

СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВЕТИ КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
ФАКУЛТЕТ ПО ХИМИЯ И ФАРМАЦИЯ
КАТЕДРА „ФИЗИКОХИМИЯ“
УЧЕБНО-НАУЧНА ЛАБОРАТОРИЯ „СОЦИАЛНА ФАРМАЦИЯ“

МАГ. ФАРМАЦЕВТ ЦВЕТОМИР МАРИО ДЕЛИЙСКИ

**СВЪРЗАНО СЪС ЗДРАВЕТО КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ
ПАЦИЕНТИ С ВАСКУЛИТИ, АСОЦИИРАНИ С
АНТИНЕУТРОФИЛНИ ЦИТОПЛАЗМЕНИ АНТИТЕЛА,
ПРОВЕЖДАЩИ БИОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертация за присъждане на научна степен „доктор по фармация“

Област на висшето образование – 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление – 7.3 Фармация
Научна специалност „Социална медицина и организация на
здравеопазването и фармацията“

Научни ръководители
Доц. д-р Емил Христов, дф
Доц. д-р Любомир Маринчев, дм

СОФИЯ
2022

Дисертационният труд съдържа 154 страници и е онагледен с 42 таблици, 33 фигури и 2 снимки. Използваната литература включва 468 източници.

Дисертантът е асистент към УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Материалите по защитата са на разположение в Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Научно жури - Заповед на Ректора на СУ „Свети Климент Охридски“ № РД-38-628/22.12.2021 г.

1. Проф. Златка Димитрова Димитрова, дфн - УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

2. Доц. Калина Гочева Андреевска, дф - УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

3. Проф. Валентина Боянова Петкова – Димитрова, дф – Фармацевтичен факултет, Медицински университет-София

4. Проф. Илко Николаев Гетов, дф – Фармацевтичен факултет, Медицински университет-София

5. Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн – Катедра Ревматология, Медицински факултет, Медицински университет-София

Резервни членове

1. Доц. д-р Сава Огнянов Георгиев, дф - УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

2. Доц. Даниела Димитрова Грекова, дф – Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

Технически сътрудник: Анелия Живкова Алексиева – Инспектор учебна дейност, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на2022 г. от часа в зала 501 на Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Съдържание:

I.	Въведение	7
II.	Цели и задачи	10
III.	Материали и методи	11
IV.	Резултати от собствени проучвания и анализи	18
IV.1.	Представителност на извадката и демографски характеристики на анализираната кохорта	18
IV.2.	Клинични характеристики на изследваната група пациенти	19
IV.3.	Оценка на здравния статус чрез инструмента EuroQol 5D-5L преди провеждане на биологично лечение	23
IV.4.	Оценка на здравния статус чрез инструмента EuroQol 5D-5L след провеждане на биологично лечение с Rituximab	27
IV.5.	Оценка на здравния статус чрез инструмента SF-36v2 Health Survey преди провеждане на биологично лечение	31
IV.6.	Оценка на здравния статус чрез инструмента SF-36v2 Health Survey след провеждане на биологично лечение	39
V.	Обсъждане на резултатите	46
VI.	Основни изводи от дисертационния труд	49
VII.	Приноси	51
VIII.	Научни публикации, свързани с дисертационния труд	52

Използвани съкращения

Съкращения на кирилица:

ААВ - ANCA асоциирани васкулити
БЛП - Биологичен лекарствен продукт
ГПА - грануломатоза с полиангитит
ЕС - Европейски съюз
ЗЛПХМ - Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
КХП - Кратка характеристика на продукта
ЛП - лекарствен продукт
МКБ - Международна класификация на заболяванията
МПА - микроскопски полиангиит
НЗОК - национална здравноосигурителна каса
НСПВЛ - нестероидни противовъзпалителни лекарства
НСПВС - нестероидни противовъзпалителни средства
РУ - Разрешение за употреба
СЗО - Световна здравна организация
УМБАЛ - Университетска многопрофилна болница за активно лечение
ЦНС - централна нервна система

Съкращения на латиница:

AAV - ANCA-associated vasculitis
ACR - Американския колеж по ревматология
ADCC - антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност
ANCA - Антинеутрофилни цитоплазмени антитела
anti-GBM - Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture sindrom)
ATC - анатоמו-терапевтична и химична класификация
AZA - азатиоприн
BAFF - В-активирация фактор
BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BP – bodily pain
BVAS - Birmingham Vasculitis Activity Score
BVAS/WG - Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener’s Granulomatosis
CDC - комплемент-зависима цитотоксичност
CHCC - Chapel Hill Consensus Conference
CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use
CSS - Churg-Strauss syndrome
CV - Cryoglobulinemic vasculitis
CYC - циклофосфамид
DCVAS – Проект критерии за диагностика и класификация при васкулити
DMARD – Disease-modifying antirheumatic drugs

EGPA - еозинофилна грануломатоза с полиангитит
EMA - Европейска агенция по лекарствата
EQ-5D - EuroQoL-5D - 5-степенния въпросник EuroQol
EULAR - European League Against Rheumatism
EULAR – European League Against Rheumatism
GCA - Giant cell arteritis
GH –general health
GPA - грануломатоза с полиангитит
HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire-Disability Index
HRQoL - health-related quality of life (свързано със здравето качество на живот)
HUV - Hypocomplementemic urticarial vasculitis
ICD - International Classification of Diseases
IgAV - имуноглобулин А васкулит
IgG4 - имуноглобулин G4
IF - индиректен имунофлуоресцентен анализ
IL-5 - Интерлевкин-5
IQR - интерквартилен диапазон
IVIG - Интравенозните имуноглобулини
mAbs - Моноклонални антитела
MCS - резюме на психическата компонента
MDE - Minimum detectable effect
MDE - Model-driven Engineering
MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities- медицински речник за регулаторни дейности
MH – mental health
MPA - микроскопичен полиангит
MPO - миелопероксидаза
MPO-ANCA (pANCA) - свързан с миелопероксидаза антинеутофилни цитоплазмени антитела
MTX - метотрексат
MVV - Medium-vessel vasculitis
NETS - Neutrophils extracellular traps
PAN - Polyarteritis nodosa
PAN - полиартеритис нодоза
PCS - резюме на физическата компонента
PF – physical functioning
PICO - Population, Intervention, Comparison, Outcomes
PICOS - Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study design
PR3 - протеиназа 3
PR3-ANCA (cANCA) - протеиназа 3 антинеутофилни цитоплазмени антитела
PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines
PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines

PRO - patient reported outcomes
PVAS - Paediatric Vasculitis Activity Score
QoL - quality of life (качество на живот)
QWB - Quality of Well-Being
RE – role emotional
Rii - Average inter-item correlation
RP – role physical
Rtt - Chronbach' alpha factor
RTX - ритуксимаб
SD - Стандартно отклонение
SF – social functioning
SF-36 - Medical Outcome Study Short-Form Health Surveys
SIP - Sickness Impact Profile
SOC (MedDRA) – system organ class – системно-органна класификация
SOV - Single-organ vasculitis
SVV - Small-vessel vasculitis
VAS - визуална аналогова скала
VDI - Vasculitis Damage Index
VT – vitality
VVV - Variable vessel vasculitis
WG - Wegener granulomatosis

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Универсална и приемлива в световен мащаб дефиниция за здраве е дадена от Световната здравна организация (СЗО), която определя, че „Здравето е състояние на пълно физическо, психическо и социално благополучие, а не само липса на заболяване или недъг“. Този широк поглед върху здравето се възприема изцяло от научната общност и в изследователската и реалната клинична практика навлизат нови методи за оценка на всяко едно заболяване и неговото лечение.

Качество на живот (Quality of Life - QoL) е широка теоретична концепция, която измерва общото възприятие на хората за техния живот. QoL включва, както свързани със здравето, така и несвързани със здравето аспекти на човешкия живот - икономически, политически, културни и др.

Свързано със здравето качество на живот (Health-Related Quality of Life - HRQoL) е част от общото QoL на индивида и представлява функционалните ефекти на заболяването и последваща терапия, така както ги възприема пациентът. Освен физическото функциониране, общата концепция за свързано със здравето качество на живот включва и други аспекти на здравето, наречени домейни, като психологическото и социалното функциониране, които са важни за пациента. HRQoL инструментите могат да се използват, за да се открият недиагностицирани или неоткрити болести, като напр. депресия.

Съществуват два основни типа измерители за здравен статус: общи инструменти и специфични инструменти за конкретно заболяване.

Най-често използвани в практиката общи инструменти са: Medical Outcome Study Short-Form Health Surveys - включва SF-12, SF-36, SF-36 version 2, EuroQuol-5D (EQ-5D), Quality of Well-Being (QWB) Scale, Sickness Impact Profile (SIP) и други.

Специфични инструменти за измерване на здравния статус за конкретно заболяване: Доброкачествена простатна хипертрофия импакт индекс (BPH Impact Index), Индекс на симптомите на Американската урологична асоциация (American Urological Association Symptom Index), Въпросник „Живот с астма“ за качеството на живот (Living with Asthma QoL Questionnaire), Специфичен за захарен диабет инструмент (Diabetes-specific QoL Instrument) и др.

Навлизането на нови терапии в медицината и биотехнологичната революция във фармацевтичния сектор обуславят изследванията върху здравния статус на пациентите да станат същностна част от предрегистрационните клинични изпитвания, неинтервенционалните и интервенционалните пострегистрационни проучвания, епидемиологичните и фармакоепидемиологичните проучвания, фармакоикономическите анализи и т.н.

Събирането на данни за свързаното със здравето качество на живот трябва да бъде присъща задача и за практикуващите медицински специалисти в реалната практика – лекари, фармацевти, специалисти по здравни грижи и др. Експлицитно е ясно, че едно заболяване може да влоши психо-социалния статус на пациента, както и обратното, че

нарушеният психо-социален комфорт може да отключи възникването на заболяване или да влоши налично такова.

В настоящия дисертационен труд ще изследваме свързано със здравето качество на живот при пациенти с васкулити, асоциирани с антинеутофилни цитоплазмени антитела (ANCA), провеждащи лечение с биологични лекарствени продукти.

Ще анализираме болни със следните видове васкулити:

Микроскопски полиангиит: Некротизиращ васкулит, с малко или липсващи имунни отлагания, засягащи предимно малки съдове (т.е. капиляри, венули или артериолите). Некротизиращият гломерулонефрит е много често срещан. Често се среща и белодробен капилярит. Няма грануломатозно възпаление.

Грануломатоза с полиангиит (Грануломатоза на Вегенер): Некротизиращо грануломатозно възпаление, обикновено включващо горните и долните дихателни пътища и некротизиращ васкулит, засягащ предимно малки до средни съдове (капиляри, венули, артериоли, артерии и вени). Често се среща некротизиращ гломерулонефрит.

Еозинофилна грануломатоза с полиангиит (Синдром на Чърг-Щраус): Богато на еозинофили, некротизиращо грануломатозно възпаление, включващо дихателните пътища и некротизиращ васкулит предимно на малки до средни съдове, свързан с астма и еозинофилия. ANCA антитела се наблюдават по-често, когато е налице гломерулонефрит.

Избрахме и формулирахме темата на дисертационния труд така, защото:

1. Системните васкулити са редки и хетерогенни заболявания, които засягат различни органи и системи с различна степен на тежест в зависимост от размера, мястото и значението на засегнатите съдове. Разпознаването на прояви, предполагащи системен васкулит е важно, тъй като забавянето на диагнозата може да повлияе значително на клиничните резултати. Поради мултисистемния характер на васкулита, обикновено е необходим мултидисциплинарен подход. Протичането на заболяването може да варира от подостри неспецифични оплаквания до животозастрашаваща увреда на функции.
2. Етиологията на първичните системни васкулити е неизвестна.
3. Патогенезата е неизяснена в цялост при различните видове васкулити. Общоприето е, че са налице различни имунологични механизми, които играят роля в патогенезата на васкулитите и всеки един от тях има свои особености. Най-често тези механизми включват отлагане на имуноен комплекс върху стените на съдовете, автоантитела (например, анти-ендотелни антитела и ANCA), клетъчни и молекулярни имунни отговори, образуване на грануломи и увреждане на ендотелни клетки.
4. Епидемиологията на системния васкулит е все по-добре изучена. Всички видове васкулити попадат в дефиницията за „редки болести“. Свързаният с ANCA васкулит има обща честота 20 случая / 1 милион население, като се установява пик на заболяването във възрастта от 65 до 74 години. Грануломатозата на Вегенер е по-честа в Северна Европа в сравнение с микроскопския полиангиит, който е по-често срещан в Южна Европа.

5. ААВ са заболявания със сигнификантно висока смъртност, като почти всички пациенти изискват агресивно имunosупресивно лечение. Без лечение смъртността е > 90% в рамките на до 5 години.
6. Качеството на живот при стандартно лечение на васкулитите не отговаря на съвременните изисквания.
7. Приложението на биологични лекарствени продукти за лечение на васкулитите е терапевтична новост и е от значителен клиничен интерес.
8. Биологичните лекарствени продукти имат относително кратък “жизнен” цикъл, ефикасността им е определена на базата на минимален брой пациенти и тяхната терапевтична ефективност е в пострегистрационен етап на допълнителни уточнявания и изследвания.
9. Подобряването на свързаното със здравето качество на живот при пациенти с ААВ би дало допълнителни аргументи за обосноваване на биологичното лечение, на фона на относително високите разходи за лекарствена терапия. От друга страна, такъв тип проучване ще обогати познанията на медицинските специалисти за симптоматиката при ААВ, дължаща се на ментални и социални фактори.
10. В научната литература не се откриват достатъчно публикувани данни за качеството на живот при пациенти с ААВ.
11. Няма данни такъв вид проучване да е провеждано в България.

Използвайки съвременни методи и модели за оценка на свързаното със здравето качество на живота, ще направим проучване на общите възприятия за здраве, менталното здраве, социалното поведение (функциониране), ролевото функциониране, физическата компонента и други фактори (икономически, професионални, културни...) при лечение с биологични лекарствени продукти при българска популация пациенти с васкулити, асоциирани с антинеутофилни цитоплазмени антитела, тяхното практическо значение и ще оценим някои аспекти на терапевтичната практика в България.

II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

II.1. ЦЕЛ

Да оценим свързаното със здравето качество на живот (физическо, психологическото и социалното функциониране), при българска популация от пациенти със системни васкулити, асоциирани с антинеутрофилни цитоплазмени антитела (ANCA), провеждащи лечение с биологични лекарствени продукти.

