

Москва, 22 ноября 2019 г.

Современные методы управления гиперфосфатемией у пациентов на диализе

Лекция спонсирована компанией
Fresenius Kabi

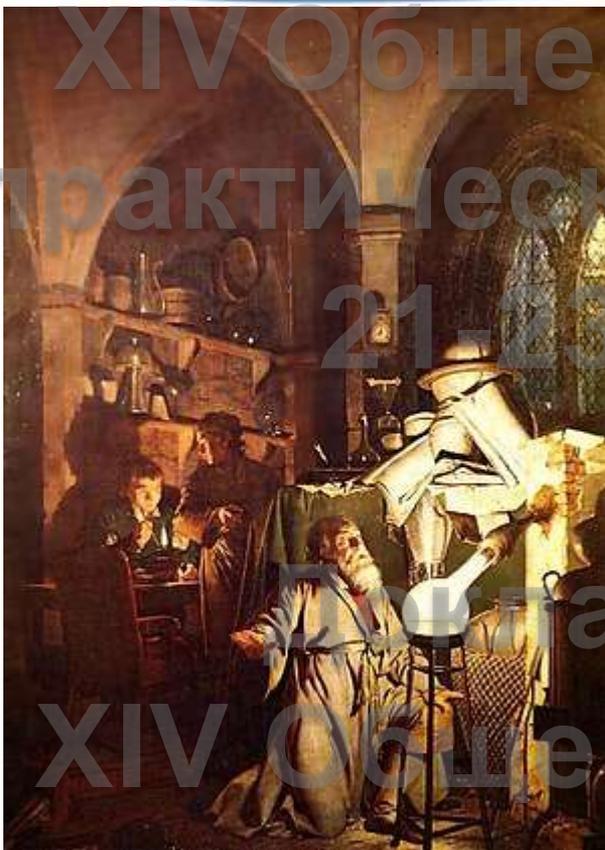
NephroCare

К.Я.Гуревич, проф.
Медицинский директор Fresenius Medical Care, Россия
Кафедра нефрологии Военно-медицинской академии
Санкт-Петербург

Фосфор

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare



Картина Джозефа Райта
«Алхимик, открывающий
фосфор» (1771 г.)

- Фосфор был открыт немецким алхимиком Хеннигом Брандом. Х.Бранд был гамбургским купцом, затем разорился и решил попытать счастья в алхимии. Проработав долгое время безуспешно, он задумал заняться поисками «философского камня». Прежде всего Бранд решил поискать это таинственное вещество в продуктах живого организма, он избрал для этой цели мочу. Выпарив почти досуха, Бранд подверг ее сильному нагреванию, при этом он наблюдал, что получается белое вещество, сгорающее с образованием белого дыма.
- Свое название фосфор получил благодаря свойству светиться в темноте (от древнегреческого φῶς — свет и φέρω — несу; φωσφόρος — светоносный; лат. Phosphorus).
- Нормальное содержание P плазмы составляет 0.81-1.45 ммоль/л (2.5-4.5 мг/дл). Около 2/3 плазменного P составляет органический P. Неорганический плазменный P существует в основном как HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- . Неорганический плазменный P может существовать как фосфат в ионизированной форме, так и связанный с белком или скомплексированный с Ca, Na, Mg. Связывание с белком минимально, около 10%, 35-40% в комплексах, а остальное ионизировано. Около 90% неорганического P плазмы может быть ультрафильтровано.

Современные методы управления гиперфосфатемией у пациентов на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-

• Роль фосфора в развитии синдрома костно-минеральных нарушений при ХБП

• Пути коррекции гиперфосфатемии у больных с ХБП

• Возможности диеты

• Возможности диализных методов

• Плейотропный эффект кальцимитетиков и их влияние на лечение гиперфосфатемии

• Фосфор-связывающие препараты

• Влияние препаратов активного витамина D на лечение гиперфосфатемии

• Параметры, определяющие выбор фосфор-связывающих препаратов

• Алгоритм профилактики и лечения гиперфосфатемии у больных с ХБП на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

KDIGO: ХБП-МКН: Многофакторное прогрессирующее заболевание

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.



МКН – это состояние, характеризующееся наличием не менее, чем одного из следующих признаков:

1. Изменение лабораторных показателей (Ca, P, ПТГ или витамин D)
2. Поражение костей (оборот, минерализация, объем, линейный рост, плотность)
3. Кальцификация мягких тканей и/или сосудов

1. Moe S, et al. *Kidney Int.* 2006;69:1945-1953; 2. Goodman WG. *Semin Dial.* 2004;17:209-216; 3. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl 3):S1-S201; 4. Goodman WG, et al. *Kidney Int.* 2008;74:276-288; 5. Urena Torres P, et al. *Kidney Int.* 2008;73:102-107.

Уровень фосфора и риск смерти у больных на гемодиализе

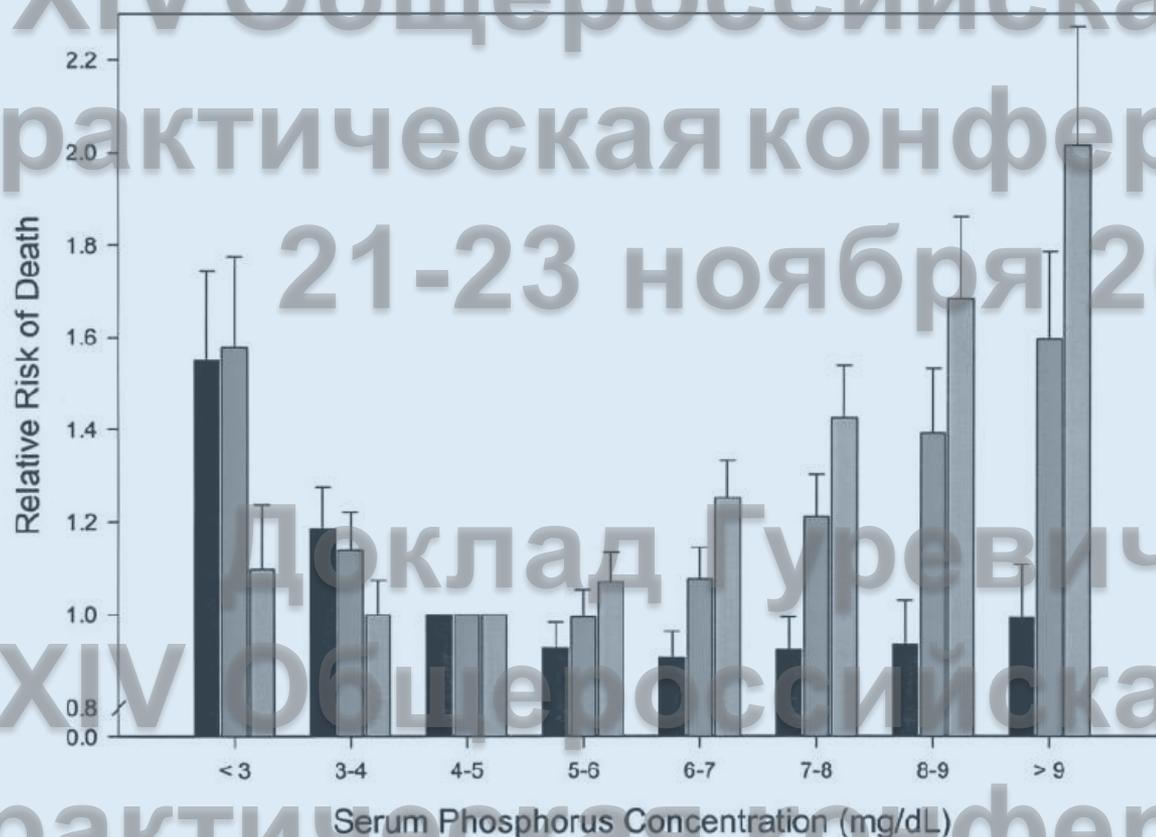
Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

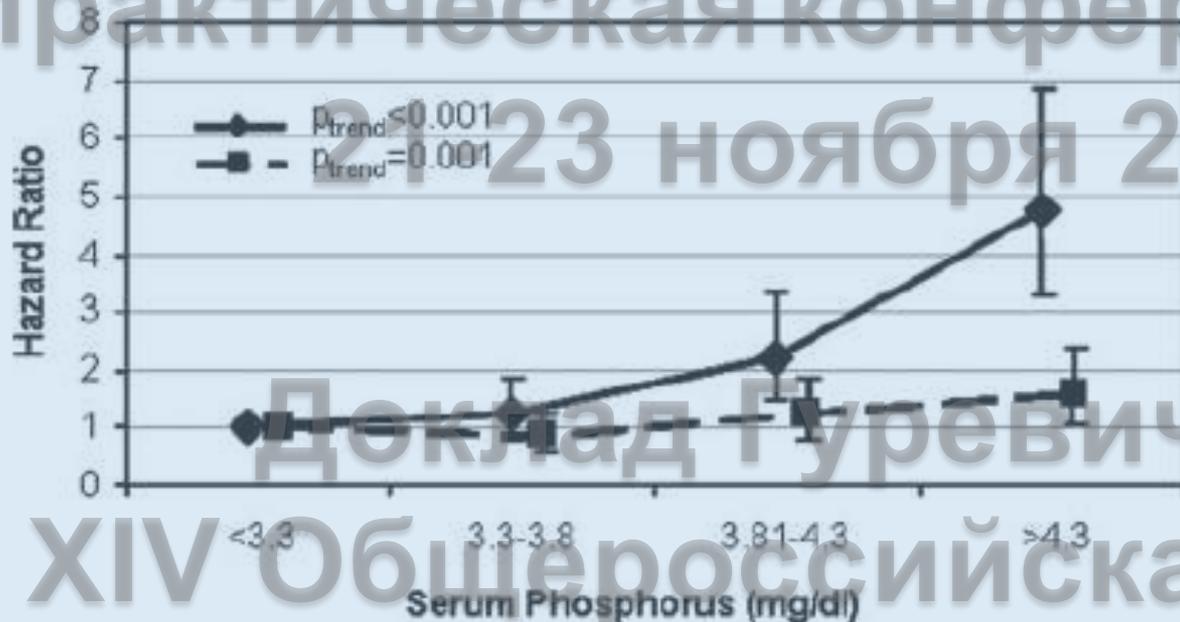


Анализ ассоциации уровня фосфора и риска смерти проведен у 40538 больных на ГД. Данные case mix скорректированы по возрасту, полу, расе, диабету, диализному стажу, в многофакторном анализе дополнительно скорректированы на вес, URR, альбумин, креатинин, РТН.

Уровень фосфора и прогрессирование ХБП

NephroCare

—●— Unadjusted —■— Adjusted



Изучены 985 мужчин (возраст 67.4 ± 10.9) с ХБП 1-5 ст. Оценка риска исхода и удвоения уровня креатинина в квартилях уровня фосфора, коррекция на возраст, расу, систолическое и диастолическое АД, диабет, курение, СКФ, альбумин, кальций, бикарбонат, BUN, Hb, белок в суточной моче, применение

Са-содержащих фосфат-биндеров, ИАПФ/БРА.

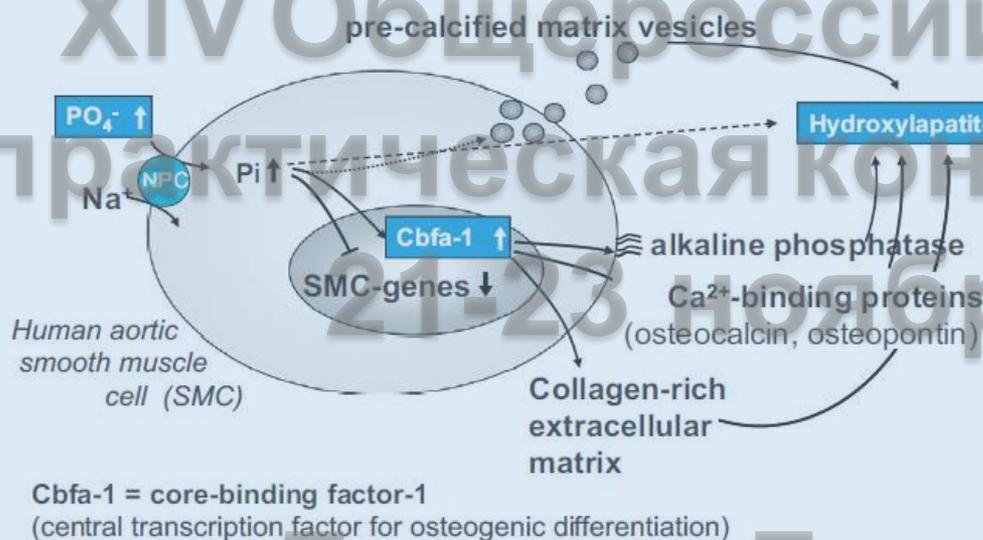
Более высокий фосфор был связан с большим риском исхода и прогрессированием ХБП.

21-23 ноября 2019 г.

Schwarz S et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:825-831

Фосфат – фактор сосудистой кальцификации

NephroCare



- Гиперфосфатемия ведет к активному поглощению фосфатов гладкомышечными клетками аорты человека (SMCs).
- Повышение уровня внутриклеточных фосфатов ведет к снижению регуляции специфических генов SMCs и повышению регуляторных

свойств остеобластных транскрипционных факторов cbfa-1 и runx2.

- Вследствие этого, аортальные SMCs начинают функционировать так же, как костные клеточно-продуцирующие прекальцифицированные матричные везикулы и ряд костно-специфических протеинов (щелочная фосфатаза, остеокальцин, остеопонтин, коллаген I). Этот специфический процесс изменения фенотипа клеток назван остеохондрогенной трансдифференциацией.

Evenepoel P, Rodrigues M, Ketteler M. Seminars in Nephrology 2014;34,2:151-163

Ведущая роль фосфора в развитии синдрома МКН-ХБП

NephroCare



- Избыток фосфатов ведет к повышению FGF23, который, в свою очередь, подавляет продукцию кальцитриола, что вызывает развитие гиперпаратиреоза.
- Гиперфосфатемия и сама ответственна за повышение уровня PTH.
- Каждый из этих факторов (P, FGF23, PTH) связан с повышением летальности и напрямую вовлечен в развитие сердечно-сосудистых нарушений при ХБП.
- Кроме этого, метаболическая болезнь кости является последствием ненормального метаболизма PTH и витамина D.

Evenepoel P, Rodrigues M, Ketteler M. Seminars in Nephrology 2014;34,2:151-163

Большой объем эпидемиологических данных доказывает преимущества снижения уровня фосфатов в сыворотке крови

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

- Гиперфосфатемия является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний¹
- Увеличение риска смертности от всех причин и риска сердечно-сосудистой смертности связано с уровнем сывороточного фосфора^{3,4,5}
- Существует положительная корреляция между снижением сывороточного фосфора и предотвращением развития вторичного гиперпаратиреоза²

1. KDIGO. *Kidney International* 2009;**76**(Suppl.113):S50–S99;
2. KDOQI. *Am J Kidney Dis* 2003;**42**(4;Suppl 3);
3. Block J, et al. *JASN* 2004;**15**(8):2208–2218;
4. Tentori F, et al. *Am J Kidney Dis* 2008;**52**(3):519–530;
5. Floege J, et al. *NDT* 2011;**26**(6):1948–1955

Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Проблема контроля над фосфатами не решена

NephroCare

Рекомендуемый KDOQI диапазон для сывороточного фосфата
3,5-5,5 мг/дл или 1.13-1.78 ммоль /л

Только половина пациентов достигает и поддерживает уровень фосфатов в сыворотке крови в пределах целевых значений KDOQI¹



Выше целевых значений

В пределах целевых значений

Ниже целевых значений

Рекомендуемый KDIGO 2017 диапазон для сывороточного фосфата
2,5-4,5 мг/дл или 0.81-1.45 ммоль/л

21-23 ноября 2019 г.

Возможности коррекции гиперфосфатемии

NephroCare

Диетические ограничения

Диализные методы

Гиперфосфатемия

Плейотропный эффект
кальцимиметиков

Фосфор-связывающие
препараты

Гиперфосфатемия: старая проблема, новые решения. Современные подходы к лечению

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-

• Роль фосфора в развитии синдрома костно-минеральных нарушений при ХБП

• Пути коррекции гиперфосфатемии у больных с ХБП

• Возможности диеты

• Возможности диализных методов

• Плейотропный эффект кальцимитетиков и их влияние на лечение гиперфосфатемии

• Фосфор-связывающие препараты

• Влияние препаратов активного витамина D на лечение гиперфосфатемии

• Параметры, определяющие выбор фосфор-связывающих препаратов

• Алгоритм профилактики и лечения гиперфосфатемии у больных с ХБП на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Ограниченность возможностей диеты

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

- Сложность выполнения рекомендаций по ограничению фосфора
- Длительная приверженность рекомендациям сомнительна
- Рекомендованное потребление белка (1.2 г/кг/сут – K/DOQI; 1.1 г/кг/сут – EBPG) практически невозможно без употребления мясных продуктов, содержащих значительное количество фосфора
- Соответственно, строгое соблюдение фосфор-ограничивающей диеты опасно в плане нарушения питания.

Потребление белка (г/кг/сут)	Потребление фосфора (мг)
> 1.2	1353 ± 253
1.0-1.2	1052 ± 219
0.8-1.0	936 ± 217
0.6-0.8	831 ± 142
< 0.6	599 ± 105

21-23 ноября 2019 г.

