



Медицински университет -Варна

„Проф. Д-р Параскев Стоянов”

Факултет „ Медицина “

Катедра „ Втора катедра по вътрешни болести “

Учебен сектор по нефрология, хемодиализа и токсикология

**Д-р Снежана Атанасова Атанасова**

**Оценка и динамично проследяване на хиперфосфатемията –  
предиктор за костно- минерални нарушения при диализни  
пациенти**

**АВТОРЕФЕРАТ**

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

Научен ръководител:

Проф.д-р Светла Стайкова, д.м.н

Варна

2022 г.

Настоящият дисертационен труд е разработен в Катедрата по вътрешни болести, Учебен сектор по нефрология, хемодиализа и токсикология при Факултета по медицина на Медицински университет „Проф.д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Дисертационният труд съдържа 164 страници и е онагледен с 45 таблици и 29 фигури и едно приложение. Литературната справка включва 206 литературни източника, от които 8 на кирилица и 198 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на катедрен съвет на Втора катедра по вътрешни болести при Медицински университет” Проф. Д-р Параскев Стоянов” – Варна.

Външни членове:

- Проф.д-р Емил Паскалев, д.м.н.
- Доц. д-р Александър Осиченко, д.м.
- Доц. д-р Велислава Димитрова, д.м.

Резервен външен член:

- Проф. д-р Райна Робева, д.м.

Вътрешни членове:

- Проф. д-р Валентина Маджова, д.м.
- Проф. д-р Димитричка Близнакова, д.м.

Резервен вътрешен член:

- Доц. д-р Кирил Ненов, д.м.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на ..... г. от ..... часа във ..... – гр. Варна.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ - Варна и са публикувани на интернет страницата на Медицински университет - Варна.

Забележка: В автореферата номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

Използвани съкращения	4
I. Въведение	5
II. Цел и задачи	6
III. Материал и методи	7
IV. Резултати	10
V. Обсъждане	42
VI. Заключение	55
VII. Изводи	57
VIII. Основни приноси на дисертационния труд	57
IX. Списък с публикациите, свързани с дисертационния труд	58

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

25(OH)D	calcidiol/калцидиол
АФ	Алкална фосфатаза
ВхПТ	Вторичен хиперпаратиреозидизъм
ГФ	Гломерулна филтрация
ехоКГ	ехокардиография
КМН-ХБЗ	Костно-минерални нарушения при хронично бъбречно заболяване
КТ	Компютърна томография
М.С.	Медицински специалист
ПОЕ	седмици 20 – 27
СЗО	Световна здравна организация
СК	Съдова калцификация
СС	Сърдечно-съдов
ХБЗ	Хронично бъбречно заболяване
ХБН	Хронична бъбречна недостатъчност
ХД/HD	хемодиализа
ХДФ/ HDF	Хемодиафилтрацията
ANOVA	Analisis of variance
CaSR	Калций чувствителния рецептор
EDTA	Етилендиаминтетраоцетна киселина
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ESKD	краен стадий на бъбречно заболяване
FDA	Агенция за контрол на храните и лекарствата
FGF-23	фибробластния растежен фактор-23
HRQoL	Качеството на живот, свързано със здравето
JTT-751	железен цитрат
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDQoL-SF-36	Kidney Disease Quality of Life -Short Form-36
MBD	минерални и костни нарушения
PTH	паратиреоидния хормон
РА21	захароферен оксихидроксид
USRDS	Системата за бъбречни данни на Съединените щати

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Костните и минерални нарушения при хроничните бъбречни заболявания представляват особено тежки системни усложнения с нарастващо медико-социално значение в световен мащаб.

Фондацията KDIGO (KidneyDisease: Improving Global Outcomes) приема, че при хроничните бъбречни заболявания са налице системни нарушения на минералния и костен метаболизъм, а именно - на калций, фосфор, паратиреоиден хормон, витамин D, минерализацията, обема, линейния растеж или костната здравина, както и съдови или други мекотъканни калцификати. Те са свързани с риск от фрактури, сърдечно-съдови заболявания и смърт, поради което се препоръчва редовното им мониториране.

Синдромът КМН-ХБЗ включва нарушения в обмяната на калций, фосфатите, паратиреоидния хормон (PTH) и витамин D, които предизвикват патологични изменения в костната обмяна, съдови и мекотъканни калцификати.

Пациентите с ХБЗ на хемодиализно лечение имат риск от усложнения, като анемия, електролитни нарушения (напр. хиперкалиемия, хиперфосфатемия) и ХБЗ-КМН, включително вторичен хиперпаратиреоидизъм, промени в активирането на витамин D и бъбречна остео дистрофия.

С прогресията на ХБЗ и загубата на нефронна маса, настъпва абсолютен калцитриолов дефицит, фосфатна задръжка - хиперфосфатемия с хипокалциемия, което още повече засилва продукцията на PTH и води до развитие на вторичен хиперпаратиреоидизъм с хиперплазия на паращитовидните жлези и нарушения в костния обмен.

Вторичният хиперпаратиреоидизъм (ВхПТ) е усложнение на хронично бъбречно заболяване и бъбречно заболяване в краен стадий, което води до промяна в хомеостазата на калций (Ca) и фосфор (P). При ВхПТ излишните количества паратиреоиден хормон (PTH) се освобождават постоянно от хиперплазираните паращитовидни жлези, като по този начин повишават нивата на PTH в кръвта, а повишените концентрации на циркулиращия PTH се свързват с аномалии в серумния Ca, P и FGF-23 (J. Cunningham et al., 2011). Тези биохимични промени влошават прогресията на ВхПТ и корелират с аномална костна хистология, повишен риск от фрактури, калциране на съдови, меки тъкани и повишена смъртност (Joy et al., 2007). (98); (100);

Контролът на повишените серумни нива на фосфор, калций, възстановяването на нивата на витамин D и потискане на производството на PTH остават мишени за ефективно лечение на ХБЗ-КМН.

Разработени са множество класове лекарства, включително фосфатни свързващи вещества, аналози на витамин D и калцимитетици за пряко или косвено влияние върху маркерите на ХБЗ-КМН. По-специално, в рамките на класа калцимитетици – Cinacalcet (Sensipar, Amgen, Inc.) и етелкалцетид (Parsabiv, Amgen, Inc.) са две лекарства, налични в ЕС.

## **II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

Цел на настоящата дисертационна разработка е да се анализират диагностичните, клинични и терапевтични аспекти на нарушенията на костно-минералния метаболизъм при хроничните бъбречни заболявания в хода на консервативно и хемодиализно лечение. За изпълнение на тази цел ние си поставихме следните задачи:

- Да се изследва диагностичната и прогностична стойност на калций, фосфор и паратхормон за развитието и нарушението на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания в преддиализен стадий и на хемодиализно лечение.
- Да се проследи динамичното влияние на фосфор-свързващите медикаменти - севеламер хидрохлорид и калциев карбонат върху маркерите на костно-минералния метаболизъм при диализни пациенти.
- Да се потърси корелация между етелкалцетид и маркерите на костно-минералният метаболизъм при пациенти на хемодиализа и да се проследи ефективността и безопасността му за преодоляване на хиперфосфатемията.
- Да се сравнят стойностите на серумния склеростин при преддиализни пациенти и пациенти, провеждащи хемодиализно лечение и да се направи оценка на ефекта от лечение с етелкалцетид (Parsabiv) върху нивата на серумния склеростин при пациентите на хемодиализа.
- Да се анализира и сравни ефектът на конвекционалната хемодиализа и хемодиафилтрацията върху хиперфосфатемията при пациенти на диализа.
- Да се анализира преживяемостта и качеството на живот при пациенти на диализно лечение по отношение на биохимичните маркери на КМН-ХБЗ.

### **Хипотеза**

Разработената от нас констелация от диагностични и терапевтични методи допринася, както за изясняване на етиопатогенетични механизми на нарушенията на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно лечение, така и за повишаване на ефективността на индивидуализирания подход към тези болни.

### **III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

- **Материал:**

Проведено е комплексно диагностично - лечебно проучване през периода между 1.II.2019 г. и 31.I.2022 г. вкл.

Проучването се извърши с разрешение на КЕНИ при МУ-Варна с Протокол/Решение № 110/11.01.2022 г.

#### **Критерии за включване на лицата:**

- Лица над 18 г. възраст
- Лица, подписали информирано съгласие
- Лица с доказано ХБЗ в преддиализен и диализен стадий

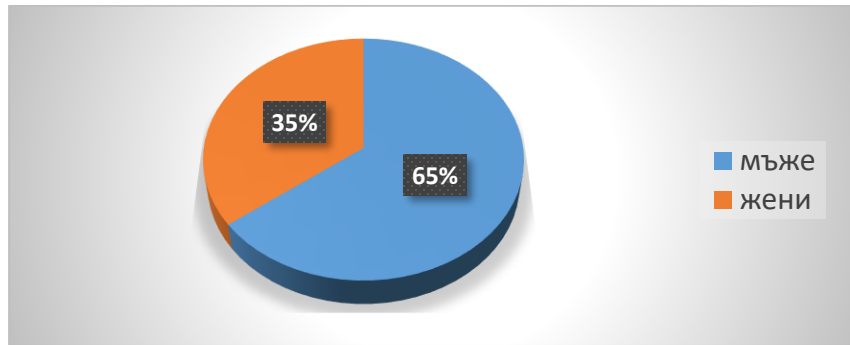
#### **Критерии за изключване на лицата:**

- Лица под 18 г. възраст
- Лица, които не са подписали информирано съгласие

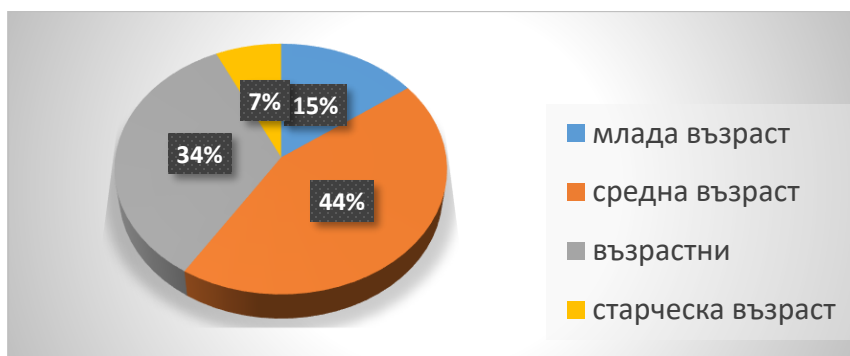
Обект на изследването са общо 116 болни - 75 мъже и 41 жени с ХБЗ - преддиализни (контролна група) и на хемодиализно лечение от Клиниката по Нефрология и диализа на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна, проследени клинично и изследвани по рутинните методи. Пациентите провеждащи диализно лечение са 86, а в преддиализен стадий - 30. В проучването са включени 75 (65 %) мъже и 41 (35 %) жени (фиг.1). Проучваните пациенти са на средна възраст  $63,55 \pm 9,69$  години, като статическото разпределение на възрастта е нормално (тест на Колмогоров-Смирнов,  $p > 0,1$ ).

Средна възраст при мъжете е  $53,75 \pm 10,50$  години, като статистическото разпределение на възрастта в групата на мъжете е нормално (тест на Колмогоров-Смирнов,  $p = 0,052$ ). Средна възраст при жените е  $49,25 \pm 10,45$  години, като статистическото разпределение на възрастта в групата на жените е нормално (тест на Колмогоров-Смирнов,  $p > 0,1$ ). Няма статистически значима разлика между възрастта при мъжете и тази при жените ( $p = 0,228$ ).

Според възрастовото разпределение по СЗО, в млада възраст (от 18 до 44 години) са 17 пациенти (15 %), в средна възраст (от 45 до 59 години) са 51 пациенти (44 %); възрастни (от 60 до 74 години) са 39 пациенти (34 %); в старческа възраст (от 75 до 89 години) 9 пациенти (7 %) (фиг.2).



Фиг.1 Разпределение по пол на изследваните групи пациенти



Фиг.2 Разпределение по възраст на изследваните групи пациенти според СЗО

## • Методи

### 1. Клинични изследвания:

Клиничните изследвания включват подробна анамнеза и обективен физикален статус на пациентите в клиниката.

### 2. Антропометрични методи:

Измерване на артериалното налягане при стандартни условия: артериалното кръвно налягане е измерено след период на покой, на нивото на мишницата, в седнало/легнало положение преди ХД процедура, по време и след диализа при пациентите провеждащи хемодиализа. При преддиализните болни, артериалното кръвно налягане е измерено след период на покой, на нивото на мишницата, в седнало положение. Средата на мишницата е на нивото на сърцето, гърбът е подпрян и краката са плътно на пода.

### 3. Лабораторни изследвания:

Изследвах ме следните лабораторни показатели:

- Паратиреоиден хормон (ПТХ)
- Калций
- Фосфор



- Алкална фосфатаза
- Витамин Д
- Склеростин

Серумните концентрации на калция са определяни количествено по автоматизирания фотометричен метод Арсеназо III.

Серумните концентрации на неорганичния фосфор са определяни количествено по автоматизирания метод с фосфомолибдат/UV, адаптирани на напълно автоматичен биохимичен анализатор ADVIA 1800, Siemens.

Серумните концентрации на модифицирания интактен паратиреоиден хормон са определяни количествено с двустъпалния автоматичен хемилуминесцентен имуен тест (CLIA), при използване на две поликлонални антитела като приложение на LIAISON/DIASORIN.

Серумните концентрации на костно-специфичната алкална фосфатаза са определяни количествено с теста DiaSorin LIAISON® BAP OSTASE®, адаптиран от CLSI EP17-A, съгласно технологията на хемилуминесцентния имуен тест (CLIA).

Серумните концентрации на 25-ОН-витамин D и някои други негови хидроксилирани метаболити са определяни количествено с теста LIAISON® 25 Vitamin D TOTAL съгласно технологията на хемилуминесцентния имуен тест (CLIA).

Аспираторът, използван за измерване на нивата на склеростин, е извършен по метод ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) на напълно автоматизираното оборудване и с помощта на протоколите на производителя (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co, Wien, Австрия).

#### 4. Статистически методи:

4.1) непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов за проверка типа на честотното разпределение;

4.2) непараметричен хи-квадрат тест ( $\chi^2$ ) - сравняващ различните категории на променливите;

4.3) параметричен метод – Independent t-test - определя дали има статистически значима разлика между две не зависими групи;

4.4) параметричен метод - Paired Samples t-test, сравняващ средните стойности от измерванията преди и след лечение;

4.5) Дисперсионен анализ - тест ANOVA - при повтарящи се измервания. Теста сравнява средните стойности между показателите при мъже и жени, но отчита и повторните измервания на всеки 3 месеца;

4.6) непараметричен метод – Fieldman test - теста сравнява средните стойности между показателите при мъже и жени, но отчита и повторните измервания на всеки 3 месеца;

4.7) непараметричен метод – Wilcoxon test сравняващ средните стойности от измерванията преди и след лечение;

4.8) графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

Статистическата обработка на получените данни е осъществена чрез VM SPSS v.25, и Jamovi v.2.1.1., като са използвани описателни показатели за количествени и качествени променливи и са представени в табличен и графичен вид. За статистически достоверни се приемат стойностите на конкретните величини при  $p \leq 0,05$ .

Индивидуалното качество на живот на 86 болни на хемодиализа е изследвано със специализирания въпросник за качеството на живот при болните с бъбречни заболявания с 36 въпроса (Kidney Disease Quality of Life - Short Form-36, KDQOL-36) след модификация на С.Стайкова (2018) с цел адаптирането му към условията в нашата страна. Приложеният метод за оценка на качеството на живот включва преки анкети.

#### IV. РЕЗУЛТАТИ

**Задача 1. Да се изследва диагностичната и прогностична стойност на калций, фосфор и паратхормон за развитието и нарушението на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания в преддиализен стадий и на хемодиализно лечение.**

Изследвани са 86 болни на ХД лечение от клиниката по нефрология и диализа, от които 56 мъже на средна възраст 52.13 (стандартно отклонение  $+10.2$ ) и 30 жени на средна възраст 50.10 (стандартно отклонение 11.1). Провеждат диализно лечение 3 пъти седмично по 4 часа, с продължителност на диализното лечение до 5-7 години.

