, Letourneau PK, Buckle S. Illness-intrusiveness and quality of life in end-stage renal disease: Comparison and stability across modalities. *Health Psychol* 1990;9(2):117-142.
69. Dew MA, Simmons RG. The advantage of multiple measures of quality of life. *Scand J Urol Nephrol* 1990;31:31-37.
70. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The satisfaction with life scale. *J Pers Assess* 1985;49(1):71-75.
71. Dimkovic N, Oreopoulos DG. Chronic peritoneal dialysis in the elderly. *Semin Dial* 2002;15(2):94-97.
72. Dimova R, Keskinova D, Tzekov V, Ginova-Noncheva G. Health-related quality of life in end-stage renal disease patients, using the Missoula-Vitas quality of life index: a multicenter study. *Med Pharm Rep* 2019;92(4):374-381.
73. Drüeke TB. HuEpo hyporesponsiveness – who and why. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 2):62-68.
74. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt K-U, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger H-U, Scherhag A: CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2071-2784.
75. Drüeke TB. Anemia treatment in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013, 368(4):387-389.
76. Drüeke TB. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 7):25-28.
77. Drüeke TB. Lessons from clinical trials with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). *Renal Repl Ther* 2018;(46)4: 8 pgs.
78. Duff DR, Golper TA, Sloan RS, Brier ME, Aronoff GR. Low-dose recombinant human erythropoietin therapy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991;18(1):60-64.
79. Eckardt KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(5): 865-869.
80. Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F, Aljama P, Anker SD, Canaud B, Molemans B, Stenvinkel P, Schernthaner G, Ireland E, et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(10):1765-1775.
81. Edgell ET, Coons SJ, Carter WB, et al. A review of health-related quality-of-life measures used in end-stage renal disease. *Clin Ther* 1996;18(5):887-938.
82. Egrie JC, Browne KJ. Development and characterisation of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 3):3-13.
83. El-Komy MH, Schmidt RL, Widness JA, Pedersena PV. Differential pharmacokinetic analysis of in vivo erythropoietin receptor interaction with erythropoietin and continuous erythropoietin receptor activator in sheep. *Biopharm Drug Dispos*, 2011, 32(5):276-288.
84. Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: a common mechanism of action. *Exp Hematol* 2008, 36(12):1573-1584.
85. Engelberg AB, Kesselheim AS, Avorn J. Balancing innovation, access, and profits—market exclusivity for biologics. *N Engl J Med* 2009;361(20):1917-1919.
86. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA, Graber SE, Haley NR, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989;111(12):992-1000.
87. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316(2):73-78.
88. Eschbach JW, Madenovic J, Garcia JF, Wahl PW, Adamson JW. The anemia of chronic renal failure in sheep. Response to erythropoietin-rich plasma in vivo. *J Clin Invest* 1984;74(2):434-441.
89. ESRD Patient-reported outcomes technical expert panel summary report. In. Person meeting, Baltimore, MD: Centers for Medicare & Medicaid Services 2017.
90. European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephro Dial Transplant* 1999;14(Suppl 5)1-50.
91. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Kallich JD, Mapes D, Damush TM, Hays RD. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 553-559.
92. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 1990;263(6):825-830.
93. Falko JM, Guy JT, Smith RE, Mazzaferri EL. Primary hyperparathyroidism and anemia. *Arch Intern Med* 1976;136(8):887-889.

94. Finkelstein FO, Story K, Firanek C, Mendelssohn D, Barre P, Takano T, Soroka S, Mujais S. Health-related quality of life and hemoglobin levels in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009;4(1): 33-38.
95. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinanthuman erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron administration. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(1):41-46.
96. Fishbane S, Schiller B, Locatelli F, Covic AC, Provenzano R, Wiecek A, Levin NW, Kaplan M, Macdougall IC, Francisco C, Mayo MR, Polu KR, Duliege A-M, Besarab A, for the EMERALD Study Groups. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2013;368(4):307-319.
97. Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD, Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018; 71(3):423-435.
98. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):726-733.
99. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(6):1669-1675.
100. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Kurokawa K, Mapes DL, Akizawa T, Bommer J, Canaud BJ, Port FK, Held PJ. Quality of life among dialysis patients on three continents: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003;64(5):1903-1910.
101. Fuller DS, Bieber BA, Pisoni RL, Li Y, Morgenstern H, Akizawa T, Jacobson SH, Locatelli F, Port FK, Robinson BM. International comparisons to assess effects of payment and regulatory changes in the United States on anemia practice in patients on hemodialysis: the dialysis outcomes and practice patterns study. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2205-2215.
102. Furland H, Linde T, Ahlmen J, Christensson A, Strombom U, Danielson BG. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18(2), 353-361.
103. Galliford JW, Malasana R, Farrington K. Switching from subcutaneous to intravenous erythropoietin alpha in haemodialysis patients requires a major dose increase. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(9):1956-1962.
104. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102(3):783-788.
105. GBD 2015 DALYs; HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1603-1658.
106. GBD 2017 DALYs; HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1859-1922.
107. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395(10225):709-733.
108. Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, Braun MM. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346(20): 1584-1586.
109. Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, Bradbury BD, Collins AJ. Hemoglobin level variability, associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1):133-138.
110. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality of life measurements. *JAMA* 1994;272(8):619-626.
111. Gleadle JM, Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenic growth factor expression by hypoxia, transition metals, and chelating agents. *Am J Physiol* 1995; 268(6Pt):C1362-C1368.
112. Goldsmith D. 2009: a requiem for rHuEPOs—but should we nail down the coffin in 2010? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(5):929-935.
113. Goldsmith DJ, Covic AC. Significant further evidence to bolster the link between epoetin and strokes in chronic kidney disease and cancer. *Kidney Int* 2011;80(3):237-239.
114. Gorodetskaya I, Zenios S, Mcculloch CE, Bostrom A, Hsu C, Bindman AB, Go AS, Chertow GM. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(6):2801-2808.
115. Grzeszczak W, Sulowicz W, Rutkowski B, de Vecchi AF, Scanziani R, Durand P-Y, Bajo A, Vargemezis V; European Collaborative Group. The efficacy and safety of once-weekly and once-

- fortnightly subcutaneous epoetin beta in peritoneal dialysis patients with chronic renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2005, 20(5):936-944.
116. Gu YZ, Moran SM, Hogenesch JB, Wartman L, Bradfield CA. Molecular characterization and chromosomal localization of a third alpha-class hypoxia inducible factor subunit, HIF3 alpha. *Gene Expr* 1998;7(3):205-213.
 117. Hahn D, Esezobor CI, Elserafy N, Webster AC, Hodson EM. Short-acting erythropoiesisstimulating agents for anaemia in predialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1(1):011690.
