ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

ВАЛЕРИЙ ШИЛО, МОСКВА

КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ МГМСУ ИМ. ЕВДОКИМОВА; СЕТЬ КЛИНИК Б. БРАУН АВИТУМ В РФ 2020

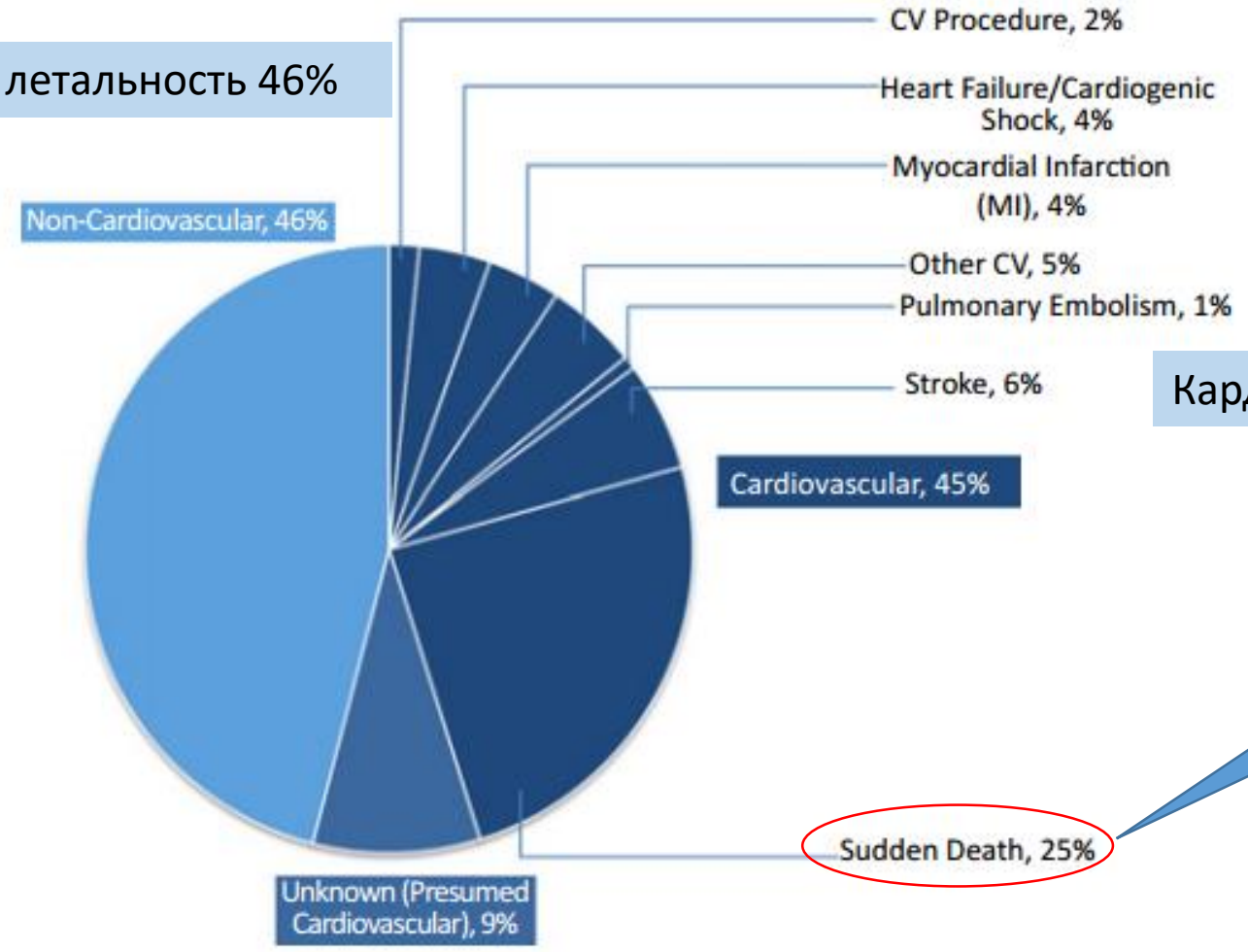
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПОРТАЛ АВИТУМ

«… осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в первую очередь сердечная недостаточность, ишемия и инфаркт миокарда, перикардиты по своему влиянию на процесс и исходы лечения хроническим гемодиализом занимают особое место, являясь в конечном итоге причиной летальных исходов у 1/3 – 1/2 больных с терминальной почечной недостаточностью.»

Е.М. Тареев, 1983

Причины летальности в EVOLVE и структура кардио-васкулярной смертности

Не кардиоваскулярная летальность 46%



n=3883

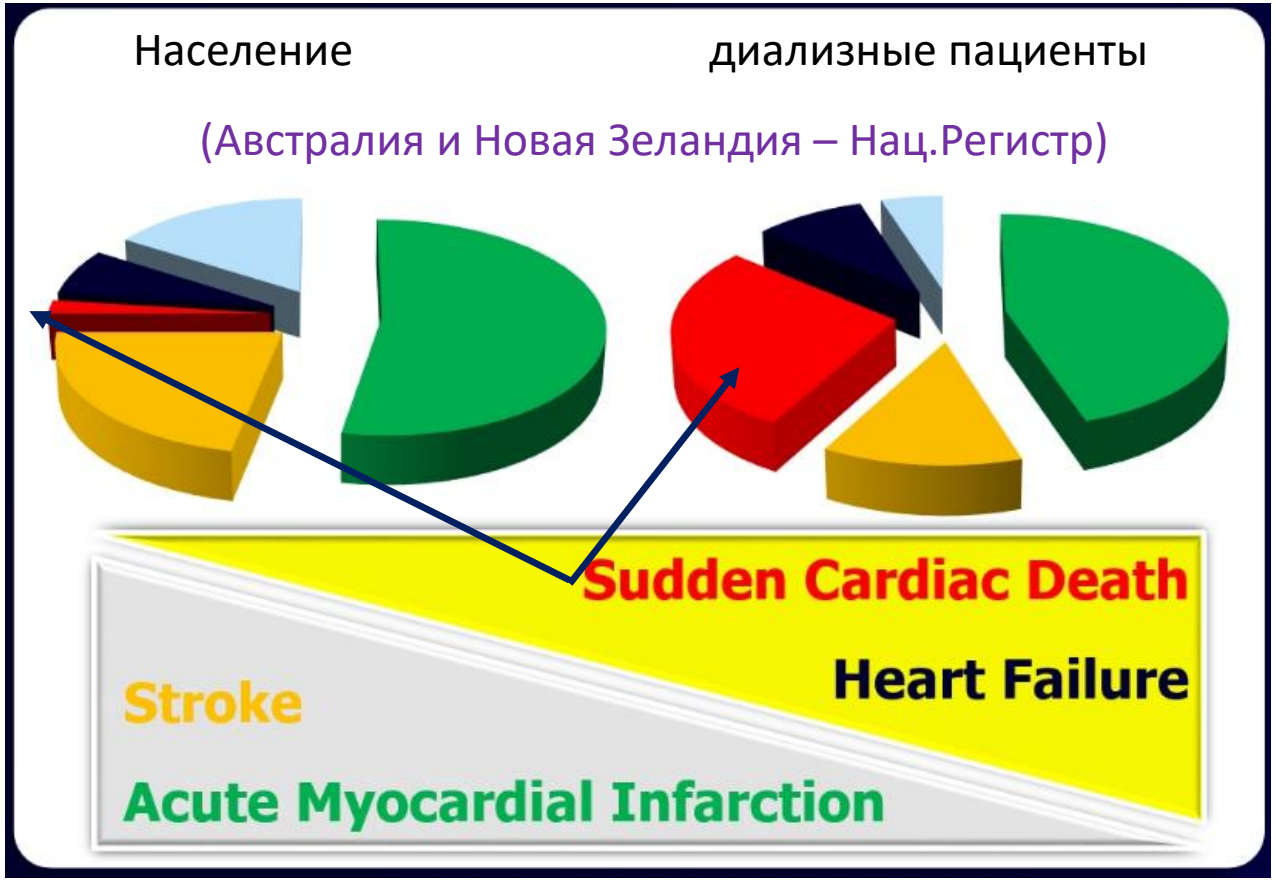
1:1
cinacalcet
v. placebo

Кардиоваскулярная летальность 45%

«presumably reflecting cardiac arrhythmias»

Wheeler DC et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving HD: EVOLVE trial. J Am Heart Assoc. **2014**;3(6):e001363.

Gunnar Henrik Heine:
Как предотвратить внезапную смерть на ПГД



34 741 пациентов
93 112 пациенто-лет
7 267 СС смертей

Roberts MA et al. Secular trends in cardiovascular mortality rates of patients receiving dialysis compared with the general population.
Am J Kidney Dis. 2011;58(1):64-72.