Изследвана е контролна група пациенти с ХБЗ в преддиализен стадий 30 – 19 мъже, средна възраст 52.10 (стандартно отклонение 11.12) и 11 жени средна възраст 65.5 (стандартно отклонение 13.53).

На таблица 1.1. е направена описателна статистика на биохимичните показатели основана на средни аритметични и честотен анализ при преддиализните пациенти.

Таблица 1.1. описателна характеристика на биохимичните показатели при преддиализни пациенти

	брой	Min стойност	Max стойност	Средно аритметично	Стандартно отклонение
калций	30	2.05	2.40	2.2380	0.09423
фосфор	30	1.40	2.30	1.9633	0.21891
паратхормон	30	150.00	780.00	385.6667	203.02341

Направен е сравнителен анализ по пол при преддиализната група пациенти относно стойностите на калций, фосфор и паратхормон. Наблюдаваните разлики в процентното разпределение не е полово свързан и не се установи статистическа значима разлика между мъже и жени в преддиализен стадий (табл. 1.2.; 1.3.; 1.4.).

Таблица 1.2. сравнителен анализ на стойностите на калций (Ca) по пол при преддиализни болни

		Ca			
		< 2.2 mlmol/l	2,2 - 2,5 mlmol/l	общо	
<b><math>\chi^2=0.889</math>, <math>p=0.346</math></b>					
пол	мъже	брой	7	12	19
		%	36.8%	63.2%	100.0%
	жени	брой	6	5	11
		%	54.5%	45.5%	100.0%
общо		брой	13	17	30
		%	43.3%	56.7%	100.0%

Таблица 1.3. сравнителен анализ на стойностите на фосфор (P) по пол при преддиализни болни

		P			
		0,8 - 1,6 mlmol/l	Над 1,6 mlmol/l	общо	
<b><math>\chi^2=3.701</math>, <math>p=0.054</math></b>					
пол	мъже	брой	0	19	19
		%	0.0%	100.0%	100.0%
	жени	брой	2	9	11
		%	18.2%	81.8%	100.0%
общо		брой	2	28	30
		%	6.7%	93.3%	100.0%

Таблица 1.4. сравнителен анализ на стойностите на паратхормон (PTH) по пол при преддиализни болни

			PTH			общо
			150 - 300 pg/ml	300 - 600 pg/ml	над 600 pg/ml	
<b><math>\chi^2=3.589</math>, <math>p=0.166</math></b>						
пол	мъже	брой	7	8	4	19
		%	36.8%	42.1%	21.1%	100.0%
	жени	брой	8	2	1	11
		%	72.7%	18.2%	9.1%	100.0%
общо		брой	15	10	5	30
		%	50.0%	33.3%	16.7%	100.0%

На таблица 1.5.; 1.6. и 1.7. е демонстриран сравнителният анализ на стойностите на калций, фосфор и паратхормон по отношение на половата характеристика при групата пациенти провеждащи диализно лечение.

Таблица 1.5. сравнителен анализ на стойностите на калций (Ca) по пол при диализни болни

			Ca			общо
			< 2.2 mlmol/l	2,2-2,5mlmol/l	>2,5 mlmol/l	
<b><math>\chi^2=0.943</math>, <math>p=0.624</math></b>						
пол	мъже	брой	7	20	29	56
		%	12.5%	35.7%	51.8%	100.0%
	жени	брой	2	13	15	30
		%	6.7%	43.3%	50.0%	100.0%
общо		брой	9	33	44	86
		%	10.5%	38.4%	51.2%	100.0%

Таблица 1.6. сравнителен анализ на стойностите на фосфор (P) по пол при диализни болни

$\chi^2=1.662, p=0.197$			P		общо
			0,8 - 1,6 mlmol/l	Над 1,6 mlmol/l	
пол	мъже	брой	3	53	56
		%	5.4%	94.6%	100.0%
	жени	брой	4	26	30
		%	13.3%	86.7%	100.0%
общо		брой	7	79	86
		%	8.1%	91.9%	100.0%

Таблица 1.7. сравнителен анализ на стойностите на паратхормон (PTH) по пол при диализни болни

$\chi^2=1.098, p=0.577$			PTH			общо
			150 - 300 pg/ml	300 - 600 pg/ml	над 600 pg/ml	
пол	мъже	брой	16	2	38	56
		%	28.6%	3.6%	67.9%	100.0%
	жени	брой	9	0	21	30
		%	30.0%	0.0%	70.0%	100.0%
общо		брой	25	2	59	86
		%	29.1%	2.3%	68.6%	100.0%

Резултатите от анализа отново не показват статистическа значима разлика между мъже и жени в групата пациенти провеждащи диализа.

Направена е корелация между двете групи – преддиализни и диализно болни по отношение на стойностите на калций, фосфор и паратхормон (табл1.8.).

Таблица 1.8. сравнителен анализ на стойностите на калций, фосфор и паратхормон между двете групи

	група	брой	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
калций	Диализна група	86	2.2588	0.20038	0.02161
	Преддиализна група	30	2.4380	0.09423	0.01720
фосфор	Диализна група	86	2.2007	0.24444	0.02636
	Преддиализна група	30	1.9633	0.21891	0.03997
паратхормон	Диализна група	86	893.2558	576.73409	62.19084
	Преддиализна група	30	385.6667	203.02341	37.06683

Групата пациенти на ХД са с по-високи стойности на фосфор и паратхормон, и по-ниски стойности на калций в сравнение с контролната група – преддиализни болни (табл.1.9.).

Таблица 1.9. сравняване на биохимичните показатели между двете групи

Independent Samples Test									
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	p	t	df	p	Разлика в средните стойности	Стнд.грешка	95% интервал на доверие	
								долен	горен
калций	22.777	0.000	5.804	114	0.001	0.22084	0.03805	0.14546	0.29621
			7.996	104.199	0.001	0.22084	0.02762	0.16607	0.27561
фосфор	0.110	0.074	0.074	114	0.046	0.03736	0.05051	-0.06269	0.13742
			0.078	56.093	0.438	0.003736	0.04788	-0.05854	0.13327
паратхормон	10.553	0.002	4.708	114	0.000	507.58915	107.80619	294.02591	721.15238
			7.011	113.964	0.000	507.58915	72.39924	364.16632	651.01198

От анализа на резултатите се установи статистическа значимост и в трите биохимични показателя (калций  $p=0.001$ ; фосфор  $p=0.046$ ; паратхормон  $p=0.001$ ).

На таблица 1.10. е представена описателна характеристика на биохимичните показатели по пол в двете групи.

Таблица 1.10. описателна характеристика на биохимичните показатели по пол в двете групи

	пол	N	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
калций	мъже	75	2.4023	0.20117	0.02323
	жени	41	2.4007	0.20979	0.03276
фосфор	мъже	75	2.0235	0.21833	0.02521
	жени	41	1.9317	0.26214	0.04094
паратхормон	мъже	75	770.1333	554.80090	64.06289
	жени	41	747.0732	556.93466	86.97858

На таблица 1.11. се демонстрират и сравняват биохимичните показатели чрез Independent t-test.

Таблица 1.11. сравнение на биохимичните показатели по пол в двете групи

Independent Samples Test									
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	p	t	df	p	Mean Difference	Std. Error Difference	95% интервал на доверие	
								долен	горен
калций	0.268	0.606	0.039	114	0.969	0.00153	0.03967	-0.07705	0.08012
			0.038	79.466	0.970	0.00153	0.04016	-0.07840	0.08147
фосфор	3.963	0.049	2.013	114	0.056	0.09176	0.04557	0.00148	0.18204
			1.908	70.601	0.060	0.09176	0.04808	-0.00412	0.18764
паратхормон	0.059	0.809	0.214	114	0.831	23.06016	107.90212	-190.69311	236.81344
			0.213	82.109	0.831	23.06016	108.02466	-191.83103	237.95136

Резултатите от анализа не показват статистическа значимост в нито един от биохимичните показатели ( Ca:  $p=0.969$ ; P:  $p=0.060$ ; PTH:  $p=0.831$ ), относно половата характеристика между болните от двете групи (табл. 1.11.)

**Задача 2.** Да се анализира динамичното влияние на фосфор-свързващите медикаменти - севеламер хидрохлорид (Renagel) и калциев карбонат върху маркерите на костно-минералния метаболизъм при диализни пациенти.

В клиника по нефрология и диализа към УМБАЛ „ Св.Марина“-Варна за период от 2 години се проследи терапевтичното влияние на фосфор-свързващите медикаменти - севеламер хидрохлорид и калциев карбонат върху маркерите на костно-минералния метаболизъм при диализни пациенти. За целта се включват 43 болни на хемодиализа - 18 от тях на лечение с калциев карбонат и 25 на лечение със севеламер хидрохлорид (Renagel). При пациентите на лечение със севеламер хидрохлорид се добави и лечение с калцимитетик (Cinacalcet), за да се съпостави ефекта върху върху стойностите на паратиреоидния хормон при болните на хемодиализно лечение.

*Таблица 2.1. Описателна характеристика на биохимичните показатели преди и след лечение с калциев карбонат*

<b>Описателна статистика</b>						
	Брой пациенти	ранг	Мин. стойност	Макс. стойност	Средно аритметично	Стндартно отклонение
калций преди лечение	18	0.20	2.10	2.30	2.2161	0.06118
фосфор преди лечение	18	0.65	1.65	2.30	1.9722	0.17923
паратхомона преди лечение	18	1900.00	890.00	2500.00	1343.8889	674.79094
калций след лечение	18	0.40	2.20	2.60	2.4367	0.09530
фосфор след лечение	18	0.65	1.35	2.00	1.7333	0.20123
паратхормон след лечение	18	1960.00	890.00	2500.00	1252.7778	574.98650
Valid N (listwise)	18					



Таблица 2.2. Сравняване стойностите на биохимичните показатели преди и след лечение с калциев карбонат

<b>Сравнение на средните стойности</b>				
	Средно аритметично	Брой	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
калций преди лечение	2.2161	18	0.06118	0.01442
калций след лечение	2.4367	18	0.09530	0.02246
фосфор преди лечение	1.9722	18	0.17923	0.04225
фосфор след лечение	1.7333	18	0.20123	0.04743
паратхомона преди лечение	1343.8889	18	674.79094	159.04975
паратхормон след лечение	1252.7778	18	574.98650	135.52562

Таблица 2.3. Резултати от сравняването на биохимичните показатели преди и след лечение с калциев карбонат

<b>Paired Samples Test</b>								
	Paired Differences					t	df	p
	Средна разлика	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% Интервал на доверие				
				Долен интервал	Горен интервал			
калций преди- след лечение	-0.22056	0.09052	0.02134	-0.26557	-0.17554	-10.337	17	0.001
фосфор преди-след лечение	0.23889	0.12107	0.02854	0.17868	0.29909	8.371	17	0.001
паратхормон преди-след лечение	91.1111	171.76667	37.62624	106.23590	475.98633	0.622	17	0.09

Резултатите от сравнението на стойностите на калций преди и след проведеното лечение с калциев карбонат, показват статистическа значима разлика в двата периода на измерване ( $t = -10.337$ ,  $p = 0.001$ ). Средните стойности на калция преди лечението са по-ниски ( $2.21 \pm 0.61$ ), спрямо стойностите след лечението ( $2.43 \pm 0.95$ ).

От получените резултати при сравнение на стойности на серумния фосфор, преди и след лечение с калциев карбонат, се установи статистическа значима разлика в двата периода ( $t = 8.371$ ,  $p = 0.001$ ). Средните стойности на фосфора преди лечението са по-високи ( $1.97 \pm 0.18$ ), спрямо стойностите след лечение с калциев карбонат – ( $1.73 \pm 0.2$ ).

Лечението с калциев карбонат не показва статистическа значимост в двата периода: преди лечението ( $1343.89 \pm 674.79$ ) и след лечението ( $1252.78 \pm 574.99$ ) върху стойности на паратхормон ( $t = 0.622$ ,  $p = 0.09$ ).

*Таблица 2.4. Описателна характеристика на биохимичните показатели преди и след лечение със севеламер хидрохлорид и cinacalcet*

Описателна статистика						
	Брой пациенти	ранг	Мин.стойност	Макс.стойност	Средно аритметично	Стндартно отклонение
калций преди лечение	25	0.40	2.30	2.70	2.5076	0.10698
фосфор преди лечение	25	0.80	1.65	2.45	2.0720	0.20486
паратхомона преди лечение	25	1850.00	650.00	2500.00	1353.6000	607.08237
калций след лечение	25	0.30	2.20	2.50	2.3148	0.09862
фосфор след лечение	25	0.80	1.30	2.10	1.7504	0.21603
паратхормон след лечение	25	1670.00	530.00	2200.00	964.4000	468.96233

Таблица 2.5. Сравняване на стойности на биохимичните показатели преди и след лечение със севеламер хидрохлорид и sipascalset

Сравнение на средните стойности				
	Средно аритметично	Брой	Стндандартно отклонение	Стндартна грешка
калций преди лечение	2.5076	25	0.10698	0.02140
калций след лечение	2.3148	25	0.09862	0.01972
фосфор преди лечение	2.0720	25	0.20486	0.04097
фосфор след лечение	1.7504	25	0.21603	0.04321
паратхомона преди лечение	1353.6000	25	607.08237	121.41647
паратхормон след лечение	964.4000	25	468.96233	93.79247

Таблица 2.6. Резултати от сравняването на биохимичните показатели преди и след лечение със севеламер хидрохлорид и sipascalset

Paired Samples Test								
	Paired Differences					t	df	p
	Средна разлика	Стндартно отклонение	Стндартна грешка	95% Интервал на доверие				
				Долен интервал	Горен интервал			
калций преди- след лечение	0.19280	0.10872	0.02174	0.14792	0.23768	8.866	24	0.001
фосфор преди-след лечение	0.32160	0.10302	0.02060	0.27907	0.36413	15.608	24	0.001
паратхормон преди-след лечение	389.20000	271.12297	54.22459	277.28594	501.11406	7.178	24	0.001

Лечението със севеламер хидрохлорид и синакалцет показва статистическа значимост в двата периода при стойностите на калций, фосфор и паратхормон.

От получените резултати при сравнение на стойности на серумния калций, преди и след лечение със севеламер хидрохлорид и синакалцет, се установи статистическа значима разлика в двата периода на измерване ( $t = 8.866$ ,  $p=0.001$ ). Стойности на калция преди лечението са по-ниски ( $2.51 \pm 0.11$ ), спрямо стойностите след лечение със севеламер хидрохлорид – ( $2.31 \pm 0.01$ ).

При сравнение на стойности на серумния фосфор, , преди и след лечение със севеламер хидрохлорид и синакалцет, се установи статистическа значимост в двата периода ( $t = 15.608$ ,  $p=0.001$ ). Стойности на фосфор преди лечението са по-високи ( $2.07 \pm 0.2$ ), спрямо стойностите след лечението ( $1.75 \pm 0.22$ ).

Резултатите от сравнението на стойностите на РТН, преди и след проведеното лечение със севеламер хидрохлорид и синакалцет, показват статистическа значима разлика в двата периода на измерване ( $t = 7.178$ ,  $p=0.001$ ). Средните стойности на РТН преди лечението са по-високи ( $1353.6 \pm 607.08$ ), спрямо стойностите след лечението ( $964.4 \pm 468.96$ ).

От проведеното изследване, се доказва, че лечението, както с калциев карбонат, така и комбинация от севеламер и cinacalcet показват статистическа значимост по отношение на серумния калций и фосфор при пациентите на диализа, стойности преди лечение са близки със стойностите след лечението и с двата медикамента. Стойностите на паратхормона остават без съществена промяна при лечение с калциев карбонат, и са значително по-ниски след комбинираното лечение със севеламер хидрохлорид и калцимитетик (cinacalcet).

**Задача 3. Да се потърси корелация между етелкалцетид и маркерите на костно-минералният метаболизъм при пациенти на хемодиализа и да се проследи ефективността и безопасността му за преодоляване на хиперфосфатемията.**

В клиника по нефрология и диализа към УМБАЛ „Св.Марина“ - Варна за период от 12 месеца се проследяват 27 болни (12 жени и 15 мъже) на хемодиализа на лечение с етелкалцитид (Parsabiv i.v.)