 118. Hall RK, Luciano A, Pieper C, Colón-Emeric CS. Association of Kidney Disease Quality of Life (KDQOL-36) with mortality and hospitalization in older adults receiving hemodialysis. *BMC Nephrology* 2018;19(1):11.
 119. Hamilton G, Locking-Cusolito H. Hemodialysis adequacy and quality of life: how do they relate? *CANNT J* 2003;13(4): 24-29.
 120. Han SS, Kim KW, Na KY, Chae DW, Kim YS, Kim S, Chin HJ. Quality of life and mortality from a nephrologist's view: a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2009;10:39.
 121. Hansen RA, Chin H, Blalock S, Joy MS. Predialysis chronic kidney disease: Evaluation of quality of life in clinic patients receiving comprehensive anemia care. *Res Soc Admin Pharm* 2009;5(2):143-153.
 122. Harris LE, Luft FC, Rudy DW, Luft FC, Rudy DW, Tierney WM. Clinical correlates of functional status in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1993;21(2):161-166.
 123. Harris SA, Lamping DL, Brown EA, Constantinovici N; North Thames Dialysis Study (NTDS) Group. Clinical outcomes and quality of life in elderly patients on peritoneal dialysis versus hemodialysis. *Perit Dial Int* 2002;22(4):463-470.
 124. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carteret WB. Development of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOLTM) instrument. *Qual Life Res* 1994;3(5):329-338.
 125. Heidenheim AP, Muirhead N, Moist L, Lindsay RM. Patient quality of life on quotidian dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1 Suppl):36-41.
 126. Hicks LS, Cleary PD, Epstein AM, Ayanian JZ. Differences in health-related quality of life and treatment preferences among black and white patients with end-stage renal disease. *Qual Life Res* 2004;13(6):1129-1137.
 127. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan C A, Lasserson D S, Hobbs FDR. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2016;11(7): e0158765.
 128. Holdstock L, Cizman B, Meadowcroft AM, Biswas N, Johnson BM, Kim SG, Zeig S, Lepore JJ, Cobitz AR. Daprodustat for anemia: A 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants with chronic kidney disease. *Clin.Kidney J* 2019;12(1):129-138.
 129. Hörl WH, Jacobs C, Macdougall IC, Valderrábano F, Parrondo I, Thompson K, Carveth BG. European Best Practice Guidelines: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 4):43-50.
 130. Hörl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2013;9(5):291-301.
 131. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States, results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):504-510.
 132. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aranesp/H-332-PI-en.pdf>.
 133. <https://reference.medscape.com/drug/epogen-procrit-epoetin-alfa-342151>.
 134. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neorecormon-epar-product-information_bg.pdf.
 135. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-anemia-caused-chronic-kidney-disease-adults-dialysis>.
 136. Huang LE, Arany Z, Livingston DM, Bunn HF. Activation of hypoxia-inducible transcription factor depends primarily upon redox-sensitive stabilization of its alpha subunit. *J Biol Chem* 1996;271(50):32253-32259.
 137. Hung SC, Lin YP, Tarng DC. Erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: what have we learned in 25 years? *J Formos Med Assoc* 2014;113(1):3-10.
 138. Iacovides A, Fountoulakis KN, Balaskas E, Manika A, Markopoulou M, Kaprinis G, Tourkantoniset A. Relationship of age and psychosocial factors with biological ratings in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Aging Clin Exp Res* 2002;14(5):354-360.

139. Iliescu EA, Coo H, McMurray MH, Quinn MM, Singer MA, Hopmanet WM. Quality of sleep and healthrelated quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(1):126-132.
140. Jarsch M, Brandt M, Lanzendörfer M, Haselbeck A. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacol* 2008;81(1):63-69.
141. Jofre R, Lopez-Gomez JM, Valderrabano F. Quality of life for patient groups. *Kidney Int* 2000;57:(Suppl 74):S121-S130.
142. Joly D, Aglicheau D, Albrti C, Nguyen A-T, Touam M, Grünfeld J-P, Jungers P. Octogenarians reaching end-stage renal disease: cohort study of decisionmaking and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(4):1012-1021.
143. Jones M, Ibels L, Schenkel B, Zagari M. Impact of epoietin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: A meta-analysis. *Kidney Int* 2004;65(3):757-767.
144. Juergensen PH, Wuertth DB, Juergensen DM, Finkelstein SH, Steele TE, Klinger AS, Finkelstein FO. Psychosocial factors and clinical outcome on CAPD. *Adv Perit Dial* 1997;13:121-124.
145. Jungers PY, Robino C, Choukroun G, Nguyen-Khoa T, Massy ZA, Jungers P. Incidence of anaemia and use of epoetin therapy in pre-dialysis patients: a prospective study in 403 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(9):1621-1627.
146. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Block G, Humphreys MH. Association among SF-36 quality of life measures and nutrition, hospitalization and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(12):2797-2806.
147. Kalantar-Zadeh K, Unruh M. Health related quality of life in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2005;37(20):367-378.
148. Kalender B, Ozdemir AC, Dervisoglu E, Ozdemir O. Quality of life in chronic kidney disease: effects of treatment modality, depression, malnutrition and inflammation. *Int J Clin Pract* 2007;61(4) 569-576.
149. Karaboyas, A. Port FK, Massy Z, Locatelli F, Cases A, Nitta K, Liabeuf S, Jager KJ, Robinson BM. Long- versus short-acting erythropoiesis-stimulating agent type and mortality. *Kidney Int. Rep* 2020;6(1):214-218.
150. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998, 339(9):578-583.
151. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2(4):1-335.
152. KDOQI. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007;50(3):471-530.
153. Kefale B., M. Alebachew, Y. Tadesse, E. Engidawork. Quality of life and its predictors among patients with chronic kidney disease: A hospital-based cross sectional study. *PLoS ONE*, 2019;14(2):e0212184.
154. Khan IH, Campbell MK, Cantarovich D, Catto GRD, Delcroix C, Edward N, Fontenaille C, Fleming LW, Gerlag PGG, van Hamersvelt HW, Henderson S, Koene RAP, Papadimitriou M, Ritz E, Russell IT, Stier E, Tsakiris D, MacLeod AM. Survival on renal replacement therapy in Europe: is there a "centre effect"? *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(2):300-307.
155. Kharagjitsingh AV, Korevaar JC, Vandenbroucke JP, Boeschoten EW, Krediet RT, Daha MR, Dekker FW. Incidence of recombinant erythropoietin (EPO) hyporesponse, EPO-associated antibodies, and pure red cell aplasia in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;68(3):1215-1222.
156. Kidney Disease, Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2(4):279-335.
157. Kim H, An JN, Kim DK, Kim M-H, Kim H, Kim Y-L, Park KS, YK Oh, Lim CS, Kim YS, Lee JP; CRC for ESRD Investigators. Elderly peritoneal dialysis compared with elderly hemodialysis patients and younger peritoneal dialysis patients: Competing risk analysis of a Korean prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131393.