53th ERA-EDTA. A preview of the future in cardiovascular risk management in CKD. *May, 21* 2016
EURECA-m Working Group
(**EU**ropean **RE**nal and **CA**rdiovascular **M**edicine)
Gunnar Heine, Homburg/Saar, Germany

53rd CONGRESS ERA-EDTA VIENNA AUSTRIA MAY 21st-24th 2016

Традиционные и нетрадиционные факторы риска ССЗ при ХБП

Традиционные факторы риска	Нетрадиционные факторы риска
Пожилой возраст	Внеклеточная перегрузка объемом жидкости
Мужской пол	Нарушение метаболизма кальция / фосфатов
Гипертензия	Дефицит витамина D
Диабет	Анемия
Курение	Оксидативный стресс
Дислипидемия	Воспаление
Гипертрофия левого желудочка	Гомоцистеинемия
Пассивный образ жизни (гиподинамия)	Белково-энергетическая недостаточность
Менопауза	Альбуминурия
Генетическая предрасположенность к ССЗ	Тромбогенные факторы
	Нарушения сна
	Изменение баланса оксида азота / эндотелина
	Маринобуфагенин
	Уремические токсины

Frank Flachskampf,

Неинвазивная оценка структуры и функции сердца – что следует знать нефрологу

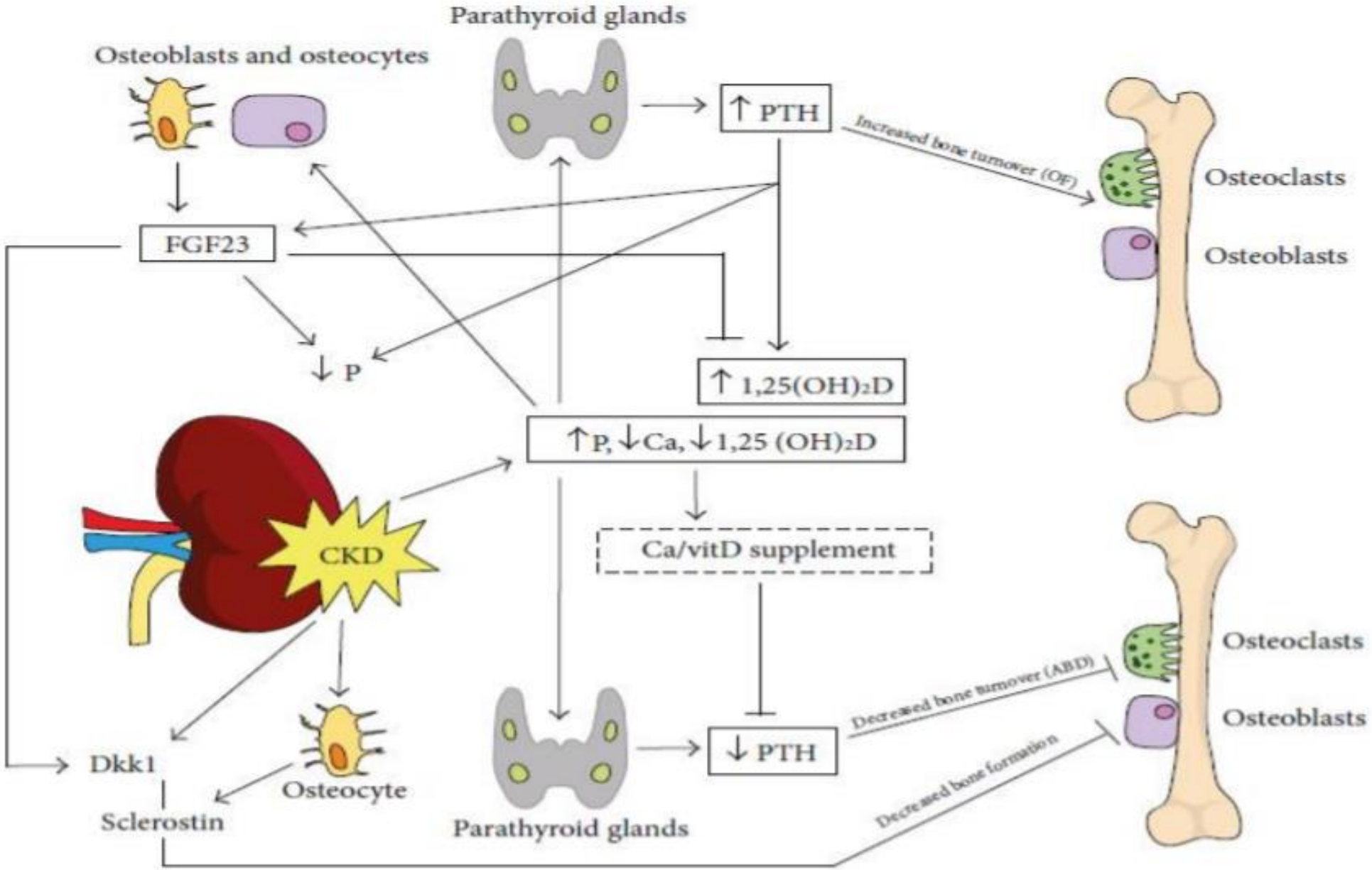
Summary

- Сердечно-сосудистая патология – основная причина смерти
- ключевой элемент ремоделирования сердца - ГМЛЖ
- нарушение функции продольных волокон при сохраненной фракции выброса
- диастолическая дисфункция ЛЖ
- миокардиальный фиброз
- кальциноз клапанов сердца
- нарушение функции правого желудочка
- повышение уровня биомаркеров (в т. ч., тропонина)

53th ERA-EDTA. Uremic cardiomyopathy. *May, 22* 2016
Frank Flachskampf, Uppsala, Sweden
Non-invasive assessment of cardiac structure and function - what nephrologists must know

53rd CONGRESS ERA-EDTA VIENNA AUSTRIA MAY 21st-24th 2016

Механизмы синдрома ХБП-МКН

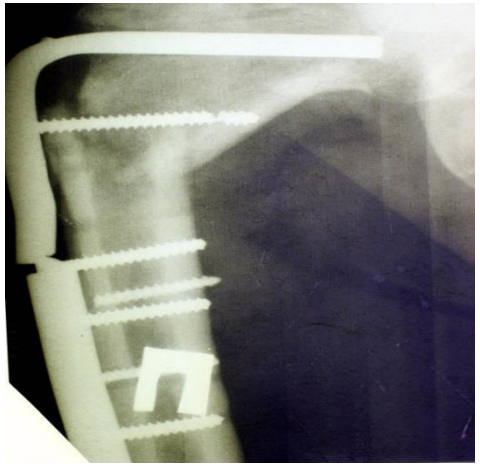


Mosbah O. Arch Nephrol Urol 2019; 2 (2): 033-051

іферт

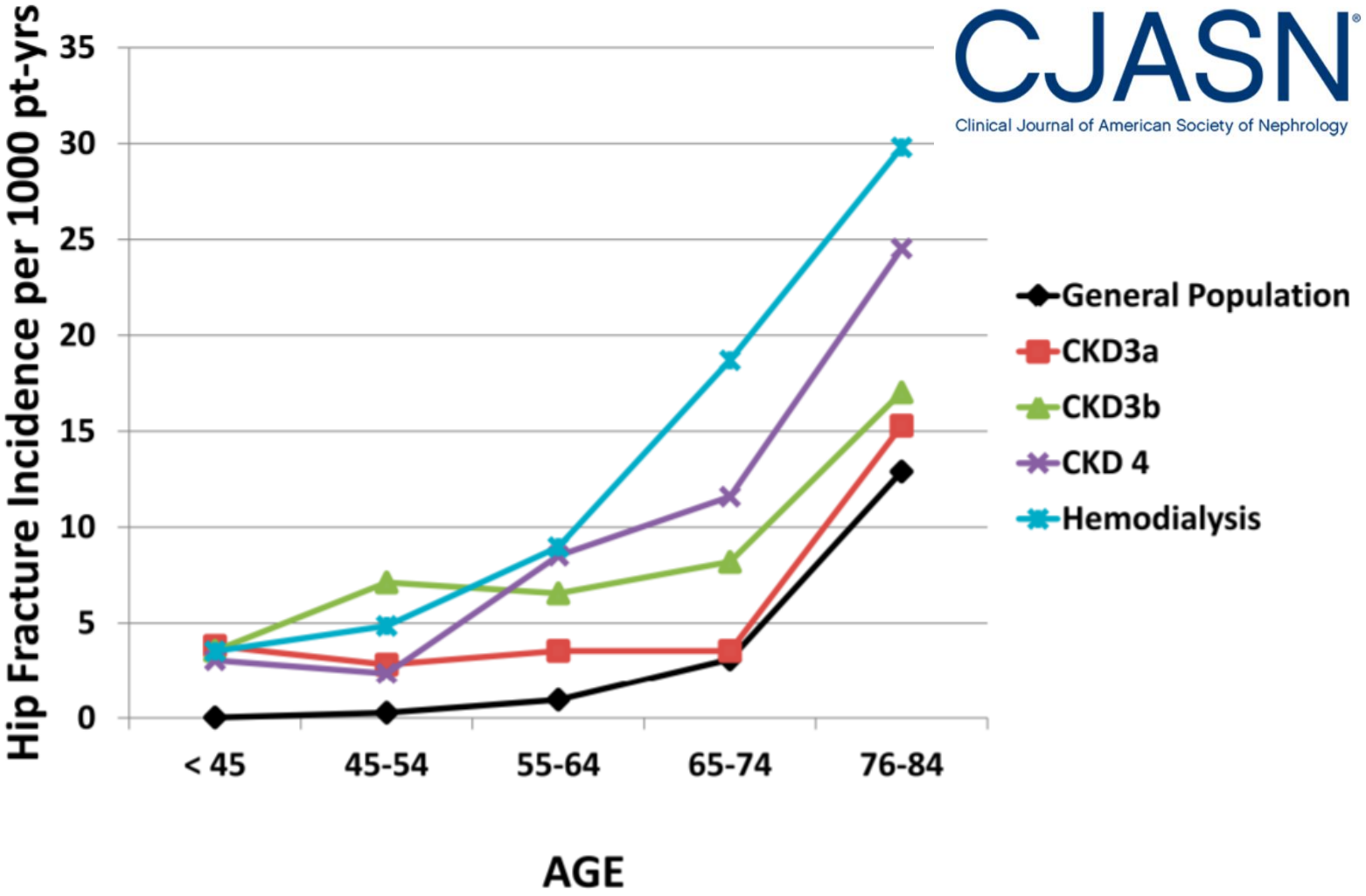
Клинические последствия

- Симптомы:
  - Переломы - риск выше, чем ОП в 4-10 раза *Rix et al. Kidney Int 2000, 58: 396; Moe SM CJASN 2016*
  - Боли в костях