Пациентите провеждат хемодиализа 3 пъти седмично по 4 часа - бикарбонатна диализна процедура. Изследваните пациенти са с високи изходни стойности на Ca, P и РТН преди започването на лечението им. Приложението на Parsabiv е в доза 12.5 mg/седмично, като се прилага интравенозно в края на всеки диализен сеанс.

Настоящият анализ на получените резултати се основава на сравняване на стойностите на Ca, P и iPTH на всеки 3 месеца за период от 12 месеца при лечението с Parsabiv.

*Сравняване стойностите на серумния калций :*

Резултатите от анализа, показват статистически значими разлики, както при сравняване стойностите на калций за изследвания период (табл. 3.1.), така и при сравняване по пол.

*Таблица 3.1. сравняване стойностите на серумния калций при лечение с Parsabiv i.v.*

<b>Comparison (F=7.14, p&lt;0.014)</b>							
<b>RM Factor 1</b>	<b>RM Factor 1</b>	<b>Mean Difference</b>	<b>SE</b>	<b>df</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	
Калций, преди лечение	- калций 3м след лечение	0.40492	0.0220	25.0	18.3981	<0.001	
	- калций 6м след лечение	0.23300	0.0239	25.0	9.7419	<0.001	
	- калций 9м след лечение	0.38092	0.0227	25.0	16.7644	<0.001	
	- калций 12м след лечение	0.37967	0.0156	25.0	24.2888	<0.001	
калций 3м след лечение	- калций 6м след лечение	-0.17192	0.0228	25.0	-7.5289	<0.001	
	- калций 9м след лечение	-0.02400	0.0210	25.0	-1.1424	0.783	
	- калций 12м след лечение	-0.02525	0.0193	25.0	-1.3074	0.689	
калций 6м след лечение	- калций 9м след лечение	0.14792	0.0216	25.0	6.8394	<0.001	
	- калций 12м след лечение	0.14667	0.0215	25.0	6.8088	<0.001	
калций 9м след лечение	- калций 12м след лечение	-0.00125	0.0157	25.0	-0.0795	1.000	

От получените резултати се установи, статистическа значимост, както при мъжете, така и при жените след трети месец от лечението с Parsabiv 12.5mg i.v./седмично (p<0.001). Серумните концентрации на калция се понижават при 62% от болните, след което се включва и лечение с калциев карбонат 600mg 2x600 mg/дневно с корекция в диализния

разтвор от A11 – 1,25 Ca<sup>2+</sup> на A13.0 - 1,50 Ca<sup>2+</sup> два пъти седмично и A13.1 – 1.75 Ca<sup>2+</sup> веднъж седмично. Ефектът от корекцията и комбинативното лечение се отчете още след 6-ти месец и серумния калций достигна референтни стойности.

*Сравняване стойностите на серумния фосфор :*

На третия месец от лечението с Parsabiv i.v. не се установи статистическа значимост, както при жените (p=0.568) така и при мъжете (p=0.092) относно стойностите на серумния фосфор. На 3-ти месец се започна и лечение с Sevelamer 800mg 3x1tb/дневно p.os., като след шести месец при 80% от пациентите са достигнати нормални стойности на серумният фосфор. Резултатите от анализа показаха статистически значими разлики след 6-ти,9-ти и 12-ти месец от лечението (p<0.001); (табл. 3.2.).

*Таблица 3.2. сравняване стойностите на серумния фосфор при лечение с Parsabiv i.v.*

Comparison (F=6.29, p<0.001)		Mean Difference	SE	df	t	p
RM Factor 1	RM Factor 1					
фосфор преди лечение	- фосфор 3м след лечение	0.105	0.0212	25.0	4.956	1.000
	- фосфор 6м след лечение	0.411	0.0290	25.0	14.196	<0.001
	- фосфор 9м след лечение	0.809	0.0481	25.0	16.808	<0.001
	- фосфор 12м след лечение	0.637	0.2980	25.0	2.139	0.0235
Фосфор 3м след лечение	- Фосфор 6м след лечение	0.307	0.0176	25.0	17.408	<0.001
	- Фосфор 9м след лечение	0.704	0.0446	25.0	15.788	<0.001
	- Фосфор 12м след лечение	0.533	0.3019	25.0	1.764	0.415
фосфор 6м след лечение	- фосфор 9м след лечение	0.397	0.0369	25.0	10.764	<0.001
	- фосфор 12м след лечение	0.226	0.3071	25.0	0.736	0.946

Comparison (F=6.29, p<0.001)						
RM Factor 1	RM Factor 1	Mean Difference	SE	df	t	p
фосфор 9м след лечение	- фосфор 12м след лечение	-0.171	0.3040	25.0	-0.563	0.979

При сравнителния анализ на стойностите на серумния фосфор по отношение на половата характеристика при групата на пациентите на лечение Parsabiv 12.5mg i.v/седмично не се доказва статистически значима разлика ( $p<0.396$ ) между мъжете и жените.

*Сравняване стойностите на iPTH :*

При сравняване на стойностите на PTH резултатите от анализа, показват статистически значими разлики  $p<0.001$  (Таблица 3.3.), а по отношение на половата характеристика не се установи статистическа значимост  $p=0.354$ .

*Таблица 3.3. сравняване стойностите на PTH при лечение с Parsabiv i.v.*

Comparison (F=87.22, p=0.001)						
RM Factor 1	RM Factor 1	Mean Difference	SE	df	t	p
PTH лечение	- PTH 3м след лечение	295.5	50.1	25.0	5.89	<0.001
	- PTH 6м след лечение	547.3	80.3	25.0	6.82	<0.001
	- PTH 9м след лечение	845.1	85.9	25.0	9.83	<0.001
	- PTH 12м след лечение	937.1	94.7	25.0	9.89	<0.001
PTH 3м след лечение	- PTH 6м след лечение	251.8	39.6	25.0	6.36	<0.001
	- PTH 9м след лечение	549.6	49.4	25.0	11.13	<0.001
	- PTH 12м след лечение	641.6	58.7	25.0	10.92	<0.001
PTH 6м след лечение	- PTH 9м след лечение	297.8	22.0	25.0	13.52	<0.001

Comparison (F=87.22, p=0.001)						
RM Factor 1	RM Factor 1	Mean Difference	SE	df	t	p
	- PTH 12м след лечение	389.8	30.6	25.0	12.73	<0.001
PTH 9м след лечение	- PTH 12м след лечение	92.0	16.1	25.0	5.72	<0.001

От получените резултати се установи, че повече от 50% от пациентите на етелкалцетид (Parsabiv) достигат повече от 30% понижение на PTH още в първото тримесичие от лечението, а след 12 месеца - 70% от пациентите постигат 60% понижение на PTH.

**Задача 4.** Да се сравнят стойностите на серумния склеростин при преддиализни пациенти и пациенти, провеждащи хемодиализно лечение и да се направи оценка на ефекта от лечение с етелкалцетид (Parsabiv) върху нивата на серумния склеростин при пациентите на хемодиализа.

В клиника по нефрология и диализа на УМБАЛ „Св. Марина“ Варна се направи сравнителен анализ на стойностите на серумен склеростин при преддиализно болни (контролна група) и пациенти, провеждащи диализно лечение. Изследвани са общо 89 болни – 59 на ХД и 30 – контролна група.

Анализира се и ролята на етелкалцетид (Parsabiv) върху серумната концентрация на склеростин при диализните пациенти, като се разделят в две групи – 27 болни на ХД и на лечение с Parsabiv и 32 – на ХД без лечение с Parsabiv.

На таблица 4.1. е представена описателна характеристика на стойностите на склеростин при изследваните групи.



Таблица 4.1. описателна статистика на серумен склеростин при контролна група и група на ХД лечение

		бр	Средно аритметично	медиана	Стандартно отклонение	Стнд. грешка
стойност на Склеростин рmol/l	ХД	59	207	201	52.9	6.89
	Контрола	30	61.5	63.5	17.5	3.20

При сравняване на стойностите на склеростин при контролната група и групата на ХД лечение се откри статистическа значима разлика ( $p < 0.001$ ) (табл.4.2.).

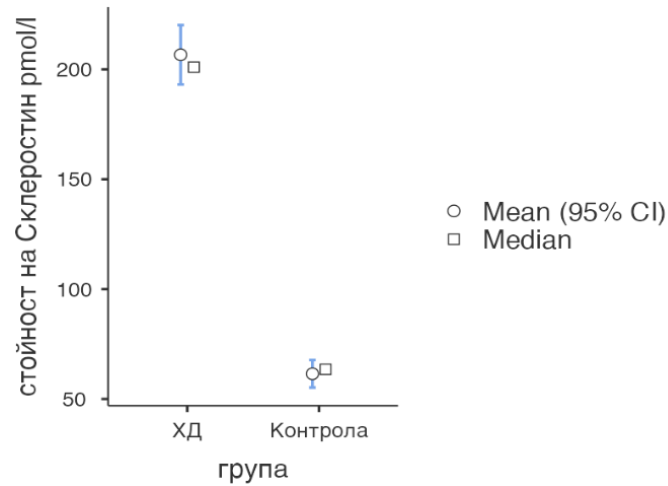
Таблица 4.2. сравняване стойностите на серумния склеростин при контролна група и група на ХД лечение

Independent Samples T-Test

		Statistic	df	p	Mean difference	SE difference	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
стойност на Склеростин рmol/l	Student's t	14.6 <sup>a</sup>	87.0	< 0.001	145	9.95	125	165

<sup>a</sup> Levene's test is significant ( $p < 0.05$ ), suggesting a violation of the assumption of equal variances

От получените резултати се установи, че пациентите, провеждащи екстракорпорално лечение са с до 3 пъти по-високи стойности на серумен склеростин, в сравнение с контролната група – преддиализни пациенти (фиг.4.3.)



Фиг. 4.3. сравняване стойностите на серумния склеростин при контролна група и група на ХД лечение

На таблица 4.4. се демонстрира описателна характеристика на стойностите на склеростин по пол при изследваните групи.

Таблица 4.4. описателна статистика на серумен склеростин по пол при контролна група и група на ХД

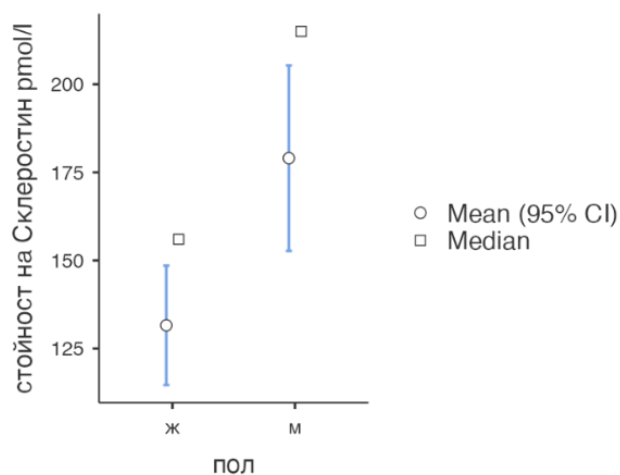
		бр	Средно аритметично	медиана	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
стойност на Склеростин pmol/l	ж	40	132	156	54.7	8.65
	м	49	179	215	94.0	13.4

От сравнителният анализ на стойностите на серумния склеростин по пол се установи статистическа значимост ( $p < 0.001$ ) (табл. 4.5.)

Таблица 4.5. сравняване стойностите на серумния склеростин по пол

		Statistic	p	Mean difference	SE difference	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
стойност на Склеростин рmol/l	Mann-Whitney U	594	0.001	-56.0	-82.0	-30	

От анализа на резултатите се установи, че по отношение на половата характеристика мъжете са с по-високи стойности на серумен склеростин от жените. (фиг.4.6.)



Фиг. 4.6. сравняване стойностите на серумния склеростин по пол

Направи се оценка на ефекта от лечение с етелкалцетид (Parsabiv) върху нивата на серумния склеростин при пациентите на хемодиализа.

На таблица 4.7. се представя описателна характеристика на стойностите на склеростин при пациенти на хемодиализа с и без лечение с Parsabiv

Таблица 4.7. описателна статистика на серумен склеростин при пациенти с и без лечение с Parsabiv

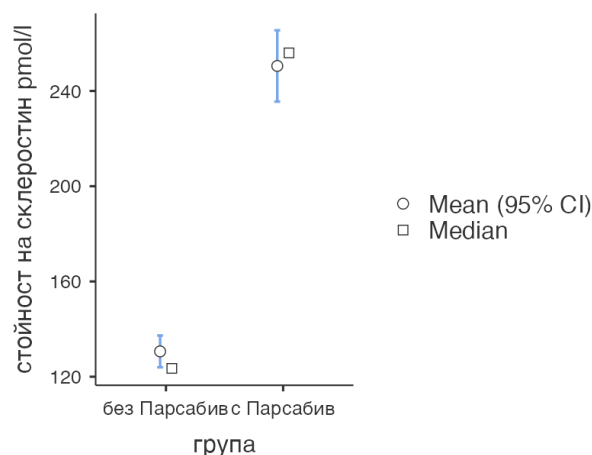
		бр	Средно аритметично	медиана	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
стойност на склеростин рmol/l	ХД без лечение с Парсабив	32	131	124	19.3	3.41
	ХД с лечение с Парсабив	27	251	256	39.7	7.64

От сравнителният анализ отново се установи статистическа значима разлика ( $p < 0.001$ ) (табл.4.8.) (фиг.4.9.)

Таблица 4.8. сравняване стойностите на серумния склеростин при ХД пациенти на лечение с Parsabiv и ХД пациенти без лечение с Parsabiv

		Statistic	df	p	Mean difference	SE difference	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
стойност на склеростин рmol/l	Student's t	-15.1 <sup>a</sup>	57.0	<0.001	-120	7.93	-136	-104

<sup>a</sup> Levene's test is significant ( $p < .05$ ), suggesting a violation of the assumption of equal variances



Фиг.4.9. сравняване стойностите на серумния склеростин при ХД пациенти на лечение с Parsabiv и ХД пациенти без лечение с Parsabiv

От резултатите се установява, че етелкалцетид (Parsabiv) контролира вторичния хиперпаратиреоидизъм и повишава нивата на склеростин при пациенти на хемодиализа. (фиг.4.9.)

**Задача 5. Да се анализира и сравни ефектът на конвекционалната хемодиализа и хемодиафилтрацията върху хиперфосфатемията при пациенти на диализа.**

Изследвани са 14 болни (7 провеждащи ХД и 7 – ХДФ) за период от 6 месеца в клиника по нефрология и диализа към УМБАЛ „Св.Марина“ - Варна, използвайки се полисулфонен капиляр филтър (1.6м<sup>2</sup>, 40микром влакно вътрешен диаметър и 200 микром дебелина на стената за ХД и ХДФ. Времето за лечение при всичките процедури бе 4 часа, скорост на притока на кръв 300ml/min. Диализните разтвори и УФ са еднакви при ХД и ХДФ. Стойностите на Ca, P бяха изследвани на 1-ви, 3-ти и 6-ти месец, стойностите на iPTH на 6-ти месец.

Направи се описателна статистика със стойности на серумния калций в групата на ХД пациенти (табл.5.1.) и пациенти на ХДФ ( табл.5.2.)

Таблица 5.1. описателна характеристика на стойностите на серумния калций при пациенти на ХД

	N	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Min	Max	ранкове
калций_1м	7	2.5143	0.14920	2.25	2.70	2.57
калций_3м	7	2.4500	0.08660	2.30	2.50	1.71
калций_6м	7	2.4429	0.07868	2.30	2.50	1.71

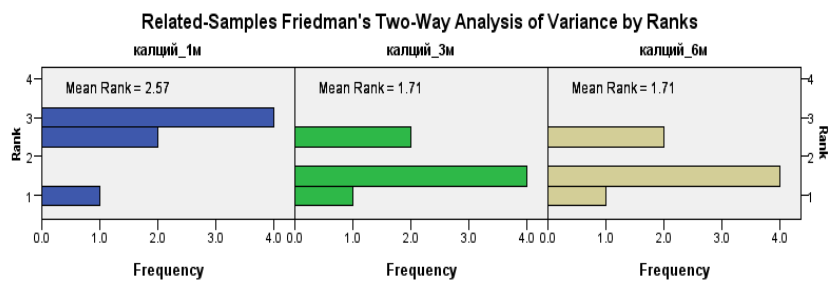
Интерпретират се ранковете от непараметричния тест, който показва, че те са еднакви на 3-ти и на 6-ти месец. Теста е статистически незначим, т.е. не се откриват разлики между периодите и измерванията ( $X^2=4.571$ ,  $p=0.102$ ).