II.2. ЗАДАЧИ

Ще бъдат разрешени следните задачи:

1. Подбор на пациенти със системни васкулити, асоциирани с антинеутрофилни цитоплазмени антитела (ANCA), които ще провеждат лечение с биологични лекарствени продукти.
2. Оценка на съответствието на пациентите, подложени на лечение с биологичен лекарствен продукт с изискванията на НЗОК.
3. Избор на общи и специфични инструменти за анализ на свързаното със здравето качество на живот при избраната популация от пациенти.
4. Провеждането на серия от интервюта с всеки участник в избраната група пациенти, съгласно предварително изготвен протокол, преди започване и след приключване на лечението.
5. Обработване на резултатите и статистически анализ.
6. Анализ и оценка на ефективността на биологичното лечение на базата на данните за свързаното със здравето качество на живот.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Разработихме протокол на изпитването, в съответствие с темата на дисертационния труд. Протоколът и процедурите по проучването са представени в таблица 1.

Таблица 1. Протокол на проучването

1.ОБОСНОВКА
1.1. Научна оценка
<p>Уврежданията от дадено заболяване се определят като съвкупност от трайните последици за пациента с поставена диагноза – в конкретния случай системен васкулит. Основание за провеждането на това проучване е да определим тежестта на заболяването при пациенти със системен васкулит, която не се ограничава само до характерните за заболяването клинични симптоми и синдроми, а включва и ефектите от лекарствената терапия, токсичност, нежелани лекарствени реакции, коморбидност, функционално и ментално здраве.</p> <p>Към момента няма разработени болест специфични инструменти за функционална оценка при пациенти с ANCA-асоциирани васкулити.</p> <p>Най-често различните автори използват общи инструменти като т.н. Кратък тест-36 (SF-36), или EuroQol 5-степенен въпросник (EQ-5D), за оценка на общото здравно състояние и способността за изпълнение на определени задачи.</p> <p>Управлението на болестния процес при пациенти с ANCA-асоциирани васкулити изисква ясно разбиране на техния текущ общ здравен статус.</p> <p>Основна цел на диагностично-лечебния процес е идентифицирането на количествени и качествени параметри за точно поставяне на диагнозата, измерване на болестната активност, общите увреждания, функционалните нарушения, избор на терапевтичен подход, ефективността на лечението и т.н.</p> <p>От съществено значение е процесът на получаване на тази информация да става по систематичен структуриран начин. Процесът на систематична оценка на пациентите е най-ценният компонент в оценката на заболяването.</p> <p>Навлизането на биологичните терапии в алгоритмите за лечение на системни васкулити, асоциирани с ANCA и липсата на данни в научната литература за оценка на свързаното със здравето качество на живот при пациенти на биологично лечение, правят изборът на темата оригинален по своята същност, и очакваме получените резултати да надградят научното познание в тази област.</p>
1.2. Правно основание за провеждане на проучването
<p>Планираното от нас проучване по съществуто си представлява неинтервенционно обсервационно проспективно проучване. ЗЛПХМ не предвижда правила и норми за провеждането на неинтервенционни проучвания от академични колективи, а само от Притежатели на разрешения за употреба.</p> <p>По този начин законът изключва планираното от нас проучване от обхвата на ЗЛПХМ</p>

и не следва да се прилагат правилата и процедурите, описани в него, въпреки че по дефиниция има пълно съвпадение с определението за неинтервенционално проучване. Поради това не е представян протокол на изпитването за одобрение от Местните комисии по етика в центровете за провеждане на проучването.

Изпитването не попада и под разпоредбите на Закона за здравето, Глава седма. Раздел IV. Медицински научни изследвания върху хора. Медицинска наука, тъй като касае проспективно наблюдение на лекарствени продукти под условията на Разрешението им за употреба в реалната клинична практика.

2. ЦЕНТЪР НА ПРОУЧВАНЕТО

Пациентите ще бъдат селектирани в два центъра:

Клиника по ревматология при УМБАЛ „СофияМед“ АД, гр. София и

Клиника по ревматология при УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД, гр. София.

3. ПЕРИОД НА ПРОУЧВАНЕТО

Време за провеждане на проучването Януари 2019 г. до Септември 2020 г.

4. ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ВЪПРОС И ЦЕЛИ

4.1. Цели

Главна цел на проучването е да определим параметрите на свързаното със здравето качество на живот при пациенти с васкулити, асоциирани с антинеутофилни цитоплазмени антитела, провеждащи биологично лечение. Ефектите от лечението и от заболяването ще бъдат измерени от гледна точка на пациентите.

4.2. Крайни точки

4.2.1. Първични крайни точки

Първични крайни точки в проучването са измерване на физическото функциониране, социалното и поведенческо функциониране, психичното здраве и оценката на пациента за общото му здравословно състояние.

В зависимост от използваните общи и специфични инструменти резултатите ще бъдат групирани в две главни направления – Резултати получени чрез общия инструмент SF-36 version 2 и Резултати получени чрез общия инструмент EuroQol 5D

Първични крайни точки получени чрез SF-36 version 2 - резюме на физическата компонента (PCS-physical component summary) и резюме на психическата компонента (MCS- mental component summary) на цялата изследвана популация.

Първични крайни точки получени чрез EuroQol 5D – мобилност; самообслужване; обичайни дейности; болки и неразположения; тревожност и депресия.

4.2.2. Вторични крайни точки

Като вторични крайни точки ще анализираме допълнителни параметри, в зависимост от използваните инструменти:

1. HRQoL:

- Физическо функциониране (**PF** – physical functioning)
- Ролево функциониране (**RP** – role physical)

- Телесни болки (**BP** – bodily pain)
- Общо здравословно състояние (**GH** – general health)
- Жизненост (**VT** – vitality)
- Социално функциониране (**SF** – social functioning)
- Емоционално функциониране (**RE** – role emotional)
- Психическо здраве (**MH** – mental health)

2. EuroQol 5D-5L:

- чрез визуална аналогова скала
- Визуална аналогова скала (VAS) - допълнителен критерий за самооценка на здравния статус.

5. ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МЕТОДИ

5.1. Дизайн на проучването

Двучентрово, проспективно, обсервационно, неинтервенционално, контролирано проучване в два периода. Няма предвидена самостоятелна контролна група пациенти. Подбраната кохорта пациенти ще бъде „авто“ контрола, сама на себе си, тъй като пациентите ще попълват анкети преди и след провеждане на лечение.

5.2. Методология на проучването

Основен метод ще бъде провеждането на „пряка индивидуална анкета“, със затворени отговори. Анкетното проучване ще се проведе с общи инструменти за измерване на здравния статус, чрез попълване на въпросник SF-36 version 2 и въпросник EuroQol 5D в електронен формат.

Ще използваме лицензирани софтуерни продукти, основаващи се на т.н. инженерни модели (*Model-driven Engineering-MDE*). MDE е бурно развиваща се нова парадигма в софтуерното инженерство, която базира развитието на системата върху мета-моделиране и трансформации на модели и осигурява методи за изграждане на мостове (връзки) между сходни или различни технически пространства и домейни.

Оригиналните въпросници са на английски език и са валидирани от лицензодържателя. Работната версия на въпросниците, която ще използваме е преведена на български език от лицензиран преводач.

Въпросниците ще се попълват самостоятелно от пациентите, като ще бъде осигурена възможност за подпомагане от интервюиращия изследовател, там където има неясноти. По този начин ще елиминираме възможността от „грешки на пристрастията“, ако интервютата бъдат на принципа „face to face“.

5.3. Условия за включване в проучването

Задължително условие за участие в проучването е пациентите да отговарят на включващите критерии.

5.3.1. Включващи критерии

1. Подписано и датирано информирано съгласие.
2. Възраст над 18 години.
3. Диагностицирана Грануломатоза с полиангиит (Granulomatosis with polyangitis (Wegener's)).

<ol style="list-style-type: none"> 4. Диагнозата трябва да е поставена в съответствие с критериите на EULAR. 5. Диагнозата и решението за провеждане на лечение трябва да отговаря на фармакотерапевтичното ръководство по ревматология, одобрено от Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти. 6. Пациентите да не са провеждали лечение с биологичен или биоподобен лекарствен продукт. 7. Пациентите трябва да отговарят на критериите на НЗОК за лечение на системни васкулити.
<p>5.3.2. Изключващи критерии</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Отказ от подписване на информирано съгласие. 2. Възраст под 18 години. 3. Несъответствие с критериите на НЗОК за лечение на системни васкулити. 4. Преждевременно прекратяване на биологичното лечение. 5. Изява на нежелани лекарствени реакции, които могат да компроментират резултатите.
<p>5.3.3. Процедури (схема) на проучването</p>
<p>5.3.3.1. Скрининг</p> <p>Скринираща визита Запознаване на участниците с протокола и процедурите. Подписване на Информирано съгласие от пациента. Оценка на включващи и изключващи критерии. Пациентите се считат за отпаднали при скрининга в случай, че е налице дори 1 изключващ критерий.</p>
<p>5.3.3.2. Визити</p> <p>Визита 1 Провежда се преди започване на биологичното лечение. Участниците в проучването попълват два броя въпросници – Кратък тест-36 версия 2 (SF-36 version 2) и EuroQol 5-степенен въпросник (EQ-5D). Участниците отговарят на поставените въпроси ретроградно – описват състоянието си за 4 седмици назад.</p>
<p>Терапевтичен период</p> <p>Въвеждане в ремисия Препоръчителната доза на MabThera при терапия за въвеждане в ремисия на грануломатоза с полиангиит и микроскопски полиангиит е 375 mg/m² телесна повърхност, приложена като интравенозна инфузия веднъж седмично в продължение на 4 седмици (общо четири инфузии).</p> <p>Поддържащо лечение След въвеждане в ремисия с MabThera, поддържащо лечение трябва да се започне не по-рано от 16 седмици след последната инфузия на MabThera. След въвеждане в ремисия с друго стандартно лечение с имunosупресори, поддържащото лечение с MabThera трябва да се започне по време на 4-седмичния</p>

период след ремисията на заболяването.

MabThera трябва да се приложи като две *i.v.* инфузии от 500 mg през две седмици, последвани от една *i.v.* инфузия от 500 mg на всеки 6 месеца след това. На пациентите трябва да се прилага MabThera в продължение на най-малко 24 месеца след постигане на ремисия (липса на клинични признаци и симптоми). При пациентите, които може да са с по-висок риск от рецидив, лекарите трябва да имат предвид по-голяма продължителност на поддържащата терапия с MabThera, до 5 години.

Визита 2

Провежда се 6 месеца след лечение за въвеждане в ремисия с Rituximab.

Участниците в проучването попълват два броя въпросници – Кратък тест-36 версия 2 (SF-36 version 2) и EuroQol 5-степенен въпросник (EQ-5D).

Участниците отговарят на поставените въпроси ретроградно – описват състоянието си за 4 седмици назад.

Изготвяне на консолидиран (агрегиран) доклад от проучването

След достигане на заложения брой участници в проучването се изготвя консолидиран доклад в две части, посредством софтуерните продукти.

Първата част на Доклада ще съдържа резюме на физическата компонента (PCS) и резюме на психическата компонента (MCS) на цялата изследвана група, определена чрез двата общи инструмента.

Втората част на Доклада ще съдържа анализ на вторичните крайни точки - Физическо функциониране, ролево функциониране, телесни болки, общо здравословно състояние, жизненост, социално функциониране, емоционално функциониране и психическо здраве.

Трета част - Анализ на ефективността на биологичното лечение на базата на данните за свързаното със здравето качество на живот.

6. АНАЛИЗИ

6.1. Големина на извадката

Планиран брой участници в проучването:

Очакван брой участници – до 24

Минимален брой участници – не по-малко от 6

6.2. Демографски показатели

В проучването ще бъдат включени пациенти над 18 годишна възраст. Ще направим анализи на включените пациенти по пол, възраст, заболяване, време от поставянето на диагнозата, предхождащо лечение.

6.3. Статистически методи за оценка на резултатите

Ще използваме статистически методи в три направления:

1. Основен метод ще бъде провеждането на дескриптивен статистически анализ на получените резултати от анкетите.

2. Получените отговори ще се тестват и с различни допълнителни статистически методи като:

1. Completeness of Data (Пълнота на данните);
2. Responses within Range (Отговори в зададени граници);
3. Consistent Responses (Логическа връзка на отговорите);
4. Estimable Scale Scores (Достоверност на измерените резултати);
5. Item Internal Consistency (Вътрешна съгласуваност);
6. Discriminant Validity (Достоверност на различията);
7. Reliable Scales (Надеждност на резултатите).

3. Ще използваме корелационна матрица на елементите и факторите и ще изчислим фактор на ковергенция и дивергенция на получените отговори и ще определим степен на достоверност на получените резултати при зададени нормални стойности за този показател от 0.00 до 0,40.

4. За оценка на надеждността и хомогенността на резултатите ще използваме две техники: inter-rater (вътрешна оценка): различни хора, един и същи тест и test-retest (тест-ретест): едни и същи хора в различно време.

Надеждността ще бъде измерена чрез фактор Chronbach' alpha (Rtt) при норма ≥ 0.70 и Average inter-item correlation (Rii) при норма 0.15-0.50.

6.4. Управление и съхранение на данните

За всеки пациент текущо ще бъде попълвана клинична карта, съдържаща данни за възраст, пол, диагноза, съответствие с включващи и изключващи критерии, визити, лечение.

6. Защита правата на пациентите

Физическата и психическата неприкосновеност на участника в изпитването, правото на неприкосновеност на личния му живот и правото на защита на личните му данни са гарантирани, съгласно Закона за защита на личните данни.

6.1. Информация за пациентите и информирано съгласие

В проучването ще бъдат включвани лица, които са:

1. Информирани в предварителен разговор с лекар - член на изследователския екип, за целите, рисковете и неудобствата на изпитването и за условията, при които ще се провежда;
2. Информирани за правото си по всяко време да се откажат от участие в изпитването без отрицателни последици за тях;
3. Дали лично писмено информирано съгласие за участие, след като са запознати със същността, значението, последициите и евентуалните рискове от тяхното участие.

6.2. Оттегляне на пациенти от проучването

Пациентите могат да се оттеглят от проучването по всяко време без да дават обяснения и без отрицателни последици за тях.