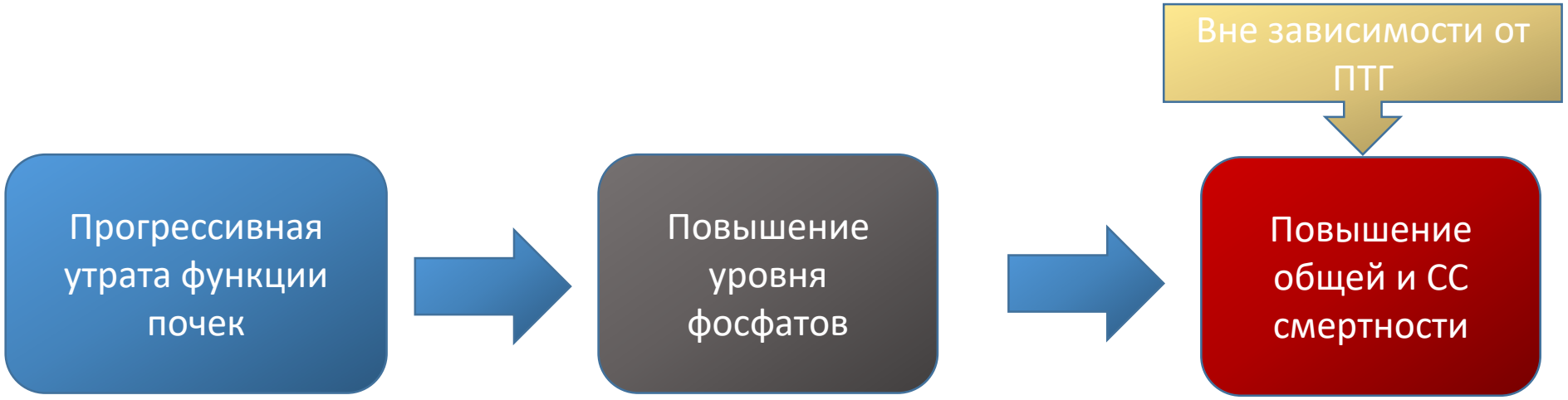


- Внекостная кальцификация – кальциноз сердца и сосудов

Частота переломов бедра в общей популяции, при ХБП 3-4 и ХБП 5Д



Гиперфосфатемия – независимый фактор риска при ХБП



Источник	N
Floege 2011	n=7,970 HD
Tentori 2008	n=25,588 ESRD on HD
Block 2004	n=40,538 HD
Gutiérrez 2008	n=10,044 beginning HD
Kalantar-Zadeh 2004	n=58,058 HD
Slinin 2005	n=14,829 HD

Cozzolino M., 2016

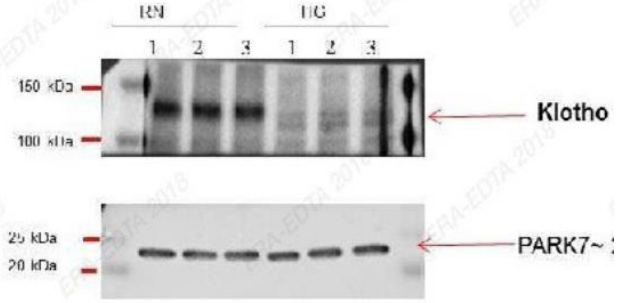
Роль фосфата в старении

NATURE REVIEWS | NEPHROLOGY

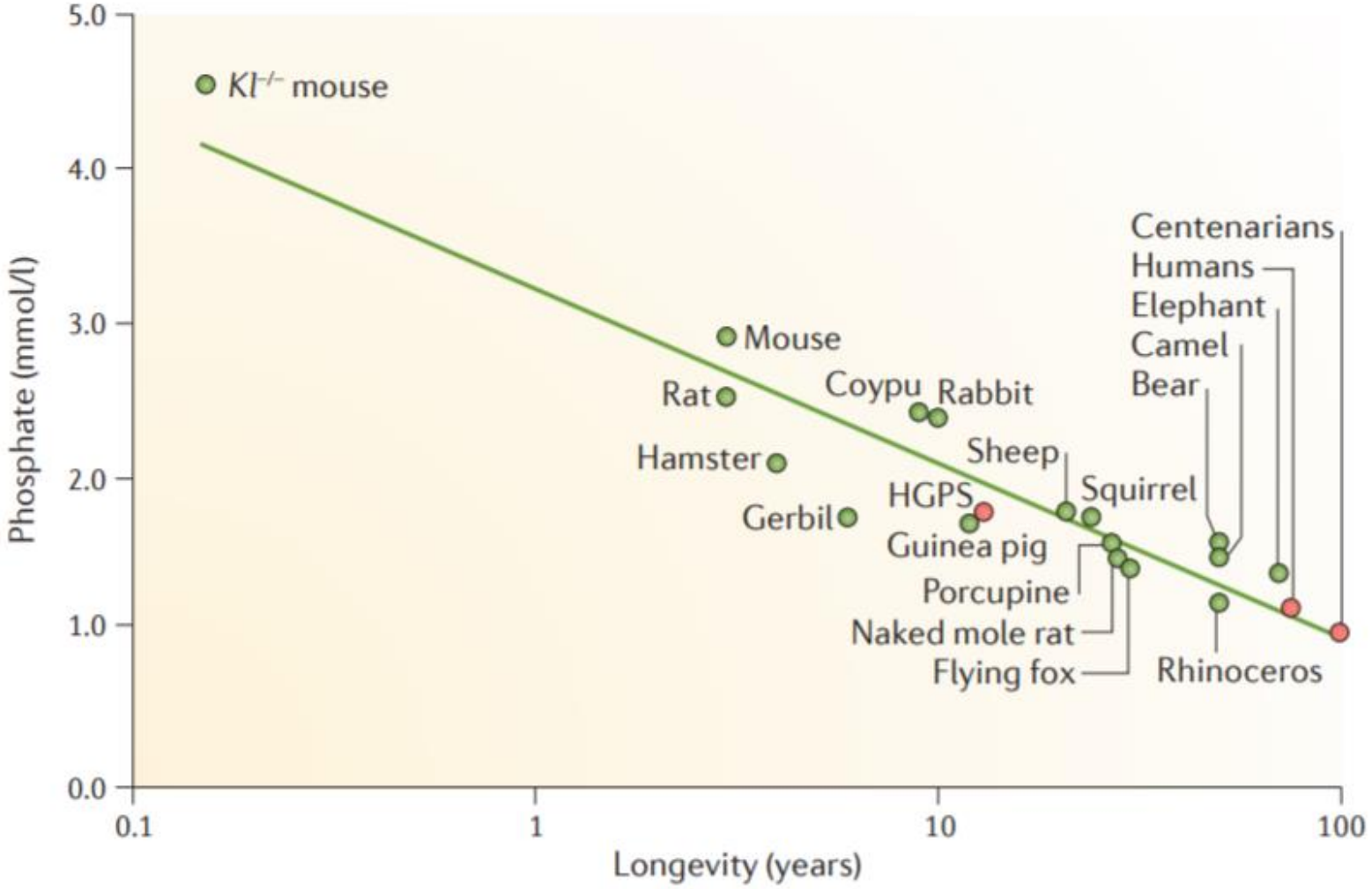
Novel treatment strategies for chronic kidney disease: insights from the animal kingdom.