Rufino M e.a. Nephrol Dial Transplant 1998;13: 65-67

Фактическое потребление фосфора больными на диализе в европейских странах

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Table 1. Estimates of Daily Intake of Phosphorus in Some EU Countries*

Population	N	Method	Mean (mg/day)	97.5 Percentile
Italy				
Household	2,374	7-day record	1,304	2,076
Germany				
Individual (M)	862	7-day record + food	1,488	2,517
Individual (F)	1,144	frequency record	1,188	1,988
Netherlands				
Household	5,958	2-day record	1,480	2,601
Sweden				
Individual (M)	1,214	7-day record	1,570	2,517
Individual (F)			1,290	1,988
UK				
Individual (M)	656	7-day record	1,493	2,381
Individual (F)	803		1,112	1,763

*Reprinted with permission.¹⁵

EFSA: Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of phosphorus. EFSA J 2005;233:1-19

Современные методы управления гиперфосфатемией у пациентов на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-

• Роль фосфора в развитии синдрома костно-минеральных нарушений при ХБП

• Пути коррекции гиперфосфатемии у больных с ХБП

• Возможности диеты

• Возможности диализных методов

• Плейотропный эффект кальцимитетиков и их влияние на лечение гиперфосфатемии

• Фосфор-связывающие препараты

• Влияние препаратов активного витамина D на лечение гиперфосфатемии

• Параметры, определяющие выбор фосфор-связывающих препаратов

• Алгоритм профилактики и лечения гиперфосфатемии у больных с ХБП на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-

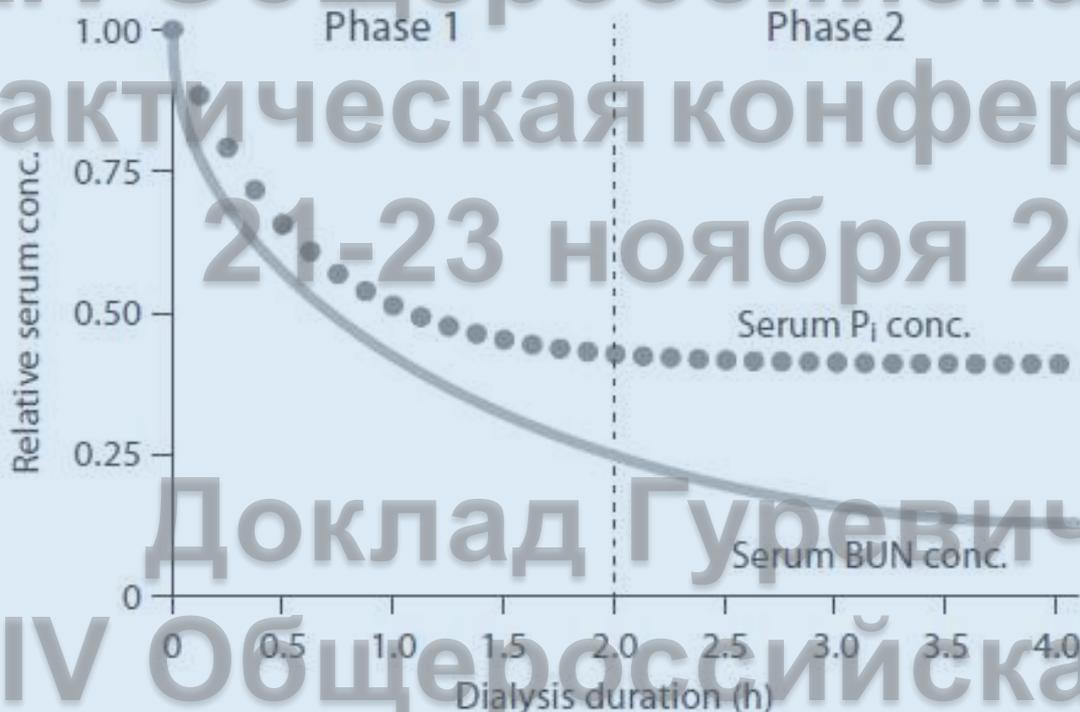
практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Органичения диализного выведения фосфора

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare



Концентрация P быстро снижается в первую фазу диализа, затем, после снижения до 40% от исходного, стабилизируется в отличие от продолжающегося снижаться BUN. Через 2 час после диализа уровень P восстанавливается почти до исходного значения

Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

DeSoi CA et al. J Am Soc Nephrol 1993;4:1214-1218
Gotch FA et al. Blood Purif 2003;21:51-57
Kuhlman M. Blood Purif 2010;29:137-144

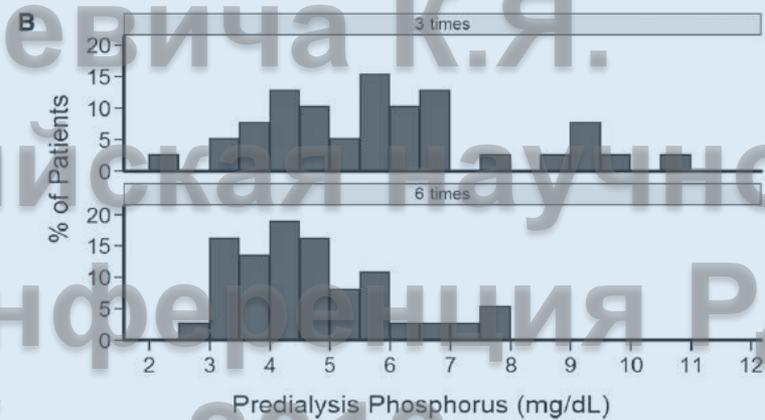
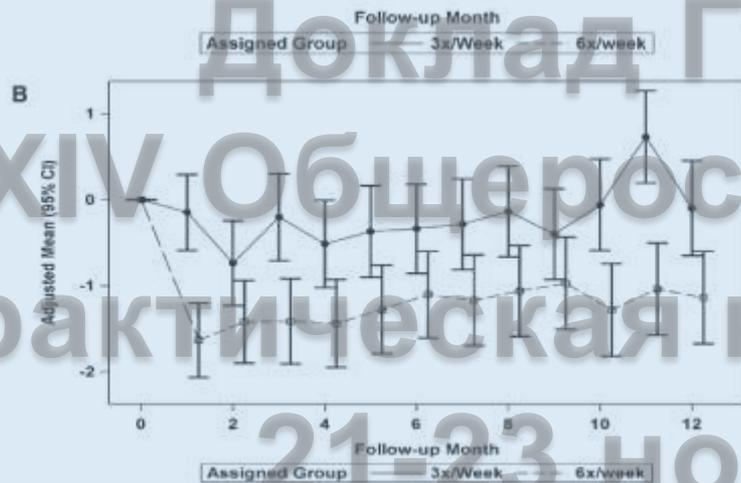
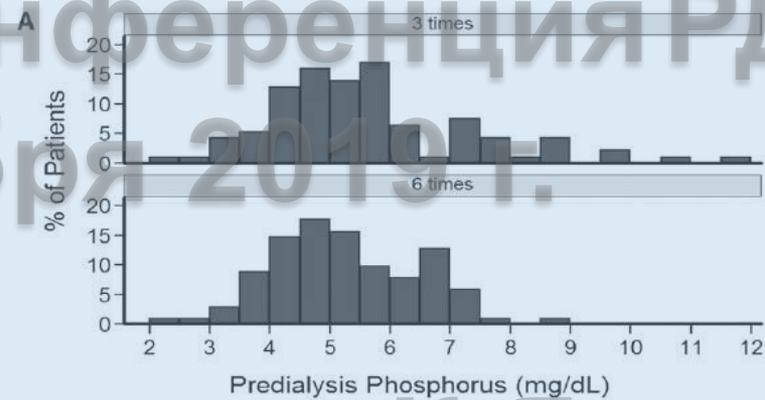
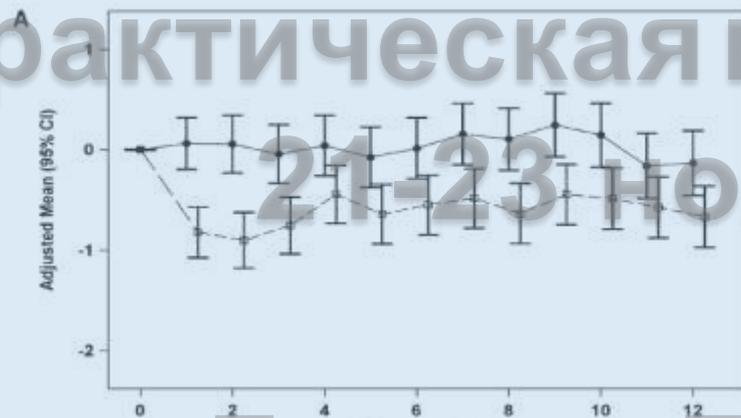
Частый диализ позволяет снизить выраженность и частоту гиперфосфатемии

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Уровень преддиализного Р при ежедневном коротком диализе (А) и еженочном диализе (В) в сравнении со стандартным диализом

Распределение больных по уровню преддиализного фосфора на конец исследования



Daugirdas JT et al. J Am Soc Nephrol 2012;23:727-738

Выведение фосфора при HDF

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Автор	Дизайн	n	V	Результат
Zender 1999	Перекрестное	16	24 л, postD	HDF vs HFHD: ↑ клиренс P при HDF
Schiffl 2007	Перекрестное	76	18-22.5 л	HDF vs HFHD: ↓ уровень P при HDF
Wizemann 2000	Рандомизированное	44	60 л midD	HDF vs LFHD: Нет различий
Minutolo 2002	Рандомизированное	12	6-12 л postD	HDF vs LFHD: ↓ уровень P при HDF
Penne 2010	Многоцентровое, рандомизированное	493	19.5±4.3 л postD	HDF vs HFHD ↓ уровень P при HDF

HDF – гемодиализация
HFHD – высокопоточный гемодиализ
LFHD – низкопоточный гемодиализ

V – объем инфузии при HDF
postD – режим постдилюции
midD – режим срединной дилюции

Выведение фосфора при перитонеальном диализе

NephroCare

Перитонеальный клиренс Р (л/нед/1.73 м²)

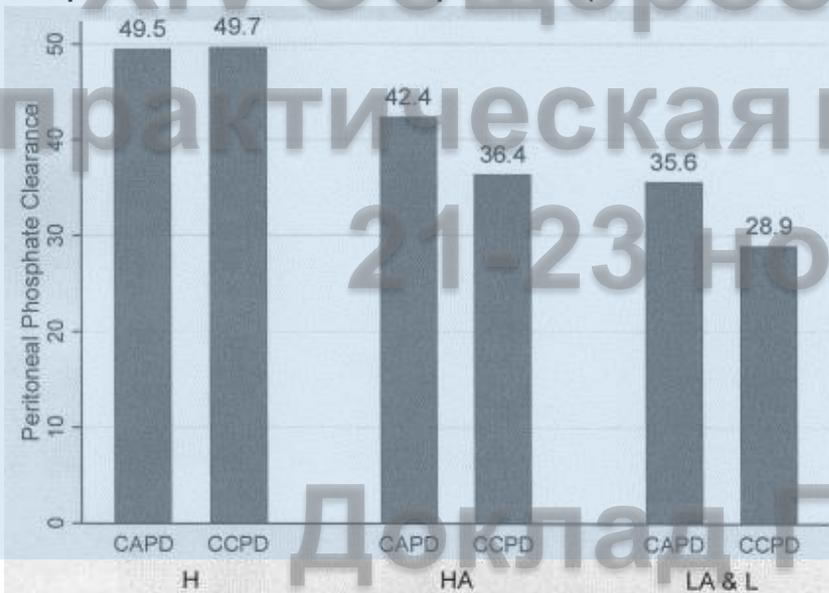


Table 3.

Peritoneal creatinine and phosphate clearances according to peritoneal membrane transport characteristic and PD modality

Peritoneal Membrane Transport	CAPD	CCPD	P Value
Peritoneal creatinine clearance			
High	52.6 ± 6	54.4 ± 16.4	0.792
High-average	44.5 ± 7.9	46.9 ± 9.5	0.248
Low-average and low	40.5 ± 6.7	36.9 ± 10.9	0.266
Peritoneal phosphate clearance			
High	49.5 ± 7.6	49.5 ± 7.6	0.972
High average	42.4 ± 11.4	36.4 ± 8.3	0.01
Low-average and low	35.6 ± 5.9	28.9 ± 10.9	0.034

Выведение Р при ПД коррелирует с проницаемостью «перитонеальной мембраны» - выше при High, чем при High average, Low-average и Low ($p < 0.001$) и с выведением креатинина ($p < 0.001$).

Клиренс креатинина, но не Kt/V – строгая детерминанта перитонеального клиренса Р.

У больных на APD с неадекватным контролем Р целесообразно увеличивать длительность обменов.

Современная стратегия фосфат-снижающей терапии

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-

• Роль фосфора в развитии синдрома костно-минеральных нарушений при ХБП

• Пути коррекции гиперфосфатемии у больных с ХБП

• Возможности диеты

• Возможности диализных методов

• Плейотропный эффект кальцимитетиков и их влияние на лечение гиперфосфатемии

• Фосфор-связывающие препараты

• Влияние препаратов активного витамина D на лечение гиперфосфатемии

• Параметры, определяющие выбор фосфор-связывающих препаратов

• Алгоритм профилактики и лечения гиперфосфатемии у больных с ХБП на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-

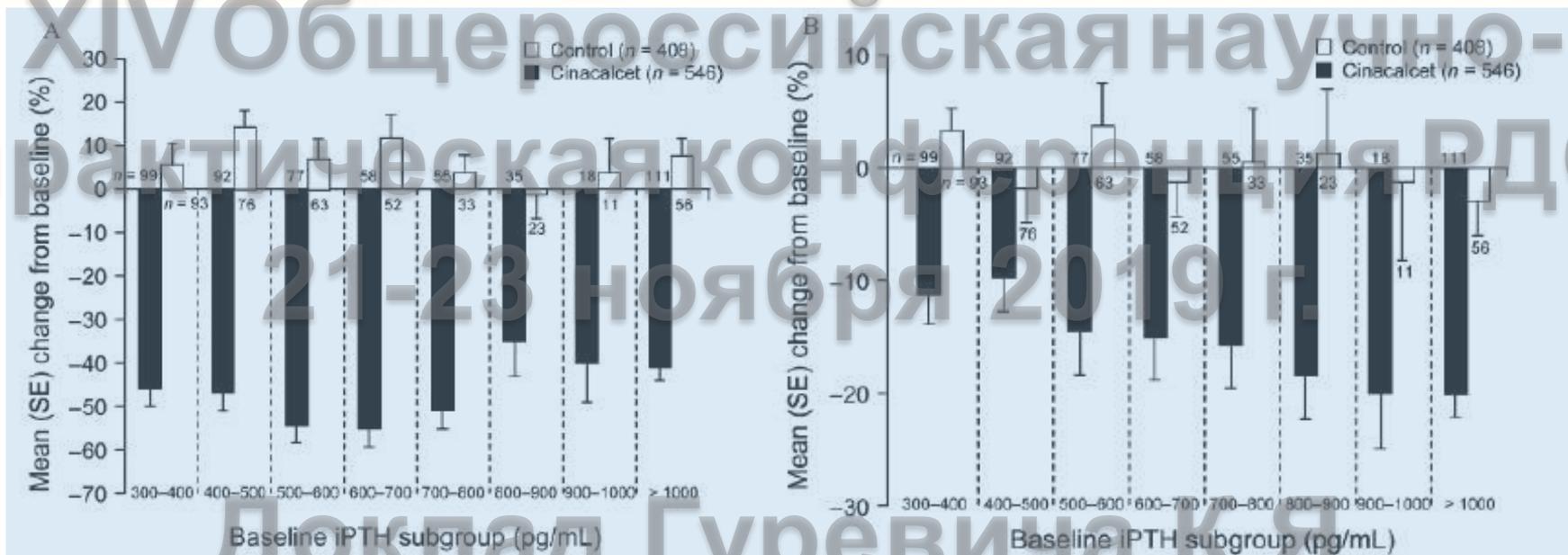
практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Цинакалцет снижает iPTH и СахР вне зависимости от степени выраженности SHPT

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare



Больные на диализе с iPTH > 300 pg/ml, несмотря на стандартную терапию препаратами вит. D и фосфат-биндерами, получали цинакалцет (30-180 мг).

Отмечено значительное снижение iPTH (A) и СахР (B) вне зависимости от исходного уровня iPTH. Эффект на СахР и P был более выражен при более тяжелых нарушениях.

21-23 ноября 2019 г.

Fraza J et al. ERA-EDTA Congress 2006, 15-18 July, Glasgow, abstr S0016

Снижение уровня фосфора у больных при лечении Цинакалцетом

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Clin Kidney J (2013) 6: 287–294
doi: 10.1093/ckj/kf026
Advance Access publication 11 April 2013

Clinical Research

Serum phosphorus reduction in dialysis patients treated with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism results mainly from parathyroid hormone reduction

Emanuel Zitt¹, Denis Fouque², Stefan H. Jacobson³, Fabio Malberti⁴, Miroslav Ryba⁵, Pablo Ureña⁶, Marianne Rix⁷, Bastian Dehmel⁸, Nick Manamley⁹ and Marc Vervaeke¹⁰

¹Academic Teaching Hospital, Feldkirch, Austria, ²Hôpital Edouard Herriot, Université de Lyon, Lyon, France, ³Danderyd Hospital and Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, ⁴AO Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona, Italy, ⁵Krajska Nemocnice Liberec, Liberec, Czech Republic, ⁶Clinique du Landy, Saint-Ouen, France, ⁷University of Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ⁸Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA, ⁹Amgen Limited, Cambridge, UK and ¹⁰VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Correspondence and offprint requests to: Emanuel Zitt; E-mail: emanuel.zitt@fkihf.at

Abstract

Background. The calcimimetic cinacalcet lowers parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca) and phosphorus (P) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT). We explored serum P changes in dialysis patients treated with cinacalcet, while controlling for vitamin D sterol and phosphate binder (PB) changes, based on data from the pan-European observational study ECHO.

Methods. Patients were categorized by serum P change (decreased/unchanged/increased) at 12 months after starting cinacalcet and subcategorized by vitamin D sterol and PB dose changes (decreased/unchanged/increased). The impact of PTH, Ca and P, and vitamin D sterol, PB, and cinacalcet doses (absolute values and/or change) was evaluated. Predictors of P change were explored using univariate and multivariate general linear models (GLM) and logistic regression analysis.

Results. At Month 12, 661 (41%) of 1607 patients had decreased, 61 (4%) unchanged and 400 (25%) increased serum P, while 485 patients had missing data. In 45% of the patients with serum P reduction, vitamin D was either increased or unchanged, and P binders decreased or unchanged. PTH was a key predictor of serum P reduction, with an estimated 3% decrease in P per 10% reduction in PTH. Changes in vitamin D sterol and PB doses were not generally significant factors in GLM and regression analyses.

Conclusions. The serum P reduction observed in a significant proportion of dialysis patients after adding cinacalcet to an existing therapeutic regimen for SHPT appears to result mainly from PTH reduction, rather than from changes in vitamin D sterol or PB doses. Financial support for the ECHO study was provided by Amgen.

Keywords: chronic kidney disease; cinacalcet; secondary hyperparathyroidism; serum phosphorus

1607 больных из пан-Европейского исследования ECHO распределены по изменениям P через 12 мес после начала лечения Цинакалцетом и субраспределены по изменениям доз вит D и P-биндеров. Оценивали влияние PTH, Ca, P, доз вит D, P-биндеров и Цинакалцета. Предикторы изменения P исследованы в моновариантной и многовариантной общих линейных моделей и логистическом регрессионном анализе. На 12 мес у 661 (42%) P снизился, у 61 (4%) не изменился и у 400 (25%) увеличился, у 485 больных данные отсутствовали.