158. Kim S, Jeon J, Lee Y-J, Jang HR, Joo EY, Huh W, Kim Y-G, Kim DJ, Lee JE. Depression is a main determinant of health-related quality of life in patients with diabetic kidney disease. *Nature*, 2022;12(1):12159.
159. Kimmel PL, Elmont SL, Newmann JM, Danko H, Moss AH. ESRD patient quality of life: Symptoms, spiritual beliefs, psychosocial factors and ethnicity. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):713-721.
160. Kimmel PL, Patel SS. Quality of life in patients with chronic kidney disease: Focus on end-stage renal disease treated with hemodialysis. *Semin Nephrol*, 2006;26(1):68-79.

161. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Boyle DH, Cruz I, Umana WO, Alleyne S, Veis JH. Aspects of quality of life in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(5):1418-1426.
162. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Boyle DH, Verme D, Umana WO, Veis JH, Alleyne S, Cruz I. Behavioral compliance with dialysis prescription in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995;5(10):1826-1834.
163. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, Veis JH. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54(1):245-254.
164. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Boyle DH, Umana WO, JA Kovac, Alleyne S, Cruz I, Veis JH. Psychologic functioning, quality of life and behavioral compliance in patients beginning hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(10):2152-2159.
165. Kimmel PL. Just whose quality of life is it anyway? Controversies and consistencies in measurements of quality of life. *Kidney Int* 2000;57(Suppl 74):S113- S120.
166. Kimmel PL. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59(4):1599-1613.
167. Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, Szczech L. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013, 62(5), 849-859.
168. Knight EL, Ofsthun N, Teng M, Lazarus JM, Curhan GC. The association between mental health, physical function and hemodialysis mortality. *Kidney Int* 2003; 63(5):1843-1851.
169. Korzeniewski SJ, Pappas A. Endogenous erythropoietin. *Vitam Horm* 2017; 105:39-56.
170. Kostro JZ, Hellmann A, Kobiela J, Skóra I, Lichodziejewska-Niemierko M, Dębska-Slizień A, Śledziński Z. Quality of life after kidney transplantation: a prospective study. *Transplant Proc*. 2016;48(1):50-54.
171. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis- stimulating agents and adverse outcomes in CKD, a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(1): 44-56.
172. Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(7): 394-410.
173. Kovac J, Patel SS, Peterson RA, Kimmel PL. Patient satisfaction with care and behavioral compliance in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;39(6):1236-1244.
174. Kovacs AZ, Molnar MZ, Szeifert L, Ambrus C, Molnar-Varga M, Szentkiralyi A, Mucsi I, Novak M. Sleep disorders, depressive symptoms and health-related quality of life – a cross-sectional comparison between kidney transplant recipients and waitlisted patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):1058-1065.
175. Krivoshiev S, Todorov V, Manitiu J, Czekalski S, Scigalla P, Koytchev R on behalf of the Epoetin zeta Study Group. Comparison of therapeutic effect of epoetin zeta and epoetin alfa in the correction of renal anemia. *Cur Med Res Opin* 2008;24(5):1407-1415.
176. Krivoshiev S, Wizemann V, Czekalski S, Schiller A, Plješa S, Pflugmann MW, Siebert-Weigel M, Koytchev R, Bronn A, on behalf of the Epoetin Zeta Study Group. Therapeutic equivalence of epoetin zeta and alfa, administered subcutaneously, for maintenance treatment of renal anemia. *Adv Ther* 2010;27(2):105-117.
177. Kurella M, Kimmel PL, Young BS, Chertow GM. Suicide in the United States end-stage renal disease program. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(3):774-781.
178. Kurella M, Suri RS, Chertow GM. Frequent hemodialysis and psychosocial function. *Sem Dial* 2005;18(2):132-136.
179. Kutner NG, Devins GM. A comparison of the quality of life reported by elderly whites and blacks on dialysis. *Geriatr Nephrol Urol* 1998;8(2):77-83.
180. Kutner NG. Assessing end-stage renal disease patients' functioning and well-being: Measurement approaches and implications for clinical practice. *Am J Kidney Dis* 1994;24(2):321-333.
181. Ludański K, Nowak Z, Niemczyk S. Age-related differences in the quality of life in end-stage renal disease in patients enrolled in hemodialysis or continuous peritoneal dialysis. *Med Sci Monit*. 2013;19(1):378-385.
182. Laupacis A, Muirhead N, Keown P, Wong C. A disease specific questionnaire for assessing quality of life in patients on hemodialysis. *Nephron* 1992;60(3):302-306.
183. Lausevic M, Nesic V, Stojanovic M, Stefanovic V. Healthrelated quality of life in patients on peritoneal dialysis in Serbia: comparison with hemodialysis. *Artif Organs* 2007;31(12):901-910.

184. Leaf DE, Goldfarb DS. Interpretation and review of health related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia. *Kidney Int* 2009;75(1):15-24.
185. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJF, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34(1):125-134.
186. Levin NW, Fishbane S, Canedo FV, Zeig S, Nassar GM, Moran JE, Villa G, Beyer U, Oguey D; MAXIMA study investigators. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007;370(9596):1415-1421.
187. Lew SQ, Piraino B. Quality of life and psychological issues in peritoneal dialysis patients. *Semin Dial* 2005;18(2):119-123.
188. Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2005;37(2):395-402.
189. Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, Chen KK, Fox GM, Martin F, Stabinsky Z. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(22):7580-7584.
190. Lin RZ, Dreyzin A, Aamodt K, Li D, Jaminet S-CS, Dudley AC, Melero-Martin JM. Induction of erythropoiesis using human vascular networks genetically engineered for controlled erythropoietin release. *Blood* 2011;118(20):5420-5428.
191. Liu J, Guo H, Gilbertson D, Foley R, Collins A. Associations of anemia persistency with medical expenditures in Medicare ESRD patients on dialysis. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5(4):319-330.
192. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt K-U, Hörl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S; European Best Practice Guidelines Working Group. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2004;19(Suppl 2):1-47.
193. Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A, De Francisco A, Macdougall IC, Wiecek A, Vanholder R; Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents, a position statement by ERBP following publication of the Trial to REduce cardiovascular events with Aranesp Therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(9):2846-2855.
194. Locatelli F, Andrulli S, Memoli B, Maffei C, Del Vecchio L, Aterini S, De Simone W, Mandalari A, Brunori G, Amato M, Cianciaruso B, Zoccali C. Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):991-998.
195. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, Hörl W, London G, Vanholder R, Van Biesen W; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease, Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease. A European Renal Best Practice position statement. *Nephrol. Dial. Transplant* 2013;28(6):1346-1359.
196. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(2):362-369.
197. Locatelli F, Del Vecchio L. An expert opinion on the current treatment of anemia in patients with kidney disease. *Pharmacother* 2012;13(4):495-503.
198. Locatelli F, Del Vecchio L. Erythropoietic response to erythropoiesis-stimulating agents and outcome: should we give up the haemoglobin target approach? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(7):2069-2071.
199. Locatelli F, Hannedouche T, Fishbane S, Morgan Z, Oguey D, White WB. Cardiovascular safety and all-cause mortality of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and other erythropoiesis-stimulating agents in anemia of ckd: A randomized noninferiority trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(12):1701-1710.
200. Locatelli F, Olivares J, Walker, Wilkie RM, Jenkins B, Dewey C, Gray SJ, on behalf of the European/Australian NESP 980202 Study Group. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2001, 60(2):741-747.
201. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, Greenwood R, Feldman HI, Port FK, Held J. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries; Association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant* 2004;19(1):121-132.
202. Locatelli F, Villa G, De Francisco ALM, Albertazzi A, Adroque HJ, Dougherty FC, Beyer U, on behalf of the BA16286 Study Investigators. Effect of a continuous erythropoietin receptor activator

- (C.E.R.A.) on stable haemoglobin in patients with CKD on dialysis. *Curr Med Res Opin* 2007;23(5):969-979.
203. Lonnemann G, Wrenger E. Biosimilar epoetin zeta in nephrology: a single-dialysis center experience. *Clin Nephrol*, 2011, 75(1):59-62.
 204. Lopes A, Bragg-Gresham J, Satayathum S, McCullough K, Pifer T, Goodkin DA, Mapes DL, Young EW, Wolfe RA, Held PJ, Port FK t; Worldwide Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study Committee. Health-related quality of life and outcomes among hemodialysis patients of different ethnicities in the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):605-615.
 205. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Goodkin DA, Fukuhara S, Mapes DL, Young EW, Gillespie BW, Akizawa T, Greenwood RN, Andreucci VE, Akiba T, Held PJ, Port FK. Factors associated with health-related quality of life among hemodialysis patients in the DOPPS. *Qual Life Res* 2007;16(4):545-557.
 206. Lowrie EG, Curtin RB, LePain N, Schatell D. Medical outcomes study short form 36: A consistent and powerful predictor of morbidity and mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41(6):1286-1292.
 207. Ma J, Dou Y, Zhang H, S Thijssen, Williams S, Kuntsevich V, Ouellet G, Wong MMY, Persic V, Kruse A, Rosales L, Wang Y, Levin NW, Kotanko P. Correlation between inflammatory biomarkers and red blood cell life span in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2017;43(1-3):200-205.
 208. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 (Suppl 11):39-43.
 209. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, Spinowitz BS, Schmidt RJ, Pergola PE, Zabaneh RI, Tong-Starksen S, Mayo MR, Tang H, Polu KR, Duliege A-M, Fishbane S; PEARL Study Groups. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2013;368(4):320-332.
 210. Macdougall IC, Roberts DE, Neubert P, Dharmasena AD, Coles GA, Williams JD. Pharmacokinetics of intravenous, intraperitoneal, and subcutaneous recombinant erythropoietin in patients on CAPD. A rationale for treatment. *Contrib Nephrol* 1990;76:112-121.
 211. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, Stead RB, Duliege A-M, Froissart M, Eckardt K-U. A peptidebased erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 2009;361(19):1848-1855.
 212. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CRV, Baker LRI, Raine AEG. A randomised controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50(5):1694-1699.
 213. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, de Alvaro F, Locay HR, Nader PC, Locatelli F, Dougherty FC, Beyer U; ARCTOS Study Investigators. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):337-347.
 214. Macdougall IC. Iron therapy for managing anaemia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018;27(5):358-363.
 215. Macdougall IC. Meeting the challenges of a new millennium: optimizing the use of recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 2):23-27.
 216. Macdougall IC. New anemia therapies: translating novel strategies from bench to bedside. *Am J Kidney Dis* 2012;59(3):444-451.
 217. Magwood JS, Leppy A, Chen B, Kessler S, Norris LA, Bennett CA. Emerging drugs for treatment of anemia of chronic kidney disease. *Exp Opin Emerg Drugs* 2013;18(4):421-429.
 218. Mandolfo S, Malberti F, Farina M, Villa G, Scanziani R, Surian M, Imbasciati E. Parathyroidectomy and response to erythropoietin therapy in anaemic patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(10): 2708-2709.
 219. Mann J, Kessler M, Villa G, Martinez-Castelao A, Feldt-Rasmussen B, Cruz J, Hörl WH, Mattin C, Praml C, Wilkie M. Darbeoetin alfa once every 2 weeks for treatment of anemia in dialysis patients: a combined analysis of eight multicenter trials. *Clin Nephrol* 2007, 67(3):140-148.
 220. Mann JF, De Francisco A, Nassar G, Canaud B. Fewer dose changes with once-monthly C.E.R.A. in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2011, 76(1):9-15.
 221. Manns B, Johnson JA, Taub K, Mortis G, Ghali WA, Donaldson C. Dialysis adequacy and health related quality of life in hemodialysis patients. *ASAIO J* 2002;48(5):565-569.

222. Manns B, Johnson JA, Taub K, Mortis G, Ghali WA, Donaldson C. Quality of life in patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis: what are the important determinants? *Clin Nephrol* 2003;60(5):341-351.
223. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, Goodkin DA, Locatelli F, Fukuhara S, Young EW, Kurokawa K, Saito A, Bommer J, Wolfe RA, Held PJ, Port FK. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2003;64(1):339-349.
224. Martin ER, Smith MT, Maroni BJ, Zuraw QC, de Goma EM. Clinical trial of vadadustat in patients with anemia secondary to stage 3 or 4 chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2017;45(5):380-388.
225. McClellan WM, Frankenfield DL, Wish JB, Rocco MV, Johnson CA, Owen WF Jr; End-Stage Renal Disease Core Indicators Work Group. Subcutaneous erythropoietin results in lower dose and equivalent hematocrit levels among adult hemodialysis patients: Results from the 1998 End-Stage Renal Disease Core Indicators Project. *Am J Kidney Dis* 2001;37(5):E36.
226. McClellan WM, Jurkovitz C, Abramson J. The epidemiology and control of anaemia among pre-ESRD patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2005;35(Suppl 3):58-65 Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(3):157-168.
227. McFarlane PA, Hillmer MP, Dacouris N. A change from subcutaneous to intravenous erythropoietin increases the cost of anemia therapy. *Nephron Clin Pract* 2007;107(3):90-96.
228. McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, Sowers JR, Vassalotti JA, Salifu MO, Li S, Wang C, Bakris G, McCullough PA, Collins AJ, Norris K; Kidney Early Evaluation Program Investigators. Prevalence and associations of anemia of CKD, Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis* 2008;51(4 Suppl 2):S46-55.
229. McMahan LP, Dawborn JK. Subjective quality of life assessment in hemodialysis patients at different levels of hemoglobin following use of recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 1992;12(3):162-169.
230. McMahan LP, Dmason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in endstage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(9):1425-1430.
231. Merkus M, Jager KJ, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT. Quality of life in patients on chronic dialysis: Self assessment three months after the start of treatment. The NECOSAD Study Group. *Am J Kidney Dis* 1997;29(4):584-592.
232. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, De Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT for the NECOSAD Study Group. Quality of life over time in dialysis: the Netherlands cooperative study on the adequacy of Dialysis. *Kidney Int.* 1999;56(2):720-728.
233. Meyer KB, Espindle DM, DeGiacomo JM, Jenuleson CS, Kurtin PS, Davies AR. Monitoring dialysis patients' health status. *Am J Kidney Dis* 1994;24(2):267-279.
234. Mikhail A, Covic A, Goldsmith D. Stimulating erythropoiesis: future perspectives. *Kidney Blood Press Res* 2008;31(4):234-246.
235. Mikhail A. Profile of peginesatide and its potential for the treatment of anemia in adults with chronic kidney disease who are on dialysis. *J Blood Med* 2012;3:25-31.
236. Minghetti P, Rocco P, Cilurzo F, Del Vecchio L, Locatelli F. The regulatory framework of biosimilars in the European Union. *Drug Discov Today* 2012;17(1-2):63-70.
237. Ministry of Health and Welfare: Revised point fee system for social insurance (in Japanese), Tokyo, Japan, Shakai-hoken Kenkyujo, 2002.
238. Minutolo R, Garofalo C, Chiodini P, Aucella F, Del Vecchio L, Locatelli F, Scaglione F, De Nicola L. Types of erythropoiesis-stimulating agents and risk of end-stage kidney disease and death in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant* 2021;36(2):267-274.
239. Miskulin DC, Athienites NV, Yan G, Martin AA, Ornt DB, Kusek JW, Meyer KB, Levey AS; Hemodialysis (HEMO) Study Group: Comorbidity assessment using the Index of Coexistent Diseases in a multicenter trial. *Kidney Int* 2001;60(4):1498-1510.
240. Miskulin DC, Meyer KB, Athienites NV, Martin AA, Terrin N, Marsh JV, Fink NE, Coresh J, Powe NR, Klag MJ, Levey AS. Comorbidity and other factors associated with modality selection in incident dialysis patients: the CHOICE Study. Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2):324-336.

241. Miskulin DC, Meyer KB, Martin AA, Fink NE, Coresh J, Powe NR, Klag MJ, Levey AS. Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. Comorbidity and its change predict survival in incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41(1):149-161.
242. Mitka M. FDA sounds alert on anemia drug. *JAMA* 2007;297(17):1868-1869.
243. Miyake T, Kung CK-H, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252(15): 5558-5564.
244. Moist LM, Muirhead N, Wazny LD, Gallo KL, Heidenheim AP, House AA. Erythropoietin dose requirements when converting from subcutaneous to intravenous administration among patients on hemodialysis. *Ann Pharmacother* 2006; 40(2):198-204.
245. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, M'Rad MB, Jacquot C, Houillier P, Stengel B, Fouqueray B. NephroTest Study Group. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(1):164-171.
246. Moreno F, Aracil FJ, Perez R, Valderrábano F. Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease-related anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1996;27(4):548-556.
247. Morton RL, Devitt J, Howard K, Anderson K, Snelling P, Cass A. Patient views about treatment of stage 5 CKD: a qualitative analysis of semistructured interviews. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55(3): 431-440.
248. Movilli E, Cancarini G-C, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephro Dial Transplant* 2001;16(1):111-114.
249. Moyneur E, Bookhart BK, Mody SH, Fournier A-A, Mallett D, Duh MS. The economic impact of pre-dialysis epoetin alpha on health care and work loss costs in chronic kidney disease: an employer's perspective. *Dis Manag* 2008;11(1):49-58.
250. Muirhead N, Cattran DC, Zaltzman J, Jindal K, First MR, Boucher A, Keown PA, Munch LC, Wong C. Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin in correcting the anemia of patients with chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 1994;5(5):1216-1222.
251. Muirhead N, Churchill DN, Goldstein M, Nadler SP, Posen G, Wong C, Slaughter D, Laplante PI. Comparison of subcutaneous and intravenous recombinant human erythropoietin for anemia in hemodialysis patients with significant comorbid disease. *Am J Nephrol* 1992;12(5):303-310.
252. Mujais SK, Story K, Brouillette J, Takano T, Soroka S, Franek C, Mendelssohn D, Finkelstein FO. Health-related quality of life in CKD patients: correlates and evolution over time. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(8):1293-1301.
253. Murtagh F, Cohen LM, Germain MJ. Dialysis discontinuation: quo vadis? *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14(4):379-401.
254. Nakanishi T, Hasuike Y, Otaki Y, Nanami M, Kuragano T. Dysregulated iron metabolism in patients on hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2015;185:22-31.
255. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: managing anemia. June 2015. www.nice.org.uk/guidance/ng8.
256. National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF–KDOQI) Working Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy: update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl 1):S2-S90.
257. Neumayer HH, Brockmöller J, Fritschka E, Roots I, Scigalla P, Wattenberg M. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after SC administration and in longterm IV treatment in patients on maintenance hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1989;76:131-142.
258. Nielsen OJ. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in chronic haemodialysis patients. *Pharmacol Toxicol* 1990;66(2):83-86.
259. Nimtz M, Martin W, Wray V et al. Structures of sialylated oligosaccharides of human erythropoietin expressed in recombinant BHK-21 cells. *Eur J Biochem* 1993;213(1):39-56.
260. NKF-K/DOQI Anemia Workgroup. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease, 2007 update of hemoglobin target. Available at http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_anemiaUP/index.htm.
261. NKF-K/DOQI Anemia Workgroup. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl 3):S11-S145.
262. Ohashi N, Sakao Y, Yasuda H, Kato A, Fujigaki Y. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for anemia with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012;5:53-60.

263. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010;153(1): 23-33.
264. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, Wiebe N, Strippoli GF. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010590.
265. Pan S-Y, Chang YT, Lin SL. The role of hypoxia-inducible factors in renal fibrosis. *J Formos Med Assoc* 2013;112(10):587-578.
266. Pan S-Y, Chiang W-C, Chen Y-M. The journey from erythropoietin to 2019 Nobel Prize: Focus on hypoxia-inducible factors in the kidney. *J Formos Med Assoc* 2021;120(1):60-67.
267. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, Marchetti V, Bernabini G, Grazi G, Rizza GM, Migliori M, Giusti R, Lippi A, Casani A, Barsotti G, Tetta C; RISCAVID Study Group. Anaemia and resistance to erythropoiesis stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(8):2641-2648.
268. Parfrey PS, Vavasour H, Bullock M, Henry S, Harnett JD, Gault MH. Development of a health questionnaire specific for end-stage renal disease. *Nephron* 1989;52(1):20-28.
269. Park HC, Yoon HB, Son MJ, Jung ES, Joo KW, Chin HJ, Oh KH, Lim CS, Kim YS, Ahn C, Han JS, Kim S, Hahm B-J, Oh YK. Depression and health-related quality of life in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2010;73(5):374-380.
270. Parker KP, Kutner NG, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Nocturnal sleep, daytime sleepiness and quality of life in stable patients on hemodialysis. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1(1):68.
271. Parker KP, Mitch WE, Stivelman JC, Macon EJ, Bailey JL, Sands JM. Safety and efficacy of low dose subcutaneous erythropoietin in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(2):288-293.
272. Peces R, de la Torre M, Alcazar R, Urra JM. Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia. *N Engl J Med* 1996;335(7): 523-524.
273. Peipert JD, Bentler PM, Klicko K, Hays RD. Psychometric properties of the Kidney Disease Quality of Life 36-Item Short-Form Survey (KDQOL-36) in the United States. *Am J Kidney Dis* 2018;71(4):461-468.
274. Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L, Roys E, Kiser M, Eisele G, Burrows-Hudson S, Messina JM, Levin N, Rajagopalan S, Port FK, Wolfe RA, Saran R. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD Study. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4):658-666.
275. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(21):2019-2032.
276. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin, a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9559):381-388.
277. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, Bommer J, Cruz JM, Kerr PG, Mendelssohn DC, Held PJ, Port FK. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44(1):94-111.
278. Pollock C, Johnson DW, Hörl WH, Rossert J, Casadevall N, Schellekens H, Delage R, De Francisco A, Macdougall I, Thorpe R, Toffelmire E. Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis-stimulating agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):193-199.
279. Port FK. Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney Int*. 1994;46(6):1728-1737.
280. Porter AC, Lash JP, Xie D, Pan Q, DeLuca J, Kanthety R, Kusek JW, Lora CM, Nessel L, Ricardo AC, Wright Nunes J, Fischer MJ. Predictors and outcomes of health-related quality of life in adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(7):1154-1162.
281. Powell JS, Berkner KL, Lebo RV, Adamson JW. Human erythropoietin gene: high level expression in stably transfected mammalian cells and chromosome localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(17):6465-6469.
282. Prabhakar SS, Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. *Clin Nephrol* 1997;47(5):331-335.
283. Prasad B, Jafari M, Toppings J, Gross L, Kappel J, Au F. Economic benefits of switching from intravenous to subcutaneous epoetin alfa for the management of anemia in hemodialysis patients. *Can J Kidney Health Dis* 2020;7:1-11.

284. Procrit. Thousand Oaks, CA, Amgen Inc, March 2007.
285. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, Scheuermann EH, Schoeppe W, Koch KM. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood* 1979;54(4):877-884.
286. Raine AE, Roger SD. Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1991;18(4):76-83.
287. Reddan DN, Frankenfield DL, Klassen PS, Coladonato JA, Szczech L, Johnson CA, Besarab A, Rocco M, McClellan W, Wish J, Owen WF Jr; Center for Medicare & Medicaid Services End-Stage Renal Disease Clinical Performances Measures Workgroup. Regional variability in anaemia management and haemoglobin in the US. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(1):147-152.
288. Rettig RA, Sadler JH, Meyer KB, Wasson JH, Parkerson GR Jr, Kantz B, Hays RD, Patrick DL. Assessing health and quality of life outcomes in dialysis: A report on an Institute of Medicine workshop. *Am J Kidney Dis* 1997;30(1):140-155.
289. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, Benz RL. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25(4):548-554.
290. Ricardo AC, Hacker E, Lora CM, Ackerson L, DeSalvo KB, Go, A, Kusek JW, Nessel L, Ojo A, Townsend RR, Xie D, Ferrans CE, Lash JP; CRIC Investigators. Validation of the kidney disease quality of life short form 36 (KDQOL-36™) US Spanish and English versions in a cohort of Hispanics with chronic kidney disease. *Ethn Dis* 2013;23(2):202-209.
291. Riis J, Loewenstein G, Baron J, Jepson C, Fagerlin A, Ubel PA. Ignorance of hedonic adaptation to hemodialysis: a study using ecological momentary assessment. *J Exp Psychol Gen* 2005;134(1):3-9.
292. Rocco MV, Gassman JJ, Wang SR, Kaplan RM. Cross-sectional study of quality of life and symptoms in chronic renal disease patients: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1997;29(6):888-896.
293. Roche. Micera® solution for injection in pre-filled syringe [summary of product characteristics]. Welwyn Garden City: Roche Ltd; 2012. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19960/SPC/>.
294. Roger SD, Locatelli F, Woitas RP, Laville M, Tobe SW, Provenzano R, Golper TA, Ruangkanhasetr P, Lee HY, Wu K-D, Nowicki M, Ladanyi A, Martínez-Castelao A, Beyer U, Dougherty FC. C.E.R.A. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(12):3980-3986.
295. Rosas SE, Joffe M, Franklin E, Strom BL, Kotzker W, Brensinger C, Grossman E, Glasser DB, Feldman HI. Association of decreased quality of life and erectile dysfunction in HD patients. *Kidney Int* 2003;64(1):232-238.
296. Sacks CR, Peterson RA, Kimmel PL. Perception of illness and depression in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990;15(1):31-39.
297. Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(6):1037-1048.
298. Salceda S, Caro J. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF1alpha) protein is rapidly degraded by the ubiquitinproteasome system under normoxic conditions. Its stabilization by hypoxia depends on redox-induced changes. *J Biol Chem* 1997;272(36):22642-22647.
299. Sanner BM, Tepel M, Esser M, Klewer J, Hoehmann-Riese B, Zidek W, Hellmich B. Sleep-related breathing disorders impair quality of life in haemodialysis recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(7):1260-1265.
300. Sato Y, Mizuguchi T, Shigenaga S, E Yoshikawa, Chujo K, Minakuchi J, Kawashima S. Shortened red blood cell lifespan is related to the dose of erythropoiesis-stimulating agents requirement in patients on hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2012;16(6):522-528.