6.3. Етични норми и стандарти

Дизайнът на проучването и протоколът са изготвени в съответствие с Декларацията от Хелзинки и Ръководството по Добра клинична практика. Правата, безопасността и

<p>благополучието на участниците в изпитването са от първостепенно значение и стоят над интересите на науката и обществото.</p>	
<p>7. Съобщаване и публикуване на резултатите</p>	
<p>7.1. Публикуване на резултатите в научни издания</p>	
<p>Авторският колектив планира да бъдат изготвени най-малко две научни статии с резултатите от проучването. Лични данни няма да бъдат разкривани, освен обобщени здравно-демографски характеристики.</p>	
<p>7.2. Публикуване на резултатите на научни форуми – доклад, постер</p>	
<p>Авторският колектив планира да участва с доклади най-малко на три научни форума. Лични данни няма да бъдат разкривани, освен обобщени здравно-демографски характеристики.</p>	
<p>8. Референции</p>	
<p>Разрешение за употреба на Ритуксимаб; Hochberg, Marc C., editor. Rheumatology Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman. Rheumatology (Hochberg)Seventh edition.Philadelphia, PA:Elsevier, Inc., [2019]; Декларацията от Хелзинки; Ръководството по Добра клинична практика; Раскати К, Димитрова З, Христов Е, Първова-Христова И. Основи на фармакоикономиката. 1-во издание, Wolters Kluwer, България, 2016, ISBN 978-619-90672-0-8</p>	
<p>9. Приложения</p>	
7.1.	Приложение 1 – Въпросник SF-36 version 2 на Български език
7.2.	Приложение 2 – Въпросник EuroQol 5D-5L на Български език
7.3.	Приложение 3 – Клинична карта на пациента –BVAS version 3

IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ И АНАЛИЗИ

IV.1. Представителност на извадката и демографски характеристики на анализираната кохорта.

В нашето проучването са включени само пациенти с диагноза Грануломатоза с полиангиит (Грануломатоза на Вегенер, болест на Вегенер). Анализираната група включва 12 пациенти – таблица 2.

Таблица 2. Разпределение на пациентите по пол

Пациенти с Грануломатоза на Вегенер (n/%)	Мъже (n/%)	Жени (n/%)
12 (100)	10 (83,33)	2 (16,67)

Анализирахме големината на обследваната кохорта като част от общия брой болни в България с цел определяне на представителността на нашето проучване.

Епидемиологичните данни показват, че новодиагностицираните случаи (incidence rates) с GPA, MPA и EGPA са с честота съответно 2.1–14.4, 2.4–10.1 и 0.5–3.7 на един милион души население в Европа, а разпространението на всички случаи с AAV (prevalence of AAV) се оценява на 46–184 на един милион души население. И трите заболявания отговарят на дефиницията за „Рядко заболяване“ (Orphan disease).

Честотата за България на пациенти с Грануломатоза на Вегенер се оценява като новодиагностицирани случаи между 14,7 – 100,80 при медиана 43,05. Не се откриват литературни и официални данни от националната статистика за действителния общ брой болни с Грануломатоза на Вегенер за периода 2018-2021 г. За приемливо допускане считаме наличието на не повече от 40 до 60 болни с това заболяване в България, като от тях диагностицираните са не повече от 20 или като относителен дял не повече от 30% от общия брой. Основание за подобен род допускане ни дават последно публикуваните данни от НЗОК за 2017 г., от които е видно, че през първо, второ и трето тримесечие на същата година НЗОК е заплащала лечение съответно на 18, 15 и 12 болни или средно месечно 15 болни.

При 12 болни включени в проучването можем да допуснем, че анализираната популация представлява 81,6% от общия брой пациенти като новодиагностицирани случаи с регресия до 11,9% от максималната честота. Големината на анализираната от нас популация, изчислена през общия брой болни с направените по-горе приемливи допускания, е не по-малко от 60 % от всички болни в България. В таблица 3 представяме анализ на демографските показатели на пациентите включени в проучването. Средна възраст на проследените мъже с Грануломатоза на Вегенер е 52,4 г., медианата е 53 години, а най-често срещаната възраст е 51 години при стандартно отклонение 13,54 години.

Средна възраст на проследените жени в регистъра на пациенти с Грануломатоза на Вегенер е 55,5 г., медианата и най-често срещаната възраст не могат да бъдат изчислени, тъй като в проучването има само две жени, а те не са достатъчни за извличането на статистически резултати (стандартно отклонение 4,95 години).

Таблица 3. Демографски показатели

Възраст	Мъже	Жени	Общо
18-45 г.	2 (16,66 %)	0 (0 %)	2 (16,66 %)
46-65 г.	7 (58,33 %)	2 (16,66 %)	9 (75,0 %)
Над 65 г.	1 (8,33 %)	0 (0 %)	1 (8,33 %)
Брой	10 (83,33 %)	2 (16,67 %)	12 (100,0 %)
Средна	52,4	55,5	4
Медиана	53	-	2
Мода	51	-	-
Стандартно отклонение (SD)	13,54	4,95	4,36

IV.2. Клинични характеристики на изследваната група пациенти.

Анализирахме поредица от неклинични и клинични характеристики на изследваната група от пациенти.

Направихме ретроспективен анализ на еволюцията на заболяването при всички пациенти чрез стратификация, както следва: средна продължителност на заболяването, време от изява на първите симптоми на заболяването до поставяне на окончателната диагноза, време до започване на лечение след поставяне на диагноза, продължителност на конвенционално лечение и преминаване на биологично лечение (Таблица 4). Средната продължителност на заболяването при проследената от нас група пациенти варира от 1 до 13 години при медиана 5 години. Времето за поставяне на диагноза след изява на първите симптоми е относително кратко, въпреки разнообразната и сложна клинична симптоматика: при 58.3% (7 пациенти) от случаите диагнозата е поставена в рамките на до 1 месец, в 3 от случаите е до половин година. В нашата извадка има 2 случая със сериозно забавяне в диагностичния процес: при 1 пациент е била необходима повече от 1 година, а при втори случай са изминали цели 7 години (пациент №8) – считало се е, че пациентът е с първично имунно бъбречно заболяване. Въпреки драстичното отклонение при двамата пациенти, медиана и мода по този критерий са равни на 1 месец.

Таблица 4. Еволюция на заболяването при изследваната група пациенти - етапи

Пациент	Продължителност на заболяването (години)	Време от първи симптоми до диагноза (месеци)	Време до започване на лечение след поставяне на диагнозата (месеци)	Конвенционално лечение – продължителност (години)	Лечение с Rituximab (брой вливания)
1	11	4	1	5	1
2	7	1	1	6	1
3	1	2	1	1	1
4	2	1	1	2	1
5	8	1	1	4	1
6	4	1	1	2	1
7	4	1	1	3	1
8	13	84	1	4	1
9	5	6	6	5	1
10	5	15	1	5	2
11	4	1	2	2	1
12	5	1	1	2	2
Средна стойност	5,75	9,83	1,5	3,45	1,17
Медиана	5	1	1	3,5	1
Мода	4,5	1	1	2	1
Стандартно отклонение (SD)	3,49	23,70	1,44	1,62	0,38

Средната продължителност на конвенционалното лечение от датата на диагностицирането до преминаването на биологично лечение е 3 години и половина, при SD = 1,62. Пациентите са провеждали конвенционалното лечение с лекарствени продукти, както следва: **Имуносупресори** – INN Cyclophosphamide, Azathioprine, Methotrexate; **Системна глюкокортикоидна терапия** – INN Methylprednisolone, Prednisone, Betamethasone; **Имуноглобулини** – INN Immunoglobulins, normal human. Лечението с Rituximab включва по 1 и/или 2 курса на лечение в рамките на проучването, в съответствие с установения период в протокола. Почти всички пациенти след края на проучването през септември 2020 са провели допълнителни курсове с Rituximab – между 4 и 6. За съжаление те не са включени в анализите за качество на живот. Оценихме поредица от клинични параметри като: клинична изява на заболяването, усложнения, придружаващи заболявания, степен на тежест на заболяването, оценена по Скала за активност на васкулити Бирмингам (Birmingham Vasculitis Activity Score - version 3 (BVAS)), конвенционално лечение – вид и продължителност, наличие на прогресия и/или ремисия, биологично лечение – продължителност, ефект от лечението и др.

За всеки пациент е попълнена клинична карта за оценка на BVAS version 3, съдържаща 9 раздела и 56-те елемента от оценката, максималните постижими точки за всеки раздел

и общия брой точки. Активността по BVAS е оценена чрез постоянни точки (BVAS – Persistent points) от 0 до 33 (Таблица 5).

Таблица 5. Клинични характеристики на изследваната група пациенти

Пациент	Клинична активност на заболяването*, измерена чрез Скала за активност на васкулити Бирмингам (BVAS – Persistent points)**	Усложнения	Придружаващи заболявания
1	12	Бъбречна недостатъчност	Няма
2	19	Хроничен отит на дясното ухо Пареза на десния лецев нерв	Няма
3	16	Бъбречна недостатъчност Артериална хипетрония Дислипидемия	Вторичен анемичен синдром
4	19	Бъбречна недостатъчност Артериална хипетрония ДИК синдром (тромбози)	Хроничен гастрит Вторичен анемичен синдром
5	18	Бъбречна недостатъчност Инфекция на дясното око	Суха кашлица, задух, болка и стягане в гръдния кош
6	7	Суха кашлица, задух, болка и стягане в гръдния кош	Няма
7	24	Бъбречна недостатъчност Стероиден диабет	Суха кашлица, задух, болка и стягане в гръдния кош Хроничен гастрит Вторичен анемичен синдром
8	33	Мозъчен кръвоизлив с последващата краниотомия Двустранна абсцес пневмония Бъбречна недостатъчност	Вторичен анемичен синдром
9	7	Пулмофиброза	Остеопороза Сколиоза
10	19	Артериална хипетрония	Синдром на Кушинг
11	7	Артериална хипетрония	Генерализирана остеопороза с фрактури Жлъчнокаменна болест
12	6	Няма	Няма

*Клиничната изява на заболяването е определена в съответствие с критериите описани в Таблица 2. Клинична картина при AAV по органи и системи

**Болестните прояви са оценявани при наличие на активен васкулит. Като постоянни се оценяват резултатите за всички прояви на активен (но не нов или влошен) васкулит. Постоянните резултати могат да варират от 0 до 33. Като нови/по-лоши резултати се оценяват всички прояви на нов или влошен васкулит. Те могат да варират от 0 до 63 [461].

Първоначалните клиничните изяви при анализираната група пациенти са изключително разнообразни, като са налице симптоми и синдроми от всички 9 групи на скалата за оценка (Таблица 4, Таблица 6).

С оглед установената от нас средна продължителност на заболяването и събирането на данните ретроспективно, няма да се ангажираме с подробно описание на началните симптоми – част от тях не са описани в историите на заболяванията и пациентите не си ги спомнят категорично.

За усложненията и придружаващите заболявания обаче има категорични данни. Най-честото усложнение е развитието на бъбречна недостатъчност – при 50% от случаите, последвано от случаи на артериална хипертония – 33,3%. Анамнестично 1/3 от пациентите съобщават като най-често придружаващо заболяване симптоматика от страна на горните дихателни пътища - суха кашлица, задух, болка и стягане в гръдния кош.

Таблица 6. Честотно разпределение на клинична активност на заболяването от персистиращ тип, измерена чрез Скала за активност на васкулити Бирмингам (BVAS –Persistent points)

Ниво (Levels)	Брой (Counts)	Относителен дял (% of Total)	Кумулативен дял (Cumulative %)
6	1	8.3 %	8.3 %
7	3	25.0 %	33.3 %
12	1	8.3 %	41.7 %
16	1	8.3 %	50.0 %
18	1	8.3 %	58.3 %
19	3	25.0 %	83.3 %
24	1	8.3 %	91.7 %
33	1	8.3 %	100.0 %

Минималният брой точки от персистиращ тип по BVAS е 6, а максималният 33, при медиана 17 точки. Анализираната от нас група е оценена като умерено тежка степен на активност по BVAS version 3, като не трябва да се забравя обстоятелството, че всички пациенти са провеждали конвенционално лечение. Дескриптивният анализ на активността по BVAS version 3 е показан в таблица 7.

Таблица 7. Дескриптивен анализ на активността по BVAS version 3

Параметри	
Брой (n) / Липса (missing)	12/0
Средна / Mean	15.6
Стандартна грешка (средна) /Standart error (mean)	2.37
Медиана / Median	17.0
Мода / Mode	7.00
Стандартно отклонение / Standard deviation	8.21
Дисперсия / Variance	67.4
Обхват / Range	27
Минимална стойност / Minimum	6
Максимална стойност / Maximum	33
Отклонение / Skewness	0.630
Стандартна грешка при отклонение / Standart error skewness	0.637
Shapiro-Wilk – p	0.172

IV.3. Оценка на здравния статус чрез инструмента EuroQol 5D-5L преди провеждане на биологично лечение

Представяме резултатите от оценка на здравния статус чрез инструмента EuroQol 5D-5L на Визита 1, която се провежда преди започване на биологичното лечение. Участниците отговарят на поставените въпроси ретроградно като описват състоянието си за 4 седмици назад. Всички анализи са направени в съответствие с EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019. Измерени са 5 компонента – Подвижност; Самообслужване; Обичайни дейности (работа, учене, домакинска работа, дейности, свързани със семейството или с прекарване на свободното време); Болки/Неразположения и Тревожност/Депресия. Всички пациенти са отговорили на 100 % от поставените въпроси.

На снимка 1 са представени индивидуалните данни на включените в проучването пациенти по 5 дименсионалната система за отчитане. За определянето на индивидуалния резултат се използва петцифрена система (five-digit number). Перфектното здраве се означава с пет единици (11 111), а най-лошото с пет петици – 55

555. Всяко здравословно състояние може да бъде трансформирано в претеглена индексна оценка, като се използва специфичен за всяка държава или регион набор от стойности. Стойностите на индекса EQ-5D илюстрират разбиранията на обществото за здраве и варират от -0,590 до 1.0, където отрицателните стойности съответстват на лоши здравословни условия (състояния по-лоши от смъртта), а 1.0 съответства на перфектно здраве.