PTH оказался ключевым предиктором снижения P: 3% снижения на 10% снижения PTH.

Изменения доз вит D и P-биндеров не оказались значимыми факторами.

Т.о., снижение P наблюдалось у значительной доли диализных больных после назначения Цинакалцета в дополнение к существующему режиму лечения ВГПТ и являлось результатом в основном снижения PTH.

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is accompanied by impaired

The pathological contribution of hyperphosphataemia to vascular calcification and cardiovascular morbidity and

Zitt E et al. Clin Kidney J 2013;6:287-294

Изменение iPTH при применении цинакальцета в зависимости от концентрации кальция диализата

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Процент (%) изменения среднего iPTH от исходного в фазу EAP: Ca диализата ≥ 2.5 mEq/L

	Цинакальцет (N = 101)	Витамин D (N = 106)	Различие
Estimate (95% CI)	- 18.9% (- 28.0%, - 9.9%)	- 6.0% (- 15.1%, 3.1%)	- 12.9% (- 25.4%, - 0.5%)
p-value			0.042

21-23 ноября 2019 г.

Процент (%) изменения среднего iPTH от исходного в фазу EAP: Ca диализата < 2.5 mEq/L

	Цинакальцет (N = 52)	Витамин D (N = 50)	Различие
Estimate (95% CI)	4.8% (- 21.0%, 30.5%)	- 7.6% (- 33.2%, 18.0%)	12.4% (- 6.6%, 31.3%)
p-value			0.202

Эффективность монотерапии цинакальцетом по снижению уровня PTH может зависеть от сопутствующего лечения, влияющего на метаболизм кальция

Представленные значения p считаются номинальными.

Full analysis set. Mixed model repeated measures.

iPTH = intact parathyroid hormone; Ca = Calcium; Treatment difference = cinacalcet - Vitamin D

21-23 ноября 2019 г.

Wetmore JB et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:1021-1030

Изменение iPTH при применении цинакальцета в зависимости от типа терапии фосфат-биндерами

NephroCare

Процент (%) изменений среднего iPTH при применении Ca-содержащих P-биндеров

	Цинакальцет (N = 61)	Витамин D (N = 73)	Различие
Estimate (SE)	-16.1 (16.6)	1.2 (6.0)	-17.3
Значение p			0.045

Процент (%) изменений среднего iPTH при применении не содержащих Ca P-биндеров

	Цинакальцет (N=94)	Витамин D (N = 84)	Различие
Estimate (SE)	-9.3 (5.2)	-14.3 (5.5)	5.03
Значение p			0.454

Из 134 больных, получавших Ca-содержащие P-биндеры исходно, 127 еще получали их в фазу EAP

Эффективность монотерапии цинакальцетом по снижению уровня PTH может зависеть от сопутствующего лечения, влияющего на метаболизм кальция

Представленные значения p считаются номинальными

iPTH = intact parathyroid hormone.

Wetmore JB et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:1021-1030

Современные методы управления гиперфосфатемией у пациентов на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-

• Роль фосфора в развитии синдрома костно-минеральных нарушений при ХБП

• Пути коррекции гиперфосфатемии у больных с ХБП

• Возможности диеты

• Возможности диализных методов

• Плейотропный эффект кальцимитетиков и их влияние на лечение гиперфосфатемии

• Фосфор-связывающие препараты

• Влияние препаратов активного витамина D на лечение гиперфосфатемии

• Параметры, определяющие выбор фосфор-связывающих препаратов

• Алгоритм профилактики и лечения гиперфосфатемии у больных с ХБП на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Фосфор-связывающие препараты

NephroCare

Группы препаратов	Химическое название	Фирменное название
С высоким содержанием кальция	Кальций карбонат Кальций ацетат	Calcichew®, Tums®, PholsLo®, Phosex®
С низким содержанием кальция	Кальций ацетат + магний карбонат	OsvaRen ®
Не содержащие кальций	Лантан карбонат Севеламер гидрохлорид Севеламер карбонат Магний карбонат Алюминий гидроксид Алюминий гидроксид + магний карбонат Железа цитрат Железа оксигидроксид	Fosrenol® Renagel® Renvela® Magnebind® Aludrox® Almagel®* Auryxia® Velphoro®500

* не по инструкции

Фосфор-связывающая способность препаратов

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

Table 2. Dosages of Selected Phosphorus Binders Required to Reach a Phosphorus Binder Equivalent Dose of 6.0 g/day

Phosphorus Binder	Unit Dose Size (mg)	Phosphate Binder Equivalent Dose of One Tablet to 1 g Ca Carbonate	Dose of Binder Needed to Reach a PBED of 6 g/day	Approximate Number of Tablets to Reach PBED of 6 g/day	g of Calcium in a 6 g PBED Dose
Calcium carbonate	750	0.75	6.0	8	2.4
Calcium acetate	667	0.67	6.0	9	1.5
Osvaren (Mg carbonate + Ca acetate)	435/235*	0.75	—	8	0.5
Lanthanum	500†	1.0	3.0	6	0
Sevelamer carbonate	800	0.60	8.0	10	0
Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro)	500	1.6	1.5	3.75	0
Ferric citrate	210	0.64	2.0	9	0

- Таблица эквивалентных доз фосфат-биндеров при переходе с суточной дозы 6,0 г кальция карбоната.
- Наименьшее число таблеток (3,75 таб./сут) необходимо при переходе на оксигидроксид железа

21-23 ноября 2019 г.

Gutekunst An Update on Phosphate Binders: A Dietitian's Perspective, 2016 www.kidney.org/professionals/CRN/ceuMain.cfm

Лекарственные формы фосфат-биндеров

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

5x5 mm per square



Aluminum chloride hydroxide 300 mg

Calcium acetate 500 mg

Calcium acetate 1000 mg

Calcium acetate 435 mg +
Magnesium carbonate 235 mg

Sevelamer carbonate 800 mg

Lanthanum carbonate 750 mg
Chewable tablet

Sucroferic oxyhydroxide 500 mg
Chewable tablet

Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

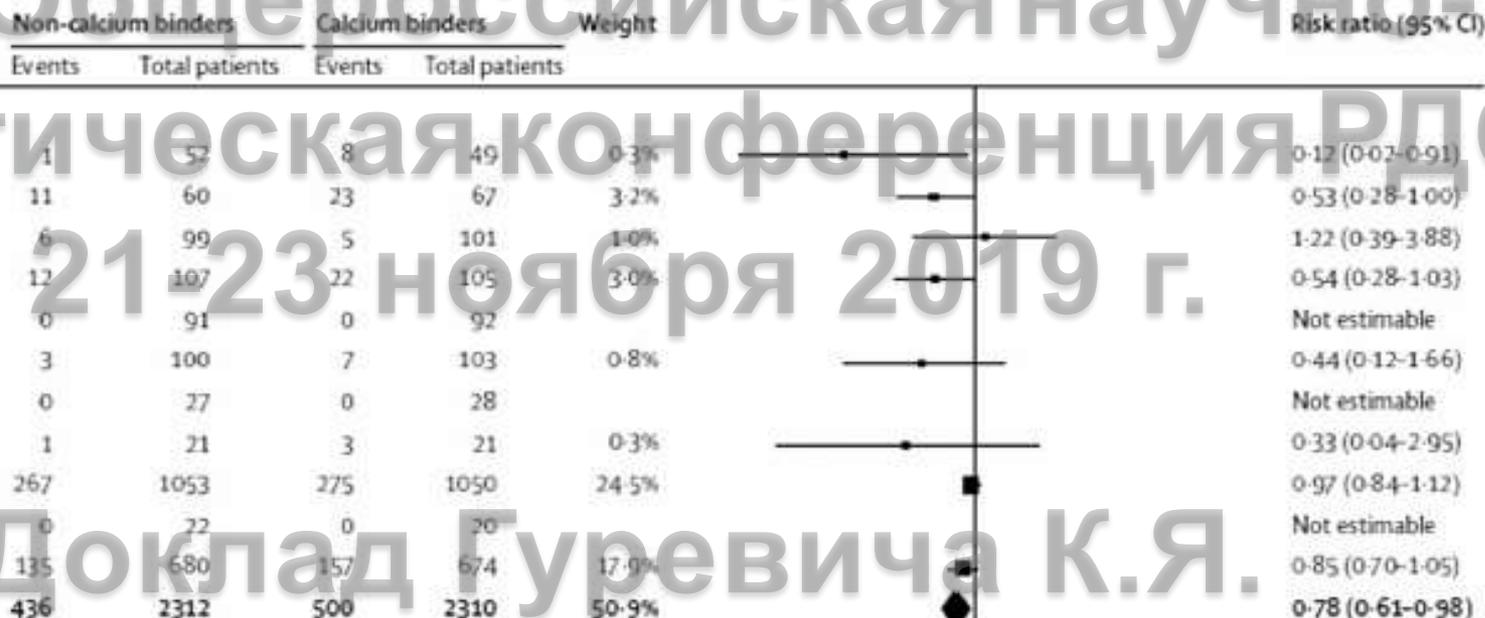
Floege J. J Nephrol 2016;29:329-340

Влияние Са-содержащих Р-биндеров на выживаемость

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО



Heterogeneity: $\tau^2=0.03$; $\chi^2=12.35$, $df=7$ ($p=0.09$); $I^2=43\%$

Test for overall effect: $Z=2.09$ ($p=0.04$)

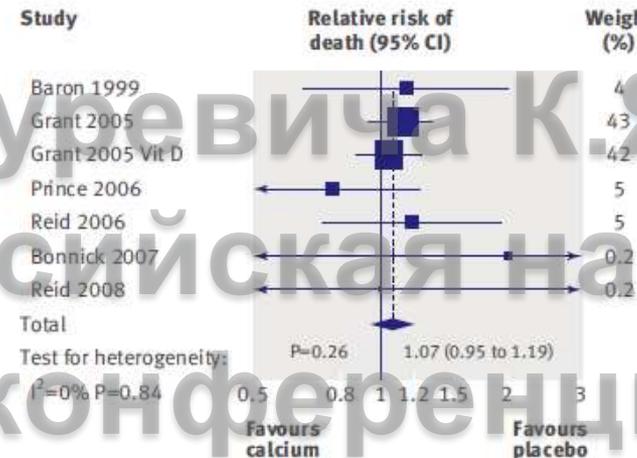
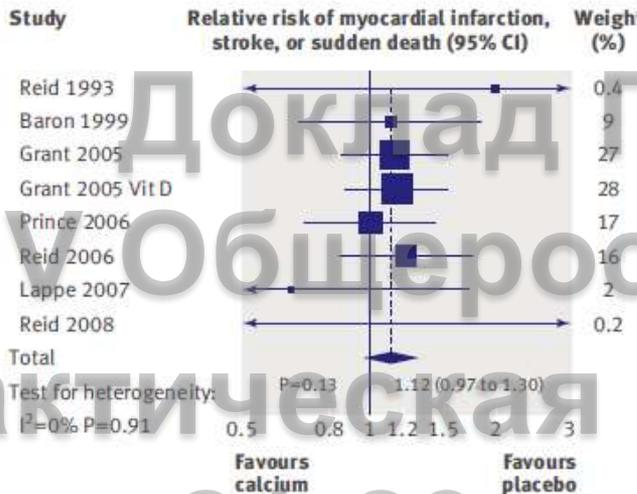
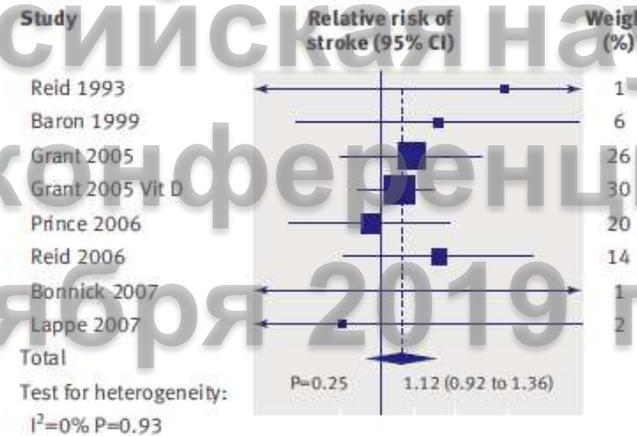
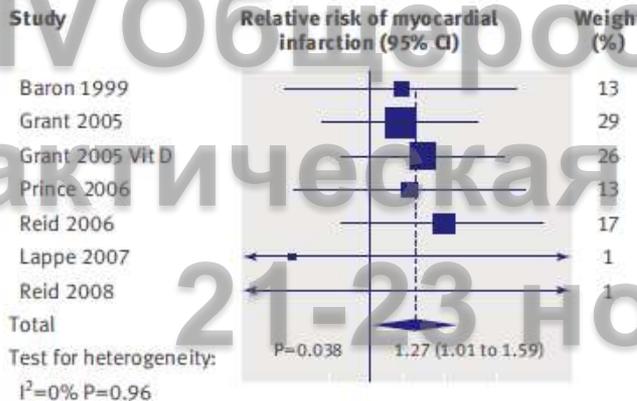
Выживаемость была на 22% ниже при применении Са-содержащих Р-биндеров при лечении гиперфосфатемии по сравнению с не содержащими Са. Подозревается влияние Са на развитие сердечно-сосудистой кальцификации

21-23 ноября 2019 г.

Jamal SA et al. Lancet 2013;382:1268-1277

Рандомизированные модели эффекта лечения препаратами кальция на сердечно-сосудистые осложнения и смерть

NephroCare



Bolland MJ et al. BMJ 2010;341:3691

KDIGO о кальцемии и фосфат-биндерах

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

- 4.1.1: In patients with CKD G3a–G5D, treatments of CKD-MBD should be based on serial assessments of phosphate, calcium, and PTH levels, considered together (*Not Graded*).
- 4.1.2: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest lowering elevated phosphate levels toward the normal range (2C).
- 4.1.3: У больных с ХБП 3a-5D мы предлагаем избегать гиперкальцемии (2C)
~~we suggest maintaining serum calcium in the age-appropriate normal range (2C).~~
- 4.1.4: У больных с ХБП 5D мы предлагаем использовать диализат с содержанием Ca 1.25 и 1.5 ммоль/л (2C)
- 4.1.5: In patients with CKD G3a–G5D, decisions about phosphate-lowering treatment should be based on progressively or persistently elevated serum phosphate (*Not Graded*).
- 4.1.6: У больных с ХБП 3a-5D, получающих фосфор-снижающую терапию, мы предлагаем ограничить дозу Ca-содержащих фосфор-связывающих препаратов (2B)

21-23 ноября 2019 г.

Са-ацетат Mg-карбонат vs Севеламер у больных на гемодиализе

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 3707–3717
doi:10.1093/ndt/gfq292
Advance Access publication 7 June 2010

Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability

Angel L.M. de Francisco¹, Michael Leidig², Adrian C. Covic³, Markus Ketteler⁴, Ewa Benedyk-Lorens⁵, Gabriel M. Mircescu⁶, Caecilia Scholz⁷, Pedro Ponce⁸ and Jutta Passlick-Deetjen⁷

¹Hospital Marques de Valdeocilla, Universidad de Cantabria, Santander, Spain, ²Kuratorium für Heimdialyse, Nuernberg, Germany, ³University of Medicine Gr T Popa Iasi, Iasi, Romania, ⁴Klinikum Coburg, Coburg, Germany, ⁵Fresenius NephroCare, Krakow, Poland, ⁶Clin. Nephrol. Hosp. Dr. Carol Davila, Bucharest, Romania, ⁷Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany and ⁸Almada-NMC-Centro Médico Nacional, Lisbon, Portugal

Correspondence and offprint requests to: Angel L.M. de Francisco; E-mail: angelmartindefrancisco@gmail.com

Abstract

Background. Phosphate binders are required to control serum phosphorus in dialysis patients. A phosphate binder combining calcium and magnesium offers an interesting therapeutic option.

Methods. This controlled randomized, investigator-masked, multicentre trial investigated the effect of calcium acetate/magnesium carbonate (CaMg) on serum phosphorus levels compared with sevelamer hydrochloride (HCl). The study aim was to show non-inferiority of CaMg in lowering serum phosphorus levels in ESRD patients.

Conclusion. CaMg was non-inferior to the comparator at controlling serum phosphorus levels at Week 25. There was no change in ionized calcium; there was minimal increase in total serum calcium and a small increase in serum magnesium. It had a good tolerability profile and thus may represent an effective treatment of hyperphosphataemia.