The Naked Mole Rat
Heterocephalus glaber

Forever young ? The naked mole rat may know the secret. Science 2018



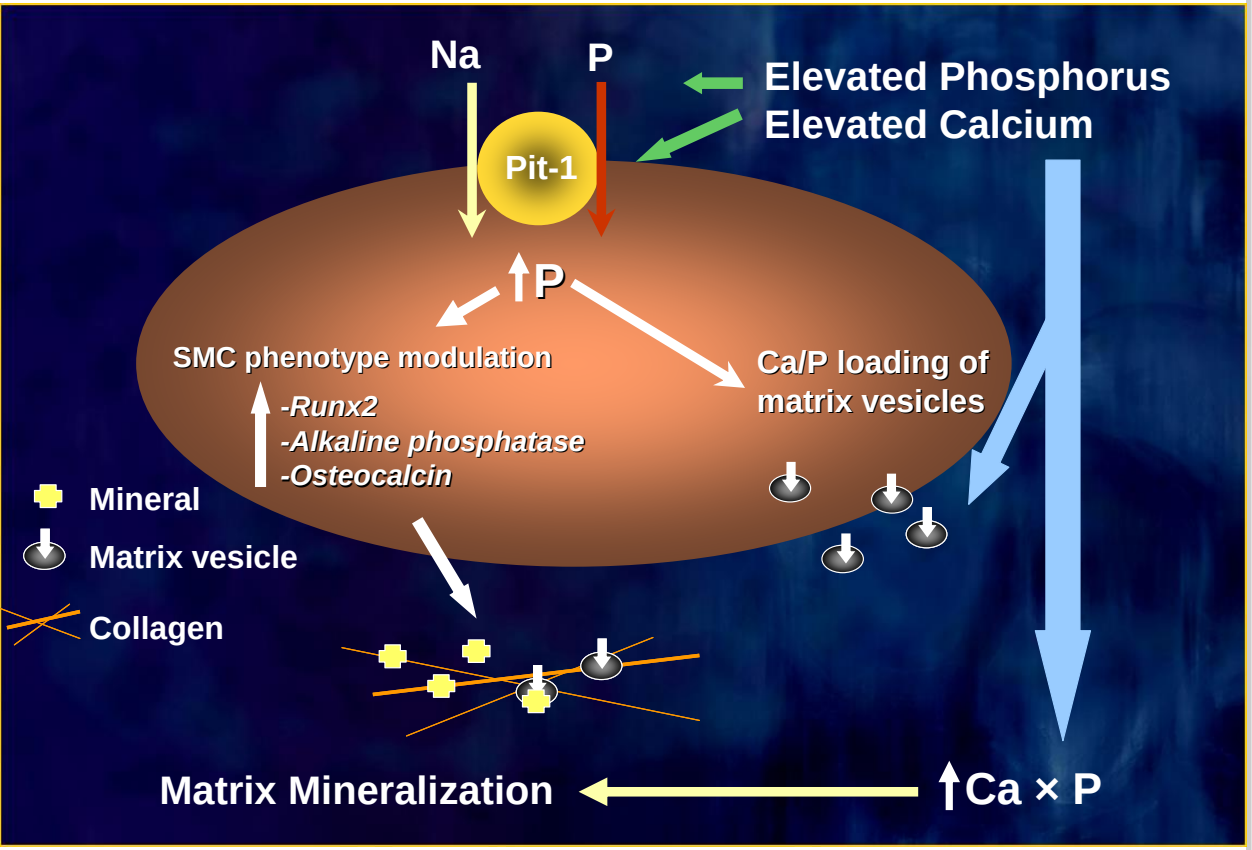
Unpublished data



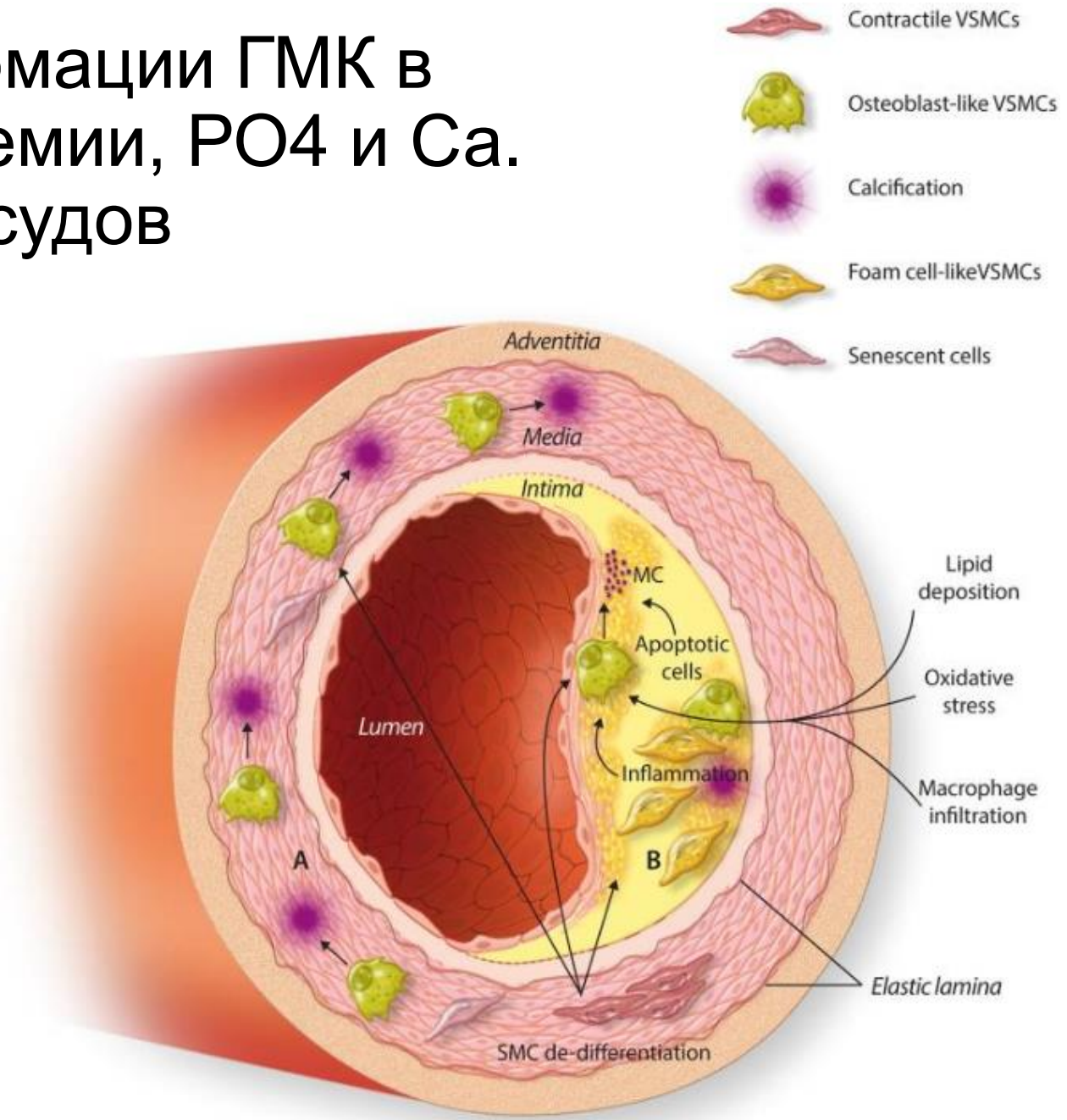
Из лекции К. Ольгаарда, 2018 ERA-EDTA

Стенвинкель и соавт., 2018

Модель остеогенной трансформации ГМК в остеобласты под влиянием уремии, PO4 и Ca. Кальциноз медии и интимы сосудов



Giachelli et al. J Am Soc Nephrol. 2004;15:2961



Shanahan C Cardiovasc Res. 2018 Mar 15; 114(4): 590–600.

Гиперфосфатемия - механизмы повреждения

Повышенные уровни фосфата в сыворотке крови больных на диализе связаны с тяжелыми осложнениями

Снижение скорости клубочковой фильтрации

Недостаточный диализ

Несоблюдение диеты

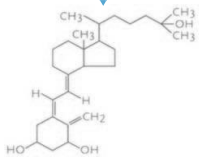
Гиперфосфатемия

Прямое повреждение сосудов

- Сосудистая кальцификация
- Эндотелиальная дисфункция
- Окислительный стресс

Увеличение FGF23

- ГМЛЖ
- Дополнительные неизвестные механизмы

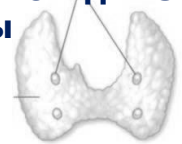


Ингибирование синтеза 1,25-дигидрокси-витамина D

- Снижение сократимости миокарда
- Кальцификация коронарных артерий
- Фиброз миокарда
- Провоспалительное действие