<u>1</u>	DT	I have moderate problems in walking about (3)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have moderate problems doing my usual activities (3)	I have moderate pain or discomfort (3)	I am not anxious or depressed (1)
<u>2</u>	CC	I am unable to walk about (5)	I have moderate problems washing or dressing myself (3)	I have moderate problems doing my usual activities (3)	I have extreme pain or discomfort (5)	I am moderately anxious or depressed (3)
<u>3</u>	PT	I have no problems in walking about (1)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have no problems doing my usual activities (1)	I have no pain or discomfort (1)	I am not anxious or depressed (1)
<u>4</u>	IG	I am unable to walk about (5)	I am unable to wash or dress myself (5)	I am unable to do my usual activities (5)	I have moderate pain or discomfort (3)	I am extremely anxious or depressed (5)
<u>5</u>	RP	I have moderate problems in walking about (3)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have no problems doing my usual activities (1)	I have moderate pain or discomfort (3)	I am moderately anxious or depressed (3)
<u>6</u>	RB	I have moderate problems in walking about (3)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have moderate problems doing my usual activities (3)	I have moderate pain or discomfort (3)	I am not anxious or depressed (1)
<u>7</u>	RS	I have severe problems in walking about (4)	I have moderate problems washing or dressing myself (3)	I have severe problems doing my usual activities (4)	I have extreme pain or discomfort (5)	I am extremely anxious or depressed (5)
<u>8</u>	YS	I have no problems in walking about (1)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have no problems doing my usual activities (1)	I have slight pain or discomfort (2)	I am slightly anxious or depressed (2)
<u>9</u>	IS	I have no problems in walking about (1)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have slight problems doing my usual activities (2)	I have no pain or discomfort (1)	I am moderately anxious or depressed (3)
<u>10</u>	VV	I have moderate problems in walking about (3)	I have slight problems washing or dressing myself (2)	I have moderate problems doing my usual activities (3)	I have slight pain or discomfort (2)	I am moderately anxious or depressed (3)
<u>11</u>	MM	I have slight problems in walking about (2)	I have slight problems washing or dressing myself (2)	I have moderate problems doing my usual activities (3)	I have moderate pain or discomfort (3)	I am moderately anxious or depressed (3)
<u>12</u>	SP	I have moderate problems in walking about (3)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have moderate problems doing my usual activities (3)	I have severe pain or discomfort (4)	I am severely anxious or depressed (4)

Снимка 1. Петцифрена система за оценка на здравето състояние с инструмент EuroQol 5D-5L

IV.3.1. Сравнение на получените резултати за EuroQol 5D-5L индекс с данните за общата популация

Сравнението е извършено срещу стандартизирани норми EuroQol 5D-5L за българската популация. Резултатите са представени в таблица 8 като относителни величини. Поради малкия брой жени резултатите са представени общо за мъже и жени. Получените резултати показват, че свързаното със здравето качество на живот при болните с диагноза Грануломатоза с полиангиит (Грануломатоза на Вегенер, болест на Вегенер) е драматично влошено и в петте домейна за оценка, като получените данни са статистически значими - $p < 0,05$.

Таблица 8. Сравнение на резултатите със стандартизирани норми EuroQol 5D-5L за българската популация

EQ-5D-5L	Степен на тежест	Норми мъже (n/%)	Норми жени (n/%)	Резултати n-12 10 мъже/2 жени
Подвижност	Няма проблем	361 (76,0 %)	371 (70,0 %)	25,0 %
	Леки проблеми	72 (15,2 %)	92 (17,3 %)	8,3 %
	Умерени проблеми	23 (4,8 %)	46 (8,7 %)	41,7 %
	Тежки проблеми	17 (3,6 %)	19 (3,6 %)	8,3 %
	Невъзможна	2 (0,4 %)	2 (0,4 %)	16,7 %
Самообслужване	Няма проблем	416 (87,5 %)	452 (85,3 %)	58,3 %
	Леки проблеми	43 (9,1 %)	54 (10,2 %)	16,7 %
	Умерени проблеми	14 (3,0 %)	23 (4,3 %)	16,7 %
	Тежки проблеми	2 (0,4 %)	1 (0,2 %)	8,3 %
	Неспособност	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,0 %
Обичайни дейности	Няма проблем	388 (81,7 %)	397 (74,9 %)	50,0 %
	Леки проблеми	69 (14,5 %)	103 (19,4 %)	25,0 %
	Умерени проблеми	5 (1,1 %)	18 (3,4 %)	8,3 %
	Тежки проблеми	12 (2,5 %)	12 (2,3 %)	8,3 %
	Невъзможна	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)	8,3 %
Болка/Дискомфорт	Не	314 (66,0 %)	298 (56,2 %)	41,7 %
	Лека	109 (23,0 %)	152 (28,7 %)	16,7 %
	Умерена	38 (8,0 %)	61 (11,5 %)	16,7 %
	Тежка	14 (3,0 %)	17 (3,2 %)	16,7 %
	Екстремна	0 (0,0 %)	2 (0,4 %)	8,3 %
Тревожност/Депресия	Не	343 (72,1 %)	315 (59,4 %)	41,7 %
	Лека	92 (19,4 %)	136 (25,7 %)	25 %
	Умерена	24 (5,1 %)	57 (10,8 %)	16,7 %
	Тежка	14 (3,0 %)	16 (3,0 %)	8,3 %
	Екстремна	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)	8,3 %

IV.3.2. EQ VAS – Визуална аналогова скала

Представява самооценка на състоянието на всички пациенти чрез Визуална аналогова скала. Скалата, наподобява термометър и е оразмерена от 0 до 100 точки, съответстващи на следните въпроси: **0** = Най-доброто здравословно състояние, което можете да си представите и **100** = Най-лошото здравословно състояние, което можете да си представите. Данните на EQ VAS трябва да бъдат представени дескриптивно, като най-често се използват измерител за централна тенденция и измерител за дисперсия. Това може да бъде средната стойност и стандартното отклонение (SD) или,

ако данните са изкривени, средните стойности и интерквартилния диапазон (IQR). Получените резултати са представени в таблица 9.

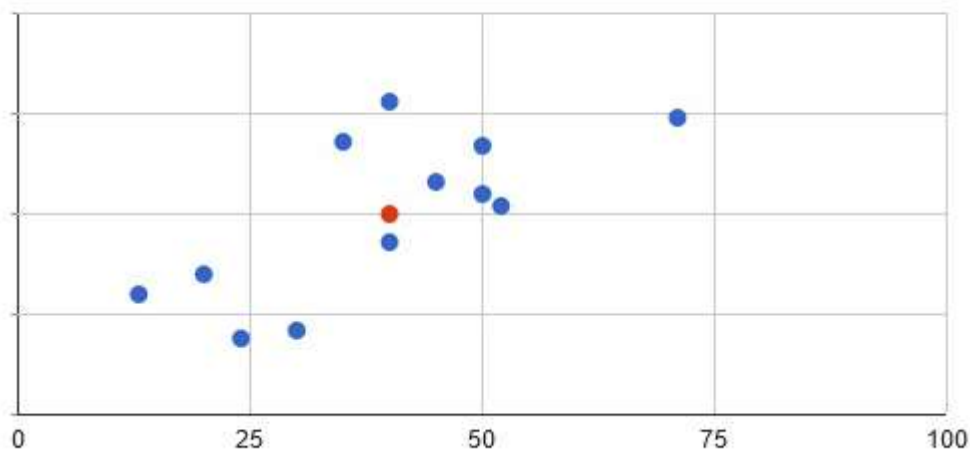
Таблица 9. Данни от самооценка на състоянието с Визуална аналогова скала

Total Count (N)	Missing*	Unique	Min	Max	Mean	StDev	Sum	Percentile						
								0.05	0.10	0.25	0.50 Median	0.75	0.90	0.95
12	0 (0.0%)	10	13	71	39.17	16.04	470	16.85	20.40	28.50	40	50	51.80	60.55

Модата е изчислена на 39,17 точки при стандартно отклонение 16,04, а медианата е 40 точки. Нито един пациент не оценява състоянието си като много добро и/или отлично. Един оценява състоянието си като относително добро, а всички останали като недобро към лошо – нивото на самооценка е 50 или под 50 точки. Трина от пациентите се самооценяват под 25 точки, което е белег за критично състояние. Влошената самооценка се дължи преимуществено на тревожност/депресия, болки/неразположения и мобилност. Графичното разпределение е показано на фигура 1.

Lowest values: 13, 20, 24, 30, 35

Highest values: 45, 50, 50, 52, 71



Фигура 1. Самооценка на състоянието чрез Визуална аналогова скала

IV.3.3. Сравнение на EQ VAS с общата популация

Стандартизирани норми на **EQ VAS** за българската популация са средна стойност 77,1 за жени срещу 78,7 средна стойност за мъже [463]. Получените от нас резултати показваткратно влошаване на свързаното със здравето качество на живот по този параметър при пациенти със системен васкулит асоцииран с ANCA антитела.

V.4. Оценка на здравния статус чрез инструмента EuroQol 5D-5L след провеждане на биологично лечение с Rituximab

Отново всички пациенти са отговорили на 100 % от поставените въпроси. На снимка 2 са представени индивидуалните данни на включените в проучването пациенти по 5 дименсионалната система за отчитане. За определянето на индивидуалния резултат отново е използвана петцифрена система - five-digit number (перфектно здраве - 11 111, най-лошо здраве – 55 555).

DT	I have no problems in walking about (1)	I have slight problems washing or dressing myself (2)	I have slight problems doing my usual activities (2)	I have moderate pain or discomfort (3)	I am not anxious or depressed (1)
CC	I have no problems in walking about (1)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have no problems doing my usual activities (1)	I have slight pain or discomfort (2)	I am not anxious or depressed (1)
PT	I have moderate problems in walking about (3)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have slight problems doing my usual activities (2)	I have moderate pain or discomfort (3)	I am not anxious or depressed (1)
IG	I have moderate problems in walking about (3)	I have slight problems washing or dressing myself (2)	I have slight problems doing my usual activities (2)	I have no pain or discomfort (1)	I am moderately anxious or depressed (3)
RP	I have no problems in walking about (1)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have no problems doing my usual activities (1)	I have no pain or discomfort (1)	I am not anxious or depressed (1)
RB	I have no problems in walking about (1)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have no problems doing my usual activities (1)	I have slight pain or discomfort (2)	I am not anxious or depressed (1)
RS	I have slight problems in walking about (2)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have no problems doing my usual activities (1)	I have slight pain or discomfort (2)	I am not anxious or depressed (1)
YS	I have no problems in walking about (1)	I have slight problems washing or dressing myself (2)	I have no problems doing my usual activities (1)	I have no pain or discomfort (1)	I am not anxious or depressed (1)
IS	I have no problems in walking about (1)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have no problems doing my usual activities (1)	I have no pain or discomfort (1)	I am slightly anxious or depressed (2)
VV	I have no problems in walking about (1)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have no problems doing my usual activities (1)	I have slight pain or discomfort (2)	I am not anxious or depressed (1)
MM	I have slight problems in walking about (2)	I have moderate problems washing or dressing myself (3)	I have moderate problems doing my usual activities (3)	I have moderate pain or discomfort (3)	I am slightly anxious or depressed (2)
SP	I have moderate problems in walking about (3)	I have no problems washing or dressing myself (1)	I have slight problems doing my usual activities (2)	I have slight pain or discomfort (2)	I am moderately anxious or depressed (3)

Снимка 2. Петцифрена система за оценка на здравето състояние с инструмент EuroQol 5D-5L

V.4.1. Сравнение на получените резултати за EuroQol 5D-5L индекс след проведено лечение с биологичен лекарствен продукт с данните за общата популация

Сравнението отново е извършено срещу стандартизирани норми EuroQol 5D-5L за българската популация. Резултатите са представени в таблица 10 като относителни величини. Поради малкия брой жени резултатите са представени общо за мъже и жени.

Получените резултати показват, че свързаното със здравето качество на живот при болните с диагноза Грануломатоза с полиангиит (Грануломатоза на Вегенер, болест на Вегенер), провеждали лечение с биологичен лекарствен продукт Rituximab се

подобрява значимо, както в сравнение с baseline визитата в това проучване, така също и в сравнение с показателите на българската популация изобщо. В нито един от домейните няма тежка степен и екстремна степен на оплакванията. Получените данни са статистически значими - $p < 0,05$.

Таблица 10. Сравнение на резултатите със стандартизирани норми EuroQol 5D-5L за българската популация

EQ-5D-5L	Степен на тежест	Норми мъже (n/%)	Норми жени (n/%)	Резултати n-12 10 мъже/2 жени
Подвижност	Няма проблем	361 (76,0 %)	371 (70,0 %)	58,3%
	Леки проблеми	72 (15,2 %)	92 (17,3 %)	25,0%
	Умерени проблеми	23 (4,8 %)	46 (8,7 %)	16,7%
	Тежки проблеми	17 (3,6 %)	19 (3,6 %)	0 (0,0 %)
	Невъзможна	2 (0,4 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Самообслужване	Няма проблем	416 (87,5 %)	452 (85,3 %)	66,7%
	Леки проблеми	43 (9,1 %)	54 (10,2 %)	25,0%
	Умерени проблеми	14 (3,0 %)	23 (4,3 %)	8,3%
	Тежки проблеми	2 (0,4 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
	Неспособност	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Обичайни дейности	Няма проблем	388 (81,7 %)	397 (74,9 %)	59,3%
	Леки проблеми	69 (14,5 %)	103 (19,4 %)	33,3%
	Умерени проблеми	5 (1,1 %)	18 (3,4 %)	8,3%
	Тежки проблеми	12 (2,5 %)	12 (2,3 %)	0 (0,0 %)
	Невъзможна	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Болка/Дискомфорт	Не	314 (66,0 %)	298 (56,2 %)	41,7%
	Лека	109 (23,0 %)	152 (28,7 %)	33,3%
	Умерена	38 (8,0 %)	61 (11,5 %)	25,0%
	Тежка	14 (3,0 %)	17 (3,2 %)	0 (0,0 %)
	Екстремна	0 (0,0 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Тревожност/Депресия	Не	343 (72,1 %)	315 (59,4 %)	66,7%
	Лека	92 (19,4 %)	136 (25,7 %)	16,7%
	Умерена	24 (5,1 %)	57 (10,8 %)	16,7%
	Тежка	14 (3,0 %)	16 (3,0 %)	0 (0,0 %)
	Екстремна	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

IV.4.2. EQ VAS – Визуална аналогова скала

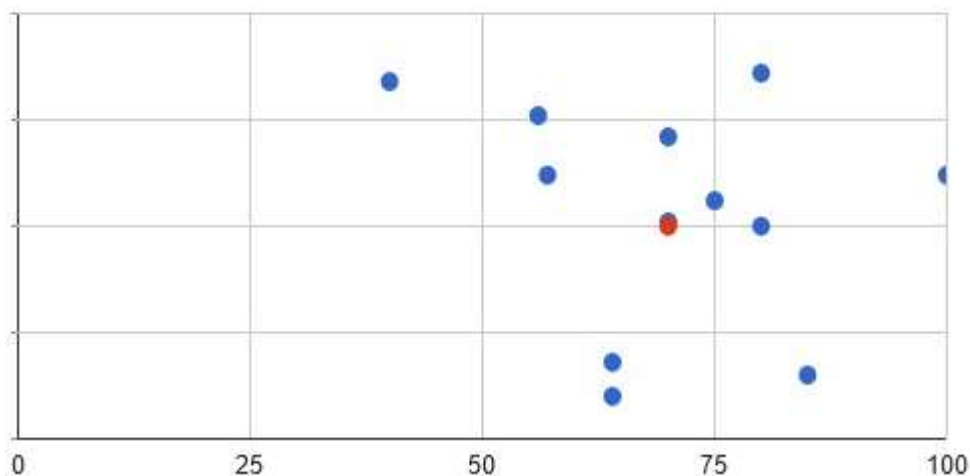
Таблица 11. Данни от самооценка на състоянието с Визуална аналогова скала

Total Count (N)	Missing*	Unique	Min	Max	Mean	StDev	Sum	Percentile						
								0.05	0.10	0.25	0.50 Median	0.75	0.90	0.95
12	0 (0.0%)	9	40	100	70.08	15.63	841	48.80	56.10	62.25	70	80	84.50	91.75

Модата е изчислена на 70,08 точки при стандартно отклонение 15,63, а медианата е 70 точки. Почти всички пациенти оценяват състоянието си като много добро и/или отлично. Само един оценява състоянието си като недобро– нивото на самооценка е 40 точки. Всички пациенти посочват ниво над 56 точки. Графичното разпределение е показано на фигура 2.