Keywords: calcium acetate; haemodialysis; magnesium carbonate; phosphate binder; safety parameters

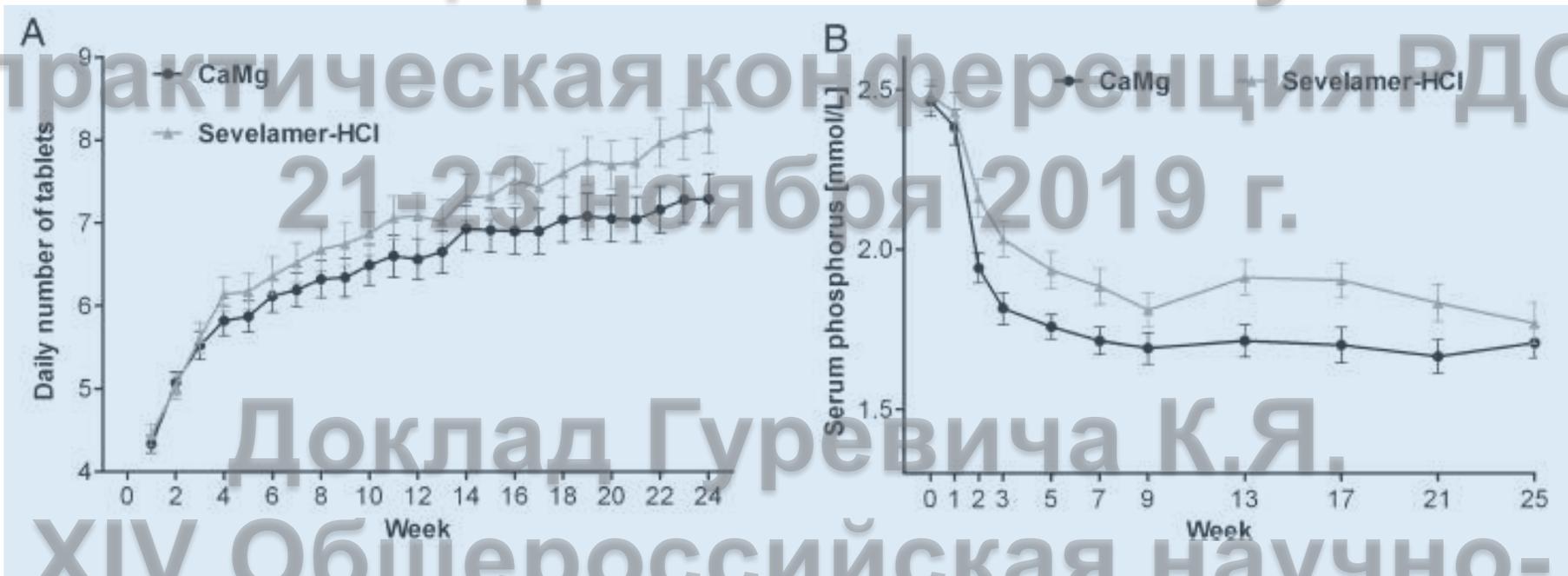
Контролируемое рандомизированное мультицентровое, маскированное для исследователя исследование у 255 больных по сравнению CaMg препарата с севеламером. Основные характеристики больных в группах были сходными

De Francisco ALM et al. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3707-3717

Са-ацетат Mg-карбонат vs Севеламер у больных на гемодиализе: число таблеток и уровень фосфатов

NephroCare

XIV Общероссийская научно-



Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-

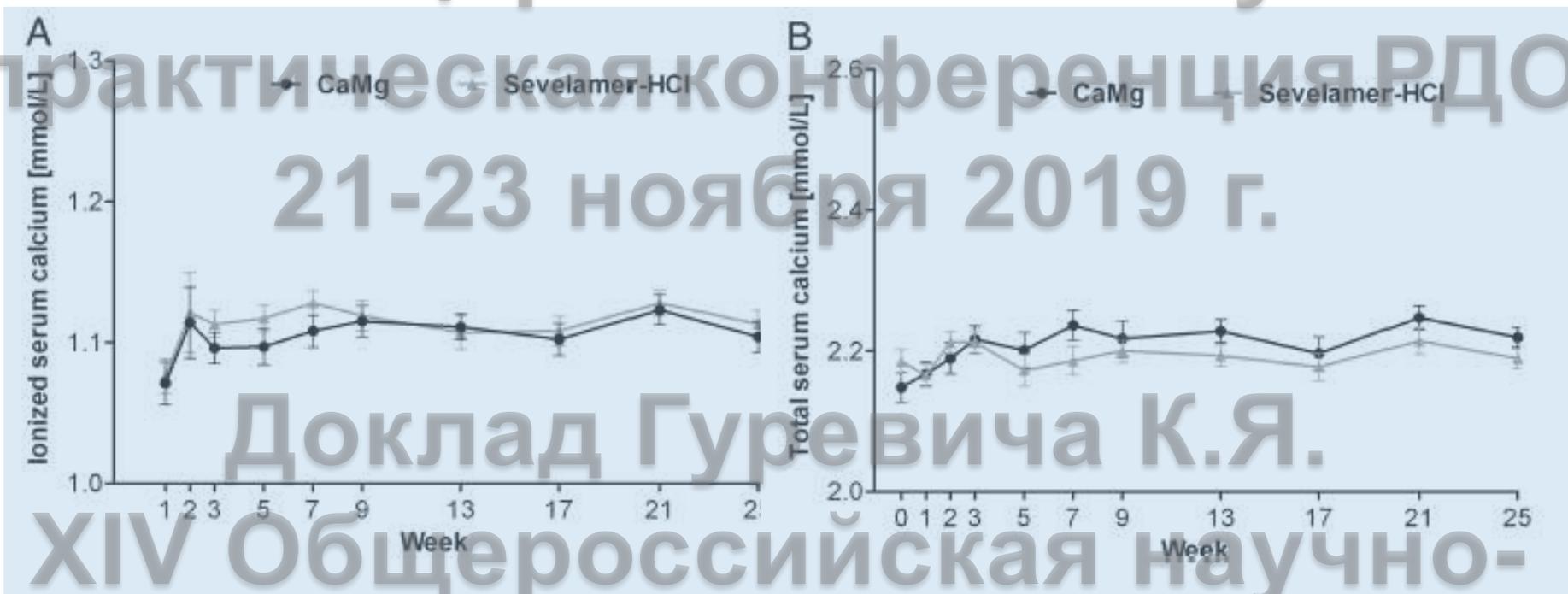
практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

De Francisco ALM et al. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3707-3717

Са-ацетат Mg-карбонат vs Севеламер у больных на гемодиализе: уровень кальция в крови

NephroCare



Различий в плазменном уровне Са в группах не получено

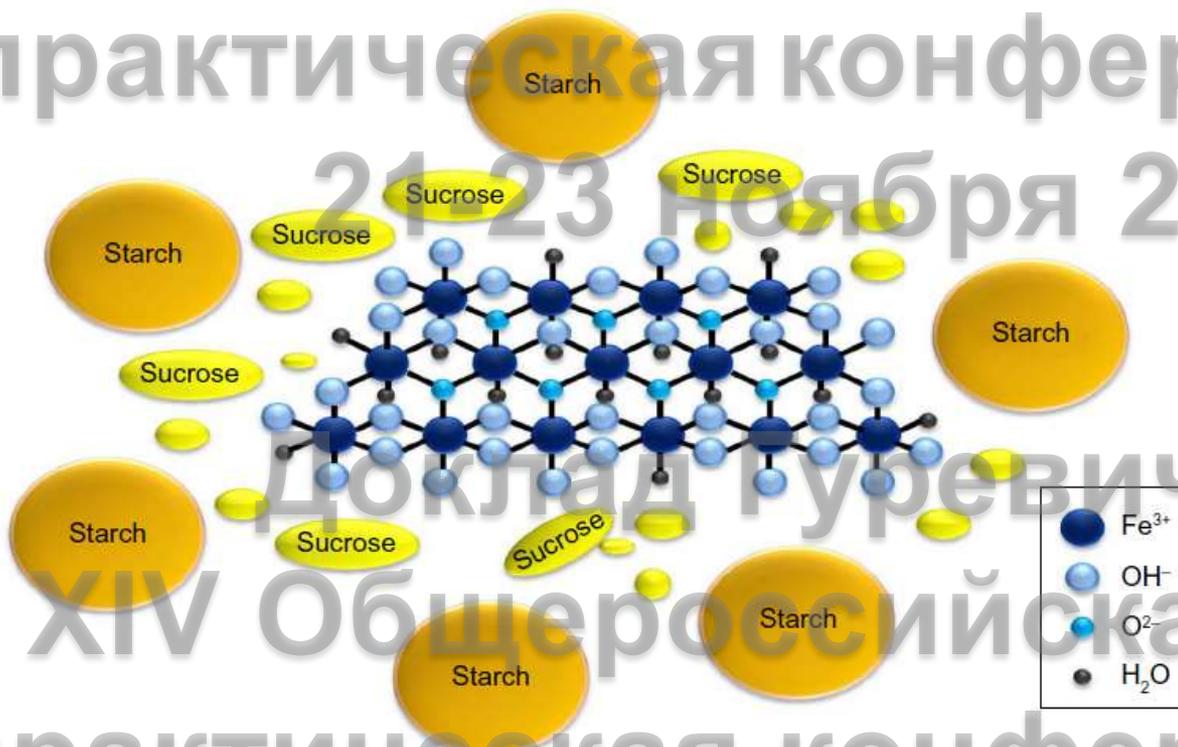
De Francisco ALM et al. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3707-3717

Молекулярная структура железа оксигидроксида

Доклад Гуревича К.А.

NephroCare

Комплекс полинуклеарного β -железа (III)- оксигидроксида (фармакологически активная часть), сахарозы и крахмалов ¹



Механизм действия железа гидроксида определяется наличием железа и двумя механизмами связывания фосфатов:

1. Адсорбция фосфатов железосодержащим комплексом;
2. Образование железо-фосфатного комплекса в химической реакции при низком pH.

Второй механизм работает в желудке, первый в тонкой кишке, оба ведут к экскреции связанных фосфатов с каловыми массами ²

1. Wilhelm M et al. Clin Nephrol 2014;81,4:251-258

2. European Medicines Agency. Assessment report: Velphoro. London; 2014

Дозозависимый эффект и безопасность железа оксигидроксида

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Clin Exp Nephrol
DOI 10.1007/s10157-016-1299-z



ORIGINAL ARTICLE

Dose-response efficacy and safety of PA21 in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, Phase II study

Fumihiko Koiwa¹ · Akira Terao²

Received: 1 February 2016 / Accepted: 13 June 2016
© The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Background Hyperphosphatemia is common in chronic kidney disease (CKD) and associated with mortality and morbidity. We aimed to evaluate the dose-dependent efficacy and safety of PA21 (sucroferic oxyhydroxide), an iron-based phosphate binder, in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia.

Methods In this double-blind, multicenter, Phase II study, 183 patients were randomized to placebo or PA21 at doses of 250, 500, 750, or 1000 mg (based on iron content) three times/day for 6 weeks. The primary efficacy endpoint was the mean change in serum phosphorus levels from baseline to end of treatment in each group. Adverse reactions were evaluated.

Results The change in serum phosphorus level was significantly greater in each PA21 group than in the placebo group (analysis of covariance: $P < 0.001$ for all groups). A dose-dependent change in serum phosphorus levels was

Conclusions PA21 was an effective and safe treatment that decreased serum phosphorus levels starting at 1 week of treatment when administered as one 250-mg tablet three times/day. PA21 demonstrated a dose-dependent phosphorus lowering effect up to 3000 mg/day. PA21 may be a new treatment alternative with relatively low pill burden for Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia.

Keywords Hemodialysis · Hyperphosphatemia · Japanese · PA21 compound · Phosphate binder · Sucroferic oxyhydroxide

Introduction

Dietary phosphate is absorbed from the gastrointestinal tract and excreted mainly through the kidneys. Eventually, hyperphosphatemia occurs in end-stage renal disease as a

В двойном слепом многоцентровом исследовании 2 фазы 183 больных были рандомизированы на плацебо и PA21 в дозах 250, 500, 750 и 1000 мг содержания железа 3 р/день в течение 6 нед.

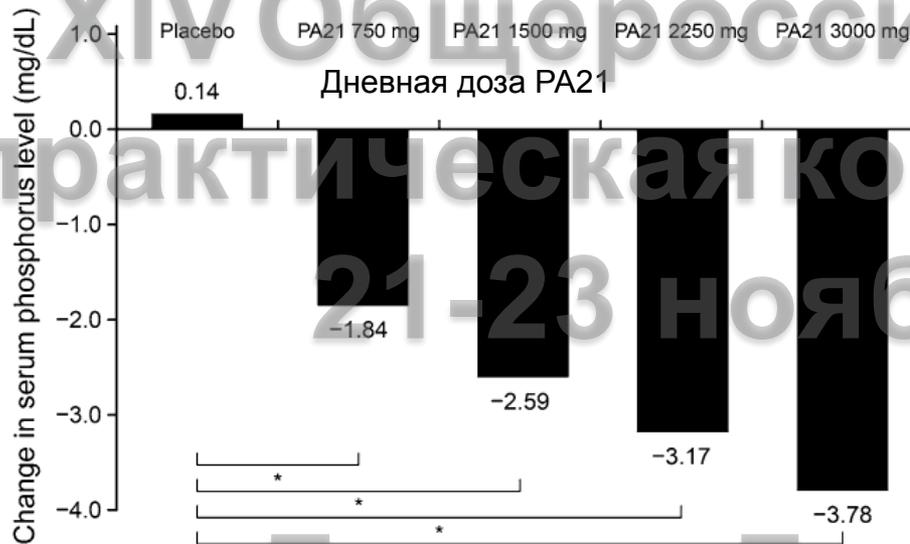
- Изменение уровня P было значительно больше в группах PA21 по сравнению с плацебо в PA21 группах было дозозависимо.
- Снижение уровня P ниже 6 мг/дл (1.9 ммоль/л) во всех группах PA21 началось в первую нед, кумулятивное достижение к концу лечения – у > 80% больных.
- Основной негативный эффект – умеренная преходящая диарея.

Koiwa F, Terao A. Clin Exp Nephrol 2016; Jul7:Epub

Дозозависимый эффект и безопасность железа оксигидроксида

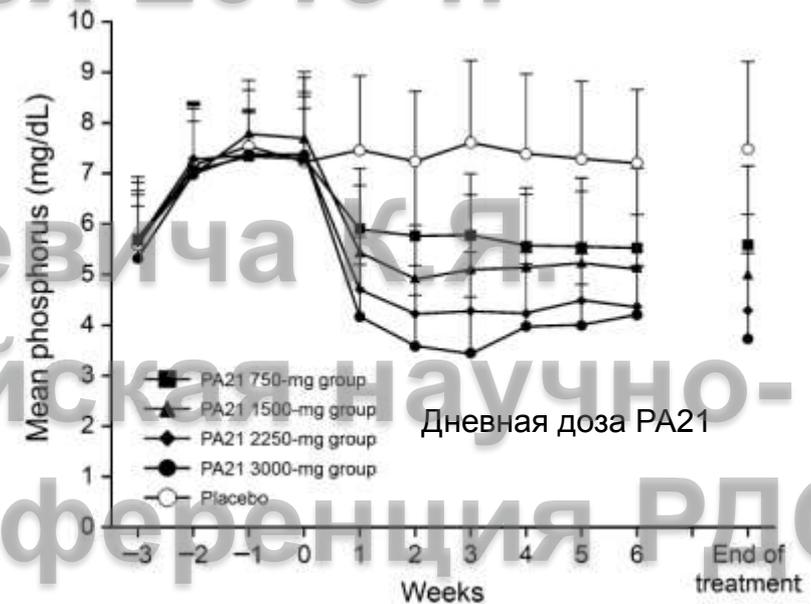
Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare



Изменение концентрации P сыворотки от исходной до окончания лечения.
* P < 0.001 во всех группах PA21 по сравнению с плацебо.

Динамика уровня P (FAS). P был ниже при увеличении дозы PA21



Koiwa F, Terao A. Clin Exp Nephrol 2016; Jul7:Epub

Эффективность и безопасность железа оксигидроксида

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients

Jürgen Floege¹, Adrian C.ovic², Laura J. Lisk³, Stuart M. Sprague⁶

¹Division of Nephrology, RWTH University Hospital, Aachen, Germany; ²Coburg Clinic and KfH-Dialysis, Coburg, Germany; ³Coburg Clinic and KfH-Dialysis, Glatting, Switzerland; ⁴Northwestern University, Chicago, IL, USA

Nephrol Dial Transplant (2015) 30: 1037–1046
doi: 10.1093/ndt/gfv006
Advance Access publication 16 February 2015

Long-term effects of the oxyhydroxide, in dialysis

Jürgen Floege¹, Adrian C.ovic², Mar Edward M.F. Chong⁷, Sylvain Gaillard Oxyhydroxide Study Group

¹RWTH University Hospital Aachen, Aachen, Germany; ²KfH-Dialysis Center, Coburg, Germany; ³Munich University Hospital, Munich, Germany; ⁴New York Hospital Queens, Flushing, NY, USA; ⁵Chicago Pritzker School of Medicine, Evanston, IL, USA

Correspondence and offprint requests to:

ABSTRACT

Background. Hyperphosphatemia necessitates phosphate binders in most dialysis patients. Long-

© The Author 2015. Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA. This is an Open Access article distributed under the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

was compared with that of sevelamer carbonate (SEV) in treating hyperphosphatemia in patients undergoing dialysis (Figure 1).

Nephrology

Pharmacodynamic Effects of Sucroferri Oxyhydroxide and Sevelamer Carbonate Vitamin D Receptor Agonist Bioactivity in Dialysis Patients

Stuart M. Sprague⁶, Adrian C.ovic², Jürgen Floege¹, Markus Köpcke⁴, Edward M. Chong⁷, Anjay Rastogi⁵

¹Department of Internal Medicine, University of Chicago, Chicago, IL, USA; ²Department of Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania; ³Department of Nephrology, University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania; ⁴Coburg Clinic and KfH-Dialysis Center, Coburg, Germany; ⁵New York Hospital Queens, Flushing, NY, USA; ⁶Chicago Pritzker School of Medicine, Evanston, IL, USA; ⁷University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

Key Words

Sucroferri oxyhydroxide (PA21), phosphate binder, hyperphosphatemia, hemodialysis, vitamin D receptor agonists, intact parathyroid hormone, hypercalcemia

Abstract

Background: Many patients with chronic kidney disease are prescribed vitamin D receptor agonists (VDRA) for the management of secondary hyperparathyroidism. Oral phosphate binders may interact with, and potentially reduce the therapeutic activity of, oral VDRA. This post hoc analysis of a Phase 3 study evaluated the pharmacodynamic effects of the iron-based phosphate binder sucroferri oxyhydroxide (PA21) and sevelamer carbonate (SEV) on VDRA activity in dialysis patients. **Methods:** One thousand and fifty nine patients were randomized to SEV 1.0–3.0 g/day (n = 710) or PA21 1.0–3.0 g/day (n = 349) for up to 52 weeks. Potential

VDRA activity. Population pharmacodynamic effects of sucroferri oxyhydroxide (PA21) and sevelamer carbonate (SEV) on intact parathyroid hormone (iPTH) and parathyroid hormone-related protein (PTHrP) were compared. **Results:** During the study, mean iPTH levels decreased in both groups, but the decrease was significantly greater in the PA21 group. Mean PTHrP levels were similar in both groups. **Conclusions:** PA21 and SEV both effectively lowered iPTH and PTHrP levels. PA21 had a greater effect on iPTH than SEV. **Keywords:** sucroferri oxyhydroxide, sevelamer carbonate, vitamin D receptor agonists, hyperparathyroidism, dialysis

Introduction

Hyperphosphatemia is a common complication in patients with chronic kidney disease (CKD). It is associated with increased mortality and morbidity [1]. The standard of care for hyperphosphatemia is the use of phosphate binders [2]. Oral phosphate binders are classified into two main categories: calcium-based and non-calcium-based. Calcium-based binders include calcium acetate, calcium carbonate, and calcium hydroxide. Non-calcium-based binders include sevelamer carbonate (SEV), sucroferri oxyhydroxide (PA21), and ferric citrate. PA21 is a novel iron-based phosphate binder that was designed to have a lower calcium content than SEV, thereby reducing the risk of hypercalcemia [3].