301. Saueressig U, Kwan JT, De Cock E, Sapède C. Healthcare resource utilization for anemia management: current practice with erythropoiesis-stimulating agents and the impact of converting to oncemonthly C.E.R.A. *Blood Purif* 2008;26(6):537-546.
302. Schellekens H. Assessing the bioequivalence of biosimilars The Retacrit case. *Drug Discov Today* 2009;14(9-10):495-499.
303. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1(6):457-462.
304. Schodel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(10): 641-659.

305. Seica A, Segall L, Verzan C, Văduva N, Madincea M, Rusoiu S, Cristea S, Stefan M, Serbănescu D, Morosanu P, Grăjdeanu L, Andronache R, Nechita M, Dragoș D, Dronca A, Gusbeth-Tatomir P, Mircescu G, Covic A. Factors affecting the quality of life of haemodialysis patients from Romania: a multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):626-629.
306. Semenza GL, Nejfelt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(13):5680-5684.
307. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992;12(12):5447-5454.
308. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012;148(3):399-408.
309. Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, Fink NE, Sadler JH, Parekh RS, Powe NR, Coresh J. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis* 2010;56(2):348-358.
310. Shahab MH, Khan SS. Erythropoietin administration for anemia due to chronic kidney disease - subcutaneous or intravenous, what do we know so far? *Cureus* 2020;12(9): e10358.
311. Shih HM, Wu CJ, Lin SL. Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. *J Formos Med Assoc* 2018;117(11):955-963.
312. Simmons RG, Anderson C, Kamstra L: Comparison of quality of life of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis, and after transplantation. *Am J Kidney Dis* 1984;4(3):253-255.
313. Singbartl G. Adverse events of erythropoietin in long-term and in acute/short-term treatment. *Clin Investig* 1994;72(6Suppl):36-43.
314. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, for the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355(20):2085-2098.
315. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994;23(2):229-236.
316. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, de Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, Parfrey P, Remuzzi G, Singh AK, Toto R, Huang F, Rossert J, McMurray JJV, Pfeffer MA; Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(12):1146-1155.
317. Soni RK, Weisbord SD, Unruh ML: Health-related quality of life outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19(2):153-159.
318. Spinowitz B, Pecoits-Filho R, Winkelmayr WC, Pergola PE, Rochette S, Thompson-Leduc P, Lefebvre P, Shafai G, Bozas A, Sanon M., Krasa HB. Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review. *J Med Econ* 2019;22(6) 593-604 .
319. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE* 2014;9(1):e84943.
320. Steffensen GK, Stergaard O. Administration of the same dose of epoetin-beta intravenously and subcutaneously to patients with renal anaemia. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45(6):461-469.
321. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 7):36-40.
322. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, McGlynn EA, Ware JE Jr. Functional status and well being of patients with chronic conditions: Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262(7):907-913.
323. Stojanovic M, Stefanovic V. Assessment of health-related quality of life in patients treated with hemodialysis in Serbia: influence of comorbidity, age, and income. *Artif Organs* 2007;31(1):53-60.
324. Storring PL, Tiplady RJ, Das REG, Stenning BE, Lamikanra A, Rafferty B, Lee J. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol* 1998;100(1):79-89.
325. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, Kopple JD, McAllister CJ, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52(4):727-736.
326. Strippoli GF, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease, a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12): 3154-3165.

327. Szabo E, Moody H, Hamilton T, Ang C, Kovithavongs C, Kjellstrand C. Choice of treatment improves quality of life: a study on patients undergoing dialysis. *Arch Intern Med* 1997;157(12):1352-1356.
328. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan FN, Sapp S, Califf RM. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74(6):791-798.
329. Tang M, Zhu C, Yan T, Zhou Y, Qin LV, Chuan J. Safe and effective treatment for anemic patients with chronic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis on Roxadustat. *Front Pharm* 2021;12:658079.
330. Thilly N, Boini S, Loos-Ayav C, Kessler M, Briancon S, Frimat L. Impact of predialysis therapeutic practices on patient outcomes during the first year of dialysis: The pharmacoepidemiologic AVENIR Study. *Med Care* 2012;50(1):35-42.
331. Toft G, Heide-Jørgensen U, van Haalen H, James G, Hedman K, Birn H, Christiansen CF, Thomsen RW. Anemia and clinical outcomes in patients with non-dialysis dependent or dialysis dependent severe chronic kidney disease, A Danish population-based study. *J Nephrol* 2020;33(1):147-156.
332. Tonelli M, Blake PG, Muirhead N. Predictors of erythropoietin responsiveness in chronic hemodialysis patients. *ASAIOJ* 2001;47(1):82-85.
333. Tonelli M, Klarenbach S, Wiebe N, Shrive F, Hemmelgarn B, Manns B. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia of chronic kidney disease: systematic review and economic evaluation [Technology report number 106]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008.
334. Trifirò G, Sultana J, Giorgianni F, Ingrasciotta Y, Buemi M, Muscianisi M, Tari DU, Perrotta M, Canale V, Arcoraci V, Santoro D. Chronic kidney disease requiring healthcare services: a new approach to evaluate epidemiology of renal disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:268362.
335. Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, Hirakata H, Iseki K, Kubota M, Kuriyama S, Komatsu Y, Suzuki M, Nakai S, Hattori M, Babazono T, Hiramatsu M, Yamamoto H, Bessho M, Akizawa T. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2010;14(3): 240-275.
336. Turk S, Guney I, Altintepe L, Altintepe L, Tonbul Z, Yildiz A, Yeksan M. Quality of life in male hemodialysis patients. Role of erectile dysfunction. *Nephron Clin Pract* 2004;96(1):21-27.
337. UK National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: managing anaemia. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8/chapter/1-Recommendations#managing-anaemia>.
338. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents: time for a reevaluation. *N Engl J Med* 2010;362(3):189-192.
339. United States Food and Drug Administration. Affymax and Takeda announce a nationwide voluntary recall of all lots of OMONTYS (peginesatide) injection. February 25, 2013. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm340893.htm>.
340. United States Food and Drug Administration. Erythropoiesis stimulating agents February 2007. U.S. Food & Drug Administration; 2007. Available at: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112170248>.
341. United States Renal Data System. 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2016. <https://www.usrds.org>
342. United States Renal Data System. Chapter 1: Incidence, prevalence, patient characteristics, and treatment modalities. Ann Arbor, MI: USRDS Coordinating Center; 2018. Available at: https://www.usrds.org/2018/view/v2_01.aspx.
343. United States Renal Data System. The 2011 USRDS Annual Data Report. Vol. 2, Atlas ESRD, Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Modalities-Incident counts and rates. Available at: http://www.usrds.org/2011/pdf/v2_ch01_11.pdf
344. Unruh M, Benz R, Greene T, Yan G, Beddhu S, DeVita M, Dwyer JT, Kimmel PL, Kusek JW, Martin A, Rehm-McGillcuddy J, Teehan BP, Meyer KB; HEMO Study Group: Effects of hemodialysis dose and membrane flux on health-related quality of life in the HEMO study. *Kidney Int* 2004;65(1):355-366.