Lowest values: 40, 56, 57, 64, 64

Highest values: 75, 80, 80, 85, 100



Фигура 2. Самооценка на състоянието чрез Визуална аналогова скала

IV.4.3. Сравнение на EQ VAS с общата популация

Стандартизирани норми на EQ VAS за българската популация са средна стойност 77,1 за жени срещу 78,7 средна стойност за мъже. Получените от нас резултати се доближават до нормата за общата популация.

Представяме сравнителни данни за EuroQol 5D-5L индекс между Визита 1 и Визита 2 – преди биологично лечение и след биологично лечение и постигане на ремисия – таблица 12.

Таблица 12. Сравнение на резултатите със стандартизирани норми EuroQol 5D-5L за българската популация

EQ-5D-5L	Степен на тежест	Изходна визита	Визита след лечение	p-value (t-test)
Подвижност	Няма проблем	25,0 %	58,3%	0,008
	Леки проблеми	8,3 %	25,0%	
	Умерени проблеми	41,7 %	16,7%	
	Тежки проблеми	8,3 %	0 (0,0 %)	
	Невъзможна	16,7 %	0 (0,0 %)	
Самообслужване	Няма проблем	58,3 %	66,7%	0,027
	Леки проблеми	16,7 %	25,0%	
	Умерени проблеми	16,7 %	8,3%	
	Тежки проблеми	8,3 %	0 (0,0 %)	
	Неспособност	0,0 %	0 (0,0 %)	
Обичайни дейности	Няма проблем	50,0 %	59,3%	0,015
	Леки проблеми	25,0 %	33,3%	
	Умерени проблеми	8,3 %	8,3%	
	Тежки проблеми	8,3 %	0 (0,0 %)	
	Невъзможна	8,3 %	0 (0,0 %)	
Болка/Дискомфорт	Не	41,7 %	41,7%	0,003
	Лека	16,7 %	33,3%	
	Умерена	16,7 %	25,0%	
	Тежка	16,7 %	0 (0,0 %)	
	Екстремна	8,3 %	0 (0,0 %)	
Тревожност/Депресия	Не	41,7 %	66,7%	0,013
	Лека	25 %	16,7%	
	Умерена	16,7 %	16,7%	
	Тежка	8,3 %	0 (0,0 %)	
	Екстремна	8,3 %	0 (0,0 %)	

Направихме сравнителен анализ на резултатите от самооценката на състоянието с Визуална аналогова скала между Визита 1 и Визита 2. Сравнението е показано в таблица 13.

Таблица 13. Самооценката на състоянието с Визуална аналогова скала – сравнение между Визита 1 и Визита 2

Visits	Total Count (N)	Missing*	Unique	Min	Max	Mean	StDev	Sum	Percentile						
									0.05	0.10	0.25	0.50 Median	0.75	0.90	0.95
visit 1	12	0 (0.0%)	10	13	71	39.17	16.04	470	16.85	20.40	28.50	40	50	51.80	60.55
visit 2	12	0 (0.0%)	9	40	100	70.08	15.63	841	48.80	56.10	62.25	70	80	84.50	91.75

IV.5. Оценка на здравния статус чрез инструмента SF-36v2 Health Survey преди провеждане на биологично лечение

Представяме резултатите от оценка на здравния статус чрез инструмента SF-36v2 Health Survey на Визита 1, която се провежда преди започване на биологичното лечение.

Участниците отговарят на поставените въпроси ретроградно като описват състоянието си за 4 седмици назад. Всички анализи са направени в съответствие с User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.), 2011.

SF-36v2 използва базирано на норма оценяване, основаващо се на линеен Т-скор метод за трансформация. За нормален резултат за всяка от скалите на съответния здравен домейн се счита средна стойност (mean) 50 и стандартно отклонение (SD) 10, изчислени на базата на общото население на САЩ за 2009 г.

Тези норми се считат за стандартни и са преизчислени за всички географски региони в света. По този начин оценките над и под 50 са съответно над и под средните стойности за общата популация. При стандартното отклонение 10, всяка разлика от 1 точка или промяна в резултатите има пряко значение - 1 точка е една десета от стандартното отклонение или размера на ефекта е 10 единици.

Качеството на данните е оценено чрез поредица от индикатори: пълнота на данните; отговори в рамките на зададен обхват; последователност на отговорите; вътрешна съгласуваност на данните; дискриминантна валидност и надеждност на данните.

Индикаторите за качество на данните се дефинират, както следва:

1. Процент на завършените отговори (в рамките на диапазона), разделен на общия възможен брой отговори (елементи*N).
2. Процент на отговорите на въпросите в диапазона от кодове за отговор, отпечатани във въпросника.

3. Процент на субектите без противоречиви отговори в индекса на последователност на отговора (резултат = 0).
4. Процент на субектите, за които всички скали са изчислими.
5. Процент на елементите, за които нивото на корелация (коригирани за припокриване) е 0,40 или по-високо в хипотетичната им скала.
6. Процент на елементите, които корелират значително по-високо с тяхната хипотетична скала, отколкото с конкуриращи се скали.
7. Процент на скалите с коефициенти на Кронбах алфа, по-големи или равни на 0,70.

Таблица 14. Оценка на качеството на данните от въпросниците преди биологичното лечение при пациенти с ANCA васкулит

Индикатори за качеството на данните:	Стандартни норми		
1. Пълнота на данните Елементи с 5% или повече липсващи стойности: Нито един	100.0%	ДА	90%
2. Отговори в рамките на зададен обхват Елементи с 5% или повече стойности извън диапазона: Нито един	100.0%	ДА	100%
3. Последователност на отговорите	100.0%	ДА	90%
4. Подлежащи на оценка резултати от данни Може да се оцени без MDE Може да се оцени с полу-мащабно MDE Може да се оцени с пълно MDE	100.0% 100.0% 100.0%	ДА	90%
5. Вътрешна пълнота на данните Елемент, не покриващ теста за вътрешна пълнота на данните: GH05	97.1%	ДА	90%
6. Дискриминантна валидност Елементи, непокриващи теста за дискриминантна валидност: 3 - PF02 PF03 PF09 2 - RP03 RP04 5 - GH01 GH02 GH03 GH04 GH05 2 - VT01 VT03 2 - SF01 SF02 2 - MH04 MH05	77.1%	НЕ	80%
7. Надеждност на данните Елемент, не покриващ критериите за надеждност на данните: GH	87,5%	НЕ	100%

Критерият за оценка на качеството на данните № 6. Дискриминантна валидност е под нормата от 80% - налице е отклонение от 2,9%. 15 елемента от индикаторите за качество не покриват тестовете за дискриминантна валидност - 3 - PF02 PF03 PF09; 2 - RP03 RP04; 5 - GH01 GH02 GH03 GH04 GH05; 2 - VT01 VT03; 2 - SF01 SF02 и 2 - MH04 MH05.

Най-голяма дисперсия на отговорите има в рамките на домейн Общо здраве (GH). Всички отговори са прегледани повторно и валидирани. Считаме, че тези отклонения могат да бъдат приети за отклонение в рамките на статистическата грешка.

От съществено значение е определянето на вътрешната и конструктивната валидност на изходните данни. Важно е да се прави разлика между и конструктивна валидност. Вътрешната валидност е методология, която позволява да изключим алтернативни обяснения за зависимите променливи, докато валидността на конструкцията осигурява възможност на инструмента да улавя латентни променливи. Конструктивната валидност има три компонента: конвергентна, дискриминантна и номологична валидност.

Под дискриминантната валидност се разбира и предполага, че елементите трябва да корелират по-високо помежду си, отколкото корелират с други елементи от други конструкции, за които теоретично се предполага, че не корелират (хипотетични корелации).

От 315 елемента в корелационната матрица, при 38 елемента (12,5%) нивото на корелация е под 0,40. Нивото на надеждност е 87,5%.

Таблица 15. Мултифункционална/многоелементна корелационна матрица

Домейн	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
PF – Физическо функциониране								
PF01	0,76*	0,65	0,47	0,52	0,67	0,67	0,68	0,47
PF02	0,87*	0,73	0,38	0,68	0,78	0,80	0,89	0,58
PF03	0,90*	0,92	0,56	0,67	0,94	0,82	0,96	0,77
PF04	0,76*	0,57	0,40	0,39	0,54	0,63	0,63	0,37
PF05	0,85*	0,73	0,53	0,70	0,82	0,81	0,68	0,74
PF06	0,89*	0,71	0,42	0,52	0,66	0,81	0,81	0,49
PF07	0,95*	0,90	0,65	0,63	0,92	0,81	0,91	0,73
PF08	0,93*	0,81	0,43	0,74	0,81	0,89	0,84	0,73
PF09	0,92*	0,76	0,39	0,79	0,82	0,93	0,80	0,72
PF10	0,84*	0,79	0,34	0,67	0,82	0,77	0,74	0,78
RP – Физическа роля								
RP01	0,59	0,82*	0,46	0,22	0,70	0,59	0,63	0,48
RP02	0,57	0,76*	0,59	0,09	0,64	0,47	0,55	0,40
RP03	0,94	0,70*	0,45	0,69	0,84	0,89	0,95	0,66
RP04	0,89	0,86*	0,63	0,69	0,98	0,77	0,92	0,82
BP – Физическа болка								
BP01	0,50	0,66	0,94*	0,25	0,60	0,50	0,69	0,38
BP02	0,49	0,52	0,94*	0,27	0,53	0,43	0,58	0,34

GH – Общо здраве								
GH01	0,54	0,22	0,01	0,49*	0,35	0,62	0,36	0,31
GH02	0,22	0,13	-0,04	0,45*	0,31	0,31	0,24	0,65
GH03	0,20	0,05	0,11	0,48*	0,17	0,28	0,17	0,52
GH04	0,77	0,63	0,44	0,52*	0,84	0,70	0,76	0,71
GH05	0,72	0,53	0,39	0,35*	0,62	0,65	0,58	0,41
VT - Виталност								
VT01	0,77	0,89	0,37	0,40	0,64*	0,73	0,77	0,52
VT02	0,74	0,77	0,56	0,72	0,85*	0,67	0,75	0,77
VT03	0,79	0,74	0,49	0,74	0,79*	0,63	0,80	0,90
VT04	0,78	0,76	0,64	0,62	0,87*	0,65	0,83	0,69
SF - Социализиране								
SF01	0,88	0,69	0,29	0,78	0,77	0,68*	0,77	0,65
SF02	0,75	0,74	0,61	0,55	0,59	0,68*	0,74	0,38
RE - Емоционалност								
RE01	0,87	0,87	0,63	0,63	0,89	0,79	0,97*	0,67
RE02	0,87	0,88	0,70	0,64	0,93	0,81	0,95*	0,71
RE03	0,88	0,80	0,56	0,61	0,81	0,82	0,93*	0,56
MH – Психологическо здраве								
MH01	0,55	0,48	0,37	0,59	0,62	0,36	0,42	0,76*
MH02	0,49	0,51	0,12	0,58	0,63	0,29	0,41	0,70*
MH03	0,15	0,14	0,12	0,44	0,34	-0,03	0,18	0,55*
MH04	0,93	0,79	0,52	0,83	0,88	0,92	0,89	0,67*
MH05	0,72	0,69	0,30	0,78	0,79	0,77	0,71	0,66*

Бележки:

*Позицията е коригирана поради възможност за припокриване. Позициите отбелязани със звездичка са с най-висока степен на корелация.

1. Конвергентната валидност се определя като ниска (poor), когато нивото на корелация е под 0,40 или е по-високо от съответната хипотетична стойност.

2. Слаба (poor) дискриминантна валидност имаме, когато елементите корелират значително по-високо с конкуриращи се резултати/скали, отколкото с тяхната хипотетична стойност.

Софтуерният продукт подлага резултатите на оценка за надеждност и хомогенност. Надеждността се измерва чрез фактор Cronbach's Alpha. Този фактор е индикатор за това колко добре различните елементи се допълват взаимно в тяхното измерване на различни аспекти на една и съща променлива или качество.

Стойностите варират между нула и едно. Стойности, по-близки до единица, показват по-висока вътрешна съгласуваност, стойности, близки до нула, показват по-ниска вътрешна консистенция. Ниво над 0,70 се счита за приемливо. Резултатите по елементите (домейни) се считат за надеждни и хомогенни само, когато за 100% от елементите фактор Cronbach's Alpha е над стойност от 0,70.