Original Report: Patient-Oriented, Translational Research

Am J Nephrol 2015;44:104–112
DOI: 10.1159/000442900

Received February 1, 2015
Accepted March 10, 2015

Original Article

Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferri oxyhydroxide

Adrian C.ovic², Jürgen Floege¹, Markus Köpcke⁴, Stuart M. Sprague⁶, Laura Lisk³, Viatcheslav Bakov⁵ and Anjay Rastogi⁵

¹Department of Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania; ²RWTH University Hospital Aachen, Aachen, Germany; ³Coburg Clinic and KfH-Dialysis Center, Coburg, Germany; ⁴University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania; ⁵Chicago Pritzker School of Medicine, Evanston, IL, USA; ⁶New York Hospital Queens, Flushing, NY, USA

Correspondence and offprint requests to Adrian C.ovic. E-mail: a.ovic@univ-iasi.ro

Abstract

Background: Sucroferri oxyhydroxide is a non-calcium, iron-based phosphate binder indicated for the treatment of hyperphosphatemia in dialysis patients. This post hoc analysis of a randomized, 24-week Phase 3 study and its 28-week extension was performed to evaluate the long-term effect of sucroferri oxyhydroxide on iron parameters. **Methods:** A total of 1059 patients were randomized to sucroferri oxyhydroxide 1.0–3.0 g/day (n = 710) or sevelamer carbonate 1.0–3.0 g/day (n = 349) for up to 52 weeks. The primary analysis was to evaluate the effect of sucroferri oxyhydroxide on iron parameters. **Results:** Changes in iron parameters and iron stores, but not ferritin, were significantly greater in the sucroferri oxyhydroxide group compared with the sevelamer carbonate group. **Conclusions:** Sucroferri oxyhydroxide had a greater effect on iron parameters than sevelamer carbonate. **Keywords:** chronic kidney disease, dialysis, iron, phosphate binder, sucroferri oxyhydroxide

phosphorus (>50% of whom received concomitant treatment (CV) iron), compared with the subset of patients who did not receive CV iron therapy during the study. The pattern of anti-oxidant protein use was similar in both treatment groups, with a trend towards higher use of TV iron and erythropoiesis-stimulating agents with sevelamer. **Conclusions:** Initial increases in some iron-related parameters were observed in both treatment groups but were more pronounced with sucroferri oxyhydroxide. These differences between treatment groups were most apparent in patients with iron deficiency. **Keywords:** chronic kidney disease, dialysis, iron, phosphate binder, sucroferri oxyhydroxide

Introduction

Sucroferri oxyhydroxide (SUO) (PA21) is a non-calcium, iron-based phosphate binder that was designed to have a lower calcium content than sevelamer carbonate (SEV). This Phase 3 study involving patients with end-stage renal disease (ESRD) suggests that PA21 may have a greater effect on iron parameters among patients treated with sucroferri oxyhydroxide [1]. However, administration of sucroferri oxyhydroxide for up to 1 year in a Phase 3 study and subsequent extension study did result in small increases in ferritin and transferrin saturation (TSAT) compared with sevelamer carbonate [1–4]. Thus, a post hoc subgroup analysis was performed to evaluate the effect of PA21 on iron parameters in patients

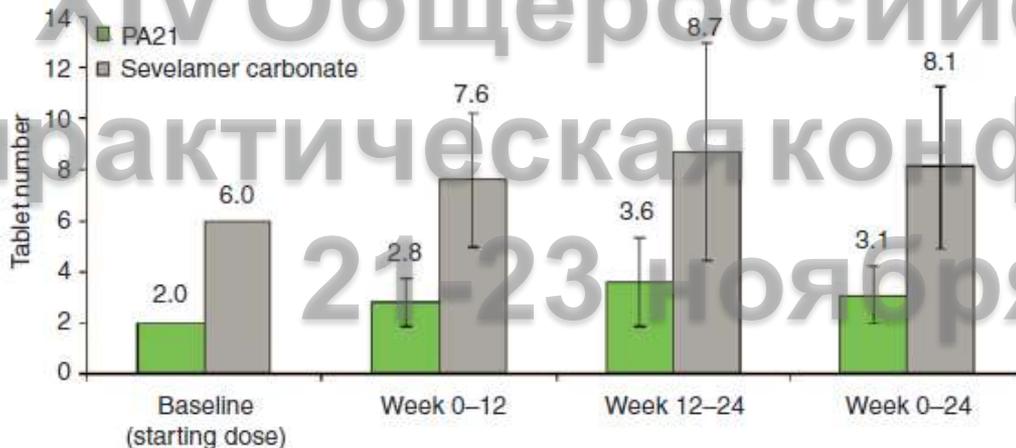
Kidney International advance online publication, 11 October 2014; doi:10.1038/ki.2014.58

KEYWORDS: adherence; dialysis; hyperphosphatemia; phosphate binder; PA21; sevelamer

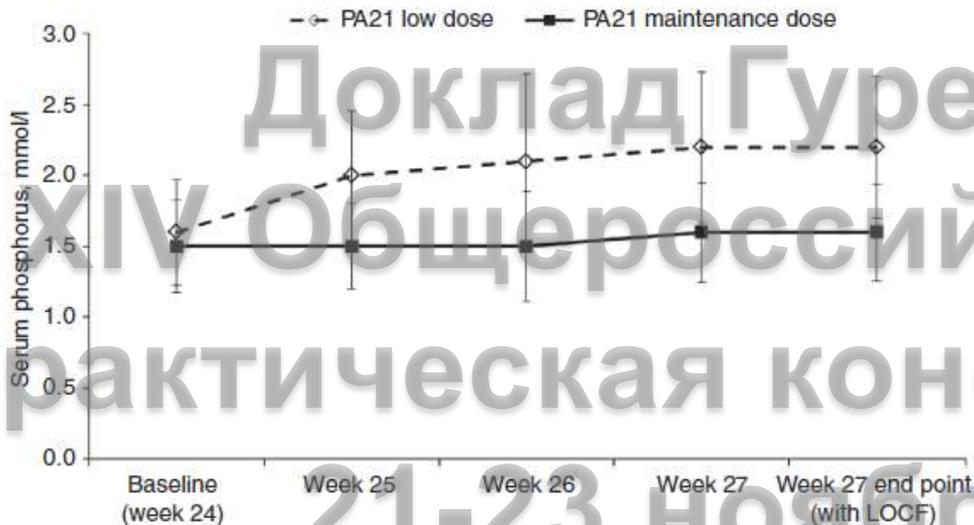
Эффективность и безопасность железа оксигидроксида

Доклад Гуревича К.А.

NephroCare



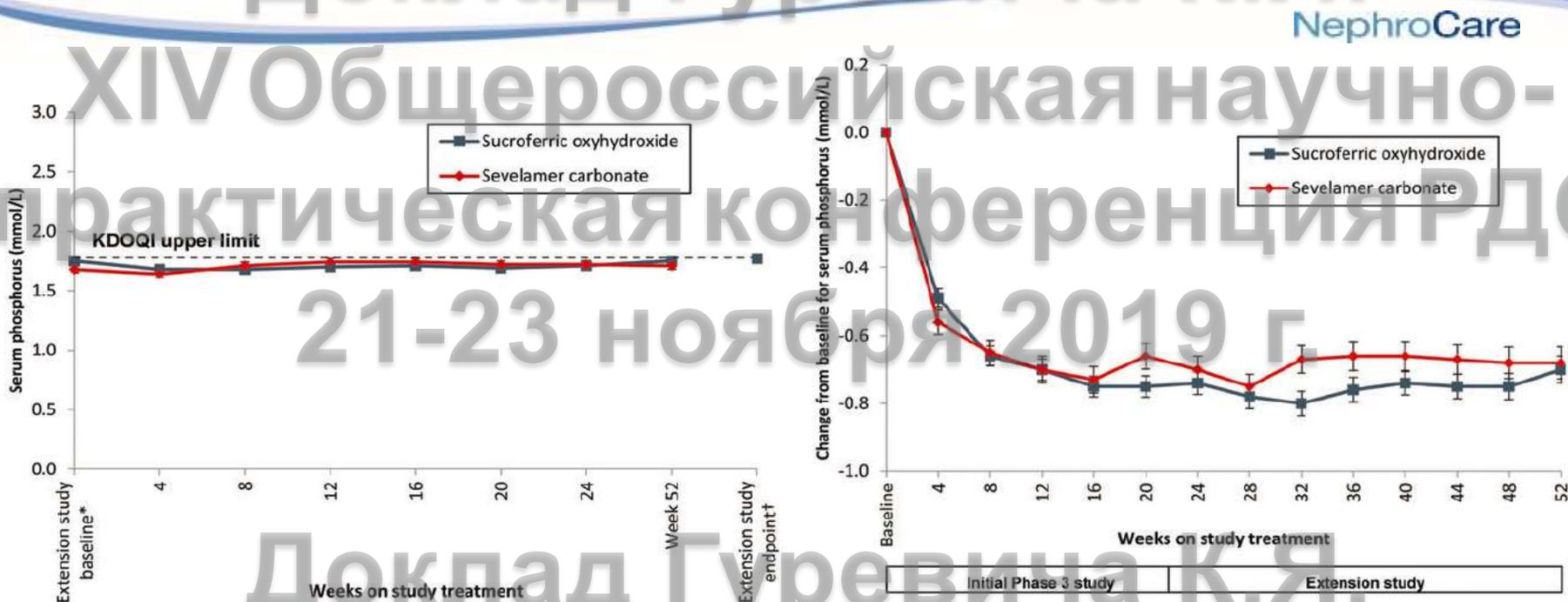
Количество таблеток в день в группе FAS – full analysis set (n 1041)



Вторая стадия исследования. Концентрация фосфора в группах низкой и поддерживающей дозы PA21 (n 93)

Foege J et al. Kidney Int 2014;86:638-647

Долговременная эффективность железа оксигидроксида



Концентрация сывороточного фосфора на протяжении продленного исследования

Изменение концентрации сывороточного фосфора на протяжении исследования 3 фазы и продленного исследования

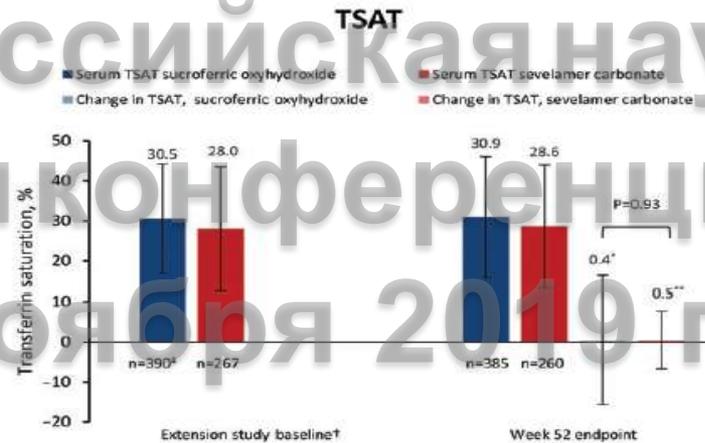
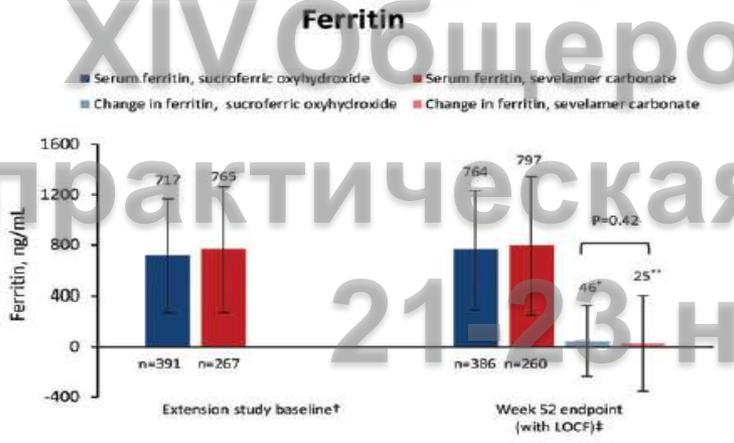
Долговременная эффективность железа оксигидроксида

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

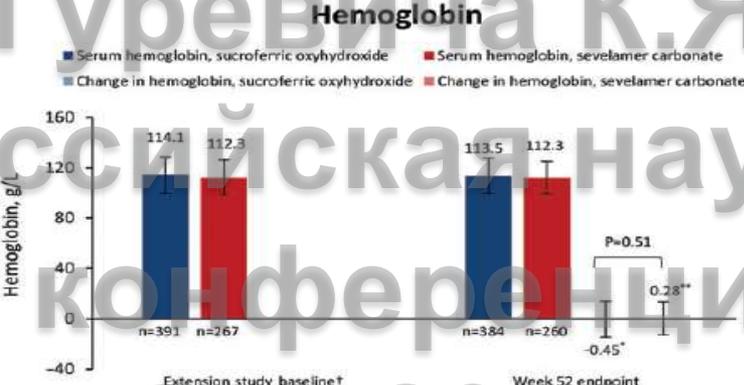
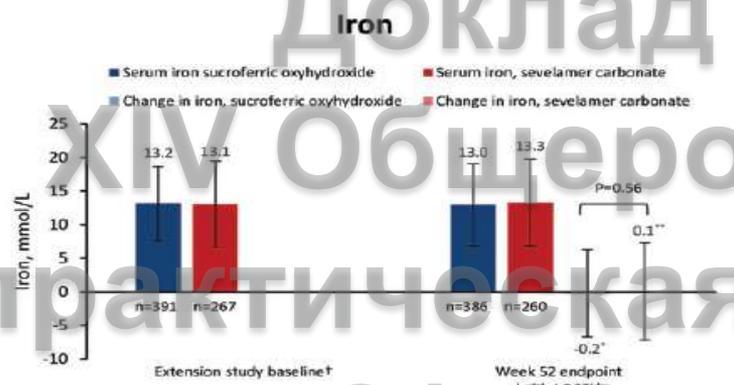
XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

Показатели, связанные с уровнем железа в группах, не различались



*P=0.002 for change from baseline to Week 52
**P=0.29 for change from baseline to Week 52

*P=0.61 for change from baseline to Week 52
**P=0.66 for change from baseline to Week 52
†390/391 patients in the sucroferric oxyhydroxide group had baseline ferritin measurements available
‡TSAT, transferrin saturation



*P=0.57 for change from baseline to Week 52
**P=0.77 for change from baseline to Week 52

*P=0.54 for change from baseline to Week 52
**P=0.74 for change from baseline to Week 52

Floege J et al. Nephrol Dial Transplant 2015;30:1037-1046

Эффект железа оксигидроксида на биоактивность агонистов рецепторов к витамину D

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

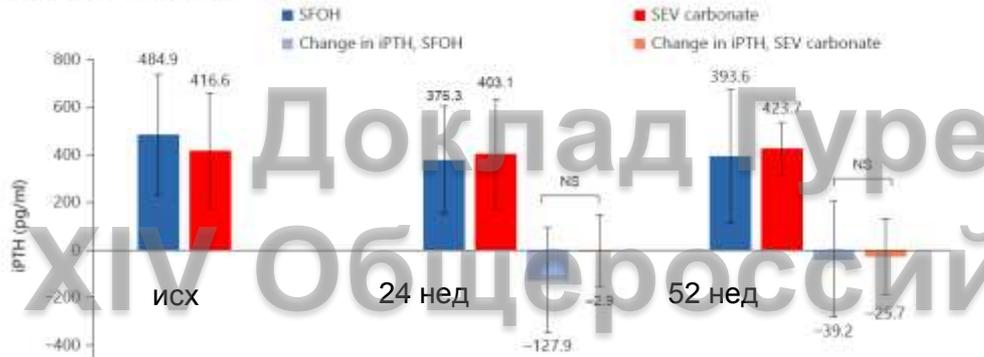
Oral VDRA only (Population 1) (n = 187)



No VDRA (Population 2) (n = 250)



IV VDRA only (Population 3) (n = 68)



Анализировали 3 группы PA21 и севеламер-получавших больных:

1. (n = 187) – получавших стабильные дозы VDRA внутрь;
 2. (n = 250) – не получали VDRA;
 3. (n = 68) – получали стабильные дозы парикальцитола в/в.
- В группе 1 iPTH снизился в PA21 группе, но увеличился в группе севеламера.

- В группе 2 iPTH увеличился в сходной степени в обеих группах
 - В группе 3 iPTH снизился в обеих группах в сходной степени
- Сделан вывод о том, что PA21, в отличие от севеламера, вероятно не влияет на iPTH снижающий эффект оральных VDRA

Sprague SM et al. Am J Nephrol 2016;44:104-112

Эффект железа оксигидроксида на сосудистую кальцификацию при экспериментальной ХПН

NephroCare

Research Article

Effects of Sucroferic Oxyhydroxide Compared to Lanthanum Carbonate and Sevelamer Carbonate on Phosphate Homeostasis and Vascular Calcifications in a Rat Model of Chronic Kidney Failure

Olivier Phan,¹ Marc Maillard,¹ Hartmut H. Malluche,² Jean-Christophe Stehle,³ Felix Funk,⁴ and Michel Burnier¹

¹Department of Internal Medicine, Service of Nephrology and Hypertension, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

²Division of Nephrology, Bone & Mineral Metabolism, University of Kentucky, Lexington, KY, USA

³Division of Experimental Pathology, Institute of Pathology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁴Vifor (International) Ltd., St. Gallen, Switzerland

Correspondence should be addressed to Olivier Phan; olivier.phan@chuv.ch

Received 4 March 2015; Revised 16 June 2015; Accepted 16 June 2015

Academic Editor: Kosmas Paraskevas

Copyright © 2015 Olivier Phan et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Elevated serum phosphorus, calcium, and fibroblast growth factor 23 (FGF23) levels are associated with cardiovascular disease in chronic renal disease. This study evaluated the effects of sucroferic oxyhydroxide (PA21), a new iron-based phosphate binder, versus lanthanum carbonate (La) and sevelamer carbonate (Se), on serum FGF23, phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone (iPTH) concentrations, and the development of vascular calcification in adenine-induced chronic renal failure (CRF) rats. After induction of CRF, renal function was significantly impaired in all groups; uremic rats developed severe hyperphosphatemia, and serum iPTH increased significantly. All uremic rats (except controls) then received phosphate binders for 4 weeks. Hyperphosphatemia and increased serum iPTH were controlled to a similar extent in all phosphate binder-treatment groups. Only sucroferic oxyhydroxide was associated with significantly decreased FGF23. Vascular calcifications of the thoracic aorta were decreased by all three phosphate binders. Calcifications were better prevented at the superior part of the thoracic and abdominal aorta in the PA21-treated rats. In adenine-induced CRF rats, sucroferic oxyhydroxide was as effective as La and Se in controlling hyperphosphatemia, secondary hyperparathyroidism, and vascular calcifications. The role of FGF23 in calcification remains to be confirmed.