Паращитовидные железы

Щитовидная Железа



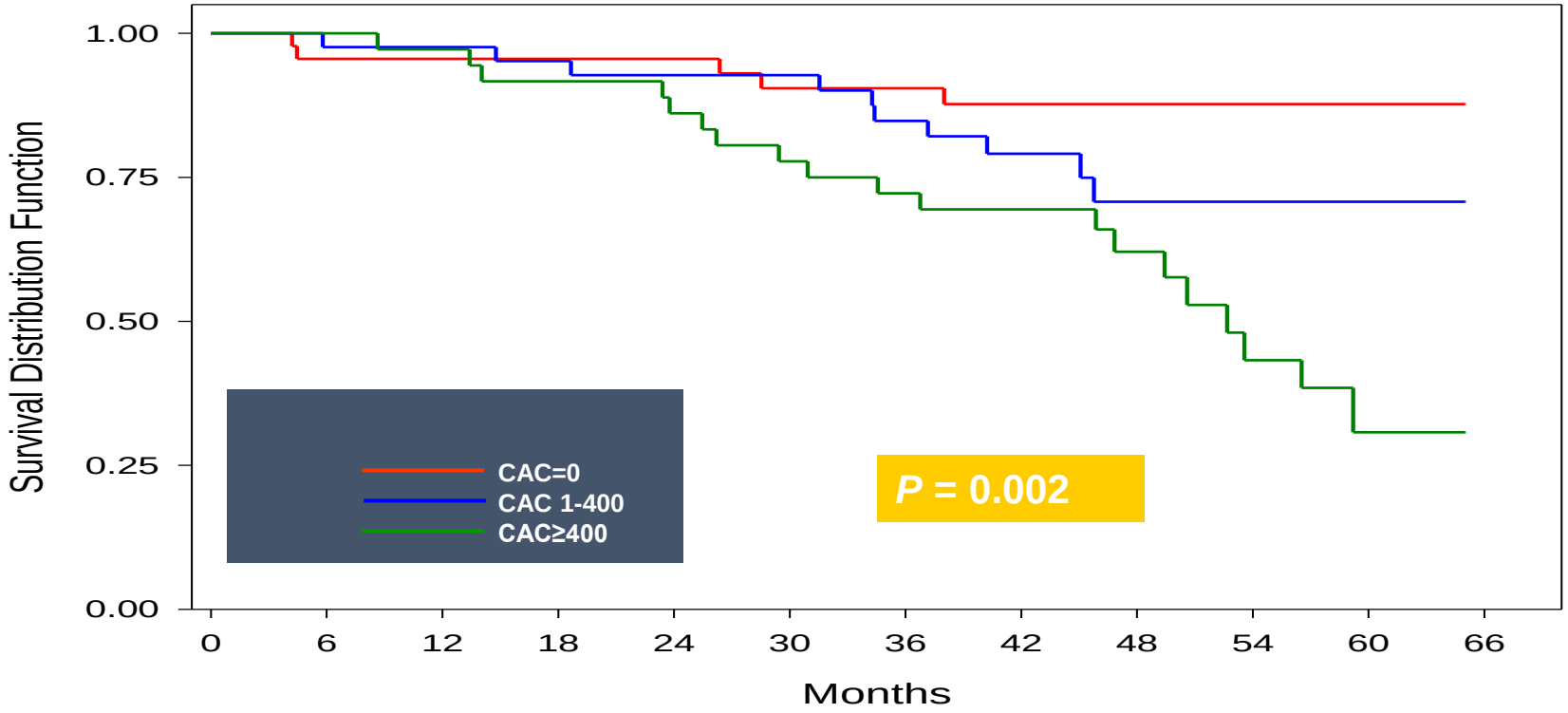
Повышенине ПТГ

- Прововоспалительное действие
- Увеличение интерлейкина-6
- Нарушение энергетического обмена в миокарде
- Кардиальный фиброз

Повышение риска ССЗ

Adapted from Tonelli M, et al. *NEJM* 2010;**362**:1312–1324 **1.** Faul C, *et al. JClin Invest* 2011;**121**:4393–4408

Степень кальциноза коронарных артерий у пациентов к началу диализа оказывает существенное влияние на выживаемость

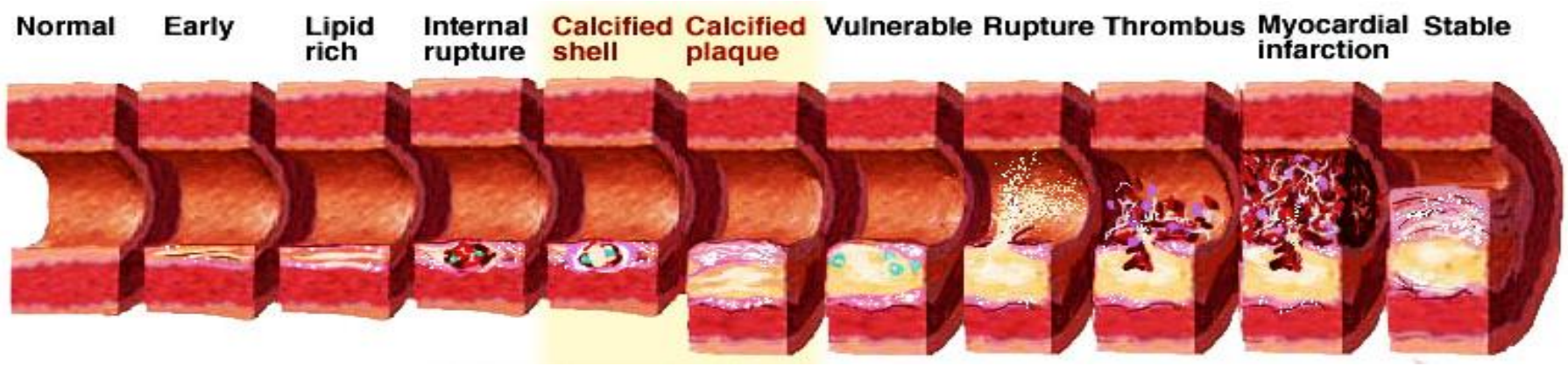


No. at Risk							
CCS = 0	46	42	42	39	34	18	4
CCS < 400	42	41	40	36	32	14	1
CCS >= 400	39	37	35	31	26	15	4

Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71(5):438-441.

Кальциноз сосудов
Клинические исходы

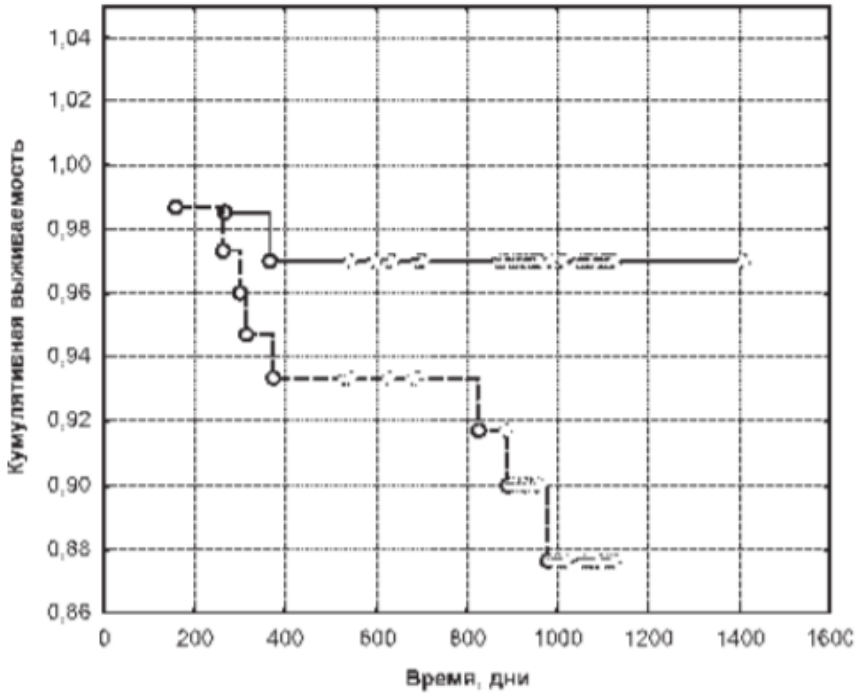
- **Кальциноз атеросклеротических бляшек в коронарных артериях → разрыв или эрозия бляшек → инфаркт миокарда и внезапная смерть**
- **Медиакальциноз сосудов → потеря эластичности сосудов → повышение СПВ → повышение артериального давления → ГМЛЖ → сердечная недостаточность**
- **Аневризмы, разрывы сосудов → инсульты**

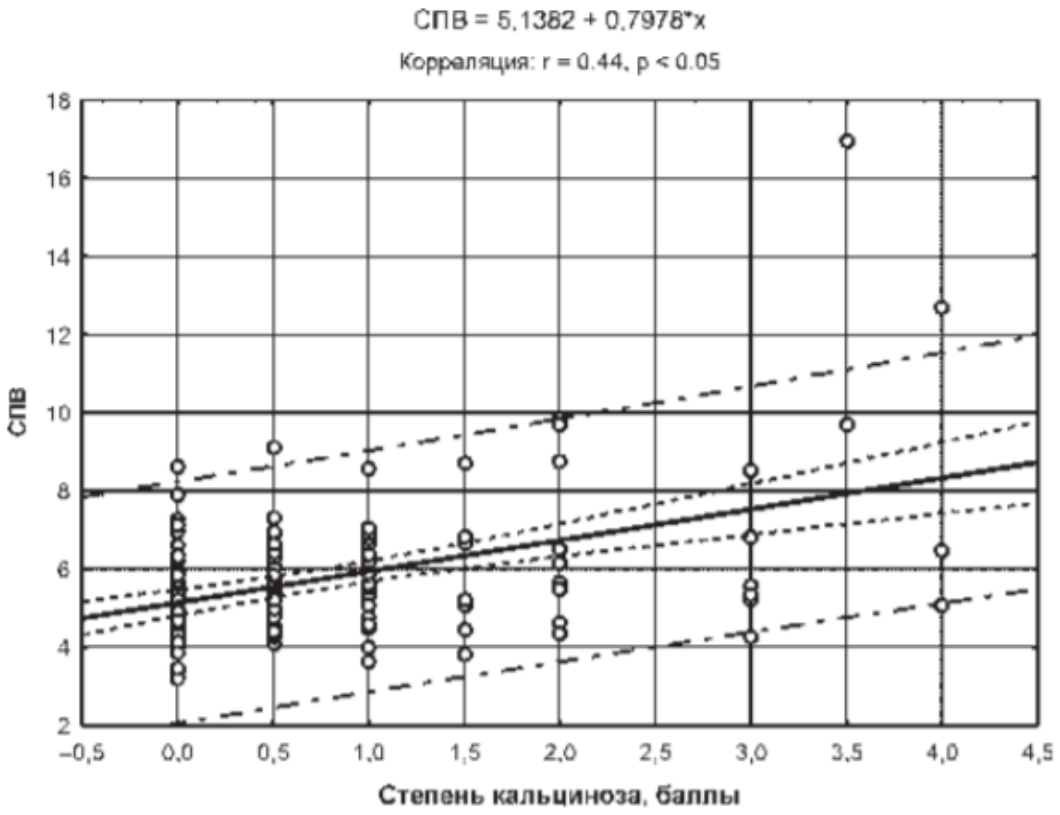


Гудман KI 2008

Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики

Ю.Н. Перекокин[2], В.Ю. Шило[1], Г.Е. Гендлин[2], А.Ю. Денисов[1], Г.Е. Сторожаков[2]
[1] Центр диализа при ГКБ № 20, [2] кафедра госпитальной терапии № 2 РГМУ, г. Москва