И при този показател, в нашето изследване установяваме, че в домейн Общо здраве резултатът е под нормата – 0,678 или с 0,022 единици под нормата. Приемаме, че този резултат е несъществен като статистическа значимост, а получените от нас резултати са надеждни и хомогенни. Вътрешната съгласуваност между елементите се измерва с коефициент за средна корелация между елементите - Rii (Average inter-item correlation). Нормите за методите са представени в таблица 16, а резултатите в таблица 17. Получените резултати се надеждни и хомогенни във всички домейни.

Таблица 16. Норми за надеждност

Надеждност	Критерии за добра оценка
Cronbach's Alpha	≥ 0,70
Ниво на корелация между елементите (Range of inter-item correlations)	0,15 ÷ 0,85
Средна корелация между елементите (Average inter-item correlation)	0,15 ÷ 0,50
Обхват на Cronbach's alpha's, ако елементът е отстранен	Премахването на елемент редуцира нивото на Cronbach's alpha's под 0,70
Обхват от коригирани корелации за всеки елемент (Range of corrected item-scale correlations)	≥ 050

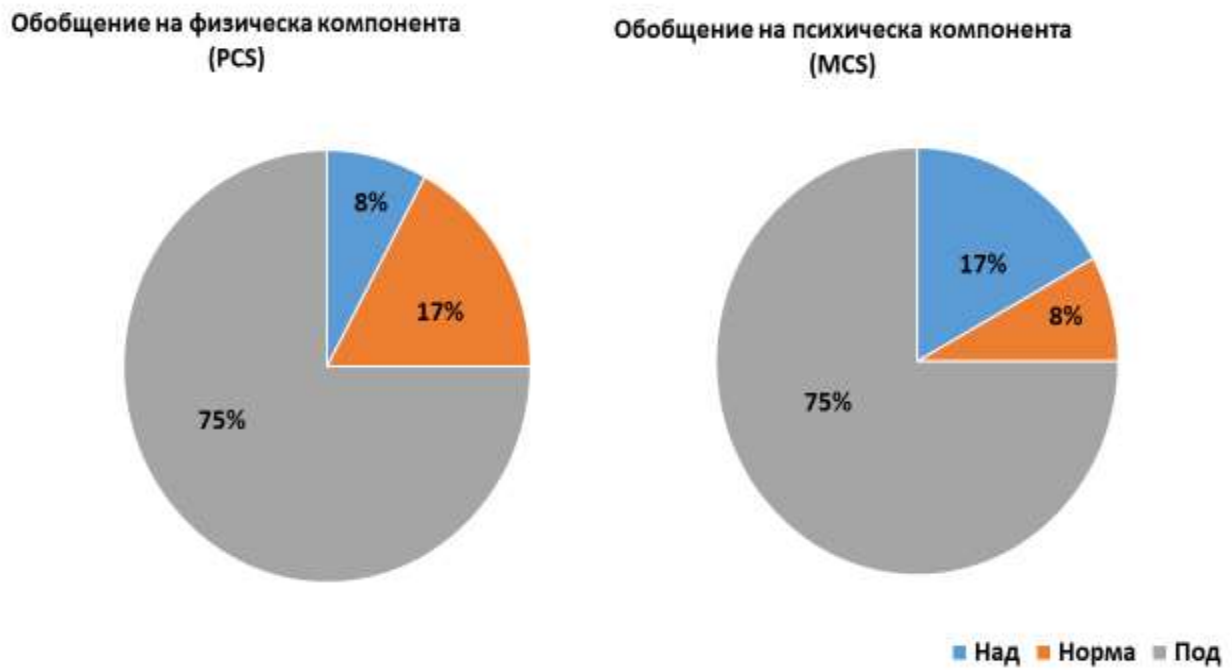
Таблица 17. Оценки за надеждност и хомогенност за различните домейни

Скала	K*	Rtt**	Rii***
PF - Physical Functioning	10	0,970	0,766
RP - Role Physical	4	0,902	0,696
BP - Bodily Pain	2	0,952	0,908
GH - General Health	5	0,678	0,297
VT – Vitality	4	0,898	0,688
SF - Social Functioning	2	0,789	0,651
RE - Role Emotional	3	0,976	0,931
MH - Mental Health	5	0,849	0,529

*k = брой позиции

Rtt (Reactions to tests Scale) = Фактор Cronbach's Alpha; *Rii (Average inter-item корелация)

Обобщените резултати за свързаното със здравето качество на живот по двата основни домейна – физическа и психическа компонента са представени на фигура 3. Измереното качество на живот през двата критерия при 75 % от респондентите (пациенти с ANCA-асоциирани васкулити) е под нормите за общата популация.

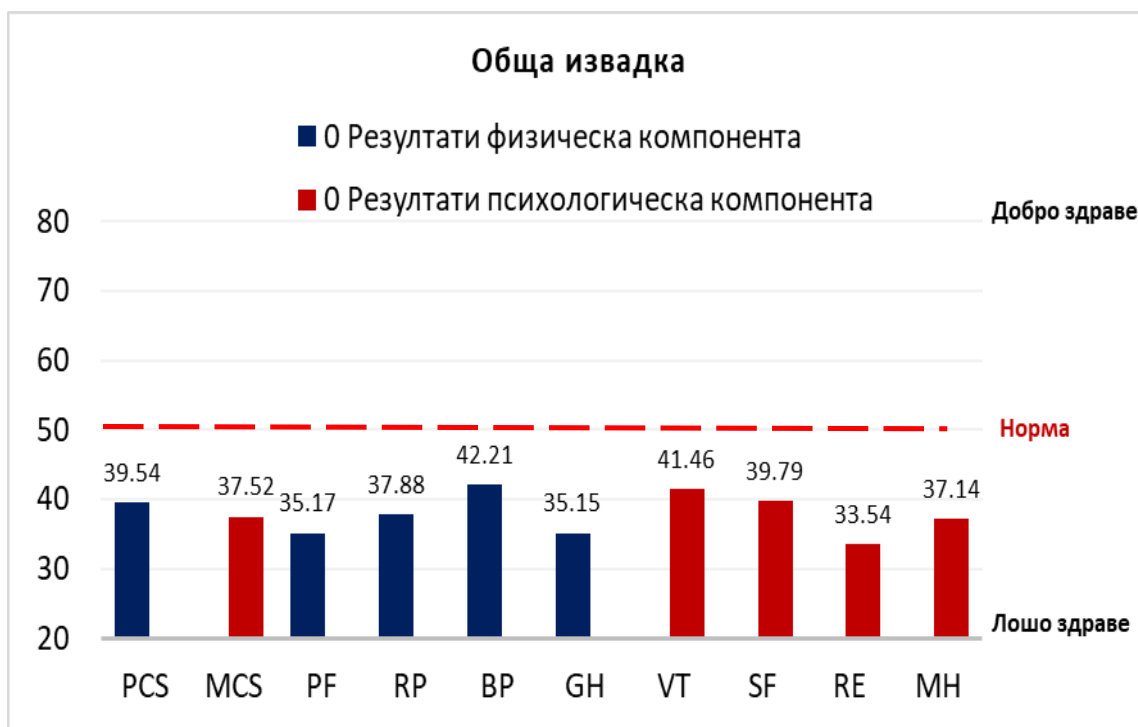


Фигура 3. Обобщени резултати за физическа и психическа компонента на здравното състояние

Обобщен сравнителен анализ на резултатите от физическата и психическата компонента и формиращите ги елементи в абсолютни и относителни величини представяме на фигура 4.

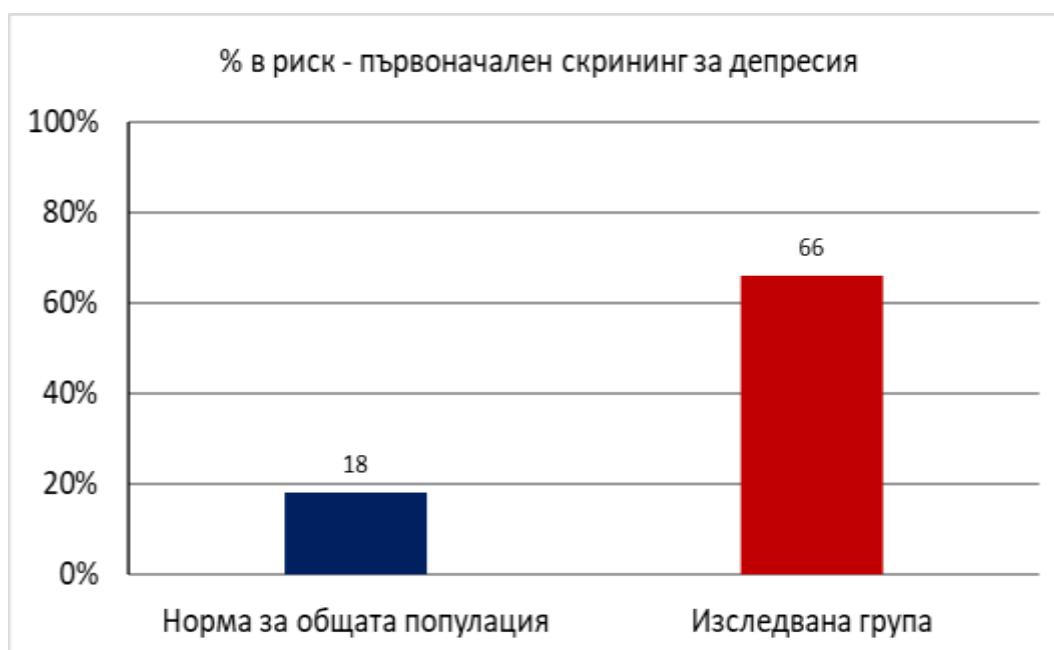
Очевидно се налага извод, че по нито един от елементите, формиращи свързаното със здравето качество на живот респондентите не се определят в нормално и/или добро здраве и не попадат в групата на здравите от общата популация.

Най-лоши са резултати във физическото функциониране, емоционалното състояние и усещането за общо здраве, като при общото здраве не трябва да забравяме, че провеждаме анализите въпреки ниските резултати за надеждност и дискриминантна валидност.



Фигура 4. Обща извадка по елементи

Много често въпросникът SF 36v2 се използва като тест за скрининг за депресия. Данните за оценка на депресивността при нашата група пациенти са представени на фигура 5. 66% от пациентите са дефинитивно в депресивно състояние.



Фигура 5. SF 36v2 като скрининг за депресия

В таблица 18 представяме метрично превръщане на данните за здравния статус в абсолютни стойности – т.н. резултати основани на норми (norm-based scores). Средните стойности (mean) съответстват на данните от фигура 4. Нормата за популацията за аритметична средна и медиана е 50, при стандартно отклонение 10.

Таблица 18. SF-36v2 - Обобщен анализ на измерванията и резултати от тях на база норми за общата популация

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS
Mean	36,17	37,88	42,21	35,16	41,46	39,79	33,54	37,13	39,53	37,52
25th Percentile	21,18	24,60	28,53	29,65	28,83	29,77	16,13	24,71	31,24	26,39
50th Percentile (Median)	38,40	39,19	40,43	35,59	40,72	42,30	31,80	41,71	41,36	39,61
75th Percentile	47,97	47,05	62,00	42,01	52,60	52,33	49,20	46,94	44,81	45,94
Standard Deviation	14,37	12,72	16,41	8,81	13,94	14,58	16,89	13,58	10,49	13,73
Min	19,26	21,23	21,68	18,95	22,89	17,23	14,39	16,86	22,53	17,74
Max	57,54	57,16	62,00	49,86	67,45	57,34	56,17	56,10	55,78	58,82
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

В наши дни резултатите, основани на норми (norm-based scores) се означават като T Score. T score представлява линейна трансформация на резултатите от обобщените резултати на двата главни SF домейна на здравния статус и съставните компоненти, която ни позволява да интерпретираме по-лесно получените резултати, отнесени към данните за общата популация. Използването на T скалата трансформира данните метрично от 0–100 със средна стойност (mean) 50 и стандартно отклонение (SD) 10.

Таблица 19. SF-36v2 - Скала на резултатите, трансформирани данни 0-100 (T Scores)

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mean	44,17	46,35	50,92	34,08	39,06	56,25	45,83	48,75
25th Percentile	5,00	9,38	17,00	22,50	12,50	31,25	4,17	25,00
50th Percentile (Median)	50,00	50,00	46,50	35,00	37,50	62,50	41,67	57,50
75th Percentile	75,00	71,88	100,00	48,50	62,50	87,50	83,33	67,50
Standard Deviation	37,53	35,40	40,69	18,52	29,33	36,35	40,44	25,95
Min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00
Max	100,00	100,0	100,00	65,00	93,75	100,00	100,0	85,00
N	12	12	12	12	12	12	12	12

IV.6. Оценка на здравния статус чрез инструмента SF-36v2 Health Survey след провеждане на биологично лечение

Представяме резултатите от оценка на здравния статус чрез инструмента SF-36v2 Health Survey на Визита 2, която се провежда след провеждане на биологичното лечение. Участниците отговарят на поставените въпроси ретроградно като описват състоянието си за изминалия период от време – 6 месеца. Всички анализи са направени в съответствие с User’s manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.), 2011. Качеството на данните и получените резултати са представени по аналогия с проучването преди провеждане на биологично лечение .

Таблица 20. Оценка на качеството на данните от въпросниците преди биологичното лечение при пациенти с ANCA васкулит

Индикатори за качеството на данните:	Стандартни норми		
1. Пълнота на данните Елементи с 5% или повече липсващи стойности: Нито един	100,0%	ДА	90%
2. Отговори в рамките на зададен обхват Елементи с 5% или повече стойности извън диапазона: Нито един	100,0%	ДА	100%
3. Последователност на отговорите	100,0%	ДА	90%
4. Подлежащи на оценка резултати от данни Може да се оцени без MDE Може да се оцени с полу-машабно MDE Може да се оцени с пълно MDE	100,0% 100,0% 100,0%	ДА	90%
5. Вътрешна пълнота на данните Елемент, не покриващ теста за вътрешна пълнота на данните: GH01 GH04	94,3%	ДА	90%
6. Дискриминантна валидност Елементи, непокриващи теста за дискриминантна валидност: 6 - PF01 PF03 PF05 PF06 PF07 PF10 2 - RP01 RP04 5 -GH01 GH02 GH03 GH04 GH05 2 -VT01 VT03 1 - SF02 5 - MH01 MH02 MH03 MH04 MH05	73,9%	НЕ	80%
7. Надеждност на данните Елемент, не покриващ критериите за надеждност на данните: BP, GH	75,0%	НЕ	100%

Индикаторите за качество на данните се дефинират и оценяват по аналогичен начин така, както е описано в раздел IV.5. Критерият за оценка на качеството на данните № 6. Дискриминантна валидност е под нормата от 80% - налице е отклонение от 6,1%. 21 елемента от индикаторите за качество не покриват тестовете за дискриминанта

валидност - 6 - PF01 PF03 PF05 PF06 PF07 PF10; 2 - RP01 RP04; 5 -GH01 GH02 GH03 GH04 GH05; 2 -VT01 VT03; 1 - SF02; 5 - MH01 MH02 MH03 MH04 MH05.