Изучен эффект PA21 в сравнении с лантаном карбонатом и севеламером карбонатом на сывороточные уровни FGF23, P, Ca и iPTH и на развитие сосудистой кальцификации у аденин-индуцированной ХПН у крыс. Все крысы с гиперфосфатемией и гиперпаратиреозом получали P-биндеры в течение 4 недель.

- P и iPTH контролировались одинаково во всех группах P-биндеров. Только PA21 ассоциировался со значительным снижением FGF23.
- Сосудистая кальцификация грудной аорты снижалась во всех группах P-биндеров. Кальцификация верхней части грудной и абдоминальной частей аорты предотвращалась лучше PA21.

1. Introduction

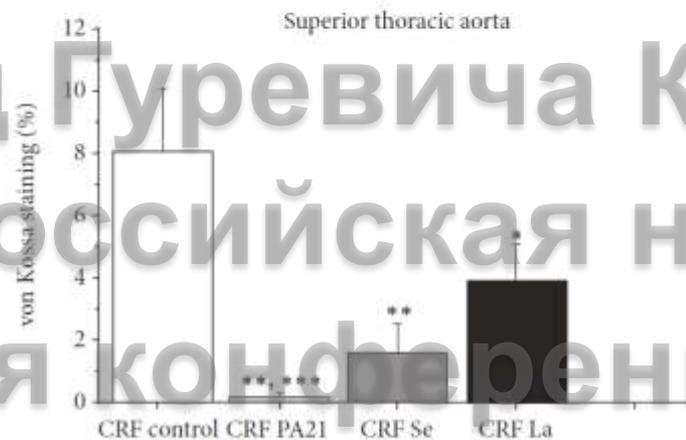
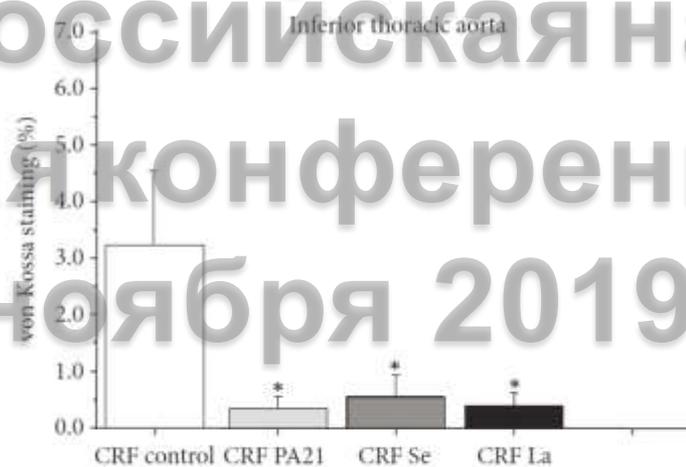
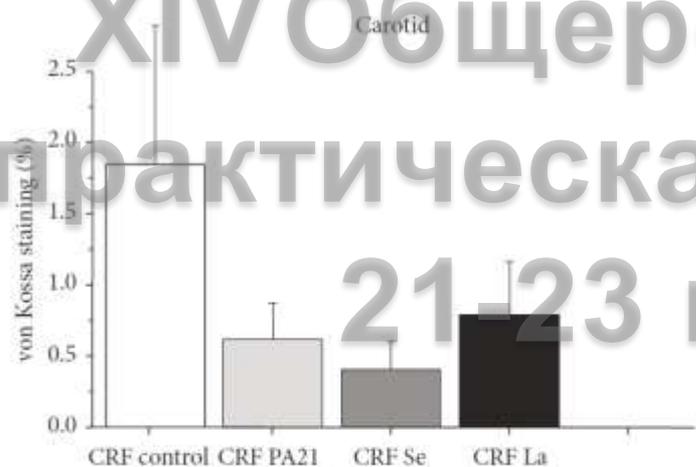
(III)-oxyhydroxide containing compound in which addition of carbohydrates prevents iron oxyhydroxide from aging and

BioMed Research International.2015.
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/515606>

Эффект железа оксигидроксида на сосудистую кальцификацию при экспериментальной ХПН

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare



- Сосудистая кальцификация сонной артерии, брюшной аорты, верхней и нижней части грудной аорты у уремичных крыс в контроле и в группах Р-биндеров.
- Сосудистая кальцификация грудной аорты снижалась во всех группах Р-биндеров.
- Кальцификация верхней части грудной и брюшной аорты предотвращалась лучше PA21.

Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

BioMed Research International.2015.
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/515606>

Исследование¹ III фазы наибольшее число НЯ со стороны ЖКТ

NephroCare

	Sucroferric oxyhydroxide (N=707)	Sevelamer carbonate (N=348)
	Total	Total
Общее число НЯ	83.2%	76.1%
НЯ со стороны ЖКТ	45.1%	33.6%
Диарея	20.1%	7.5%
Изменение цвета стула	15.4%	0.3%
Гиперфосфатемия	11.2%	7.8%
Тошнота	7.2%	11.2%
Артериальная гипертензия	6.4%	7.5%
Рвота	4.4%	5.5%
Запоры	3.8%	7.2%

1. Floege J et al. Kidney Int 2014;86:638–647

Нарушения со стороны ЖКТ снижались
после титрационного периода

NephroCare

	Sucroferric oxyhydroxide (N=707)		Sevelamer carbonate (N=348)	
	Titration	Maintenance	Titration	Maintenance
НЯ со стороны ЖКТ	40.5%	12.9%	27.6%	10.3%
Диарея	17.3%	5.5%	6.0%	2.3%
Потемнение стула	15.4%	0.0%	0.3%	0.0%
Тошнота	5.7%	2.1%	9.8%	1.3%
Рвотв	3.8%	1.0%	4.3%	1.3%
Запоры	3.5%	0.9%	6.0%	1.0%

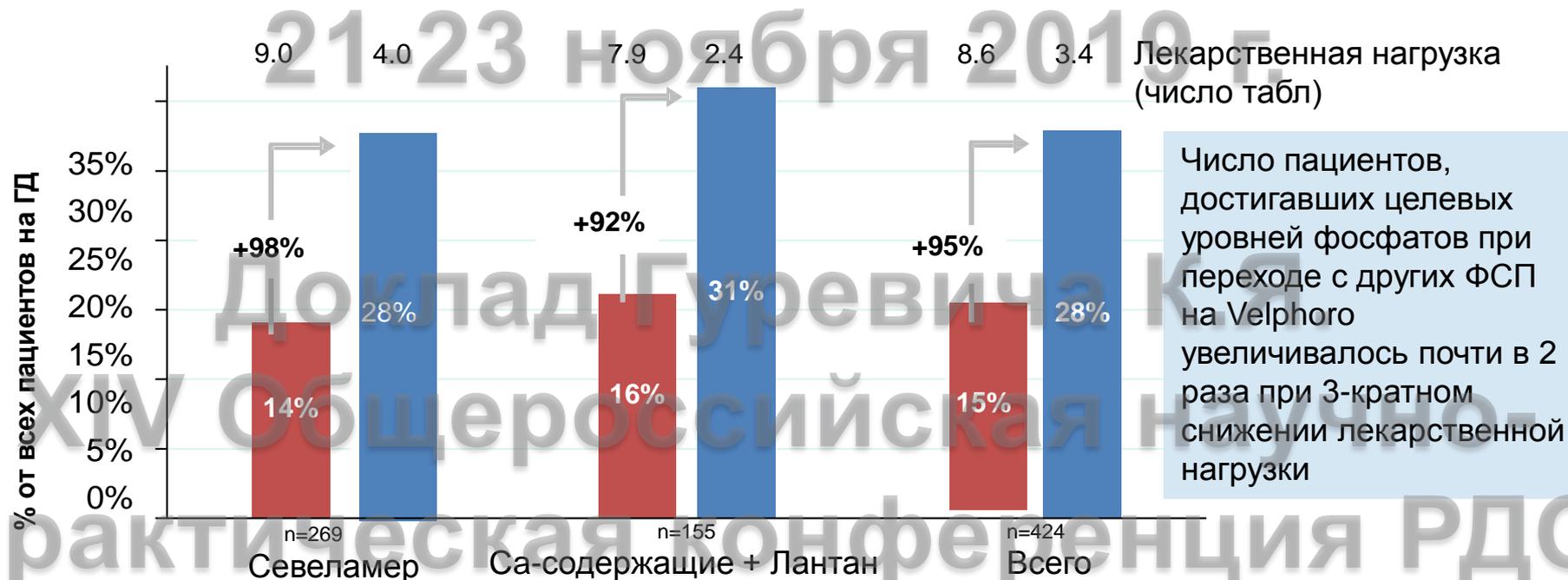
1. Rastogi A et al. NKF 2013, Poster 261

Эффективность оксигидроксида железа

Результаты реальной практики (диализные центры FMC US)

NephroCare

Доля пациентов на гемодиализе, достигших целевых уровней фосфатов сыворотки крови KDOQI (3.5–5.5 мг/л; 1.25–1.96 ммоль/л) до и через 6 месяцев после переключения на терапию Velphoro



Число пациентов, достигавших целевых уровней фосфатов при переходе с других ФСП на Velphoro увеличивалось почти в 2 раза при 3-кратном снижении лекарственной нагрузки

■ До назначения Вельфоро

Ficociello L., et al. Hemodialysis patients switched from sevelamer to sucroferric oxyhydroxide as part of routine care: A 6 month follow-up. Poster at the NKF 2016 Spring Clinical Meetings in Boston, April 2016.

Эффективность железа гидроксида для лечения гиперфосфатемии у больных на гемодиализе

NephroCare

ORIGINAL RESEARCH

One-Year Historical Cohort Study of the Phosphate Binder Sucroferic Oxyhydroxide in Patients on Maintenance Hemodialysis

Jessica Kenrick, MD, MPH, ¹ Vileiya Rameshwaran, MPH, ² Linda H. Frazzetta, DSc, ³ Norma J. O'Connell, PhD, ⁴ Shannon Davis, RD, ⁵ Claudy Mullon, PhD, ⁶ Robert J. Kozomarni, MD, FACP, FASN, ⁷ and Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, MPH, PhD ⁸

Objective: The high pill burden of many phosphate binders (PBs) may contribute to increased prevalence of hyperphosphatemia and poor nutritional status observed among patients undergoing maintenance hemodialysis therapy. We examined the real-world effectiveness of sucroferic oxyhydroxide (SO), a PB with low pill burden, in managing serum phosphorus in patients with prevalent hemodialysis over a 1-year period.

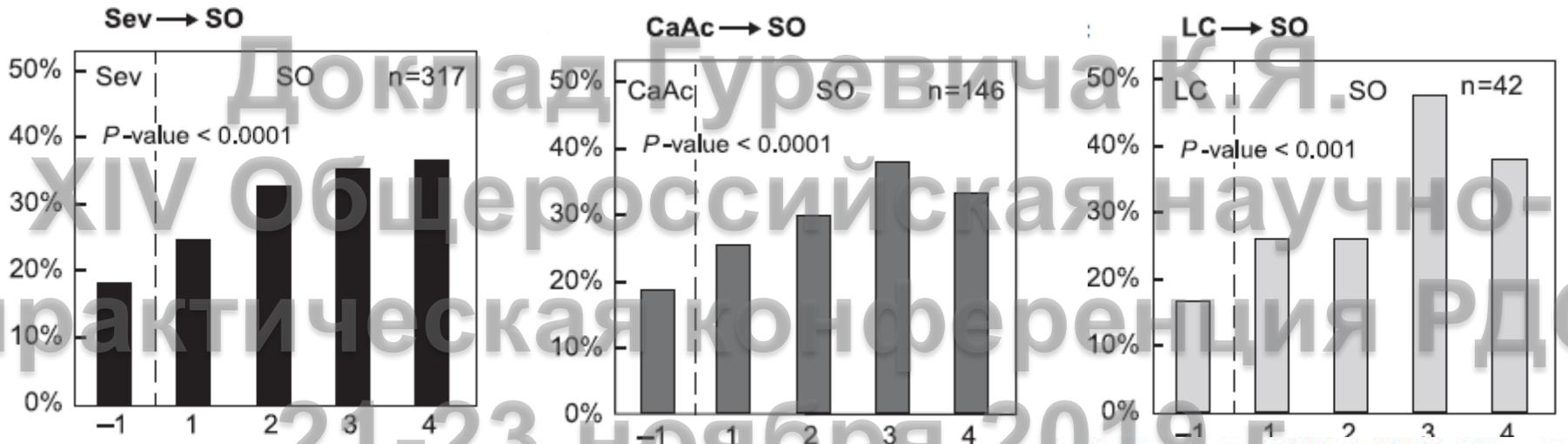
Design: Historical cohort analyses of de-identified electronic medical records.

Subjects: In-center hemodialysis patients switched from another PB to SO therapy as part of routine care with 12 months of uninterrupted SO prescriptions recorded, and documented serum phosphorus levels were eligible for inclusion. Clinical data were extracted from a pharmacy service, PrescriberRx, database and Prescriber Kidney Care clinical data warehouse.

Main outcome measures: Comparisons were made between the 91-day period before SO initiation (i.e., baseline) and the 4 consecutive 91-day intervals of SO treatment (Q1-Q4). Clinical measures included achievement of target phosphorus levels (<5.5 mg/dL) and mean number of PB pills/day.

530 больных, получающих HD, были переведены на лечение гиперфосфатемии с различных фосфат-биндеров на железа гидроксид. Оценивались доля больных, достигших целевого значения P и число принимаемых таблеток P-биндера

Изменение доли больных с уровнем P < 1.78 ммоль/л после перевода на железо-гидроксид



Journal of Renal Nutrition, Vol ■, No ■ (■), 2018; pp 1-10

Распределение больных по уровню фосфора и таблеточной нагрузке при переводе на железо-гидроксид

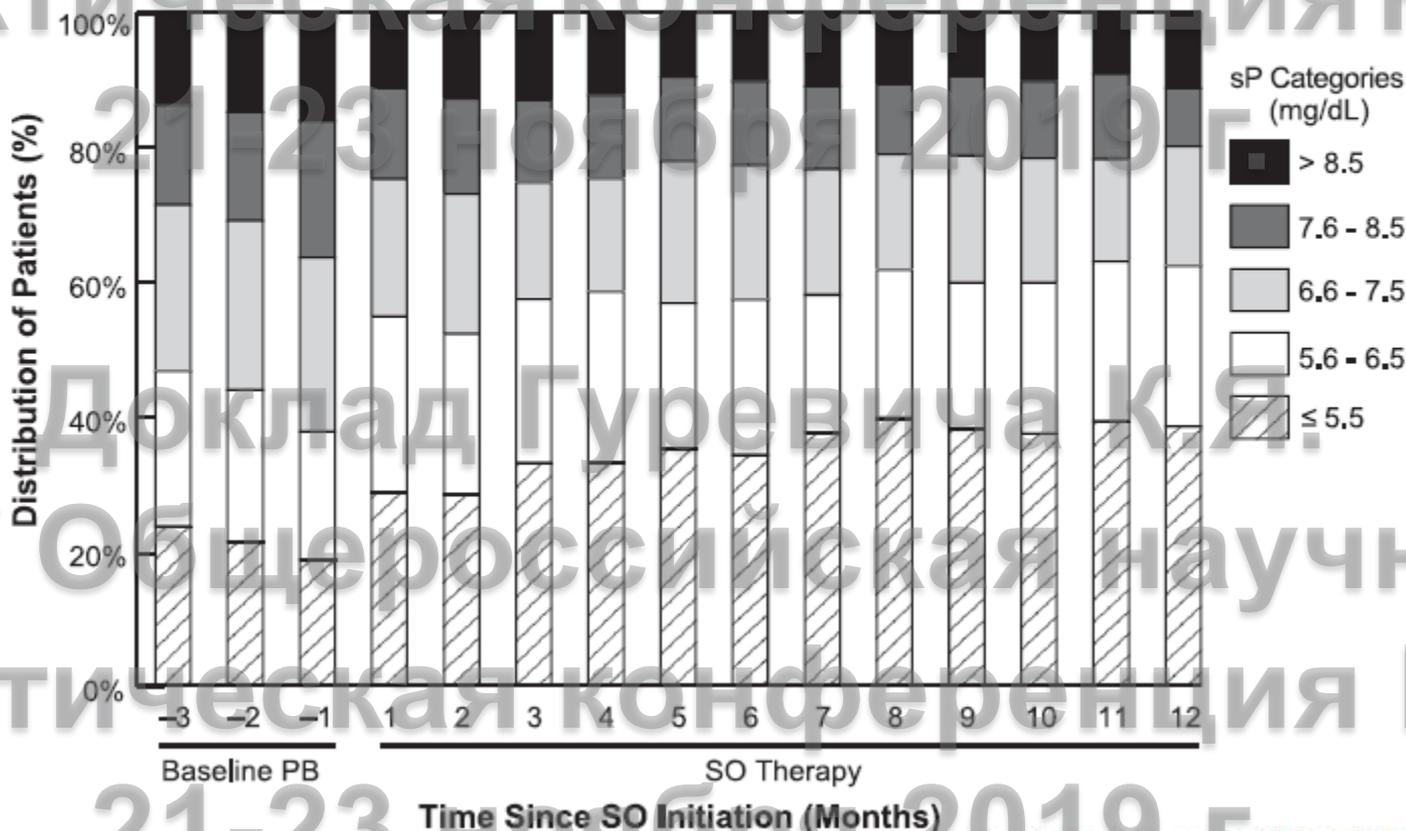
Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Mean PB pills/day

All Patients: 8.5 8.7 8.7 4.0 4.0 4.1 4.2 4.2 4.3 4.3 4.3 4.3 4.3 4.3 4.4

Patients with sP ≤ 5.5 mg/dL: 7.9 7.9 7.3 3.9 3.6 3.9 3.9 3.8 4.1 3.9 4.0 4.1 4.1 4.0 4.1



Journal of Renal Nutrition, Vol. ■, No. ■ (■), 2018: pp 1-10

Изменения показателей лечения железодефицита при лечении железом

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Table 4. Comparison of Changes in Anemia and Iron Indices and Anemia Therapies

Parameter	Baseline (-Q1; ref)	SO Therapy				P Value
		Q1	Q2	Q3	Q4	
Anemia and iron indices						
Ferritin (ng/mL)	988 (22)	1056 (22)**	1075 (21)***	1089 (22)***	1096 (21)***	<.0001
Transferrin saturation (%)	34.4 (0.5)	35.7 (0.5)*	35.9 (0.5)**	36.3 (0.5)***	35.8 (0.5)*	.0001
Hemoglobin (g/dL)	10.9 (0.05)	10.9 (0.05)	10.9 (0.05)***	10.9 (0.05)	10.9 (0.05)	<.0001
Anti-anemia therapy						
IV iron sucrose use (%)	78.9	77.7	75.7	69.6**	72.1*	.0002
IV iron sucrose dose (mg/month)	75.4 (1.1)	73.5 (1.1)	72.7 (1.1)*	71.0 (1.1)***	73.0 (1.1)*	.001
IV ESA use† (%)	87.4	85.1	84.5*	84.3*	83.2*	.03
IV epoetin alfa dose (IU/week)	5085 (192)	4675 (193)**	4790 (195)*	4830 (202)*	5012 (215)	.003

ESA, erythropoietin-stimulating agents; IV, intravenous; ref, referent; SO, sucroferric oxyhydroxide.