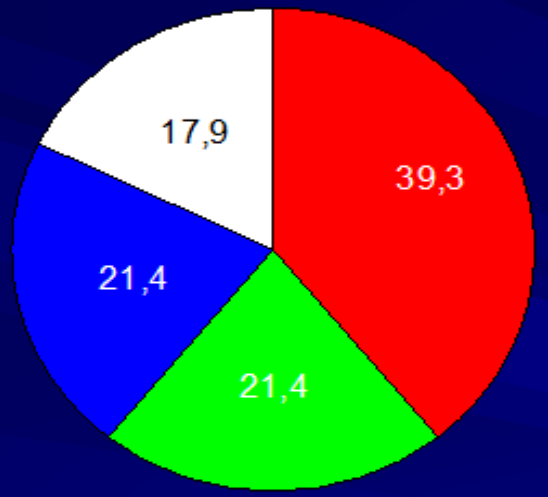


Повышение СПВ и диастолическая дисфункция ЛЖ являются независимыми предикторами смертности больных на программном гемодиализе.

Независимыми факторами, влияющими на СПВ у больных на программном гемодиализе, наряду с полом и возрастом, являются степень кальциноза, показатели систолической и диастолической функции ЛЖ, а также биохимические маркеры, отражающие нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма

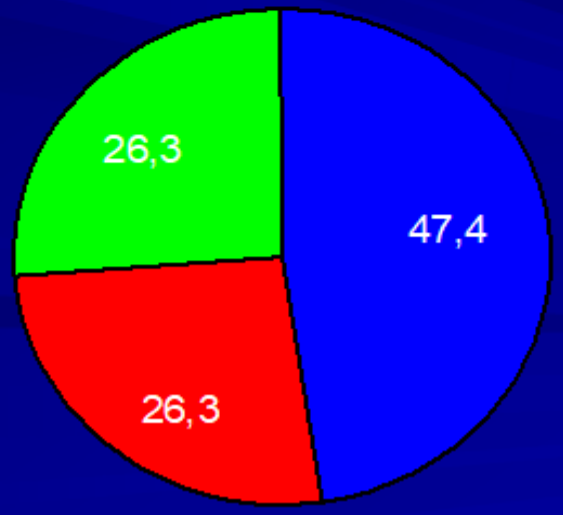
Структура сердечно-сосудистой смертности в мужской и женской популяции на ПГД

Мужчины



- Внезапная смерть+ОИМ
- ОНМК
- Сердечная недостаточность
- Другие причины

Женщины



- Сердечная недостаточность
- Внезапная смерть, ОИМ
- ОНМК

Внескелетная кальцификация у пациентов на диализе

Кальциноз клапанов сердца

Кальциноз артерий

Кальцифилаксис

Кальциноз мягких тканей

Кальциноз структур глаза

Околосуставной кальциноз

Висцеральный кальциноз

Кальциноз АВФ

International Dialysis Center, Moscow, Russian Federation
Department of Internal Medicine, Russian State Medical University, Moscow, Russian Federation

Evaluation of Cardiac Structures Calcification (C) in hemodialysis (HD) Patients

Renal Week 2001 San Francisco

Развитие кальциноза фиброзного кольца митрального клапана у больного Л., 45 лет, получающего лечение ПГД

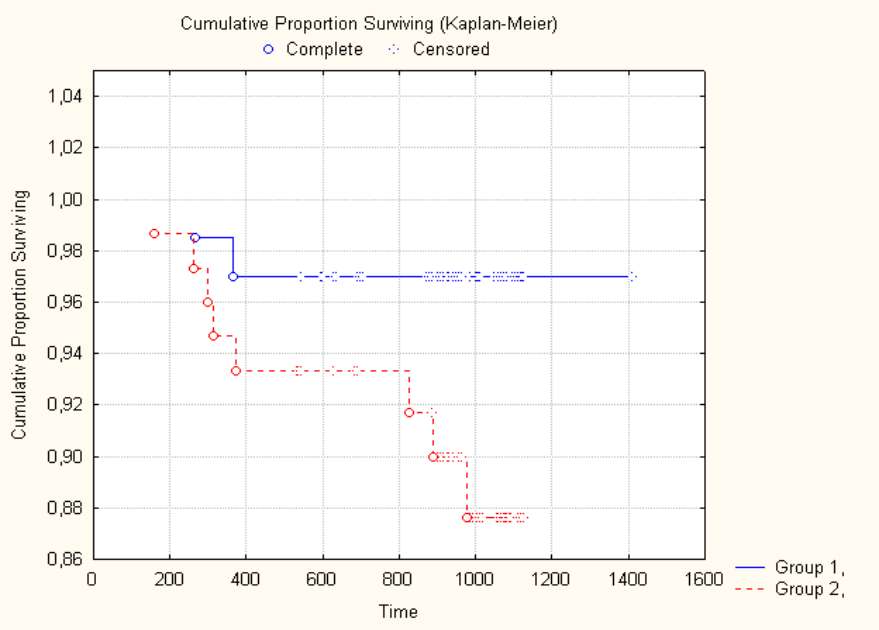
2000 г. 3,5 года на ПГД

2004 г. 7 лет на ПГД

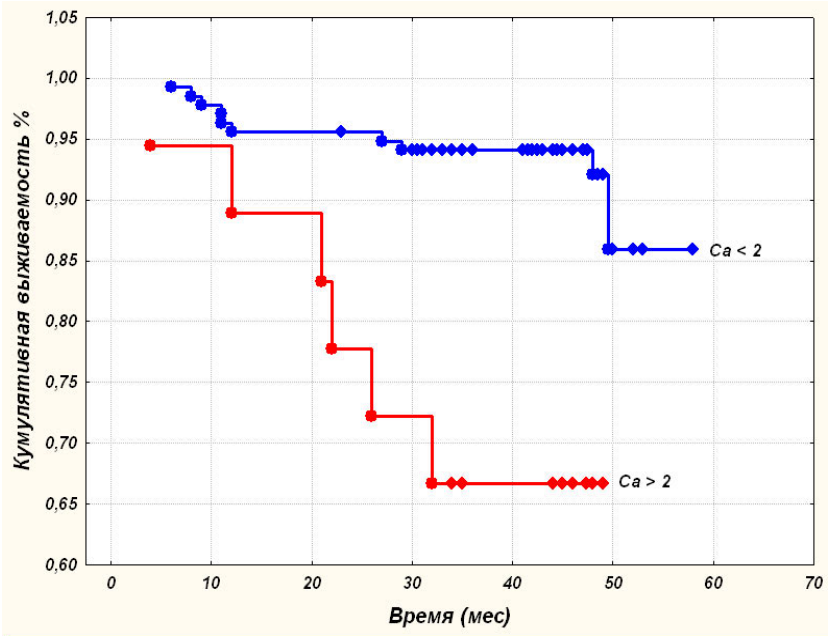
Регургитация на митральном клапане

Кальциноз сердца и выживаемость на ГД

3 –х летняя выживаемость



5-летняя выживаемость



Group 1 < 2 Group 2 > 2

Шило В.Ю., Гендлин Г.Е. 2003, 2008

Внескелетная кальцификация у пациентов на диализе

Кальциноз клапанов сердца

Кальциноз артерий

Кальцифилаксис

Кальциноз мягких тканей

Кальциноз структур глаза

Околосуставной кальциноз

Висцеральный кальциноз

Кальциноз АВФ

BRAUN
SHARING EXPERTISE

Тумороподобный околосуставной кальциноз у больного с тяжелым ВГТП

Тумороподобный околосуставной кальциноз у больного с тяжелым ВГТП

Кальцифилаксия

Слайд А.Ю. Земченкова

На кафедре госпитальной терапии № 2, РГМУ обследовано 212 пациентов, получающих лечение на амбулаторном программном Гемодиализе в Центре Диализа при 20-й ГКБ (проспективное семилетнее исследование)

Из них : 98 женщин

114 мужчин

возраст 18 - 70 лет

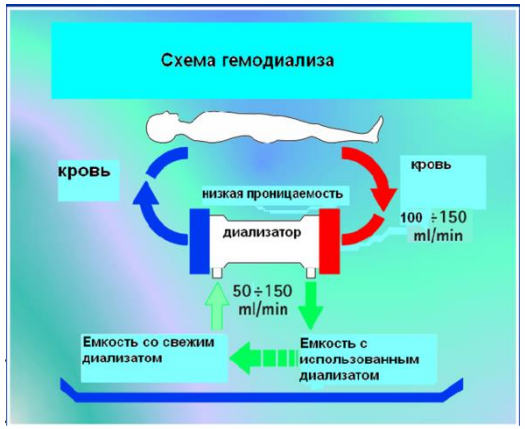
средний возраст 48,3 ± 12,8 лет (M+Sd)