Най-голяма дисперсия на отговорите има в рамките на домейни Физическо функциониране (PF), Психическо здраве (MH) и Общо здраве (GH). Всички отговори са прегледани повторно и валидирани.

Нивото на надеждност на данните в домейни Виталност и Общо здраве е с 25% под нормата. Считаме, че това се дължи на широкият обхват на дадените отговори – в групата Виталност обхвата е от 1 до 6, а в Общо здраве – от 1 до 5. От една страна има изключително пъстра клинична картина при пациентите със системни васкулити, а от друга страна малкия брой от 12 пациенти дава висока относителна тежест на разликите в отговорите.

От 315 елемента в корелационната матрица, при 76 елемента (25%) нивото на корелация е под 0,40 (таблица 21). Нивото на надеждност е 75%, както е посочено и в таблица 20. Ниската надеждност се дължи на ниската степен на корелация на елементите Виталност и Общо здраве. Отклоненията се дължат на динамиката в клиничната симптоматика и субективното усещане при различните пациенти.

Таблица 21. Мултифункционална/многоелементна корелационна матрица

Домейн	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
PF – Физическо функциониране								
PF01	0,52*	0,70	-0,23	0,71	0,70	0,71	0,65	0,75
PF02	0,75*	0,44	-0,18	0,29	0,50	0,62	0,67	0,38
PF03	0,74*	0,47	-0,02	0,48	0,53	0,55	0,80	0,59
PF04	0,84*	0,59	-0,33	0,57	0,62	0,65	0,75	0,72
PF05	0,48*	0,71	0,33	0,56	0,78	0,51	0,43	0,54
PF06	0,55*	0,20	-0,20	0,30	0,35	0,28	0,60	0,31
PF07	0,60*	0,67	0,44	0,36	0,68	0,39	0,60	0,48
PF08	0,78*	0,39	-0,05	0,36	0,42	0,55	0,59	0,47
PF09	0,76*	0,35	-0,10	0,50	0,43	0,72	0,65	0,49
PF10	0,66*	0,49	-0,39	0,11	0,42	0,69	0,56	0,28
RP – Физическа роля								
RP01	0,63	0,89*	0,27	0,53	0,92	0,63	0,64	0,61
RP02	0,61	0,97*	0,29	0,48	0,90	0,66	0,60	0,56
RP03	0,61	0,97*	0,29	0,48	0,90	0,66	0,60	0,56
RP04	0,78	0,62*	0,04	0,49	0,72	0,83	0,80	0,53
BP – Физическа болка								
BP01	0,09	0,34	0,48*	0,35	0,44	0,02	0,04	0,32
BP02	-0,19	0,12	0,48*	-0,14	0,09	-0,21	-0,13	-0,15

GH – Общо здраве								
GH01	0,76	0,69	0,50	0,29*	0,80	0,55	0,65	0,62
GH02	0,48	0,74	0,34	0,57*	0,80	0,44	0,55	0,78
GH03	0,37	0,25	-0,12	0,56*	0,28	0,62	0,45	0,69
GH04	-0,01	-0,06	-0,46	-0,31*	0,02	0,01	0,17	-0,19
GH05	0,25	-0,01	-0,14	0,61*	0,18	0,33	0,52	0,70
VT - Виталност								
VT01	0,57	0,87	0,19	0,68	0,82*	0,61	0,76	0,72
VT02	0,75	0,74	0,37	0,74	0,77*	0,55	0,72	0,69
VT03	0,82	0,91	0,06	0,47	0,82*	0,82	0,75	0,55
VT04	0,66	0,88	0,36	0,56	0,90*	0,56	0,66	0,63
SF - Социализиране								
SF01	0,48	0,67	-0,10	0,56	0,59	0,71*	0,62	0,49
SF02	0,89	0,71	-0,14	0,66	0,69	0,71*	0,83	0,73
RE - Емоционалност								
RE01	0,78	0,70	-0,10	0,70	0,79	0,67	0,93*	0,81
RE02	0,91	0,67	-0,11	0,72	0,77	0,79	0,95*	0,80
RE03	0,79	0,71	0,02	0,83	0,78	0,85	0,91*	0,82
MH – Психологическо здраве								
MH01	0,25	0,12	-0,22	0,50	0,05	0,48	0,41	0,47*
MH02	0,84	0,68	0,21	0,51	0,73	0,55	0,57	0,48*
MH03	0,37	0,47	0,17	0,80	0,56	0,36	0,58	0,67*
MH04	0,64	0,32	-0,20	0,64	0,45	0,50	0,81	0,60*
MH05	0,77	0,68	0,09	0,88	0,82	0,75	0,81	0,73*

Нивата на обвързаност между елементите се измерват в числова стойност: 1, 2, -1, -2. Отново в домейн Общо здраве се установяват ниски стойности на измерените връзки между елементите – налице е корелация с резултатите за надеждност. Резултатите за психическо здраве са гранични в по-голямата си част – по-скоро има хипотетична връзка, отколкото измерена такава с другите компоненти на оценката.

Данните за надеждност са представени в таблица 22. В домейн Общо здраве, резултатът е под нормата – 0,604 или с 0,096 единици под нормата, при нормален коефициент за средна корелация между елементите – $R_{ii} = 0,234$.

В сравнение с тестовете преди лечението, установяваме ниско ниво на надеждност през Фактор Cronbach's Alpha за компонента Физически болки – 0,497, при нормален коефициент за средна корелация между елементите – $R_{ii} = 0,331$.

Таблица 22. Оценки за надеждност и хомогенност за различните домейни

Скала	К*	Rtt**	Rii***
PF - Physical Functioning	10	0,893	0,456
RP - Role Physical	4	0,940	0,797
BP - Bodily Pain	2	0,497	0,331
GH - General Health	5	0,604	0,234
VT – Vitality	4	0,925	0,754
SF - Social Functioning	2	0,817	0,691
RE - Role Emotional	3	0,960	0,889
MH - Mental Health	5	0,769	0,399

Обобщените резултатите за свързаното със здравето качество на живот по двата основни домейна – физическа и психическа компонента са представени на фигура 6. Измереното качество на живот през двата критерия при 75 % от респондентите (пациенти с ANCA-асоциирани васкулити) е над нормите за общата популация, за разлика от данните за двете компоненти преди лечението, където 75 % от респондентите бяха по нормите за общата популация.

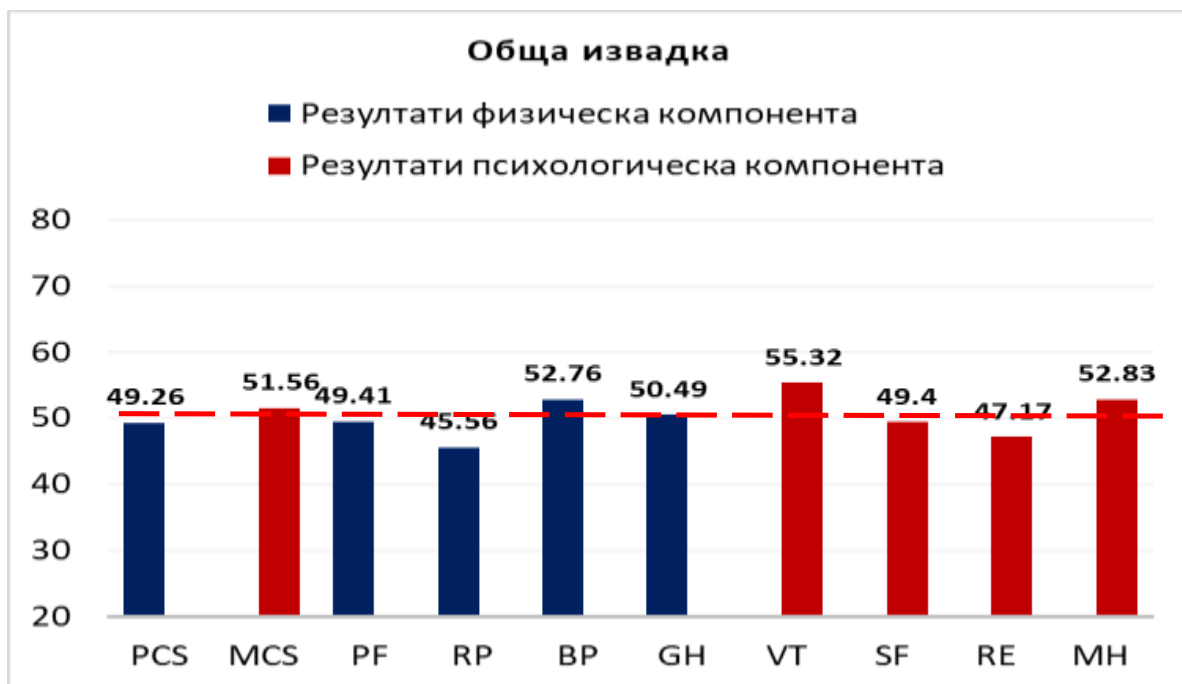


Фигура 6. Обобщени резултати за физическа и психическа компонента на здравното състояние

Обобщен сравнителен анализ на резултатите от физическата и психическата компонента и формиращите ги елементи в абсолютни и относителни величини представяме на фигура 7.

Очевидно се налага извод, че почти по всички от елементите, формиращи свързаното със здравето качество на живот респондентите се определят в нормално и/или добро здраве и попадат в групата на здравите от общата популация.

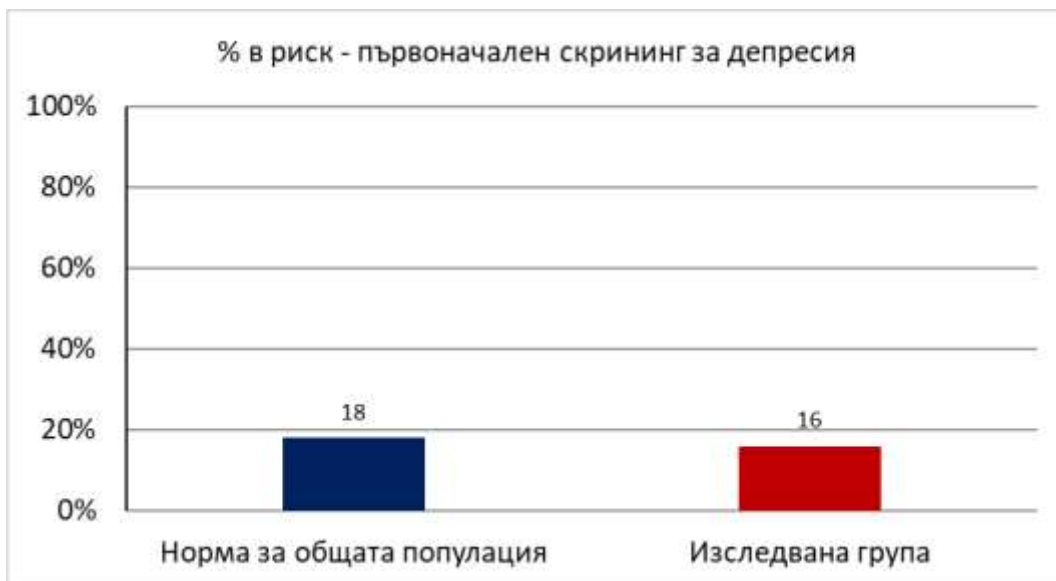
Само в четири компонента резултатите са под нормата от 50 – физическо функциониране 49,41; физическа роля – 45,56; социално функциониране – 49,4 и емоционалност – 47,17. Физическото и социалното функциониране са в рамките на статистическата грешка.



Фигура 7. Обща извадка по елементи

Както вече споменахме в общата част, въпросникът SF 36v2 може да се използва като тест за скрининг за депресия.

Данните за оценка на депресивността при нашата група пациенти след лечение са границите на нормата за общата популация. Само 16% от пациентите са в депресивно състояние при норма за популацията 18%.



Фигура 8. SF 36v2 като скрининг за депресия

В таблица 23 представяме метрично превръщане на данните за здравния статус в абсолютни стойности – т.н. резултати основани на норми (norm-based scores).

Средните стойности (mean) съответстват на данните от фигура 37. Нормата за популацията за аритметична средна и медиана е 50, при стандартно отклонение 10.

Таблица 23. SF-36v2 - Обобщен анализ на измерванията и резултати от тях на база норми за общата популация

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS
Mean	49,41	45,55	52,76	50,49	55,32	49,40	47,17	52,83	49,26	51,65
25th Percentile	45,10	40,31	46,68	43,20	48,14	44,81	42,24	45,64	45,02	44,05
50th Percentile (Median)	51,80	47,05	51,51	52,00	55,57	49,82	45,72	53,48	49,12	52,00
75th Percentile	55,63	53,79	62,00	57,94	65,96	57,34	56,17	60,02	54,91	60,45
Standard Deviation	7,57	9,90	7,50	8,40	11,00	7,84	8,59	8,13	6,02	8,76
Min	32,66	27,96	42,24	35,59	34,77	32,27	31,80	43,02	37,68	38,33
Max	57,54	57,16	62,00	62,70	67,45	57,34	56,17	63,95	58,04	63,93
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

В таблица 24 представяме трансформирани данни (**T Scores**) от 0–100 със средна стойност (mean) 50 и стандартно отклонение (SD) 10.