Values are presented as least-squared mean (standard error) or n (%). P values compare summary estimates across time with -Q1 as the reference. Overall P values were calculated using linear mixed effects regression (continuous variables) or Cochran's Q test (categorical variables).

*P < .05; **P < .001; ***P < .0001 (vs. baseline).

†IV ESA use includes epoetin alfa, epoetin beta and methoxy polyethylene glycol, and darbepoetin alfa.

21-23 ноября 2019 г.

Journal of Renal Nutrition, Vol ■, No ■ (■), 2018: pp 1-10

Изменения терапии и лабораторных показателей коррекции МКБ-СКД при применении железа-гидроксида

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Parameter	Baseline (-Q1; ref)	SO Therapy				P Value
		Q1	Q2	Q3	Q4	
CKD-MBD biochemical markers						
Serum phosphorus (mg/dL)	6.82 (0.05)	6.54 (0.05)***	6.37 (0.05)***	6.25 (0.05)***	6.19 (0.05)***	<.0001
Serum phosphorus ≤5.5 mg/dL (%)	17.7	24.5***	30.5***	36.4***	36.0***	<.0001
Corrected calcium (mg/dL)†	9.25 (0.03)	9.21 (0.03)*	9.16 (0.03)***	9.16 (0.03)***	9.1 (0.03)***	<.0001
iPTH (pg/mL)	611 (23)	627 (23)	622 (23)	636 (23)	643 (23)*	.16
CKD-MBD medications						
Phosphate binder pills/day	8.5 (0.08)	4.0 (0.07)***	4.1 (0.07)***	4.2 (0.07)***	4.3 (0.07)***	<.0001
Cinacalcet use (%)	38.5	40.8*	44.2***	45.7***	46.0***	<.0001
Cinacalcet dose (mg/day)	60.1 (4.1)	63.4 (4.1)**	63.9 (4.1)***	63.0 (4.1)*	62.0 (4.1)	.0002
IV active vitamin D‡ use (%)	74.2	69.6*	62.5***	53.4***	43.2***	<.0001
IV doxercalciferol dose (mcg/week)	3.7 (0.1)	3.9 (0.1)*	4.0 (0.1)**	4.2 (0.1)***	4.3 (0.1)***	<.0001
Oral active vitamin D§ use (%)	15.7	24.2***	34.5***	42.6***	47.2***	<.0001
Oral calcitriol dose (mcg/week)	0.62 (0.03)	0.65 (0.02)*	0.70 (0.02)***	0.75 (0.02)***	0.84 (0.02)***	<.0001
Nutritional and clearance parameters						
Serum albumin (g/dL)	3.96 (0.01)	3.97 (0.01)	3.97 (0.01)	3.95 (0.01)	3.92 (0.01)***	<.0001
Phosphorus-attuned albumin, ×10 ³	0.62 (0.01)	0.65 (0.01)***	0.68 (0.01)***	0.69 (0.01)***	0.69 (0.01)***	<.0001
Predialysis weight (kg)	90.3 (1.0)	90.8 (1.0)***	90.9 (1.0)***	90.8 (1.0)***	90.7 (1.0)***	<.0001
nPCR (g/kg/day)	0.96 (0.01)	0.96 (0.01)	0.95 (0.01)	0.94 (0.01)*	0.94 (0.01)**	.002
Phosphorus-attuned nPCR, ×10 ³ dL/kg/day	0.15 (0.002)	0.16 (0.002)***	0.16 (0.002)***	0.16 (0.002)***	0.16 (0.002)***	<.0001
Equilibrated Kt/V	1.46 (0.01)	1.47 (0.01)	1.46 (0.01)	1.47 (0.01)	1.46 (0.01)	.23

CKD-MBD, chronic kidney disease-related mineral and bone disorders; iPTH, intact parathyroid hormone; IV, intravenous; nPCR, normalized protein catabolic rate; ref, referent; SO, sucroferic oxyhydroxide.

Values are presented as least-squared mean (standard error). P values compare summary estimates across time with -Q1 as the reference. Overall P values were calculated using linear mixed effects regression (continuous variables) or Cochran's Q test (categorical variables).

*P < .05; **P < .001; ***P < .0001 (vs. baseline).

†Corrected calcium = serum calcium + [0.0176 × (34 - serum albumin)].

‡IV vitamin D use includes doxercalciferol, calcitriol, and paricalcitol.

Journal of Renal Nutrition, Vol ■, No ■ (■), 2018: pp 1-10

Эффективность и безопасность железа гидроксида у больных на перитонеальном диализе

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Nephrol Dial Transplant (2017) 32:1918–1926
doi:10.1093/ndt/gfw460
Advance Access publication 23 February 2017

One-year efficacy and safety of the iron-based phosphate binder sucroferriic oxyhydroxide in patients on peritoneal dialysis

Jürgen Floege¹, Adrian C.ovic², Markus Ketteler³, Johannes Mann⁴, Anjay Rastogi⁵, Bruce Spinowitz⁶, Viatcheslav Rakov⁷, Laura J. Lisk⁸ and Stuart M. Sprague⁹

¹RWTH University Hospital Aachen, Germany, ²Gr.T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania, ³Göteborg Clinic and KfH-Dialysis Center, Götting, Germany, ⁴Munich General Hospital, Munich, Germany, ⁵University of California, Los Angeles, CA, USA, ⁶New York-Presbyterian Hospital Queens, Flushing, NY, USA, ⁷Vifor Pharma, Glattbrugg, Switzerland and ⁸NorthShore University Health System, University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Evanston, IL, USA

Correspondence and offprint requests to: Jürgen Floege; E-mail: jfloege@ukaachen.de

ABSTRACT

Background. Sucroferriic oxyhydroxide is a non-calcium, iron-based phosphate binder that demonstrated sustained serum phosphorus control, good tolerability and lower pill burden compared with sevelamer carbonate (sevelamer) in a Phase 3 study conducted in dialysis patients. This subanalysis examines the efficacy and tolerability of sucroferriic oxyhydroxide and sevelamer in the peritoneal dialysis (PD) patient population.

Methods. The initial study (NCT01324128) and its extension (NCT01464190) were multicenter, Phase 3, open-label, randomized (2:1), active-controlled trials comparing sucroferriic oxyhydroxide (1.0–3.0 g/day) with sevelamer (2.4–14.4 g/day) in dialysis patients over 52 weeks in total.

Results. In the overall study, 84/1055 (8.1%) patients received PD and were eligible for efficacy analysis (sucroferriic oxyhydroxide, $n = 56$; sevelamer, $n = 28$). The two groups were broadly comparable to each other and to the overall study population. Serum phosphorus concentrations decreased comparably with both phosphate binders by week 12 (mean change from baseline -0.6 mmol/L). Over 52 weeks, sucroferriic oxyhydroxide effectively reduced serum phosphorus concentrations to a similar extent as sevelamer; 62.5% and 64.3% of patients, respectively, were below the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative target range (<1.78 mmol/L). This was achieved with a lower pill burden (3.4 ± 1.3 versus 8.1 ± 3.7 tablets/day) with sucroferriic oxyhydroxide compared with sevelamer. Treatment adherence rates were 91.2% with sucroferriic oxyhydroxide and 79.3% with sevelamer. The proportion of patients reporting at least one treatment-emergent adverse event was 86.0% with sucroferriic oxyhydroxide and 93.1% with sevelamer. The most common adverse events with both treatments were gastrointestinal diarrhea and discolored feces with sucroferriic oxyhydroxide and nausea, vomiting and constipation with sevelamer.

Conclusions. Sucroferriic oxyhydroxide is noninferior to sevelamer for controlling serum phosphorus in PD, while providing a relatively low pill burden.

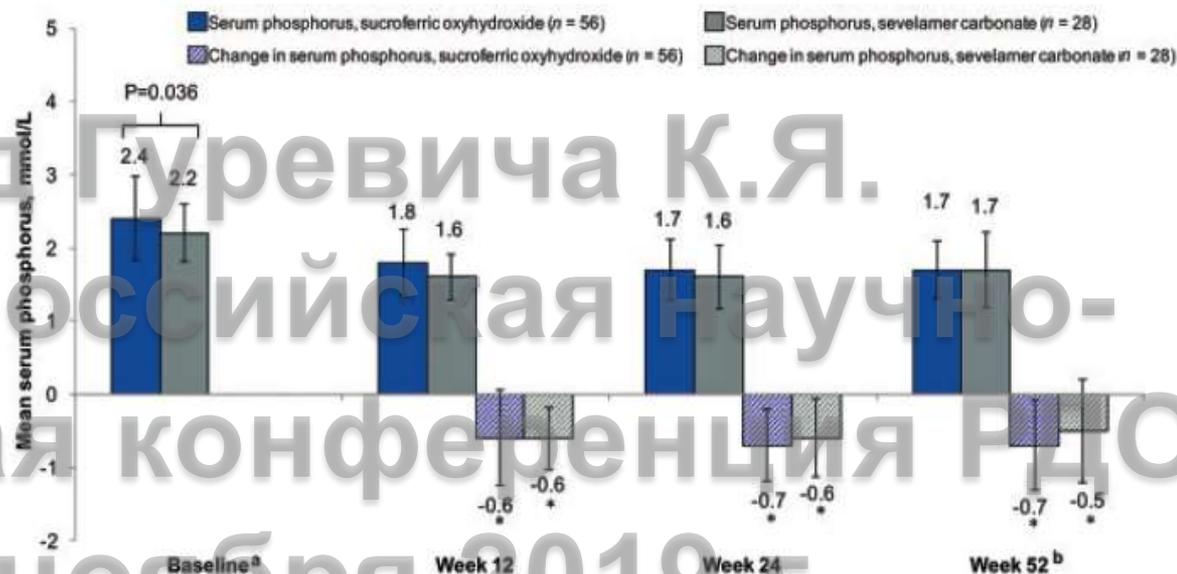
Keywords: chronic kidney disease, dialysis, phosphate binder, sevelamer, sucroferriic oxyhydroxide

INTRODUCTION

Hyperphosphatemia is a serious complication of chronic kidney disease (CKD) and is a risk factor for cardiovascular events and mortality [1]. In end-stage renal disease (ESRD), hyperphosphatemia is a common complication of dialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) [2]. Restriction of phosphorus and dialysis are the mainstays of phosphorus control in end-stage renal disease with oral phosphate binders [3]. Several options are available among the calcium-based binders and the iron-based binders [4, 5]. However, both types of binders have a potential association with hypercalcemia (calcium-based binders) [6, 7, 10–12]. These limitations are particularly for patients on PD, who are at a greater risk of hypercalcemia due to their greater need for a simple management strategy. PD patient population globally [13], the efficacy and safety of new phosphate binders is an important topic.

Sucroferriic oxyhydroxide is a phosphate binder with a high phosphorus binding capacity and low iron release [14]. Sucroferriic oxyhydroxide is a non-calcium, iron-based phosphate binder that demonstrated sustained serum phosphorus control, good tolerability and lower pill burden compared with sevelamer carbonate (sevelamer) in a Phase 3 study conducted in dialysis patients. This subanalysis examines the efficacy and tolerability of sucroferriic oxyhydroxide and sevelamer in the peritoneal dialysis (PD) patient population.

- Субисследование мультицентрового, открытого рандомизированного исследования по сравнению железа гидроксида (1-3 г/д) с севеламером (2.4-14.4 г/д) у больных на ПД.
- Эффект железа гидроксида был не хуже. Чем севеламера гидрохлорида при гораздо более приемлемой нагрузке препаратом и большей приверженности больных к лечению.



Floege J et al. Nephrol Dial Transplant 2017;32:1918–1926

Эффективность и безопасность комбинации гидроксида железа и кальция карбоната

NephroCare

KI REPORTS
KIREports.org

CLINICAL RESEARCH

Efficacy and Safety of Sucroferriic Oxyhydroxide and Calcium Carbonate in Hemodialysis Patients



Fumihiko Koira¹, Keitaro Yokoyama², Masafumi Fukagawa³ and Tadao Akizawa⁴

¹Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Showa University Fujioka Hospital, Yokohama, Japan; ²Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan; ³Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan; and ⁴Division of Nephrology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

Introduction: In this phase III, open-label, single-arm, multi-center 12-week study, we evaluated the efficacy and safety of combination therapy with sucroferriic oxyhydroxide (PA21) and calcium carbonate for hemodialysis patients with hyperphosphatemia.

Methods: We enrolled 35 subjects aged ≥ 20 years with end-stage kidney disease and serum phosphorus 3.5–6.0 mg/dl who were undergoing hemodialysis 3 times weekly and taking calcium carbonate and sevelamer hydrochloride. Patients switched from sevelamer hydrochloride and calcium carbonate to sucroferriic oxyhydroxide and calcium carbonate. Sucroferriic oxyhydroxide was orally administered 3 times daily within 750 mg/d (250 mg per dose) to 3000 mg/d (1000 mg per dose), immediately before every meal, for 12 weeks. Calcium carbonate was orally administered 3 times daily after every meal. Outcomes were serum phosphorus concentration, safety, and satisfaction with bowel movements.

Results: Mean (SD) serum phosphorus concentrations were 5.01 (0.63) mg/dl at week 0 and 4.89 (1.14) mg/dl at the end of treatment, after patients switched from sevelamer hydrochloride to sucroferriic oxyhydroxide. The incidence of adverse drug reactions was 31.4% (11/35), with diarrhea being the most frequent (31.4%). More sucroferriic oxyhydroxide-treated patients were satisfied with their bowel movements. More patients with constipation, as well as those who experienced diarrhea, were satisfied with their bowel movements at the end of the study.

Conclusion: Combined administration of sucroferriic oxyhydroxide and calcium carbonate at low doses was effective in maintaining serum phosphorus concentrations within the target range, and patients' gastrointestinal status improved. Sucroferriic oxyhydroxide maintained its serum phosphorus-lowering effect with a decreased pill burden, and its concomitant administration with calcium carbonate was well tolerated.

Kidney Int Rep (2018) 3, 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.10.003>

KEYWORDS: calcium carbonate; combination therapy; hemodialysis; hyperphosphatemia; sucroferriic oxyhydroxide (PA21)

© 2017 International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Patients with chronic kidney disease (CKD), especially those in the advanced stages and receiving hemodialysis, have a high propensity to develop hyperphosphatemia.¹ Indeed, the prevalence of hyperphosphatemia in end-stage kidney disease

increase in calcium-phosphate product in end-stage kidney disease.⁴ Such a propensity has been identified in several observational studies as an important component of the cardiovascular risk in end-stage kidney disease^{5,6} and an independent cardiovascular

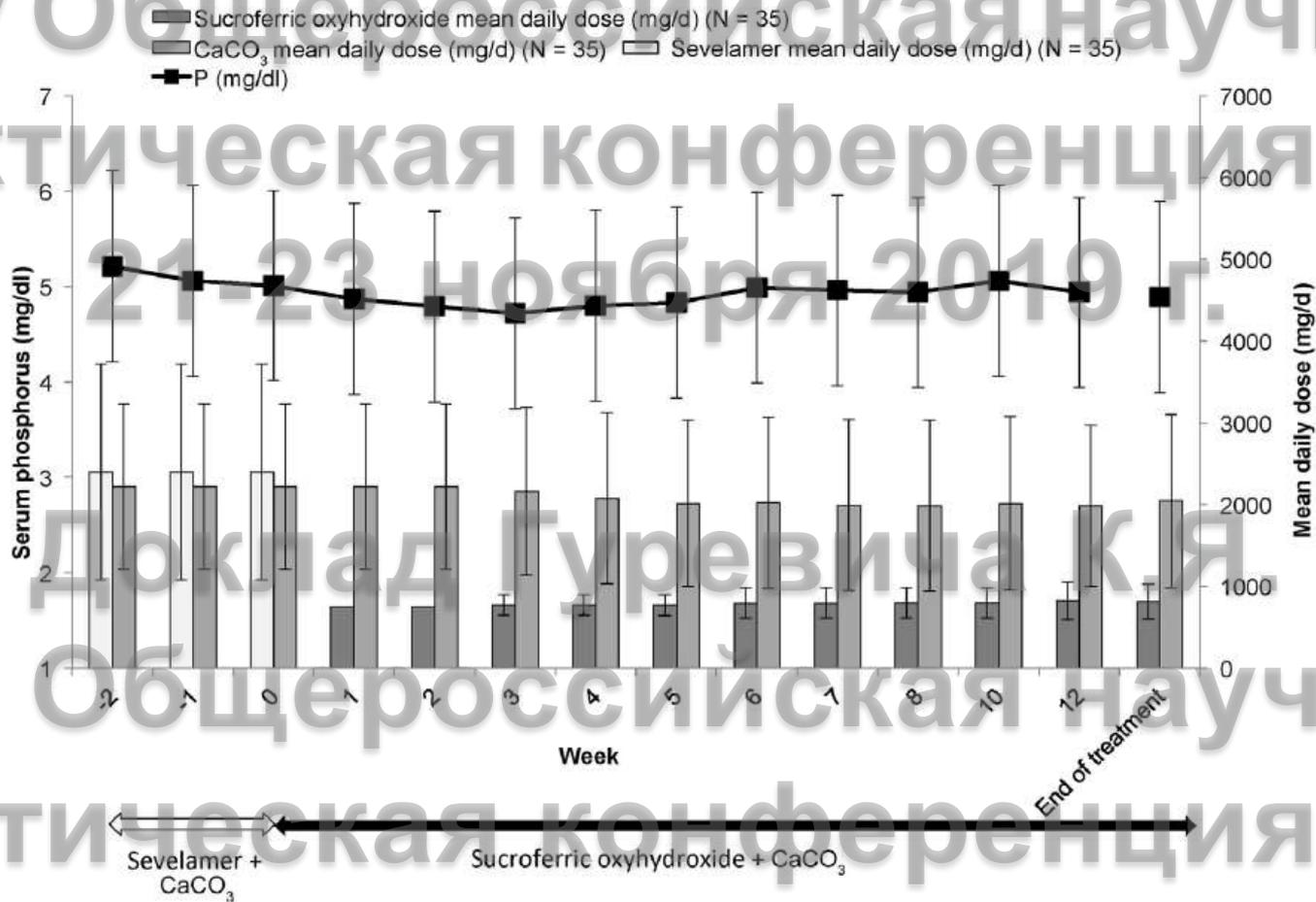
- 35 больных на диализе, получавших севеламер гидрохлорид и Са карбонат, переведены на гидроксид железа и Са карбонат. Гидроксид железа вводился 3 р/день по 750-3000 мг/д непосредственно перед приемом пищи в течение 12 нед. Са карбонат вводился ежедневно 3 р/д после приема пищи.
- Комбинированное введение гидроксида железа и Са карбоната в низких дозах поддерживало Р в целевых значениях, состояние ЖКТ больных и переносимость лечения улучшились

Koira F et al. *Kidney Int Rep* 2018;3:185-192

Уровень фосфора и дозы севеламера с Са карбонатом и оксигидроксида железа с Са карбонатом

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare



Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Koivi F et al. Kidney Int Rep 2018;3:185-192

Экономическая эффективность железа оксигидроксида

Доклад Гуревича К.А.