Таблица 5.2. описателна характеристика на стойностите на серумния калций при пациенти на ХДФ

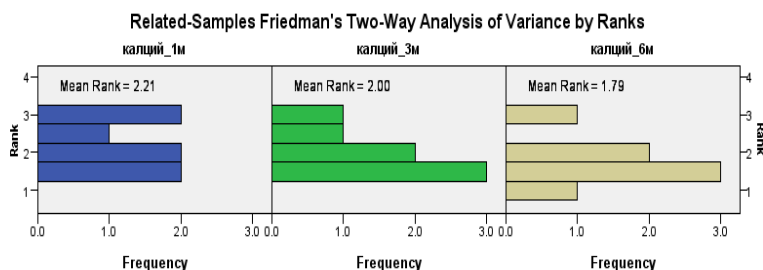
	N	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Min	Max	ранкове
калций_1м	7	2.4214	0.15774	2.20	2.60	2.21
калций_3м	7	2.4143	0.13452	2.20	2.60	2.00
калций_6м	7	2.3886	0.11654	2.22	2.50	1.79

При пациентите на ХДФ, също не се установи статистическа значимост по отношение на стойности на серумния калций при периодите на изследванията ( $X^2=1.20$ ,  $p=0.549$ )

Графично се демонстрират стойностите на серумния калций по ранкове в трите периода при ХД пациенти (фиг.5.3.) и групата на ХДФ ( фиг.5.4.).



Фиг.5.3. сравняване стойностите на калций (Ca) в трите периода при пациенти на ХД

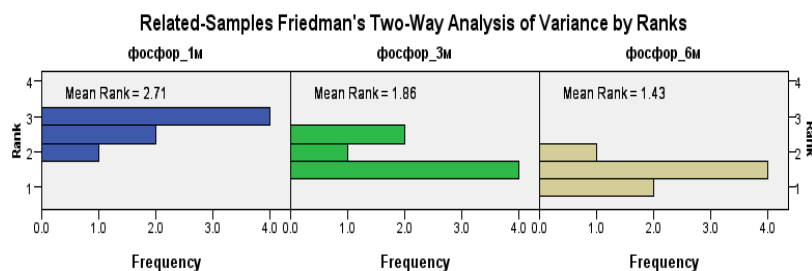


Фиг.5.4. сравняване стойностите на калций (Ca) по периоди при пациенти на ХДФ

Таблица 5.5. описателна характеристика на стойностите на серумния фосфор при пациенти на ХД

	N	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Min	Max	ранкове
фосфор_1м	7	2.1000	0.11547	1.90	2.20	2.71
фосфор_3м	7	2.0429	0.12724	1.80	2.20	1.86
фосфор_6м	7	2.0143	0.12150	1.80	2.10	1.43

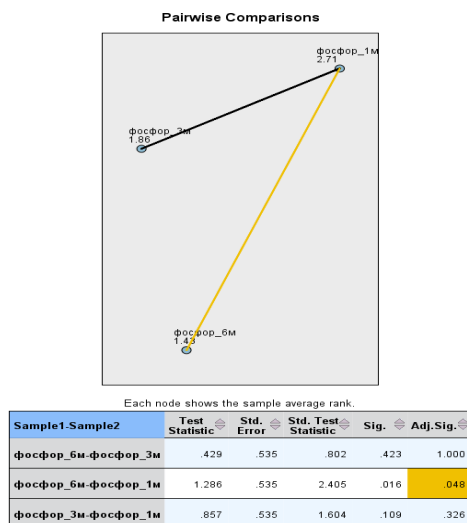
От анализа се установяват достоверни разлики между периодите и измерванията ( $\chi^2=9.333$ ,  $p=0.09$ ). На фиг.5.6. се илюстрират сравненията по ранкове в трите периода.



Фиг.5.6. сравняване стойностите на фосфор (P) в трите периода при пациенти на ХД

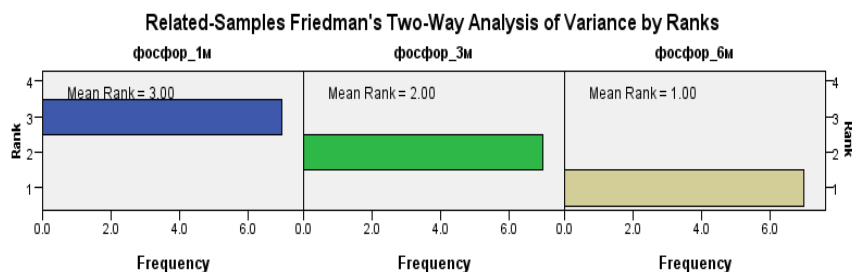
Статистическа значимост относно стойностите на серумния фосфор се установи само между 1-ви и 6-ти месец ( $p=0.048$ ). В периода между 1-ви и 3-ти месец, както и между 3-ти и 6-ти не се установи статистически значима разлика.

На фиг.5.7. се посочват конкретните разлики в стойностите на фосфора през различните периоди (статистически значимата разлика между 1-ви и 6-ти месец е оцветена в жълто).



Фиг.5.7. разлики в стойностите на фосфор (P) през различните периоди при пациенти на ХД

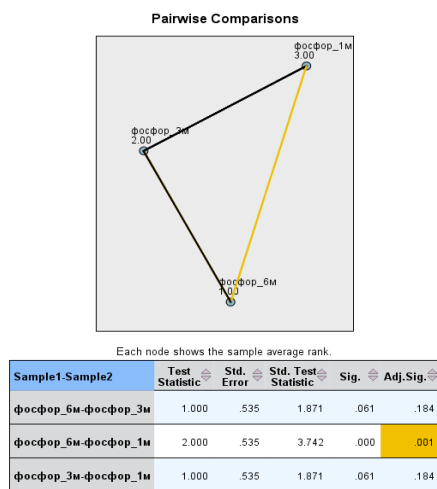
При пациентите провеждащи хемодиафилтрация, се установява статистическа значима разлика по отношение на серумния фосфор при изследваните периоди ( $X^2=14$ ,  $p=0.001$ ). Установява се значително понижаване на серумния P още на 3-ти месец от провеждането на ХДФ ( фиг. 5.8.).



Фиг.5.8. сравняване стойностите на фосфор (P) в трите периода при пациенти на ХДФ



На фиг. 5.9. се посочват конкретните разлики на стойностите на фосфора в периодите, като статистическа значимост се регистрира между 1-ви и 6-ти месец.



Фиг.5.9. разлики в стойностите на фосфор (P) през различните периоди при пациенти на ХДФ

Таблица 5.10. описателна характеристика на стойностите на РТН при пациенти на ХД

ПТХ	N	Средно аритметично	медиана	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
Изходно ниво	7	1219	1050	587	222
6м	7	1107	1000	513	194

Таблица 5.11. описателна характеристика на стойностите на РТН при пациенти на ХДФ

	N	Средно аритметично	медиана	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
Изходно ниво	7	1080	850	636	240
6м	7	781	590	556	210

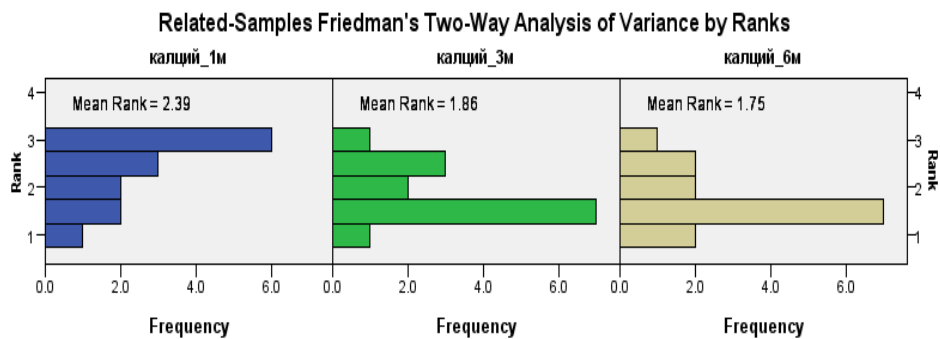
При анализа на стойностите на РТН при пациенти, провеждащи ХД не се доказва статистическа значимост между двата периода на изследване ( $W=21$ ,  $p=0.135$ ). Стойностите на РТН след 6-ти месец са близки до изходните, докато при пациентите на хемодиафилтрация серумния РТН има статистическа значима разлика ( $W=28$ ,  $p=0.016$ ).

Направи се сравнителен анализ на стойностите на Са, Р и РТН между двете групи пациенти на ХД и ХДФ.

При сравняване стойностите на калций между ХД и ХДФ пациенти не се откри статистическа значимост ( $\chi^2=5.167$ ,  $p=0.76$ ). Резултатите са описани на табл 5.12. и фиг. 5.13.

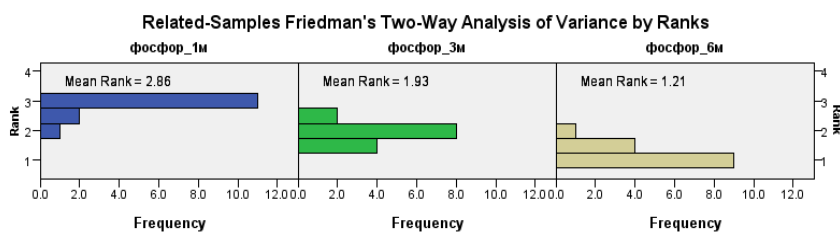
Таблица 5.12. описателна характеристика на сравнение стойностите на калций (Са) при пациенти на ХД и ХДФ

	N	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Min	Max	ранкове
калций_1м	14	2.4679	0.15518	2.20	2.70	2.39
калций_3м	14	2.4321	0.11026	2.20	2.60	1.86
калций_6м	14	2.4157	0.09959	2.22	2.50	1.75

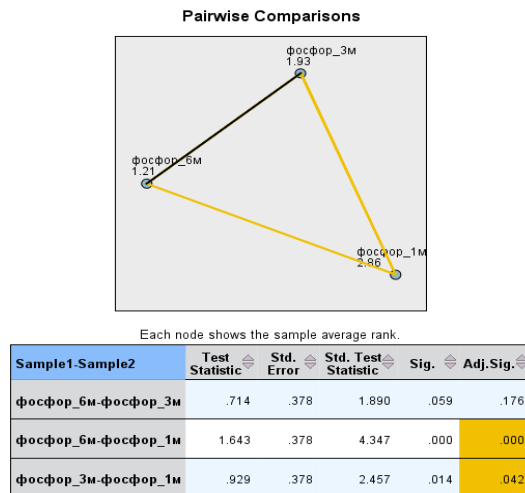


Фиг 5.13. сравняване стойностите на калций (Ca) в трите периода между пациенти на ХД и ХДФ

При сравнение на стойностите на фосфор между двете групи, се установи повишение на клирънса (Kd) на фосфатите (фиг.5.14.). Доказва се статистическа значимост между измерванията при ХД и ХДФ пациенти ( $\chi^2=23.130$ ,  $p=0.001$ ) (фиг.5.15.)



Фиг 5.14. сравняване стойностите на фосфор (P) в трите периода между пациенти на ХД и ХДФ



Фиг.5.15. сравнение в стойностите на фосфор (P) през различните периоди при пациенти на ХД и ХДФ

Значимите разликите са както между 1-ви и 6-ти месец ( $F=1.643$ ,  $p=0.0001$ ), така и между 1-ви и 3-ти месец ( $F=0.929$ ,  $p=0.042$ ).

Делът на пациентите, достигащи таргетните стойности на фосфор, се увеличава от 67% на 76% при пациенти на ХДФ и е стабилен при ХД пациенти (63% и 63%); разликата между групите има статистическа значимост ( $P = 0,04$ ).

При ХДФ се установява по-добро на елиминиране на фосфор и може да се разглежда като допълнителна възможност за лечение на хиперфосфатемия при пациенти на диализа.

По отношение стойностите на PTH, чрез Wilcoxon test се установи статистическа разлика между двете групи след бмесеца ( $W=36.50$ ,  $p=0.038$ ). (табл. 5.16. и 5.17.)

Таблица 5.16. описателна характеристика на сравнение стойностите на паратхормон (PTH) при пациенти на ХД и ХДФ

	група	брой	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
ПТХ_начало	ХД	7	1218.5714	586.86820	221.81533
	ХДФ	7	1080.0000	636.23895	240.47572
ПТХ_6м	ХД	7	1107.1429	512.69596	193.78086
	ХДФ	7	781.4286	556.19027	210.22016

Таблица 5.17. сравнение стойностите на паратхормон (PTH) в трите периода между пациенти на ХД и ХДФ

	ПТХ_начало	ПТХ_6м
Wilcoxon W	42.500	36.500
Z	-1.289	-2.047
p	.209 <sup>b</sup>	0.038 <sup>b</sup>

След 6 месеца се наблюдават по-ниски стойности на PTH при пациенти на ХДФ, в сравнение с пациентите на ХД.

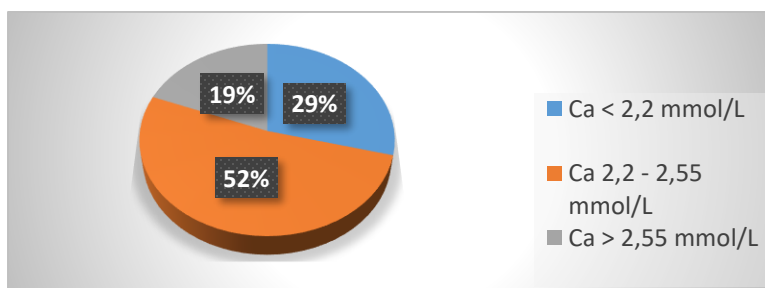
**Задача 6. Да се анализира преживяемостта и качеството на живот при пациенти на диализно лечение по отношение на биохимичните маркери на КМН-ХБЗ**

В клиника по нефрология и диализа на УМБАЛ “Св.Марина” - Варна се проведе сравнителен анализ за да се проучат факторите, влияещи върху свързаното със здравето качество на живот (HRQoL) при пациенти на диализно лечение.

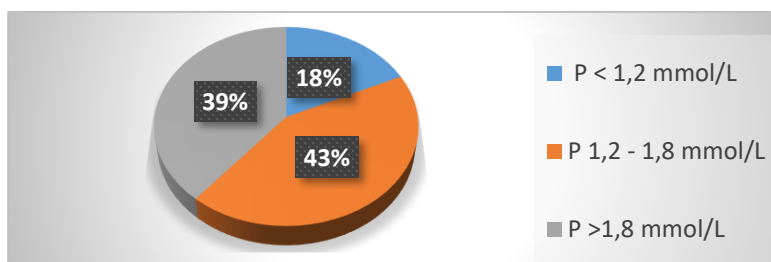
Изследвани са пациенти на ХД с давност повече от 1 година. Качеството на живот е оценено посредством анкетни карти.

Включени са 86 пациента на ХД с ниво на серумния интактен паратхормон е 153.55 +/- 823.5 pg/ml; серумната концентрация на калция е 2,46 +/-0,39 mmol/l, концентрацията на серумния фосфор е 1,99 +/-0,61mmol/l. Давността на ХБЗ G5, свързан с качеството на живот е 63,23 +/-11,45, а резултатът от KDQoL-SF-36 е 55,74 +/-19,38.