345. Unruh M, Miskulin D, Yan G, Hays RD, Benz R, Kusek JW, Meyer KB; HEMO Study Group. Racial differences in health-related quality of life among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;65(4):1482-1491.
346. Unruh M, Weisbord SD, Kimmel PL. Health related quality of life in nephrology research and clinical practice. *Semin Dial* 2005; 18(2):82-90.

347. US Food and Drug Administration. Epogen/Procrit medication guide. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103234s5363s5366lbl.pdf#page%27.
348. US Renal Data System. USRDS 2004 Annual Data Report, Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2004.
349. Valderrabano F, Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. Pre-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(1):89-100.
350. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(3):443-464.
351. Van Haalen H, Jackson J, Spinowitz B, Milligan G, Moo R. Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data. *BMC Nephrology* 2020;21:88.
352. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, Gray SJ; European/Australian NESP 970200 Study Group. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(6):2167-2175.
353. Vasquez I, Valderrabano F, Jofre R, Fort J, López-Gómez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D; The Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group. Psychosocial factors and quality of life in young hemodialysis patients with low comorbidity. *J Nephrol* 2003;16(6):886-894.
354. Vercaigne LM, Collins DM, Penner SB. Conversion from subcutaneous to intravenous erythropoietin in a hemodialysis population. *J Clin Pharmacol* 2005; 45(8):895-900.
355. Verhelst D, Rossert J, Casadevall C, Kruger A, Eckardt K-U, Macdougall IC for the PRCA Study Group: Treatment of epoetin-induced pure red cell aplasia. *Lancet* 2004; 363(9423):1768-1771.
356. Vinhas J, Barreto C, Assuncao J, Parreira L, Vaz A. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk, a meta-analysis. *Nephron Clin Pract* 2012;121(3-4):95-101.
357. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(12):5510-5514.
358. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(9):4304-4308.
359. Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1995;270(3):1230-1237.
360. Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin P-Y, Wauters J-P. Quality of life on chronic dialysis: Comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1594-1599.
361. Watnick S, Kirwin P, Mahensmith R, Concato J. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(1):105-110.
362. Watowich SS. The erythropoietin receptor: molecular structure and hematopoietic signaling pathways. *J Investig Med* 2011;59(7):1067-1072.
363. Wazny LD, Raymond CB, Sood AR, Eng A, Verrelli M. Cost analysis of an intravenous to subcutaneous epoetin α conversion. *Am J Nephrol* 2013; 38(6):496-500.
364. Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, Rotondi AJ, Fine MJ, Levenson DJ, Switzer GE. Development of a symptom assessment instrument for chronic hemodialysis patients: The Dialysis Symptom Index. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(3):226-240.
365. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986;2(8517):1175-1178.
366. Wolcott DL, Marsh JT, La Rue A, Carr C, Nissenson AR. Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1989;14(6):478-485.
367. Wolcott DL, Nissenson AR. Quality of life in chronic dialysis patients: A critical comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1988;11(5):402-412.
368. World Health Organization, 2011. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Available at: <http://www.who.int/vmnis/>.
369. Wright DG, Wright EC, Narva AS, Noguchi CT, Eggers PW. Association of erythropoietin dose and route of administration with clinical outcomes for patients on hemodialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(10):1822-1830.

370. Wu AW, Fink NE, Marsh-Manzi JV, Meyer KB, Finkelstein FO, Chapman MM, Powe NR. Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: Generic and specific measures. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(3):743-753.
371. Xue C, Ye XD, Li W, Peng Q, Ding HY, Zhang YH, He DF, Bai X, Huang Y, Song YS, Pang L, Liao YH. Prevalence of chronic kidney disease in Jing adults in China: a village-based study. *Clin Nephrol* 2013;79(1):50-56.
372. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40(6):1153-1161.
373. Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, Masakane I, Saito K, Nangaku M, Hattori M, Suzuki T, Morita S, Ashida A, Ito Y, Kuragano T, Komatsu Y, Sakai K, Tsubakihara Y, Tsuruya K, Hayashi T, Hirakata H, Honda H. 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease. *Renal Replacement Therapy* 2017;3(36):1-46.
374. Yang F, Griva K, Lau T, Vathsala A, Lee E, Ng HJ, Mooppil N, Foo M, Newman SP, Chia KS, Luo N. Health-related quality of life of Asian patients with end-stage renal disease (ESRD) in Singapore. *Qual Life Res* 2015;24(9):2163-2171.
375. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(2):3164-3170.
376. Zhang L, Zhang P, Wang F, Zuo L, Zhou Y, Shi Y, Li G, Jiao SF, Liu ZJ, Liang WN, Wang HY. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(3):373-384.
377. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8(117):1-13.
378. Zheng Q, Yang H, Fu X, Huang Y, Wei R, Wang Y, Liu YN, Liu WJ. The efficacy and safety of roxadustat for anemia in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(9):1603-1615.
379. Zheng Q, Yang H, Sun L, We R, Fu X, Wang Y, Huang Y, Liu YN, Liu WJ. Efficacy and safety of HIF prolyl-hydroxylase inhibitor vs epoetin and darbepoetin for anemia in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: A network meta-analysis. *Pharmacol Res* 2020;159:105020.
380. Zhu H, Bunn HF. Oxygen sensing and signaling: impact on the regulation of physiologically important genes. *Respir Physiol* 1999;115(2):239-247.
381. Изисквания на НЗОК при провеждане на лечение на хронична бъбречна недостатъчност в преддиализния период в доболничната помощ. <https://www.nhif.bg>.
382. Киперова Б, Симеонов П, Стоянов Н, Делийска Б, Робева Р, Митков Б, Сапунджиев Х, Тодоров В, Игнатова К, Велкова М. Влияние на Епоетин алфа върху левокамерната функция на пациенти в преддиализен стадий на хронична бъбречна недостатъчност. *Нефрол Хемодиал Трансплант* 2003;9(2-3): 55-59.
383. Тодоров В, Ставрев П, Мартев П, Шиков П, Минчева А. Лечение на реналната анемия при хронична бъбречна недостатъчност: Има ли връзка между терапевтичния резултат и начина на аплициране на еритропоетина? *Мед преглед* 2004;XL(1):50-54.
384. Тодоров В, Янкова М, Борисов Б. Лечение на анемията в преддиализния стадий на хроничната бъбречна недостатъчност. *Нефрол Диал Трансплант* 2010;16(1):25-30.
385. Янкова М, Тодоров В, Досев Д. Анемия и диабетна нефропатия – актуални проблеми. *Нефрология* 2005, 21-27.