NephroCare

Pharmacoeconomics (2015) 33:1311–1324
DOI 10.1007/s40273-015-0320-9



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Cost Effectiveness of Sucroferric Oxyhydroxide Compared with Sevelamer Carbonate in the Treatment of Hyperphosphataemia in Patients Receiving Dialysis, from the Perspective of the National Health Service in Scotland

Florian S. Gutzwiller¹ · Alena M. Pfeil¹ · Zanfina Ademi¹ · Patricia R. Blank¹ · Peter G. Braunhofer² · Thomas D. Szucs¹ · Matthias Schwenkglens¹

Published online: 3 September 2015

© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Background Hyperphosphataemia is common and harmful in patients receiving dialysis. Treatment options include noncalcium-based phosphate binders such as sevelamer carbonate (SC) and sucroferric oxyhydroxide (PA21).

Objective The aim of this study was to determine the health economic impact of PA21-based strategies compared with SC-based strategies, from the perspective of the Scottish National Health Service (NHS).

Methods A Markov model was constructed based on data from a randomised clinical trial comparing PA21 and SC. Model input parameters were derived from published literature, national statistics and unpublished sources. Costs (price year 2012) and effects were discounted at 3.5%. Analysis with a lifelong time horizon yielded the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), expressed as cost or savings per quality-adjusted life-year (QALY) gained or forgone. Deterministic and probabilistic sensitivity analysis was performed to explore uncertainties around assumptions and model input parameters.

one would save £174,999 (or £123,463 when including dialysis and transplantation costs) for one QALY forgone.

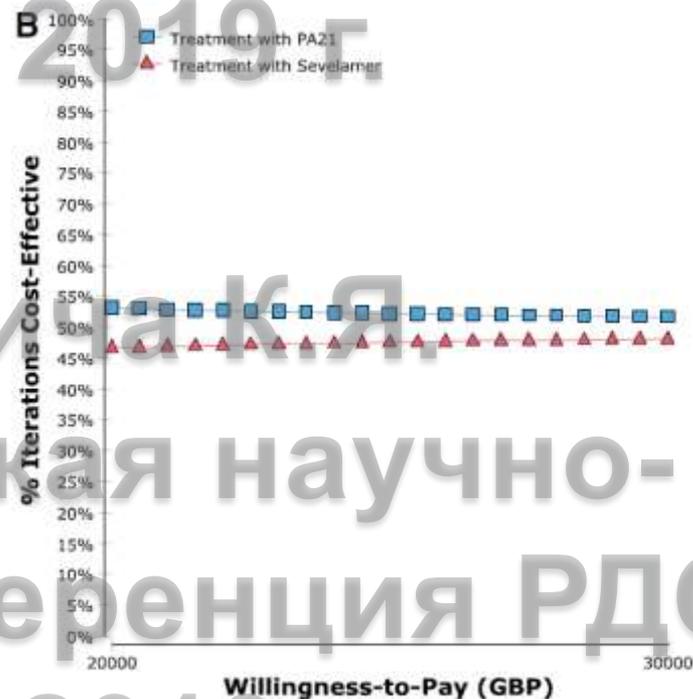
A scenario modelling the nonsignificant reduction in mortality (relative risk 0.714) observed in the trial yielded an ICER for PA21 of £22,621 per QALY gained. In probabilistic sensitivity analysis of the base-case, PA21 was dominant in 11%, and at least cost-effective in 53%, of iterations, using a threshold of £20,000 per QALY gained.

Conclusions The use of PA21 versus SC in hyperphosphataemic patients being intolerant of calcium-based phosphate binders may be cost saving and yields only very limited disadvantages in terms of quality-adjusted survival. PA21 appears to be cost-effective from the perspective of the Scottish NHS.

Key Points for Decision Makers

Control of hyperphosphataemia in end-stage renal disease (ESRD) patients receiving maintenance

В модели Markov на основании данных RCT сравнения PA21 и севеламера установлено, что общие годовые затраты для PA21 оказались £13119 для PA21 и £14728 для севеламера.



Gutzwiller FS et al. Pharmacoeconomics 2015;12:1311-1324

Лекарственные формы фосфат-биндеров

NephroCare

Table 1. Some Oral Drugs for Hyperphosphatemia

Drug	Available Formulation	Usual Adult Dosage	Cost ¹
Calcium acetate – <i>PhosLo Gelcaps</i> (Fresenius Medical Care)	667 mg caps (169 mg Ca)	2001-2668 mg (507-676 mg Ca) with each meal	\$189.50
<i>Eliphos</i> (Hawthorn)	667 mg tabs		133.60
<i>Phoslyra</i> (Fresenius Medical Care)	667 mg/5 mL oral solution		251.20
Ferric citrate – <i>Auryxia</i> (Keryx)	1 g tabs (210 mg ferric iron)	8-9 g/d (1680-1890 mg Fe) in 3 divided doses with meals	1101.60
Lanthanum carbonate – <i>Fosrenol</i> (Shire)	500, 750, 1000 mg chewable tabs; 750, 1000 mg packets	500-1000 mg tid with meals ²	841.20
Sevelamer carbonate – <i>Renvela</i> (Genzyme)	800 mg tabs; 0.8, 2.4 g packets	1600-3200 mg tid with meals	924.10
Sucroferric oxyhydroxide – <i>Velphoro</i> (Fresenius Medical Care)	500 mg chewable tabs	500 mg tid with meals ²	897.80

1. Approximate WAC for 30 days' treatment with the lowest usual dosage. WAC = wholesaler acquisition cost or manufacturer's published price to wholesalers; WAC represents a published catalogue or list price and may not represent an actual transactional price. Source: AnalySource® Monthly. November 5, 2015. Reprinted with permission by First Databank, Inc. All rights reserved. ©2015. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Tablets must be chewed completely before swallowing.

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2015;57:1483

Экономическая эффективность железа гидроксида Анализ «влияния на бюджет» Российская Федерация

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

ГИПЕРФОСФАТЕМИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕКУЩЕЙ ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Куликов А.Ю.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Данное исследование представляет фармакоэкономический анализ терапии гиперфосфатемии фосфат-связывающими препаратами у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Проведено сравнение шести альтернативных схем терапии: комплекс β-железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала (Вель-форо® 500), севеламера карбонат, севеламера гидрохлорид, кальция ацетат, кальция карбонат, кальция ацетат+магния карбонат. Показано, что применение Вель-форо® 500 по сравнению с другими фосфат-связывающими препаратами имеет преимущество, так как позволяет значительно снизить уровень фосфора в сыворотке крови, обеспечивает снижение осложнений и лучшую выживаемость при снижении затрат по сравнению с другими фосфат-связывающими препаратами. Результаты данного фармакоэкономического исследования нашли свое отражение в решении о включении препарата Вель-форо® 500 в перечни ЖНВЛП и ОНЛС с 2018 года.

Ключевые слова: анализ эффективности, анализ затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ «влияния на бюджет», дифференциальная терапия, комплекс β-железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала, севеламера карбонат, севеламера гидрохлорид, кальция ацетат, кальция карбонат, кальция ацетат + магния карбонат, фармакоэкономика, клинико-экономический анализ.

Анализ влияния на бюджет (100% на 100%) при переходе с другого ФСП на Вельфоро® 500		
Вельфоро® 500		
Севеламера гидрохлорид	90 431	Экономия
Севеламера карбонат	90 411	Экономия
Кальция карбонат	145 647	Экономия
Кальция ацетат	82 744	Экономия
Кальция ацетат + магния карбонат	168 908	Экономия

- «Вельфоро® 500 - наименее затратная схема лечения гиперфосфатемии у больных с хронической болезнью почек в Российской Федерации»
- Включен в ОНЛС с 2018 г

Куликов А.Ю., 2018

21-23 ноября 2019 г.

Современные методы управления гиперфосфатемией у пациентов на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-

• Роль фосфора в развитии синдрома костно-минеральных нарушений при ХБП

• Пути коррекции гиперфосфатемии у больных с ХБП

• Возможности диеты

• Возможности диализных методов

• Плейотропный эффект кальцимитетиков и их влияние на лечение гиперфосфатемии

• Фосфор-связывающие препараты

• Влияние препаратов активного витамина D на лечение гиперфосфатемии

• Параметры, определяющие выбор фосфор-связывающих препаратов

• Алгоритм профилактики и лечения гиперфосфатемии у больных с ХБП на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Препараты витамина D

Table 1 | Vitamin D nomenclature

Term	Sterol	Comment
Vitamin D	Cholecalciferol	D ₃
	Ergocalciferol	D ₂
25 Vit D	Calcidiol (25(OH)D ₃)	D ₃
	Ercalcidiol (25(OH)D ₂)	D ₂
VDRa	Calcitriol (1,25(OH) ₂ D ₃)	D ₃ ; natural hormone
	Alfacalcidol (1(OH)D ₃)	D ₃ ; synthetic prohormone ^a
	Doxercalciferol (1(OH)D ₂)	D ₂ ; synthetic prohormone
	Paricalcitol (19nor,1,25(OH) ₂ D ₂)	D ₂ ; synthetic analog
	Maxacalcitol (22oxa,1,25(OH) ₂ D ₃)	D ₃ ; synthetic analog

Abbreviations: VDRa, vitamin D receptor agonist; 25 Vit D, 25-hydroxyvitamin D.

^aProhormone requires 25-hydroxylation by the liver to become an active analog.

Gal-Moscovici A, Sprague SM. *Kidney Int* 2010;78:146-151

Побочные эффекты терапии активаторами VDR (препаратами вит D)

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

- Гиперкальцемия и гиперфосфатемия и, как результат, повышение P_xCa продукта;
- Кальцификация мягких тканей, особенно сосудистая кальцификация – ключевой фактор высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП;
- Продолжительное введение высоких доз связано с развитием гипопаратиреоза и адинамической болезни костей.

Соответственно, противопоказаниями к любой форме препаратов активного витамина D являются:

- Гипопаратиреоз;
- Гиперкальциемия;
- Гиперфосфатемия;
- Признаки внекостной (сердечно-сосудистой) кальцификации

21-23 ноября 2019 г.

Современные методы управления гиперфосфатемией у пациентов на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-

• Роль фосфора в развитии синдрома костно-минеральных нарушений при ХБП

• Пути коррекции гиперфосфатемии у больных с ХБП

• Возможности диеты

• Возможности диализных методов

• Плейотропный эффект кальцимитетиков и их влияние на лечение гиперфосфатемии

• Фосфор-связывающие препараты

• Влияние препаратов активного витамина D на лечение гиперфосфатемии

• Параметры, определяющие выбор фосфор-связывающих препаратов

• Алгоритм профилактики и лечения гиперфосфатемии у больных с ХБП на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Параметры, определяющие выбор фосфор-связывающих препаратов

NephroCare

- Фосфор-связывающая способность препарата
- Наличие и выраженность гиперпаратиреоза
- Уровень плазменного кальция
- Признаки сердечно-сосудистой кальцификации
- Лечение препаратами активного витамина D
- Лечение кальцимиметиками
- Лекарственная форма препарата, побочные эффекты

Важнейший параметр, определяющий дозу и количество принимаемых таблеток

Определяет возможность применения Ca-содержащих препаратов

Определяет необходимость применения Ca-содержащих препаратов

Определяет приверженность больных к терапии

Современные методы управления гиперфосфатемией у пациентов на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

XIV Общероссийская научно-

• Роль фосфора в развитии синдрома костно-минеральных нарушений при ХБП

• Пути коррекции гиперфосфатемии у больных с ХБП

• Возможности диеты

• Возможности диализных методов

• Плейотропный эффект кальцимитетиков и их влияние на лечение гиперфосфатемии

• Фосфор-связывающие препараты

• Влияние препаратов активного витамина D на лечение гиперфосфатемии

• Параметры, определяющие выбор фосфор-связывающих препаратов

• Алгоритм профилактики и лечения гиперфосфатемии у больных с ХБП на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Алгоритм профилактики и лечения гиперфосфатемии у больных с ХБП на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

- Разумные диетические ограничения поступления фосфатов
- Исключение фосфатных добавок, обладающих повышенной абсорбцией
- Диализные методы:
 - При сохранности остаточной почечной функции предпочтительность проведения перитонеального диализа
 - Удлинение при наличии возможности диализных сессий (ночной еженощный диализ)
 - Увеличение при наличии возможности частоты диализных сессий (короткий ежедневный диализ)
 - Предпочтение применения гемодиализа on-line
- Применение по показаниям цинакалцета для лечения ВГПТ (3% снижение фосфора на 10% снижение PTH)
- Гиперфосфатемия - противопоказание для применения препаратов активного витамина D

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Алгоритм профилактики и лечения гиперфосфатемии у больных с ХБП на диализе

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

- Применение Са-содержащих препаратов:
 - При целевых или повышенных значениях iPTH на фоне отсутствия гиперкальциемии, верифицированной сосудистой кальцификации, применения препаратов активного витамина D
 - При применении по показаниям цинакалцета
 - Препараты выбора: минимальное содержание элементарного кальция при максимальной Р-связывающей способности
- Применение Са-несодержащих препаратов
 - Вне зависимости от уровня iPTH при противопоказаниях к применению Са-содержащих препаратов (гипопаратиреоз, гиперкальциемия, сосудистая кальцификация, применение препаратов вит D)
 - Препараты выбора: максимальная Р-связывающая способность (количество таблеток), минимальная частота побочных эффектов, удобная для приема форма выпуска (жевательная таблетка, эмульсия)
 - Выбор препарата определяется доступностью, переносимостью, приверженностью больного к приему данного препарата

21-23 ноября 2019 г.

Let us preach what we do and do what we preach

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Слово и дело



Sir Winston Spencer Churchill (1874-1965)

Эффективна ли такая тактика? Результаты коррекции гиперфосфатемии в клиниках FMC в России

Доклад Гуревича К.Я.

NephroCare

Clinic Code	Phosphate trends			Average 2018 ytd	2018 Phosphate % of patients on target (72.0%)											
	2016	2017	2018 ytd		Dec 18	Nov	Oct	Sep	Aug	Jul	Jun	May	Apr	Mar	Feb	Jan 18
	% of patients	% of patients	% of patients		% of patients	% of patients	% of patients	% of patients	% of patients	% of patients	% of patients	% of patients	% of patients	% of patients	% of patients	% of patients
RU	-0.03	0.00	-0.27	73.9												
R0001	0.30	0.77	-0.37	76.4												
R0002	0.54	-0.03	-0.02	73.7												
R0003	-0.15	1.26	-1.23	66.8												
R0004	-0.30	0.69	-0.51	71.1												
R0005	-0.19	-0.23	0.15	76.3												
R0006	0.18	0.74	0.20	74.4												
R0007	0.07	0.63	0.24	64.2												
R0008	-0.91	-0.44	0.46	76.8												
R0009	0.03	0.69	-0.48	80.3												
R0010	1.82	0.01	-0.83	82.0												
R0011	-0.42	0.20	1.70	66.8												
R0013	0.12	0.07	-0.07	70.2												
R0015	0.02	0.47	-0.21	74.7												
R0016	-0.03	0.34	-0.16	74.8												
R0018	0.08	0.05	-0.98	69.8												
R0019	0.17	0.49	-0.34	71.5												
R0020	0.28	0.63	-1.10	72.7												
R0021	0.21	1.04	-0.66	74.4												
R0022	0.68	1.09	0.55	78.2												
R0023	-0.47	0.74	-0.14	73.7												
R0024	1.57	0.18	-0.37	90.8												
R0025	0.93	1.03	1.82	62.0												
R0026	-0.80	0.56	-0.11	81.3												
R0027	-0.92	1.43	-0.63	74.0												
R0028	-1.75	0.68	-0.90	66.8												
R0029	-0.27	0.83	-0.28	74.3												
R0030	0.83	-0.67	0.99	78.8												
R0031	-0.79	1.08	-0.11	74.3												
R0032	-0.09	1.10	-0.20	86.9												
R0033	0.54	0.40	-0.32	84.4												
R0034	1.38	1.67	-2.01	62.4												
R0036	0.22	1.92	-0.29	73.8												
R0037	1.34	1.82	0.88	77.2												
R0038	0.44	1.22	0.44	75.3												
R0040	1.28	1.95	-0.62	72.8												
R0041	-0.69	-1.84	-0.11	81.7												
R0042	4.84	1.26	-0.82	78.4												
R0043	4.15	0.40	0.68													
R0045	2.95	0.07	0.60													
R0046	2.10	1.27	79.8													
R0047	0.98	-1.10	74.0													
R0048	3.10	-0.80	71.3													
R0049	-1.83	65.1														
R0050	-1.29	66.8														
R0051	-1.39	62.3														
R0052	-1.24	75.3														
R0053	0.03	70.9														
R0054	-0.32	43.7														
R0055	1.17	61.8														
R0056	0.94	54.3														
R0057	-0.80	66.2														
R0058	-1.58	70.1														
R0059	3.80	61.9														
R0060	6.90	66.3														

Большое спасибо за ваше внимание!

По результатам лечения гиперфосфатемии у 7232 больных в клиниках FMC в России доля (%) больных с целевыми значениями фосфора 1.13-1.78 ммоль/л составила:

- 2016 г. – 69.6%
- 2017 г. – 73.6%
- 2018 г. – 73.9%

21-23 ноября 2019 г.