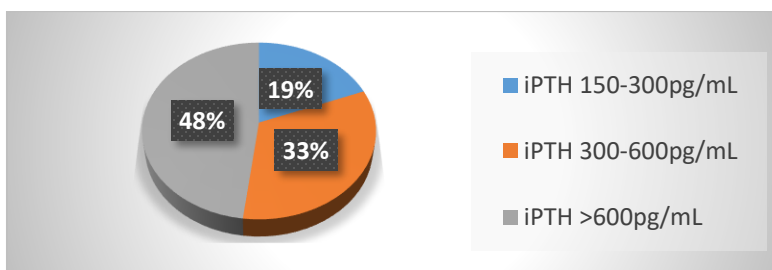
Пациентите се разпределиха в три групи според стойностите на серумния Ca (Ca <2,2 mmol/l; Ca 2,2-2,55 mmol/l и Ca >2,55 mmol/l); според серумните концентрации на P (P <1,2 mmol/l; P 1,2-1,8 mmol/l и P> 1,8 mmol/l) и според стойностите на PTH (iPTH 150-300pg/ml; iPTH – 300 – 600 pg/ml и iPTH над 600 pg/ml).



Фиг. 6.1. Разпределение на болните според стойностите на серумния калций



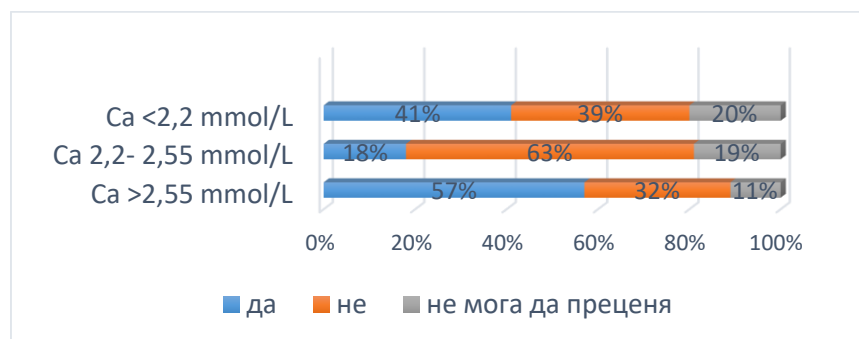
Фиг. 6.2. Разпределение на болните според стойностите на серумния фосфор



Фиг. 6.3. Разпределение на болните според стойностите на iPTH

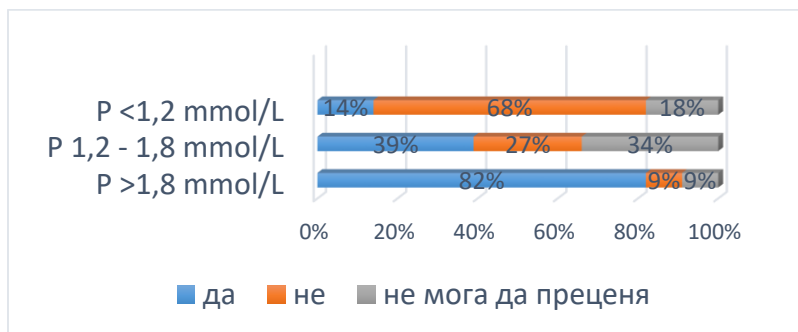
На следващите фигури се демонстрира разпределенията на конкретните отговори на болните от въпросите от анкетата.

На фиг 6.4., фиг. 6.5. и фиг. 6.6. е обобщена оценката на влиянието на хемодиаализната процедура върху физическата активност и издръжливост в зависимост от стойностите на Ca, P и iPTH.



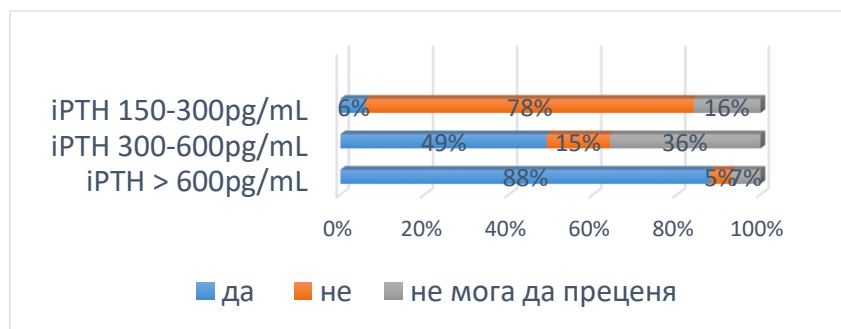
Фиг 6.4. оценка на влиянието на хемодиаализата върху физическата активност и издръжливост според стойностите на серумния калций

Отчете се статистически значима стойност ( $p=0,039$ ) при пациенти на ХД със серумна концентрация на Ca над 2,55mmol/L.



Фиг. 6.5. оценка на влиянието на хемодиализата върху физическата активност и издръжливост според стойностите на серумния фосфор

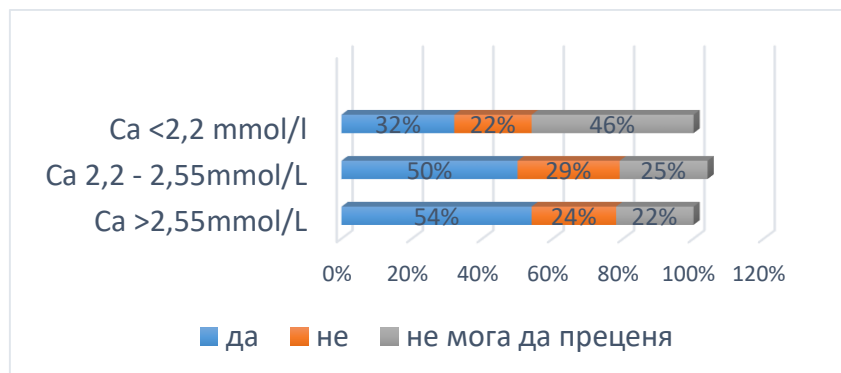
Влиянието е значително по-изразено при болните на ХД с стойности на серумния фосфор над 1,8 mmol/L.



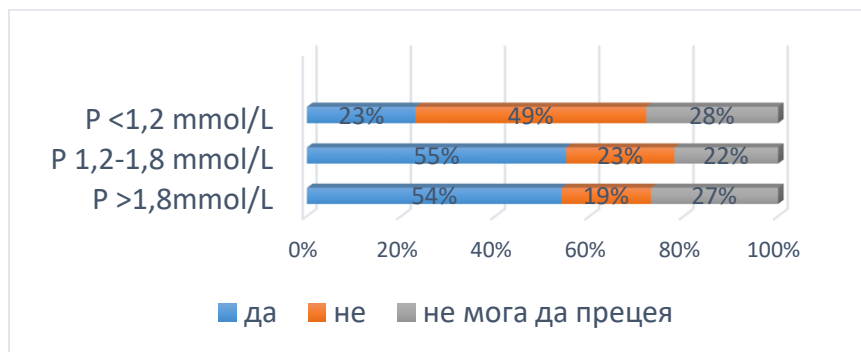
Фиг. 6.6. оценка на влиянието на хемодиализата върху физическата активност и издръжливост според стойностите на iPTH

При повече от половината пациенти със стойности на PTH > 600pg/ml, ХД влияе върху физическата активност и издръжливост, което се отразява върху качеството им на живот ( $p=0,022$ ).

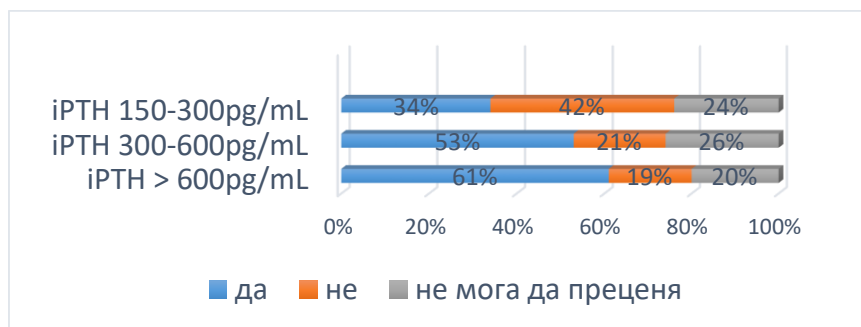
Проследи се влиянието на болката върху работната среда и качеството на живот при пациентите на диализа според стойностите на Ca, P и iPTH (фиг.6.7; фиг.6.8. и фиг.6.9).



Фиг.6.7. Оценка на влиянието на болката върху работната среда и качеството на живот според стойностите на серумния калций



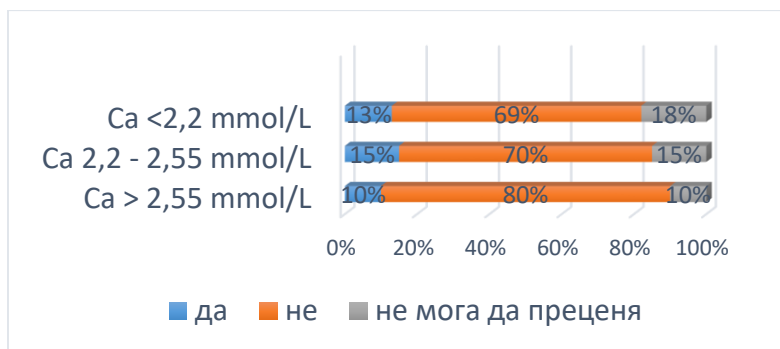
Фиг.6.8. Оценка на влиянието на болката върху работната среда и качеството на живот според стойностите на серумния фосфор



Фиг.6.9. Оценка на влиянието на болката върху работната среда и качеството на живот според стойностите на iPTH

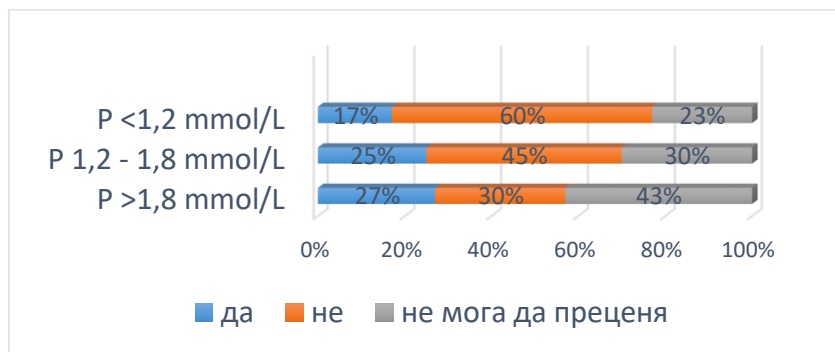
Установи се, че при повече от 50% от пациентите с хиперкалциемия, хиперфосфатемия и високи стойности на iPTH, болковият синдром повлиява работната среда. Установява се статистическа значимост по отношение на качеството им на живот ( $p=0,025$ ).

Анализира се обобщена оценка на влиянието на ХД върху психичното здраве и емоционалната стабилност на пациентите, според стойностите им на Ca, P и iPTH.

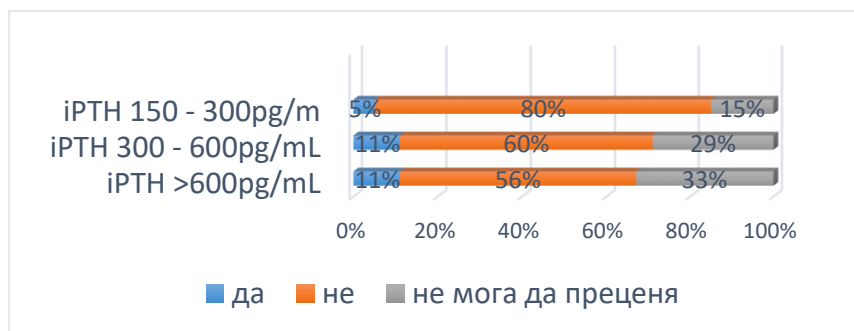


Фиг 6.10. оценка на влиянието на ХД върху психичното здраве и емоционалната стабилност според серумните концентрации на калций





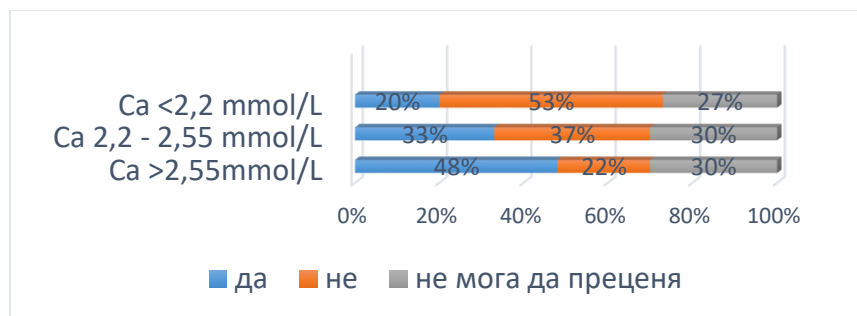
Фиг 6.11. влияние на ХД върху психичното здраве и емоционалната стабилност според серумните концентрации на фосфор



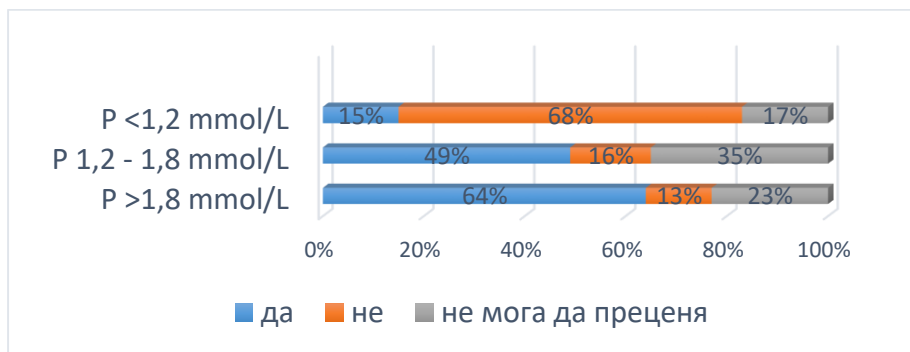
Фиг 6.12. оценка на влиянието на ХД върху психичното здраве и емоционалната стабилност според стойностите на iPTH

С оглед оценката на влиянието на хемодиализата върху психичното здраве и емоционалната стабилност на пациентите не се установява статистическа значима разлика.

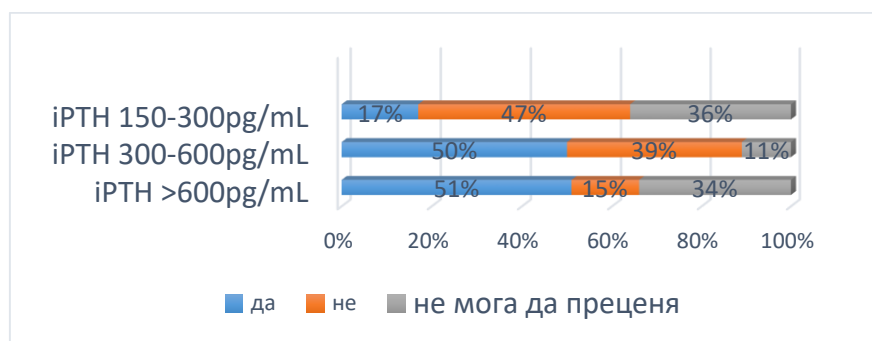
Резултатите от сравнителния анализ на отговорите на пациентите относно оценката им за влиянието на ХД върху възприятието им за общото здраве според стойностите на Ca, P и iPTH са илюстрирани на фигури 6.13; 6.14 и 6.15.



Фиг. 6.13. оценка на влиянието на ХД върху възприятието за общото здраве според стойностите на серумния калций



Фиг. 6.14. оценка на влиянието на ХД върху възприятието за общото здраве според стойностите на серумния фосфор



Фиг. 6.15. оценка на влиянието на ХД върху възприятието за общото здраве според стойностите на iPTH

Значителна част от пациентите от групите с високи стойности на iPTH, Ca и P споделят, че ХД и усложненията ѝ имат влияние върху възприятието им за общо здраве ( $p=0,003$ ).

Отчете се най-високо HRQoL при пациенти с концентрация на PTH 150 до 300pg/ml, Ca 2,10-2,55 mmol/l и концентрация на серумен P < 1.2mmol/l

Преобладават задоволителните оценки на степента на влияние на хемодиализното лечение върху емоционалната стабилност и психично здраве. ХД оказва най-често умерено влияние върху физическата активност на болните, както и възприятието им за общо здраве.