срок пребывания на ГД 51,3 ± 44,4 мес (M+Sd

в пределах от 3 до 216 мес

Диализная программа 4,5 часа х 3 р нед

Бикарбонатный диализ, синт. мембрана PS



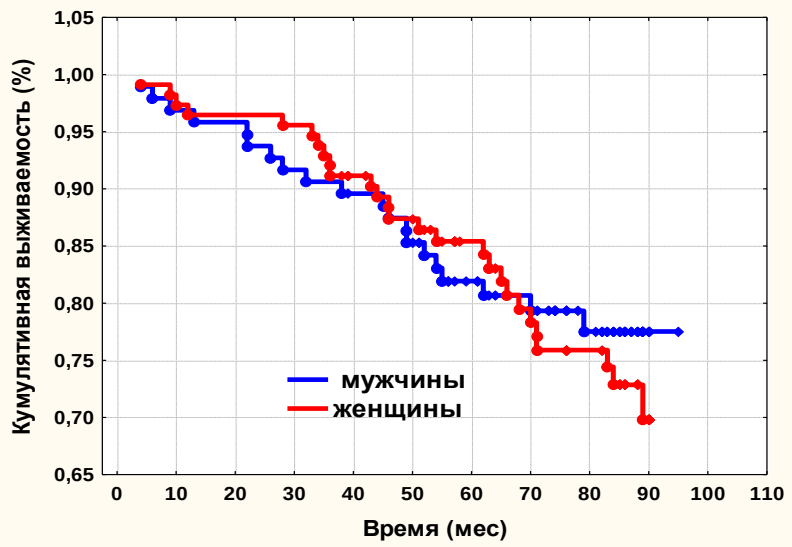
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

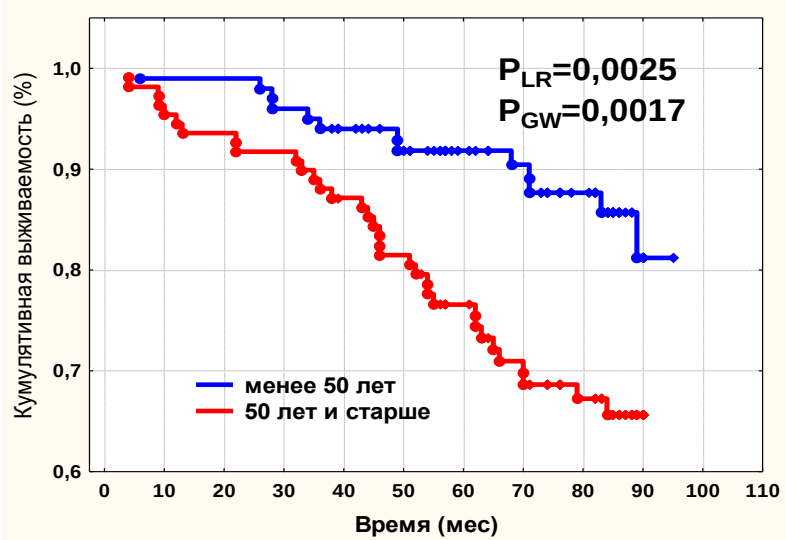
Кардиоваскулярная летальность у больных на ПГД

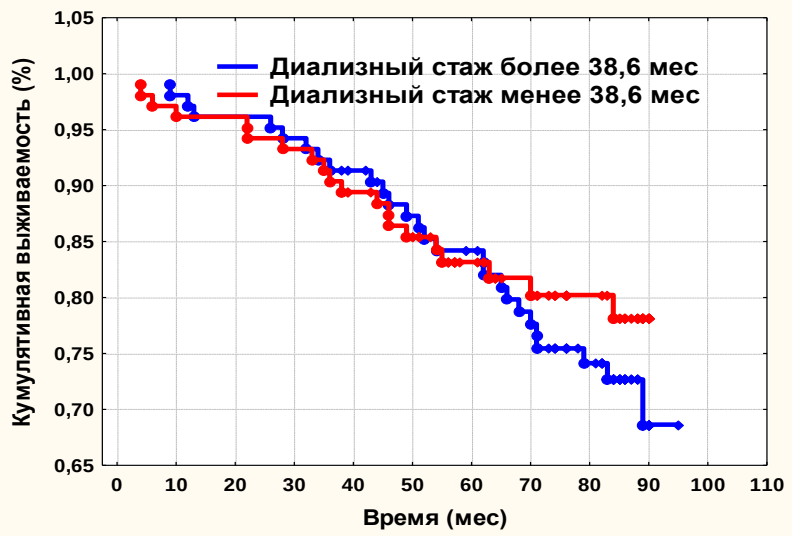
За семилетний период от сердечно-сосудистых причин умерло 49 пациентов

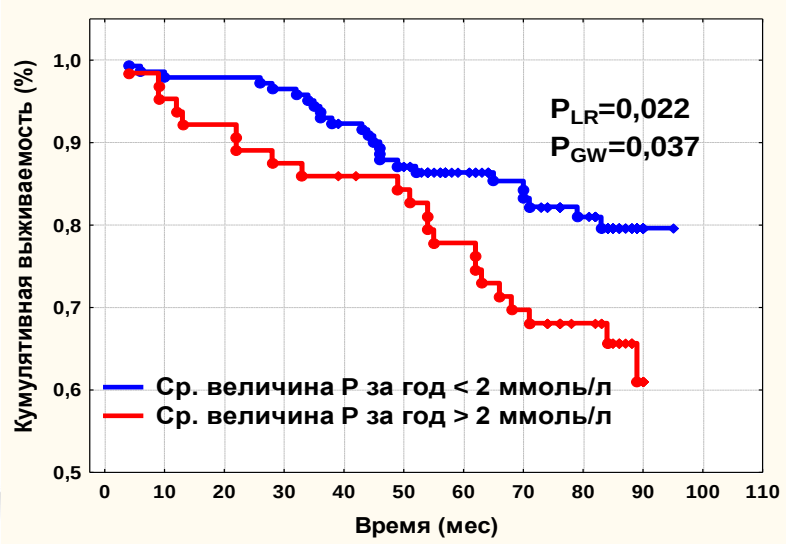
Кумулятивная выживаемость больных на ПГД в зависимости от возраста, пола, диализного стажа и ср. уровня фосфора в сыворотке крови