Таблица 24. SF-36v2 - Скала на резултатите, тансформирани данни 0-100 (T Scores)

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mean	78,75	67,71	77,08	66,33	68,23	80,21	78,47	78,75
25th Percentile	67,50	53,13	62,00	51,00	53,13	68,75	66,67	65,00
50th Percentile (Median)	85,00	71,88	74,00	69,50	68,75	81,25	75,00	80,00
75th Percentile	95,00	90,63	100,00	82,00	90,63	100,00	100,00	92,50
Standard Deviation	19,78	27,55	18,60	17,66	23,15	19,55	20,55	15,54
Min	35,00	18,75	51,00	35,00	25,00	37,50	41,67	60,00
Max	100,00	100,00	100,00	92,00	93,75	100,00	100,00	100,00
N	12	12	12	12	12	12	12	12

V. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Честотата на новодиагностицирани пациенти в България с Грануломатоза на Вегенер се оценява между 14,7 – 100,80 при медиана 43,05. Не се откриват литературни и официални данни от националната статистика за действителния общ брой болни с Грануломатоза на Вегенер за периода 2018-2021 г. За приемливо допускане считаме наличието на не повече от 40 до 60 болни с това заболяване в България, като от тях диагностицираните са не повече от 20 или като относителен дял не повече от 30% от общия брой.

При 12 болни, включени в проучването можем да допуснем, че анализиранията популация представлява 81,6% от общия брой пациенти като новодиагностицирани случаи с регресия до 11,9% от максималната честота. Големината на анализиранията от нас популация, изчислена през общия брой болни с направените по-горе приемливи допускания, е не по-малко от 60 % от всички болни в България.

Средна възраст на проследените мъже е 52,4 г., медианата е 53 години, при SD 13,54 години. Средна възраст на проследените жени е 55,5 г. - в проучването има само две жени.

Средната продължителност на заболяването е от 1 до 13 години при медиана 5 години. Времето за поставяне на диагноза - при 58,3% (7 пациенти) до 1 месец, в 3 от случаите е до половин година, при 1 пациент - 1 година, а при втори случай - 7 години.

Активността по BVAS е оценена чрез постоянни точки (BVAS –Persistent points) от 0 до 33. Минималният брой точки от персистираещ тип по BVAS е 6, а максималният 33, при медиана 17 точки. Анализиранията от нас група е оценена като умерено тежка степен на активност по BVAS version 3, като не трябва да се забравя обстоятелството, че всички пациенти са провеждали конвенционално лечение.

Оценка на здравния статус чрез инструмента EuroQol 5D-5L преди провеждане на биологично лечение

Стойностите на индекса EQ-5D илюстрират разбиранията на обществото за здраве и варират от –0,590 до 1.0, където отрицателните стойности съответстват на лоши здравословни условия (състояния по-лоши от смъртта), а 1.0 съответства на перфектно здраве. Свързаното със здравето качество на живот при болните с диагноза Грануломатоза с полиангиит е влошено и в петте домейна за оценка, като данните са статистически значими.

Самооценка на състоянието с Визуална аналогова скала.

Стандартизирани норми на EQ VAS за българската популация са средна стойност 77,1 за жени, 78,7 средна стойност за мъже. Получените от нас резултати - мода 39,17, стандартно отклонение 16,04 и медиана 40 точки показваткратно влошаване на свързаното със здравето качество на живот по този параметър при пациенти със системен васкулит, асоцииран с ANCA антителиа.

Нито един пациент не оценява състоянието си като много добро и/или отлично. Един оценява състоянието си като относително добро, а всички останали като недобро към

лошо – нивото на самооценка е 50 или под 50 точки. Трима от пациентите се самооценяват под 25 точки, което е белег за критично състояние. Влошената самооценка се дължи преимуществено на тревожност/депресия, болки/неразположения и мобилност.

Оценка на здравния статус чрез инструмента EuroQol 5D-5L след провеждане на биологично лечение с Rituximab

Сравнението отново е извършено срещу стандартизирани норми EuroQol 5D-5L за българската популация. Получените резултати показват, че свързаното със здравето качество на живот при болните с диагноза Грануломатоза с полиангиит, провеждали лечение с биологичен лекарствен продукт Rituximab се подобрява значимо, както в сравнение с baseline визитата в това проучване, така също и в сравнение с показателите на българската популация изобщо. В нито един от домейните няма тежка степен и екстремна степен на оплакванията. Модата е изчислена на 70,08 точки при стандартно отклонение 15,63, а медианата е 70 точки. Почти всички пациенти оценяват състоянието си като много добро и/или отлично. Само един оценява състоянието си като недобро – нивото на самооценка е 40 точки. Всички пациенти посочват ниво над 56 точки.

Самооценката на състоянието с Визуална аналогова скала на Визита 2, след проведено лечение с Rituximab показва резултати, доближаващи се до нормата за общата популация.

Оценка на здравния статус чрез инструмента SF-36v2 Health Survey преди провеждане на биологично лечение

Затвърждава се впечатление за проблемно охарактеризиране на общото здраве от страна на респондентите - само 1 пациент (8,3 %) декларира усещане за нормално общо здраве, докато всички останали 11 декларираат влошено общо здраве. Наличие на телесни физически болки се установяват при 7 пациента (59%). Съответно 7 и 8 пациента декларираат влошено, под нормите за общата популация, физическо и ролево функциониране. Средно претеглено и по четирите елемента, 75% от пациентите декларираат силно влошен здравен статус.

Елементите формиращи психическата компонента – жизненост, социално функциониране, емоционално функциониране и психическо здраве са, както следва: виталност – относителен дял на деклариращите нормална и по-добра от нормалната виталност са 42%., докато 58% не се чувстват жизнени; 50% от пациентите определят себе си като социално изключени, а 75% като загубили и/или силно влошили своята емоционалност; 50% от респондентите определят психическото си здраве като по-лошо от нормалното.

По нито един от елементите, формиращи свързаното със здравето качество на живот, респондентите не се определят в нормално и/или добро здраве и не попадат в групата на здравите от общата популация. Най- лоши са резултати във физическото функциониране, емоционалното състояние и усещането за общо здраве.

Данните за оценка на депресивността показват, че 66% от пациентите са дефинитивно в депресивно състояние при норма за популацията 18%.

Оценка на здравния статус чрез инструмента SF-36v2 Health Survey след провеждане на биологично лечение

Обобщените резултатите за свързаното със здравето качество на живот по двата основни домейна – физическа и психическа компонента показват, че измереното качество на живот през двата критерия при 75% от пациентите е над нормите за общата популация, за разлика от данните за двете компоненти преди лечението, където 75% от респондентите бяха по нормите за общата популация.

Установява се качествено и количествено подобрене на всички компоненти от домейна за физическо здраве – по всички показатели пациентите влизат в нормите за популацията в относителни дялове над 60%, при средна стойност 70,5%.

Елементите формиращи психическата компонента – жизненост, социално функциониране, емоционално функциониране и психическо здраве са, както следва: виталност – относителен дял на деклариращите нормална и по-добра от нормалната виталност са 83%; 75% от пациентите определят себе си като напълно социализирани; отново 75% се определят като емоционално стабилни; 83% от респондентите определят психическото си здраве като нормално и по-добро от нормалното за общата популация.

Почти по всички от елементите, формиращи свързаното със здравето качество на живот респондентите се определят в нормално и/или добро здраве и попадат в групата на здравите от общата популация. Само в четири компонента резултатите са под нормата от 50 – физическо функциониране 49,41; физическа роля – 45,56; социално функциониране – 49,4 и емоционалност – 47,17. Физическото и социалното функциониране са в рамките на статистическата грешка.

Само 16% от пациентите са в депресивно състояние, при норма за популацията 18%.

VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ИЗВОДИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ

1. Установихме, че времето от изява на симптомите до поставяне на диагнозата е относително кратък, въпреки това диагнозата се поставя в напреднал етап от развитието на заболяването - измерената от нас активност на заболяването при българската популация е умерено тежка степен по BVAS version 3.
2. Провеждането само на конвенционално лечение не води до промяна във физическото функциониране, емоционалното състояние и усещането за общо здраве на пациентите. По нито един от елементите, формиращи свързаното със здравето качество на живот, пациентите не се определят в нормално и/или добро здраве и не попадат в групата на здравите от общата популация.
3. Свързаното със здравето качество на живот при пациентите без лечение и при стандартно лечение на васкулитите е много лошо в сравнение с общата популация и не отговаря на съвременните изисквания. 2/3 от пациентите са в тежко депресивно състояние.
4. Приложението на биологични лекарствени продукти за лечение на васкулитите е терапевтична новост и своевременното започване на лечение с биологични лекарствени продукти (Rituximab) води до бързо овладяване на клиничната симптоматика и навлизане в продължителна ремисия.
5. Биологичното лечение с Rituximab води до значимо подобрене на свързаното със здравето качество на живот при над 75% от пациентите по двата основни домейна – физическо и психическо здраве, сравнение с пациентите на конвенционално лечение, където 75% от пациентите не се определят за здрави.
6. Биологичното лечение води до качествено и количествено подобрене на всички компоненти на физическото здраве – по всички показатели пациентите влизат в нормите за популацията.
7. Елементите, формиращи психическата компонента – жизненост, социално функциониране, емоционално функциониране и психическо здраве след биологично лечение са в границите на нормата за здравата популация. Нивото на депресивност след лечение с биологичен продукт е в границите на нормата за общата популация.
8. Подобряването на свързаното със здравето качество на живот при пациенти с ААВ дава допълнителни аргументи за обосноваване на биологичното лечение като безалтернативно, въпреки относително високите разходи за лекарствена терапия.
9. Проучването обогатява познанията на медицинските специалисти за симптоматиката при ААВ, дължаща се на ментални, физически и социални фактори.

10. Измерването на свързаното със здравето качество на живот при пациенти с ААВ може да се използва за рутинен анализ на здравното състояние преди и след лечение.
11. Нашето проучване показва, че лечението с Rituximab е най-добрата терапевтична алтернатива в настоящата ревматологична практика за лечение на ААВ.

ПРЕПОРЪКИ

1. За съжаление, в български условия лечението с Rituximab се реимбурсира само при болни с Грануломатоза на Вегенер. Лечението с биологични продукти на другите две заболявания - Микроскопски полиангиит и Еозинофилна грануломатоза с полиангиит (Синдром на Чърг-Штраус) не се реимбурсират от НЗОК и пациентите с тези заболявания не провеждат необходимото лечение. Считаме за наложително да бъдат направени необходимите научно-регулаторни и законодателни промени тези болни също да имат достъп до лечение с Rituximab.

VII. ПРИНОСИ

ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР И ОРИГИНАЛНОСТ НА РАЗРАБОТКАТА

1. За първи път в България се провежда систематично проучване на болни с васкулити, асоциирани с антинеутофилни цитоплазмени антитела, провеждащи биологично лечение.
2. За първи път в България се прави ретроспективен анализ на еволюцията на заболяването при пациенти с васкулити, асоциирани с антинеутофилни цитоплазмени антитела чрез стратификация и оценка на клинична активност, измерена чрез скала за активност на васкулити BVAS –Persistent points.
3. За първи път в България се измерва свързано със здравето качество на живот при пациенти с васкулити, асоциирани с антинеутофилни цитоплазмени антитела, преди и след провеждане на биологично лечение чрез използването на общи инструменти.

МЕТОДИЧНИ ПРИНОСИ

1. Разработен е оригинален протокол и дизайн на неинтервенционално, обсервационно, проспективно/ретроспективно проучване за измерване на свързано със здравето качество на живот при българска популация от пациенти с васкулити, асоциирани с антинеутофилни цитоплазмени антитела, преди и след провеждане на биологично лечение.
2. Измерването на свързаното със здравето качество на живот при пациенти с ААВ може да се използва за рутинен анализ на здравното състояние преди и след лечение.

ПРИНОСИ С НАУЧНО – ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Проучването обогатява познанията на медицинските специалисти за симптоматиката при ААВ, дължаща се на ментални, физически и социални фактори.

ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Подобряването на свързаното със здравето качество на живот при пациенти с ААВ дава допълнителни аргументи за обосноваване на биологичното лечение като безалтернативно, въпреки относително високите разходи за лекарствена терапия.
2. Нашето проучване потвърждава предрегистрационните данни за ефикасност, че лечението с Rituximab е най-добрата терапевтична алтернатива в настоящата ревматологична практика за лечение на ААВ.

VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Asipova N, Hristov E, **Delyiski Tz**, Parvova I, Yordanov E, Andreevska K, Ognianov S, Burgazliev H. Health related quality of life – a pilot study in healthy volunteers. (2018) *Revmatologija (Bulgaria)*, 26 (4), pp. 18-28. **SCOPUS**
2. **Delyiski Tzv**, Hristov E, Marinchev L, Parvova I, Dimitrova Zl. Health related quality of life in patients with antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis conducting biological treatment - a systematic review of scientific publications. The 23rd Balkan Medical Days “The Balkan medicine during COVID-19 pandemic” organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 *Arch Balk Med Union*. (2021) 56(Supplement 1): S33-34. **SCOPUS**
3. Asipova N, **Delyiski Tzv**, Hristov E, Yordanov E, Parvova I. A single-center, open-label, longitudinal, prospective study of health-related quality of life in pharmacy students. The 23rd Balkan Medical Days “The Balkan medicine during COVID-19 pandemic” organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 *Arch Balk Med Union*. (2021) 56(Supplement 1): S58-59. **SCOPUS**
4. Shopov G, **Delyiski Tzv**, Hristov E, Parvova I. New approaches in the treatment of systemic vasculitides with biological medicinal products. The 23rd Balkan Medical Days “The Balkan medicine during COVID-19 pandemic” organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 *Arch Balk Med Union*. (2021) 56(Supplement 1): S32. **SCOPUS**
5. Hristov E, Dimitrova Zl, Parvova I, Ognyanov S, **Delyiski Tz**. Development of the pharmacoconomics in Bulgaria.// *Social medicine*, 2017 2/3: 14-19
6. Asipova N, **Delyiski Tz**. Is the control group in research projects control group or are healthy volunteers healthy? Национална студентска конференция по фармацевтични и химични науки, ФХФ, СУ ”Климент Охридски”, София, България, 19-20.04.2018, Online: <https://pharmconference.com/2018/>, **ДОКЛАД**
7. Asipova N, Hristov E, **Delyiski Tz**, Parvova I, Yordanov E, Andreevska K, Ognianov S, Burgazliev H. Health related quality of life – a pilot study in healthy volunteers. Седми конгрес по фармация с международно участие, 21 – 24 ноември 2019 г., Хотел „Рила“, к.к. Боровец, България **ДОКЛАД**