## V. ОБСЪЖДАНЕ

Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) е световен здравен проблем, засягащ 5– 10% от населението на света, като по-голямата част от тези пациенти са изложени на повишен риск от развитие на нарушения на костния и минералния метаболизъм. Засегнатите пациенти се проявяват със симптоми като: костна болка, разкъсване на мускулно-сухожилие, пруритус и висока честота на фрактури. Впоследствие, доказателствата

показват, че пациентите също са предразположени към сърдечно-съдова калцификация със свързана висока степен на заболяемост и смъртност.

Пациентите, които страдат от ESKD, са с намалена бъбречна функция, която променя метаболизма на калция, фосфора и витамин D. Тези изменения често водят до ВхПТ, който се характеризира с повишени нива на PTH и често се свързва с хиперплазия на параситовидните жлези (Cunningham, et al. 2011; Goodman and Quarles 2008; Joy, et al. 2007; Ruda, et al. 2004). Това хронично и прогресивно заболяване се развива рано в хода на ХБЗ, влошава се с понижаването на бъбречната функция и засяга повечето пациенти с ХБЗ в напреднал стадий. ВхПТ може да се прояви най-рано при ХБЗ стадий 3, когато скоростта на гломерулна филтрация (GFR) спада под 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Gal Moscovici and Sprague 2006; Joy, et al. 2007; Urena-Torres, et al. 2013). ESKD (ХБЗ G5) се дефинира като необходимост от бъбречно-заместителна терапия (диализа или бъбречна трансплантация), при която остатъчна бъбречна функция не съществува или е установено, че е твърде ниска (GFR < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (Arneson, et al. 2013; Joy, et al. 2007; Nuijten, et al. 2009). При пациенти с ХБЗ и ВхПТ, придружаващите метаболитни нарушения в хомеостазата на калций и фосфор могат да доведат до патологични промени в костната тъкан и съдовете, които може да увеличат риска от костни фрактури и сърдечносъдови събития (Moe and Drueke 2003). Високите нива на PTH, калций и фосфор се свързват с увеличение на нивата на смъртност при пациентите с ВхПТ на диализа (Natoli, et al. 2013). (72); (75); (98); (100); (108); (137); (147); (149); (168); (188);

Известно е, че серумните нива на P над 3,5 mg/dL, при пациенти преди диализа, са свързани с повишена смъртност. При ХБЗ 5D, констатации от наблюдателни проучвания показват различни стойности, свързани с риск от сърдечно-съдови усложнения или смърт. Въпреки това, анализ на кохорта от 40 000 разпространени ХД пациенти е доказал, че рискът от смърт се увеличава, при фосфор над 5,0 mg/dL (Block GA et al. 2004). По този начин доказателствата сочат, че серумните фосфорни нива в рамките на нормалния диапазон са свързани с по-добри резултати. Проучванията показват, че концентрацията на серумния фосфор остава в нормалния диапазон, докато GFR спадне до 20 до 30 mL /min. Все още има нужда от интервенционни проучвания, които биха могли по-точно да идентифицират оптималните нива на фосфора при пациентите с ХБЗ. (31); (99);

ВхПТ може да доведе до хиперпаратиреоидно костно заболяване – честа причина за болки в костите и ставите при пациентите на диализа, за намаляване на костната маса и респективно повишен риск от костни фрактури (Goodman and Quarles 2008; Saliba and El-Haddad 2009). Рискът от фрактури на тазобедрената става е приблизително 3 до 4 пъти по-висок в популацията с ESKD, отколкото в общата популация от смесени случаи. Според доказателствата, тежкият неконтролиран ВхПТ допринася за по-висок риск от фрактури при пациентите с ESKD: в проучването DOPPS нивата на PTH > 900 pg/mL са свързани със 72% по-висок риск от фрактури в сравнение с PTH в контролирания диапазон от 150 до 300 pg/mL (Jadoul, et al. 2006). За по-висок риск от фрактури е докладвано и при пациенти с повишена алкална фосфатаза – важен маркер за състоянието на костите, свързано с ВхПТ (Vlauney, et al. 2008). Доказателствата са по-ограничени при пациентите, при които заболяването не е толкова тежко, тъй като при тях повишените нива на PTH са само умерен прогнозен фактор за риска от фрактури или изобщо нямат връзка с него. Счита се, че нарушенията в метаболизма на калция и фосфора при ВхПТ допринасят и за калцификацията на меките тъкани и съдовата система (Goodman and Quarles 2008) с 50%

до 80% превалентност на калцификацията при пациентите на диализа (Floege and Ketteler 2004). Калцификацията на съдовете, се счита за рисков фактор за повишената честота на CV събитията и смъртността при пациентите на диализа (Block, et al. 2017). Няколко големи обсервационни проучвания и скорошен метаанализ последователно докладват за връзката на високите нива на PTH, калций и фосфат със смъртността (Block, et al. 2004a; Fernandez-Martin, et al. 2015; Floege, et al. 2011; Natoli, et al. 2013). Проучването, проведено от Block et al. (Block, et al. 2004a), също докладва за по-висока честота на хоспитализациите по всякакви причини и хоспитализациите, свързани със CV събития, във връзка с повишените нива на PTH и фосфат. По подобен начин е извършен анализ на данни от DOPPS, който демонстрира повишен риск от смъртност по всякакви причини и смъртност, свързана със CV събития, както и от хоспитализация по всякакви причини и хоспитализация, свързана със сърдечно-съдови събития, при пациентите с повишени нива на PTH (Tentori, et al. 2015). (29); (30); (55); (65); (66); (67); (68); (75); (78); (79); (95); (147); (184);

В допълнение, проучването COSMOS (текущо управление на симптомите на вторичен хиперпаратиреоидизъм: многоцентрово обсервационно проучване) (Fernandez-Martin, et al. 2015) демонстрира, и че промените в биохимичните параметри за контролиране на ВхПТ се свързват с подобрена преживяемост. В проучване, проведено от Danese et al (Danese, et al. 2008), едновременният контрол на PTH, калций и фосфат се свързва с по-висока преживяемост в сравнение с отделния контрол на един или два от тези параметри; по подобен начин дългосрочният последователен контрол на тези биомаркери се свързва с по-добра преживяемост в сравнение с епизодичния контрол. Резултатите от скорошно голямо обсервационно проучване с категоризиране на пациентите във фенотипи въз основа на нивата на PTH, калций и фосфат демонстрират, че за фенотипите с повишени нива на PTH и фосфат и за фенотипите с повишени нива на PTH и калций съществува по-висок риск от смърт или хоспитализация, свързана със сърдечно-съдово събитие, в сравнение с фенотипите, при които и трите параметъра са в рамките на таргетните стойности. (53); (66);

Рандомизирано клинично изпитване разкрива, значително намаляване на серумния фосфат и незначително намаляване на серумното ниво на FGF-23, и влошаване на резултатите от коронарна калцификация при пациенти, на които е приложена терапия за понижаване на фосфатите. Оттук и актуализираната препоръка на KDIGO, че профилактиката на хиперфосфатемия при пациенти с ХБЗ стадий G3a до G5D може да бъде по-важна от лечението или нормализирането на нивата на фосфатите. (88);

Gracioli FG и съавт. (2017) приемат, че някои фактори, секретирани от остеоцитите, играят важна роля в патофизиологията на комплексното заболяване - хронично бъбречно заболяване и нарушен костно-минерален метаболизъм. Авторите изследват костната експресия на някои протеини при болни с хронично бъбречно заболяване в стадий G2-3, както и G4 и G5 на диализно лечение, и при здрави лица и анализират в съпоставителен план нивата на различни маркери за ремоделиране на костта при конкретни находки от костната биопсия. При прогресиране на хроничното бъбречно заболяване се установява намаляване на серумната концентрация на калция, а увеличаване - на нивата на фосфора, алкалната фосфатаза, фибробластния растежен фактор-23, паратиреоидния хормон и

остеопротегерина. Налице е постепенно нарастване на резорбцията на костната тъкан, свързано с намалено образуване на костен матрикс и нарушена костна минерализация. Костната експресия на склеростина и на рецептор-1 на паратиреоидния хормон нараства през ранните стадии, а тази на нивата на фосфора, алкалната фосфатаза, фибробластния и фосфорилирания  $\beta$ -catenin - през късните стадии на хроничното бъбречно заболяване. Склеростинът и фибробластният растежен фактор-23 са с различна имунохистохимична локализация, което свидетелства за това, че се секретират от различни остеоцити. Доказва се положителна корелация между серумните концентрации и костната експресия на фибробластния растежен фактор-23. (47); (169);

Подробно са описани нарушенията на костния и минерален метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания (Д. Йонова, 2018), както и при пациентите на хемодиализно лечение и след бъбречна трансплантация (Д. Йонова, 2015). Систематизирани са новостите в обмяната на калция и фосфора (Д. Йонова, 2018) и нейните нарушения при хроничните бъбречни заболявания (Д. Йонова и Е. Кумчев, 2015). Представени са някои основни метаболитни нарушения при болните с хронични бъбречни заболявания (Д. Йонова, 2014). Обсъждат се новите данни за паратиреоидния хормон, С-реактивния протеин и появата на съдови калцификати при болните с хронични бъбречни заболявания, провеждащи диализно лечение. (4); (5); (6);

Предотвратяване на хиперфосфатемия включва диетично ограничение на фосфат, използване на фосфат понижаващи агенти, и диализа за пациенти с ХБЗ стадий G5-D.

Три са подходите, които колективно работят за контрол на 3-те ключови лабораторни стойности при ХБЗ-КМН, включват диетичен режим, диализа, и лечение с медикаменти (фосфор-свързващи вещества, аналози на витамин D, и/или калцимитетици. Те са посочени като “3D” на корекцията на хиперфосфатемия, диета, диализа и лекарства (Diet, Dialysis, Drugs).

Хранителният източник на фосфат трябва да се има предвид, докато се правят диетични препоръки. Това е необходимо, тъй като чревният абсорбируем капацитет варира за различни източници на фосфата. Чревната абсорбтивна скорост на неорганичен фосфат като в добавките и напитките е между 80% и 100%, докато тази на фосфат на растителна основа, като ядки е между 20% и 40%.

Фосфор-свързващите медикаменти обикновено се прилагат с хранене, за да се ограничи абсорбцията на фосфати от червата чрез формиране на неабсорбируем комплекс с фосфат. Трите основни класа медикаменти, свързващи фосфора са на алуминиева основа: Са-базираните фосфати и байндери на фосфати, които не са базирани на Са. Продължителната употреба на фосфор-свързващите медикаменти на алуминиева основа е ограничена от свързаните с него нежелани реакции, като остеомаляция, индуцирана от алуминий, и енцефалопатия. Изборът между употребата или на съдържащи калций, или на несъдържащи калций, фосфатни свързващи вещества, следва да се ръководи от серумните нива на калций и PTH на пациентите. Прекаленото използване на калциеви фосфатни свързвания е свързано с пагубни ефекти особено при пациенти, които не са диализа;

например проучване, което сравнява свързващи калциеви фосфати с свързващо вещество за фосфати, които не са базирани на калций (sevelamer) при пациенти на поддържаща хемодиализа, показва, че калцификацията на коронарните артерии е настъпила по-бързо при пациенти на калциево съдържащи, фосфатни-свързващи медикаменти. В допълнение към намаляването на калций, sevelamer е бил свързан с понижаване на нивата на холестерола и пикочната киселина и има противовъзпалителен ефект. В друго проучване, изходът от смъртността между пациентите на калциеви фосфатни свързващи вещества и sevelamer е сравним. (92); (145); (146); (180); (185);

Отстраняването на фосфат чрез екстракорпорално лечение е зависимо от вида на диализата и продължителността на диализната сесията.

За продължителност на диализната сесия от 4 часа с честота 3 пъти седмично се отстраняват приблизително 2,3 –2,6 g фосфор седмично. Ако дължината на сесията е увеличена до 8 hrs 3 пъти седмично (както при нощна диализа), отстраняването на фосфатите се увеличава до 3,0 –3,6 g седмично.

Ние установяваме специфични динамични изменения в серумните концентрации на включените от нас в оригинална констелация модерни и традиционни показатели на костно-минералния метаболизъм при болните в напреднал стадий на хроничните бъбречни заболявания. При съпоставяне между двете групи – преддиализни и диализно болни по отношение на стойностите на калций, фосфор и паратхормон, групата пациенти на ХД са с по-високи стойности на фосфор и паратхормон, и по-ниски стойности на калций в сравнение с контролната група – преддиализни болни, което е в унисон със съвременните констатации.

Етелкалцетид се намесва пряко в патофизиологията на ВхПТ, като повишава чувствителността на калций-чувствителния рецептор на парацитовидните жлези към извънклетъчния калций. Резултатите от две плацебо-контролирани изпитвания и едно изпитване за сравнение на етелкалцетид с калцимитетик за перорално приложение показват, че лекуваните пациенти с етелкалцетид могат да постигнат клинично значими и устойчиви понижения на нивата на РТН, калций и фосфор (Amgen 2014a; Amgen 2014b; Amgen 2015b). В допълнение към това, интравенозният (i.v.) начин на приложение на етелкалцетид допринася за по-доброто придържане към лечението, като може да се справи с някои от неклиничните причини - пациентите да не спазват или да прекратяват лечението за ВхПТ (Amgen data on file 2015). Приложението на етелкалцетид от МС може да улесни подобряването на контрола върху биохимичните маркери на ВхПТ в по-широк спектър от пациенти с ВхПТ. По този начин етелкалцетид може да осигури лечение, което се справя с неудовлетворена медицинска нужда на пациентите с ХБЗ и вторичен хиперпаратиреоидизъм. (13); (14); (15);

Vlock et al. провеждат фаза 2, 3 паралелни, рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи, 26-седмични проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на етелкалцетид при 1023 пациенти с ХБН и вторичен хиперпаратиреоидизъм на хемодиализа. Основните характеристики и в двете проучвания са балансирани. Основната

крайна точка на ефикасност е делът на пациентите, постигнали по-голямо от 30% намаление от базовите средни концентрации на PTH по време на фазата на оценка (от 20 до 27 седмица). Вторичната крайна точка на ефикасност е съотношението на пациентите, които постигат среден PTH от 300 pg/mL или по-малко. При пациентите е прилагано етелкалцетид или плацебо три пъти седмично след хемодиализа. Средната възраст на пациентите е 58,2 години със стандартно отклонение от 14,4, а 60,4% от пациентите са мъже. Забележима разлика между двете изпитвания е, че лабораторните данни при предидиализа и постдиализна, и електрокардиограми са извършени при изпитване 2, докато в проучване 1 е направено само измервания преди диализа. При по-малко от 12,8% пациенти, са използвани ниски изходни концентрации на диализат на калций (6,1% срещу 10,1%). Началната доза на етелкалцетид е 5,0 mg и може да се увеличи с от 2,5 mg или 5,0 mg през седмици 5, 9, 13 и 17 (максимална доза, 15 mg). Изследваното лекарство временно се преустановява, ако нивото на PTH на пациента е по-малко от 100 pg/mL. Дозата не се повишава, ако концентрацията на PTH на пациента е 300 pg/mL или по-малка, серумният калций е по-малък от 8,3 mg/dL, пациентът е със симптоматична хипокалцемиа или според преценката на изследователя. (77);

В проучване 1, 254 пациенти са рандомизирани на етелкалцетид, а 254 пациенти получават плацебо. 74% от пациентите, които са рандомизирани на етелкалцетид, постигат първичната крайна точка спрямо 8,3% от пациентите, лекувани с плацебо ( $P < 0,001$ ). Пациентите, рандомизирани на етелкалцетид са по-склонни да постигнат ниво на PTH от 300 pg/mL или по-малко (49,6% за етелкалцетид срещу 5,1% за плацебо;  $P < 0,001$ ). Разликата между пациентите, които постигат вторичната крайна точка на ефикасност, е значителна ( $P < 0,001$ ).

В проучване 2, 255 пациенти са рандомизирани на етелкалцетид, а 260 - рандомизирани да получават плацебо. От пациентите, които са рандомизирани на етелкалцетид, 75,3% отговарят на първичната крайна точка, докато 9,6% отговарят на първичната крайна точка за плацебо ( $P < 0,001$ ). Пациентите, рандомизирани на етелкалцетид, постигат ниво на PTH от 300 pg/mL - 53,3% срещу 4,6% от пациентите на плацебо.

Пациентите, лекувани с етелкалцетид, също показват намаляване на серумния интактен фибробластен растежен фактор -23, костно-специфична алкална фосфатаза и колаген тип-1 C-телопептид. Въпреки това, пациентите, лекувани с етелкалцетид, са по-склонни да изпитат мускулни спазми, гадене и повръщане, отколкото пациенти, лекувани с плацебо.

Въз основа на откритията на тези две изпитвания, етелкалцетид демонстрира благоприятен ефект в сравнение с плацебо върху постигане на статистически значимо понижение на PTH над 30% за по-малко от шест седмици, заедно с намаляване на маркерите на костната функция. Употребата на etelcalcetide като цяло е безопасна и се понася добре.

Ние установихме, че повече от 50% от пациентите на етелкалцетид (Parsabiv) постигат повече от 30% намаляване на PTH още в първото тримесичие от лечението, а след 12 месеца повече от 70% от пациентите постигат повече от 60% намаляване на PTH.

На таблица 7 демонстрираме ефекта на различните класове лекарства върху основните маркери на ХБЗ-КМН:

Таблица 7. ефект на медикаменти върху маркерите на ХБЗ-КМН

Клас медикамент	Калций	Фосфор	Паратхормон
Фосфор-свързващи	- / ↑	↓	↓
Аналози на Вит D	↑	↑	↓
Калцимитетици	↓	↓	↓

Допълнително изпитване на фаза 3, проведено от Block et al. е уникално по това, че представлява сравнение между относителната ефикасност и безопасност на интравенозен калцимитетичен етелкалцетид и орален калцимитетичен синакалцет. Това проучване е двойно сляпо, рандомизирано, активно клинично изпитване, което е проведено в 164 обекта в САЩ, Канада, Европа, Русия и Нова Зеландия в продължение на 26 седмици. Пациентите са рандомизирани с i.v. етелкалцетид и перорално плацебо (n = 340) или i.v. плацебо и орален синакалцет (n = 343). Средната възраст на приетите пациенти е 54,7 години, а 56,2% са мъже. Докато пероралното лекарство се прилага ежедневно, i.v. лекарството се прилага три пъти седмично след хемодиализа. Основната крайна точка на ефикасност е неинфериорността на етелкалцетид при постигане на повече от 30% намаление от изходните стойности при средни концентрации на РТН на преддиализа през 20-та до 27-та седмица. Вторичните крайни точки на това проучване са с превъзходство в постигането на биохимични крайни точки, по-голямо от 50% и по-голямо от 30% намаление на РТН и отчитане само на гадене и повръщане.

Резултатите от това проучване стигат до заключението, че етелкалцетидът не е по-слаб и превъзхождащ синакалцет при постигането на първичната крайна точка. Разликата в съотношението на пациентите, лекувани с етелкалцетид, постигащи повече от 30% намаление на концентрациите на РТН в сравнение с пациентите, получаващи синакалцет, е -10,5% (95% доверителен интервал, -17,5% до -3,5%; P за неферриферност, <0,001; P за превъзходство, 0,004). От 178 пациенти, рандомизирани на етелкалцетид, 52,4% постигат над 50% намаление на концентрациите на РТН (срещу 40,2% с синакалцет; P <0,001). Най-честият неблагоприятен ефект е намалена стойност на серумния калций, който се наблюдава при 68,9% от пациентите, получаващи етелкалцетид и 59,8% от пациентите, приемащи синакалцет. Като цяло, етелкалцетид има минимални странични ефекти, а профилът на неблагоприятните ефекти се състои от намаляване на калция в кръвта, гадене и повръщане. (77); (78);

Паралелно са проведени две, фаза 3, рандомизирани двойно-слепи плацебо-контролирани клинични проучвания (Block, et al. 2017b). Основната цел на тези проучвания е да покажат превъзходството на етелкалцетид пред плацебо по отношение на понижаването на нивото на РТН с > 30% от изходното ниво по време на периода за оценка на ефикасността (ПОЕ,



седмици 20 – 27). Пациентите са рандомизирани 1:1 към етелкалцетид или плацебо. И за двете групи е допустимо да получават стандартна терапия (активен витамин D, фосфат-свързващи вещества и калциеви добавки) при необходимост. Вторичните крайни точки за ефикасност са проучвани за значимост, само ако първичната крайна точка е значима ( $P < 0,05$ ). Анализът на ефикасността е базиран на цялата анализирана популация, която включва всички рандомизирани пациенти. (79);

Двете плацебо-контролирани проучвания са идентични по отношение на дизайна с изключение на това, че са направени оценки на електрокардиограмите (ЕКГ), лабораторните и фармакокинетичните данни преди и след диализата при проучване 20120229, докато при проучване 20120330 са направени само оценки преди диализата.

Проведено е активно-контролирано, рандомизирано, двойно-сляпо, двойно-замаскирано фаза 3 проучване, за да се сравни ефикасността и безопасността на етелкалцетид със синакалцет (Block, et al. 2017a). Основната цел на проучването е да покаже, че лечението с етелкалцетид не е инфериорно спрямо лечението със синакалцет за понижаване на нивата на РТН с  $> 30\%$  от изходно ниво през ПОЕ (седмици 20 – 27). При демонстриране на неинфериорност, проучването може да продължи с последователно изследване, дали лечението с етелкалцетид е по-добро от лечението със синакалцет, както е опеределено от трите ключови вторични крайни точки:

- намаление на РТН с  $> 50\%$  от изходно ниво през ПОЕ
- намаление на РТН с  $> 30\%$  от изходно ниво през ПОЕ
- среден брой дни на гадене и повръщане на седмица през първите 8 седмици

Пациентите са рандомизирани 1:1, така че да приемат етелкалцетид. По отношение на изследването на превъзходството проучването има повече от 90%, за да открие статистически значимите разлики за всяка от трите ключови вторични крайни точки, като се приеме 5% ниво на значимост, двустранно изследване и проценти на отговор от:

- 60% етелкалцетид и 45% синакалцет за  $> 50\%$  намаление по отношение на РТН
- 68% етелкалцетид и 57% синакалцет за  $> 30\%$  намаление по отношение на РТН
- 0,1 етелкалцетид и 0,57 синакалцет за среден брой дни на повръщане или гадене на седмица (допуска се общо стандартно отклонение от 1,48). (58); (59); (78); (141);

Анализът на първичната точка е базиран на метода на Мантел-Хензел, като липсващите данни се обясняват с използването на нулев метод на неинформираност. Предварително определеният метод на вторичните крайни точки при намаление с  $> 30\%$  и  $> 50\%$  по отношение на РТН е импутация на неповлиялите се от лечението пациенти. Анализът на ефикасността е базиран на цялата анализирана популация, която включва всички рандомизирани пациенти.

Основното клинично доказателство, което подкрепя използването на етелкалцетид за лечение на ВхПТ, произтича от 3-те RCT (две плацебо-контролирани изпитвания и

паралелно клинично изпитване, което сравнява етелкалцетид и синакалцет) (Block, et al. 2017a; Block, et al. 2017b). Резултатите от тези изпитвания показват, че пациентите, лекувани с етелкалцетид, могат да постигнат клинично значими и устойчиви намаления на нивата на ключовите биомаркери за ВхПТ: РТН, калций и фосфор. (56); (141);

Извършени са проучвания на етелкалцетид за лечението на ВхПТ при възрастни пациенти с ХБЗ на хемодиализа. Наличните опции за лечение на ВхПТ, използвани в тази пациентска популация (фосфат-свързващи вещества, витамин D и синакалцет), невинаги предоставят адекватен контрол на нивата на РТН, калций и фосфор, като често се свързват със слабо придържане към лечението и висока честота на прекратяването му (Cozzolino, et al. 2015; Kilpatrick, et al. 2011; Park, et al. 2014; Reams, et al. 2015b). Етелкалцетид е калцимитетик, който може да постигне клинично значими и устойчиви понижения на нивата на РТН, калций и фосфор. В допълнение към това i.v. начин на приложение на етелкалцетид се благоприятства и с някои от неклиничните причини пациентите да не спазват или да прекратяват лечения за ВхПТ. По този начин етелкалцетид може да осигури лечение, което се справя с неудовлетворена медицинска потребност на пациентите с ХБЗ и ВхПТ. (50); (151); (161); (162);

Молекулярният размер на склеростин е приблизително 22,5 kDa, а по-голямата част от склеростинът вероятно е филтриран през гломерули и реабсорбиран от бъбречни тубулни клетки в нормален бъбрек. В. Pietrzyk, K et al. 2019 съобщава първо за два свързани с ензима имуноанализи, единият за измерване на серумните нива на склеростин, а другият - за измерване на плазмените нива на склеростин, а концентрациите на склеростин в серума и в плазмата са различни, когато се определят от двата метода. Сравнително проучване на двете асистенции показва, че плазмените нива на склеростин са с 30 % по-високи от серумните нива на склеростин, и че коефициентите на вариациите са съответно по-малки от 10 % и по-малко от 20 %. (35); (123);

Има спор за механизма, участващ в повишени серумни нива на склеростин при пациенти с ХБЗ. Например, Sejka et al. съобщава, че бъбречната елиминиране на склеростин се е увеличила независимо от спада на бъбречната функция и отделянето на уринарен склеростин се е увеличило с намаляващия GFR. Освен това, повишеното екстраклетно производство на склеростин може да бъде една от причините за високите му серумни нива, докато P. Kuczeга et al. съобщава, че нивата на iPTH не се увеличават при по-възрастните хора независимо от техните високи серумни нива на склеростин. Установено е, че циркулиращите нива на склеростин са повишени в няколко кохорти при пациенти с ХБЗ. Sejka et al. са първите, които съобщават за установяване на повишени серумни нива на склеростин в напречно секционно проучване на пациенти на диализа, като находката им е валидирана от други проучвания при пациенти с ESKD. Pelletier et al. съобщават, че по-високите серумни нива на склеростин започват от ХБЗ стадий 3а. Въпреки това степента, в която серумните нива на склеростин отразяват промените в изразяването спрямо натрупването при лица с нарушена бъбречна функция, не е напълно изяснена. Предишно проучване, изследващо локалния израз на склеростин през етапите на ХБЗ, разкрива, че най-висок остеоцитен израз е настъпил в началните етапи на заболяването. Въпреки че, това проучване изследва броя на склеростин-положителни остеоцити, а не абсолютни нива на протеини, получените данни предполагат, че натрупването на склеростин в серума се дължи най-малко частично на повишеното производство на остеоцити. Освен това,

бързото възстановяване на серумния склеростин до нормалния диапазон предполага, че понижен бъбречният клирънс може да бъде отговорен и за натрупването в напредналите стадии. (39); (40); (153); (158);

A. Vouqueneau et al. 2020 съобщават за установяване, че плазмените нива на склеростин при пациенти на хемодиализа са положително свързани с нивата на фосфати и отрицателно свързани с нивата на PTH. Наскоро се съобщават данни за повишени серумни нива на склеростин, и че серумният склеростин е тясно свързан със серумния фосфат и нивата на FGF-23 и лечението с витамин D при пациенти провеждащи хемодиализа с ниски серумни нива PTH. Допълнително проучване е необходимо да се определи дали тези отношения между серумните нива на склеростин и PTH и FGF-23 са налице при пациенти на диализа със спонтанно ниски нива на PTH, които не се лекуват с витамин D. (25);

Ролята на склеростин при ХБЗ-КМН е област на активни изследвания с противоречиви резултати, оценяващи асоциацията между склеростин серумни нива със съдова калцификация, сърдечно-съдова и всепричинна смъртност. Някои автори съобщават положителна асоциация между нивата на склеростин и всички причини на смъртност, докато други - обратното. Връзката между нивата на склеростин и смъртността при пациенти ХБЗ очаква допълнително изясняване.

Лечението на ВхПТ с калцимитетици намалява нивата на калций, фосфат и FGF-23 при пациенти с ХБЗ, но ефектът на тези агенти в концентрацията на склеростин остава да бъде изяснен.

Причините за повишения сърдечно-съдов риск, свързан с бъбречни заболявания, отчасти пребивават в синдрома на хроничното бъбречно заболяване-костно-минерално нарушение. Три сърдечно-съдови рискови фактори [хиперфосфатемия, съдова калцификация, и повишени фибробласт растежен фактор-23] са открити в рамките на ХБЗ-КМН през последните десетилетия. Освен това, склеростинът наскоро се представя като нов биомаркер за костни и съдови заболявания. Този 22-kDa гликопротеин, секретирани главно от остеоцити, е разтворим инхибитор на пътя на сигнализацията на Wnt, която има основна роля в костния обмен. При пациентите с ХБЗ се съобщава за по-високи нива на склеростин, а нивата намаляват по време на диализа. Склеростин е свързан със съдова калцификация и сърдечно-съдов риск при ХБЗ риск, въпреки че данните все още са спорни. (200);

Ние установихме, че пациентите, провеждащи екстракорпорално лечение са с до 3 пъти по-високи стойности на серумен склеростин, в сравнение с контролната група – преддиализни пациенти. Изследвахме и употребата на i.v. етелкалцетид при пациенти на ХД лечение и оценихме ефекта от лечението с Parsabiv върху нивата на склеростин. Лечението на ВхПТ с етелкалцетид (Parsabiv) повишава концентрацията на серумния склеростин при пациентите, провеждащи хемодиализа.

Много скорошни доказателства сочат, че склеростинът също играе роля в уремичните и неуремичните сърдечно-съдови процеси на калцификация: според предишни проучвания, както калциевата аортна стеноза, така и калцифилаксията вървят заедно с де ново локален синтез на склеростин във съдовата тъкан и интерстициума. Най-вече, високите нива на циркулиращ склеростин корелират положително с степента на клапно калциране, оценено

чрез компютърна томография количествено. В рамките на сложния спектър на ХБЗ-КМН дисрегулация на склеростин е сигнализация за ранно събитие.

Viaene et al. (2020) измерват нивата на склеростин при 100 пациенти на диализа от един център, които са проследявани в продължение на медиана от 637 дни. Те включват изходно пациенти, с продължителност на хемодиализа, средно 40 месеца (16–69 месеца). Viaene et al. определят кохортата им според медианата на нивото на склеростин и откриват значителна полза за преживяемостта за пациентите над медианата след коригиране за възраст и пол (HR 0,33, 95% CI: 0,15–0,73, P = 0,006). Въпреки това, в рамките на напълно коригиран модел, включващ костно алкална фосфатаза, корелацията между продължителност на ХД и склеростин няма статистическа значимост. За разлика от това, проучване NECOSAD показват независима асоциация между склеростин и изход, дори след корекции за АФ. Причините за тези несъответствия между двете кохорти остават спекулативни. Могат да се включат проблеми със захранването и разлики между склеростиновите данни. Характеристиките на кохортата, както и характеристиките на данните за склеростин могат също да допринесат за факта, че настоящата кохорта на NECOSAD не е могла да възпроизведе различията между мъже и жени, както е описано преди това. Ключовото послание обаче е сравнимо и в двете проучвания, т.е. колкото по-висок е циркулиращият склеростин — толкова по-добър е изходът. (189);

През последните няколко десетилетия, хемодиализата (ХД) е основната бъбречна заместителна терапия при пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESKD). Въпреки че, екстракорпоралното лечение е осъществило голям научен и технологичен напредък, заболяемостта и смъртността на пациентите с ESKD са по-високи от тези в общата популация. Сърдечно-съдовите събития остават водеща причина за смъртността при пациенти с терминално бъбречно заболяване. Причините за високата сърдечно-съдова смъртност все още не са напълно изяснени, една от тях вероятно е свързана с уремичната токсичност. Следователно, диализната модалност може да постигне по-високо елиминиране в уремичните токсини, прилагани в клиничната практика.

Хемодиафилтрация (ХДФ) е диализна модалност с помощта на един вид “high flux” хемодиализен воден филтър, комбиниран с голям брой плазмена технология за увеличаване на конвективния транспорт за отстраняване на уремични токсини. Онлайн хемодиафилтрация (онлайн ХДФ) е нова хемодиализа техника, съчетаваща конвекция и дифузия и по този начин дава възможност за пречистване на големи молекули.

Технологичното развитие в областта на мембраните, апаратурата и диализните разтвори е допринесло за превръщането на хемодиафилтрирането в безопасна и ефективна техника. Точните обемни системи за контрол на ултрафилтрация в диализните апарати намаляват риска за грешки в баланса на течностите и позволяват да се извърши безопасно и ефективно онлайн ХДФ. Всъщност, съвременните диализни апарати са оборудвани със специфични балансиращи системи за управление на реинфузията на течности и ултрафилтрация едновременно.

Няколко проучвания са обърнали внимание на предимството на ХДФ в сравнение с конвекционалната ХД. Проучванията Convective Transport Study (CONTRAST) и French Convective versus Hemodialysis in Eldery (FRENCHIE), показват ефекта от ХДФ лечение върху концентрацията на серумния фосфат. Други проучвания показват също, че ХДФ е по-добра в сравнение с конвекционалната ХД за намаляване на възпалението, предотвратяване на загуба на протеин и намаляване на епизодите на интрадиализната хипотония. Няколко проучвания показват полезни ефекти върху преживяемостта на пациента. Изследването на диализните резултати и моделите на практиката за първи път отчитат 35% по-ниска смъртност при провеждане на ХДФ с по-голям обем, в сравнение с “low-flux” ХД. Две европейски рандомизирани контролни изпитвания, CONTRAST и турско изследване, демонстрират намалена смъртност с високи обеми на конвекция (> 22 L/session) в своите анализи. В проучването Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración Online, първичният анализ също демонстрира 30% по-нисък риск, както от смъртност от всички причини, така и от сърдечно-съдова смъртност при пациенти с ХДФ, отколкото при тези с “high flux” ХД. (108); (120); (144); (166);

Литературен преглед разкрива, че има малко дългосрочни последващи наблюдателни проучвания, сравняващи онлайн ХДФ с “high flux” ХД при широк спектър за отстраняване на големи молекули. Едно малко проучване наблюдава 31 пациенти, провеждащи онлайн ХДФ за 4-годишен период на проследяване. То има за цел да сравни еволюцията на следните аспекти преди и след започване на онлайн HDF: доза диализа, пречистване на средни/големи молекули, възпаление, хранене, Са-Р метаболизъм, анемия, и интрадиализните усложнения. Онлайн HDF увеличава Kt/V до 31,0% ( $p>0,001$ ) и намалява постдиализния бета-2-микроглобулин до 66,4% ( $p>0,001$ ). Останалите анализирани параметри не варират значително. По време на онлайн ХДФ епизодите на интрадиализна хипотония намаляват с 45% в сравнение с конвенционалната хемодиализа и не се установява усложнение. (114);

Проучването CONTRAST показва, че нивата на серумния фосфат преди диализа намаляват с 6% и делът на пациентите, постигащи целеви серумни нива на фосфора, се е увеличил от 64% на 74%. Като алтернатива турският OL-HDF (Oket et al. 2013г.) и ESHOL проучвания, разкриват, че няма вариации в серумните нива на фосфатите. Разликите между тези проучвания и техните неубедителни резултати могат да се обосноват на факта, че хиперфосфатемията е не адекватно контролирана, въпреки че, диализата изглежда адекватна и в рамките на референтните стойности въз основа на кинетиката на уреята (Kt/V). Отстраняването на фосфати зависи от нивата на остатъчната бъбречна функция и употребата на специфичните медикаменти за хронично бъбречно заболяване—минерално костно разстройство, което включва калцимитетици, аналози на витамин D, и фосфат-свързващи вещества. Диализата е само един елемент сред многото сложни взаимодействия. Следователно ХДФ е неподходящ избор, ако единствената цел е да се засили клирънсът на малките молекули като фосфат. (37); (38); (94);

ХДФ предлага по-големи нива на клирънс за други молекули, включително фактор на комплемента D (провъзпалителен медиатор), лептин, фибробласт растежен фактор-23

(свързани със съдова калцификация и метаболитно костно нарушение), няколко цитокини, гликирани прекурсори на крайния продукт и циркулиращи усъвършенствани гликационни крайни продукти.

Ние установихме, че има подобрене на елиминирането на фосфат при пациенти на онлайн ХДФ. Делът на пациентите, достигащи целта за лечение с фосфати, се увеличи от 67% на 76% при пациенти на ХДФ и е стабилен при ХД пациенти (63% и 63%).

Нивата на фосфатите намаляват от 2.40 +/- 0,10 (SE) mg/dL на изходно ниво до 1,2 +/- 0,10 mg/dL след 6 месеца при пациенти провеждащи ХДФ ( $p < 0,001$ ) и са стабилни при хемодиализните пациенти (2,50 +/- 0,10 mg/dL на изходно ниво и 2.10 +/- 0,10 mg/dL след 6 месеца; ( $p = 0,048$ )).

Хронично бъбречно заболяване–костно-минерални нарушения (ХБЗ-КМН) е усложнение на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), което сериозно засяга прогнозата на пациентите на хемодиализа, като забележително увеличава относителните рискове от смъртността по всяка причина и сърдечно-съдовата смъртност при тези пациенти. Също така се счита за важен фактор, засягащ HRQoL. Въз основа на напречни проучвания на пациенти, които провеждат хемодиализа, стойностите на серумния фосфор (P) и интактния парашитовиден хормон (iPTH), които са твърде високи или твърде ниски са свързани с ниско HRQoL. Въпреки това, предишни проучвания, проведени по тази тема са фокусирани главно върху ефектите на отделни биохимични показатели на ХБЗ-КМН върху HRQoL, но тези изследвания не са разгледали комбинацията от стойностите на серумен фосфор, серумен калций и iPTH при оценка на тяхната корелация с HRQoL. Има тясна връзка и взаимодействие сред тези три фактора.

Ние направихме анализ, за да се проучат факторите, влияещи върху свързаното със здравето качество на живот (HRQoL) при пациенти с ХБЗ-КМН на хемодиализно лечение. Този анализ има за цел да наблюдава взаимоотношенията между различните комбинации от нивата на серумни Ca, P и iPTH и HRQoL при пациенти, на екстракорпорално лечение и да проучи свързаните с тях фактори, засягащи HRQoL при тези пациенти.

Използвахме въпросник за изследване и оценка KDQoL-SF-36 след модификация. Този инструмент има редица предимства - валидиран на български език, с лесна интерпретация, възможност за изчисляване на два обобщени показателя за физическо и психично здраве, сравняване на получените данни с други популации и др. (3);

Въпросникът включва 8 скали, оценяващи различни аспекти на здравето: 1) физическа активност; 2) физическа издръжливост; 3) емоционална стабилност; 4) социална активност 5) психично здраве; 6) телесна болка; 7) жизненост (енергия/умора); 8) възприятие върху общото здраве. Отговорите включват да/не/ не мога да преценя.

Въпросникът се попълва самостоятелно, което отнема 5-10 минути. При попълнена карта, SF-36 въпросите се оценяват, чрез разработени критерии за изчисляване значимостта на отделните отговори, посредством точкова система. Точките, които се дават по индивидуалната скала, се използват предимно за предварителна и ориентировъчна оценка.

Тази оценка се извършва по основните осем аспекта на анкетната карта и представлява абсолютна оценка на нивото на качеството на живота, получена чрез превръщане на качествени признаци в индивидуална оценъчна скала с определена размерност.

Установихме, че костно-минералните нарушения засягат значително HRQoL. Коригирането на абнормните стойности на серумен фосфор, серумен калций и iPTH е от огромно значение за подобряване качеството на живот при пациенти с ХБЗ-КМН на диализно лечение.

Широкото използване на този въпросник е свързано не само с неговата универсална приложимост при различни заболяване, но и с общото схващане на отделни аспекти на здравето, като цяло - физическо, психично и социално.

## **VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ВхПТ е хронично заболяване, което се развива рано при ХБЗ, когато намалената бъбречна функция промени нивата на калций, фосфор и витамин D. ВхПТ се задълбочава с влошаването на бъбречната функция и е широко разпространено сред популацията на диализа, като се характеризира с повишени нива на паратиреоидния хормон. Абнормните стойности в метаболизма на калций и фосфор са чести и метаболитното костно заболяване се развива често при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Ефективното клинично управление включва мерки за контрол на задържането на фосфора и предотвратяване на хиперфосфатемията, за поддържане на серумните калциеви концентрации в рамките на нормалния диапазон и за предотвратяване на излишната секреция на паратиреоиден хормон чрез използване на витамин D-аналози. Въпреки значението на контролирането на задържането на фосфор и предотвратяването на хиперфосфатемия при пациенти с ХБЗ, настоящите стратегии за управление често са неадекватни, особено при тези включващи диети, съдържащи количества протеин. Фосфат-свързващите средства, които не съдържат калций, и нови аналози на витамин D и калцимитетични съединения предлагат нови терапевтични алтернативи за управление на КМН-ХБЗ. Интегрирането на тези медикаменти в съществуващите режими на лечение може да осигури по-безопасни и по-ефективни методи за контрол на вторичния хиперпаратиреоидизъм и бъбречно костно заболяване, като същевременно ограничава рисковете от съдова калцификация при пациенти с ХБЗ.

Контролът на фосфора е сложен, но важен за цялостното здраве и благосъстояние на пациентите с ХБЗ, а разбирането защо и как трябва да се контролира фосфорът е важно за целия екип по здравеопазване. Един на всеки 3 пациенти не е със стойности на фосфор под 5.5 mg/dL, и двама от всеки 3 пациента не са достигнали таргетните нива на фосфор, както са препоръките от последните насоки на KDIGO. Това показва, че е време да се преоцени подходът към управлението на фосфора при пациенти в ESKD. В интегрирания подход, 3D — Диета, Диализа и лекарства (Diet, Dialysis, Drugs) се използват едновременно за

управление не само фосфор, но всички 3 ключови лабораторни стойности (калций, фосфор, и РТН).

Етелкалцетид е ново калцимитично лекарствено средство за интравенозно приложение, което показва по-добър контрол върху биохимичните показатели в сравнение с плацебо и базирани на синакалцет схеми за лечение на ВхПТ при пациенти с ХБЗ на хемодиализа. Като цяло е с добра поносимост и профил на нежелани събития, който е в съответствие с предварително съществуващите съпътстващи заболявания, свързани с ВхПТ и с механизма на действие на калцимитиците. Този благоприятен профил полза/риск, съчетан с лесния начин на интравенозно приложение в края на диализата (което дава на специалистите гъвкавост и контрол върху приложението) означава, че етелкалцетид представлява значителен напредък в сравнение със съществуващите терапии. Parsabiv (etelcalcetide) представлява друг вариант за контролиране на повишените нива на парашитовидния хормон при лечението на ХБЗ-КМН при пациенти на хемодиализа. Наличието на парентерален състав компенсират необходимостта от прилагане на още едно перорално лекарство за тези пациенти и прилагането след диализният сеанс гарантира спазването. Той демонстрира сравнима ефикасност със синакалцет в клинични изпитвания, с намален потенциал за лекарствени взаимодействия и благоприятен профил на безопасност.

Настоящата парадигма на лечението се състои от многостранен, интегративен подход към контрола на хиперфосфатемията, който включва серийни изследвания на калций, фосфор, и РТН и трябва да бъде придружен от разбиране на взаимоотношенията между тези маркери, тяхното усвояване и освобождаване от червата и костите, и колебания с прогресия на заболяването и лечение. Когато се вземат заедно, тези фактори трябва да улеснят оптималното управление на пациентите.

Онлайн ХДФ е по-добрият избор при пациенти, при които трябва да увеличим заместителната терапия, като пациенти с голяма телесна повърхност, пациенти с дългогодишна давност на ХД и за които желяем да предотвратим амилоидоза. Онлайн ХДФ е безопасна и по-добре толерирана от конвенционалната хемодиализа.

Измерването и оценяването на качество на живот при пациенти с ХБЗ G5 позволява по-пълно разбиране на специфичните им потребности и повишаване ефективността на клиничния мениджмънт. Това е потенциална възможност за подобряване качеството и резултатността на оказаните здравни грижи и би следвало да се прилага широко в българската медицинска практика, особено при оценка на качеството на медицинската помощ и на здравното управление.



## **VII. ИЗВОДИ**

- Доказа се че, групата пациенти на ХД имат по-високи стойности на фосфор и паратхормон и по-ниски стойности на калций в сравнение с контролната група – преддиализни болни.
- Установи се, че лечението с калциев карбонат и комбинация от sevelamer и cinacalcet показват сигнификантна значимост по отношение на хиперфосфатемията и ВхПТ.
- Настоящото проучване доказва за първи път в България, че повече от половината пациенти на ХД на етелкалцетид (Parsabiv) достигат над 30% понижение на РТН още в първото тримесечие, и над 60% на първата година от лечението.
- Констатира се, че пациентите, провеждащи екстракорпорално лечение имат до 3 пъти по-висока стойност на серумен склеростин, в сравнение с контролната група – преддиализни пациенти.
- При пациенти, провеждащи ХДФ елиминирането на фосфор се увеличава от 67% на 76%, докато при пациентите на конвекционална диализа е константна величина, което свидетелства, че ХДФ е модалност, която може да се разглежда като допълнителна възможност за лечение на хиперфосфатемия при пациенти на диализа.
- Установи се, че костно-минералните нарушения значително повлияват качеството на живот при пациентите с ХБЗ. Коригирането на абнормните стойности на серумен фосфор, серумен калций и iPTH имат определящо значение за подобряване качеството на живот при пациенти с ХБЗ-КМН на диализно лечение.

## **VIII. ОСНОВНИ ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯТ ТРУД**

### **Приноси с теоритичен характер :**

1. За първи път в България е изследван и интерпретиран серумният биомаркер - Склеростин при пациенти с ХБЗ - диализен и преддиализен стадий, което има значимо диагностично - прогностично значение.
2. Доказана е за първи път у нас, корелацията между етелкалцетид (Parsabiv) и повишените концентрации на серумния биомаркер - Склеростин при пациенти, провеждащи хемодиализно лечение.
3. Установени са високата ефективност и сравнителна безопасност на Sevelamer и Cinacalcet при контролиране на хиперфосфатемията на болните с хронично бъбречно заболяване и нарушен костно - минерален метаболизъм.
4. Доказва се предимството на съвременната модалност - хемодиафилтрация при пациенти с хиперфосфатемия за профилактика и лечение на ВхПТ.

5. Установява се, че костно – минералните нарушения значително повлияват физическата активност, емоционалната и психична стабилност при болните, както и възприятието им за общо здраве.

#### **Приноси с практико- приложен характер:**

1. Изследваният за първи път у нас, серумен биомаркер - Склеростин при пациенти с хронично-бъбречно заболяване позволява да се установят и интерпретират съществени нарушения в костно - минералният метаболизъм и превенция на сърдечно-съдови заболявания.
2. Оценено е приложението и предимствата на интравенозен Етелкалцетид, както и неговият ефект върху нивата на серумен Склеростин и РТН при пациентите на хемодиализа и ВхПТ.
3. Измерването и оценяването на качество на живот при пациенти с ХБЗ и с хиперфосфатемия позволява по-пълно разбиране на специфичните им потребности и повишаване ефективността на клиничния мениджмънт.

#### **IX. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯТ ТРУД**

1. **С.Атанасова** - Нарушения в метаболизма на калция и фосфора при болни с хронични бъбречни заболявания - сп. Нефрология, диализа и трансплантация година 25, брой 4, 2019 стр. 18-24
2. **Снежана Атанасова** - Parsabiv (Etelcalcetide) - алостеричен модулатор на калциево - чувствителния рецептор при пациенти на хемодиализа с ВхПТ - сп. Актуална нефрология брой 1, том 14,2020 стр.9-12
3. **Д. Ненова, С.Атанасова, С.Стайкова** - Анализ върху постигнатото качество на живот при пациенти с краен стадий на ХБЗ, провеждащи online-хемодиализация - списание „ Актуална Нефрология „ бр.1 том15 2021г стр – 39-44