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

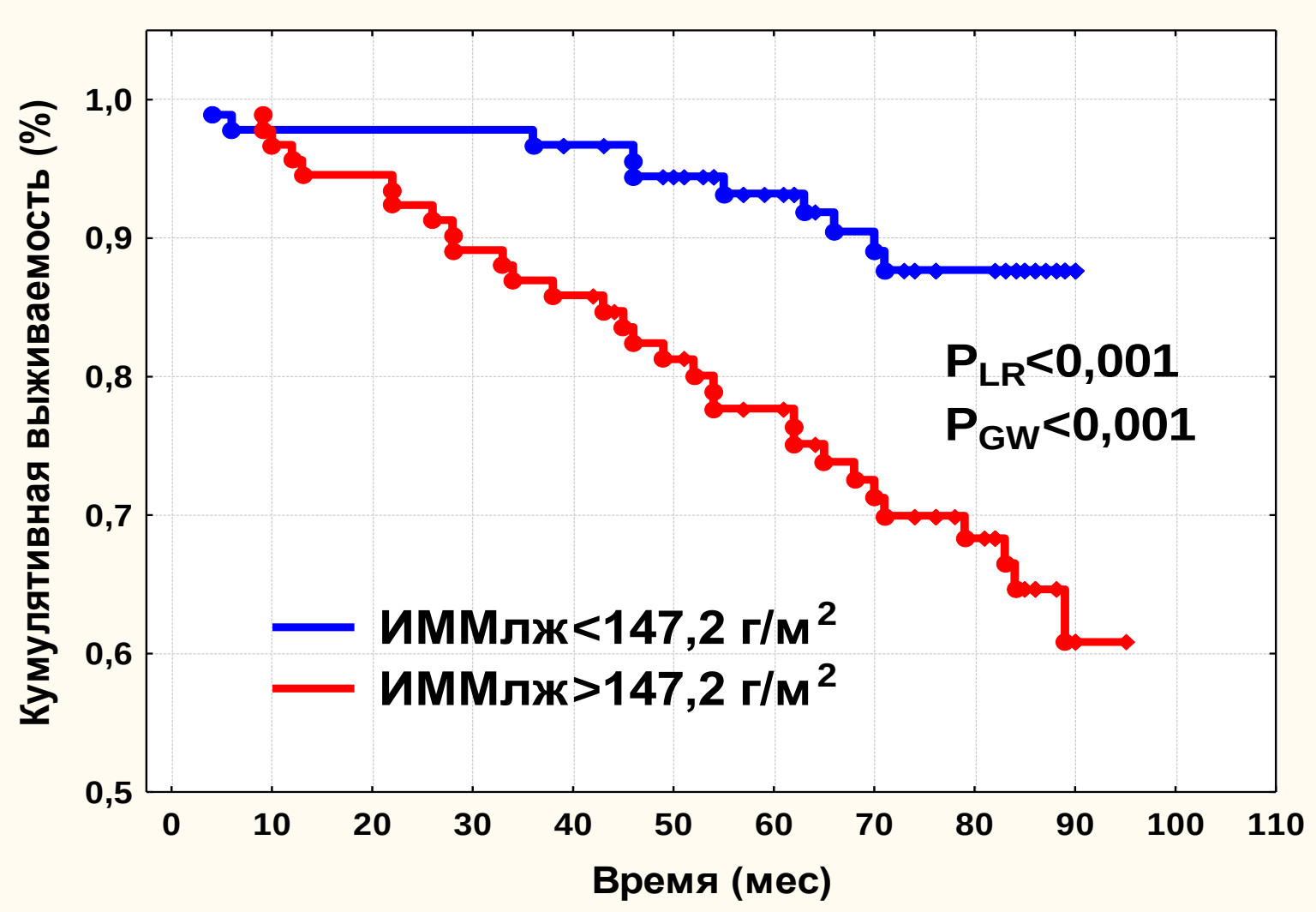








Кумулятивная выживаемость больных на ПГД в зависимости от величины ИММлж в

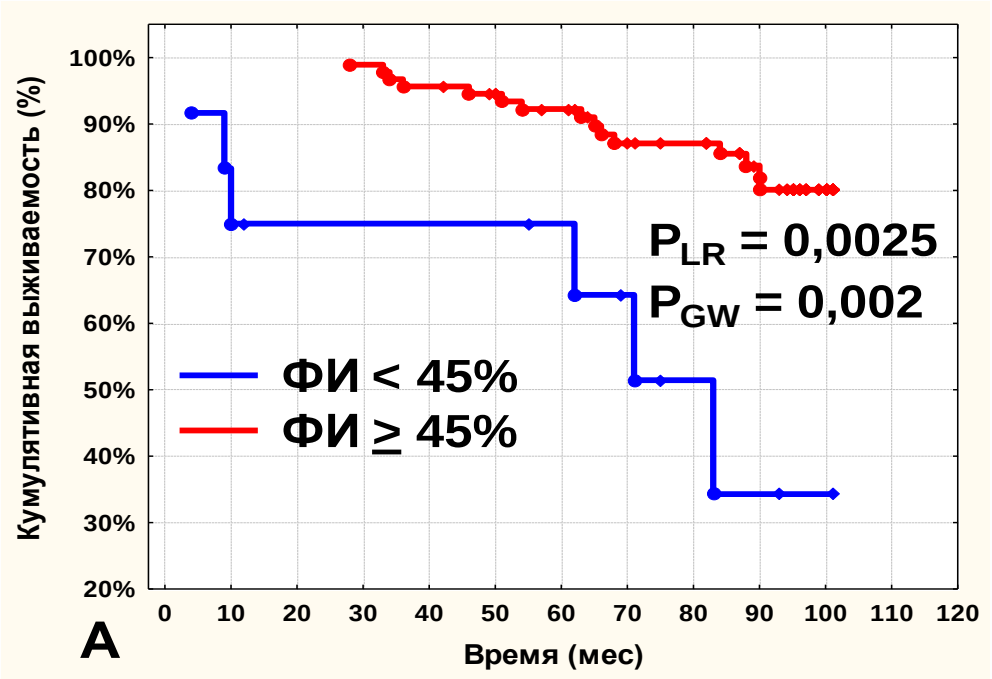


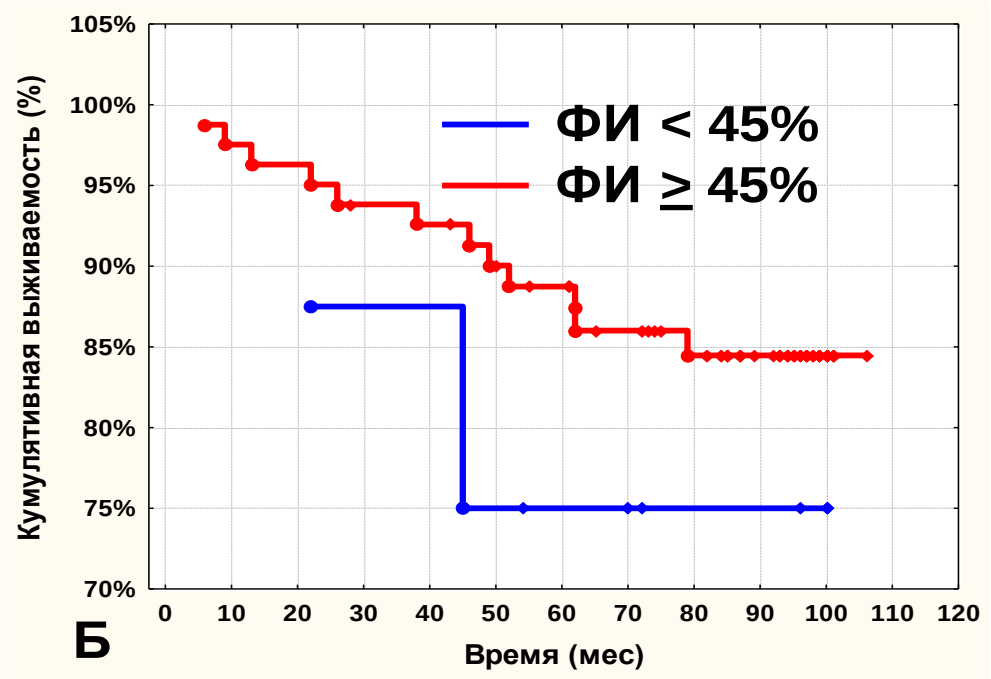
Регрессионный анализ Кокса

(P_{χ^2}<0,001)

Показатель	Beta	p
ФИ >/< 45	-1,216	< 0,001
Возраст >/< 50 лет	1,034	0,0014
ИММлж >/< 147,2 г/м^2	0,823	0,0191

Кумулятивная выживаемость больных на ПГД в зависимости от величины фракции изгнания ЛЖ (n=185)





А – мужчины

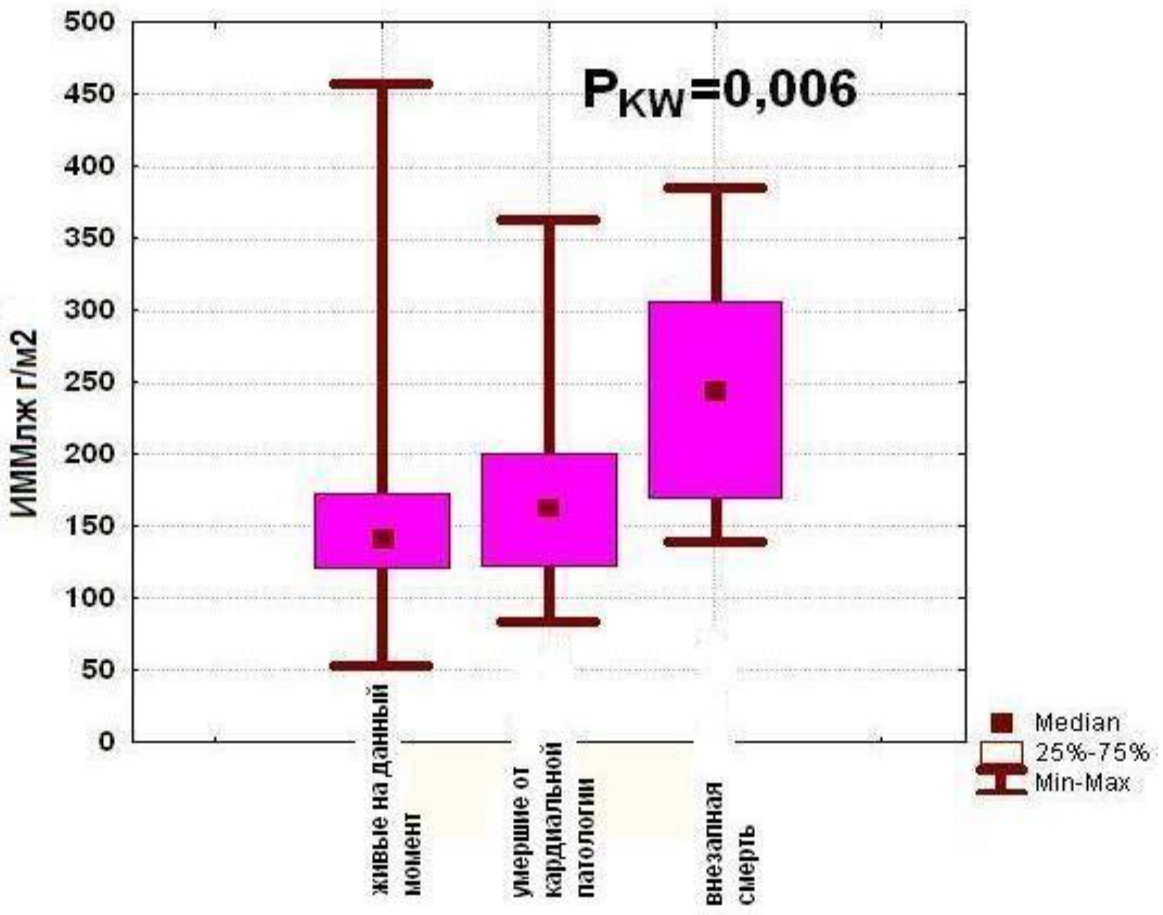
Б - женщины

Регрессионный анализ Кокса (раздельно в группах мужчин и женщин)

($P_{\chi 2}$<0,001).

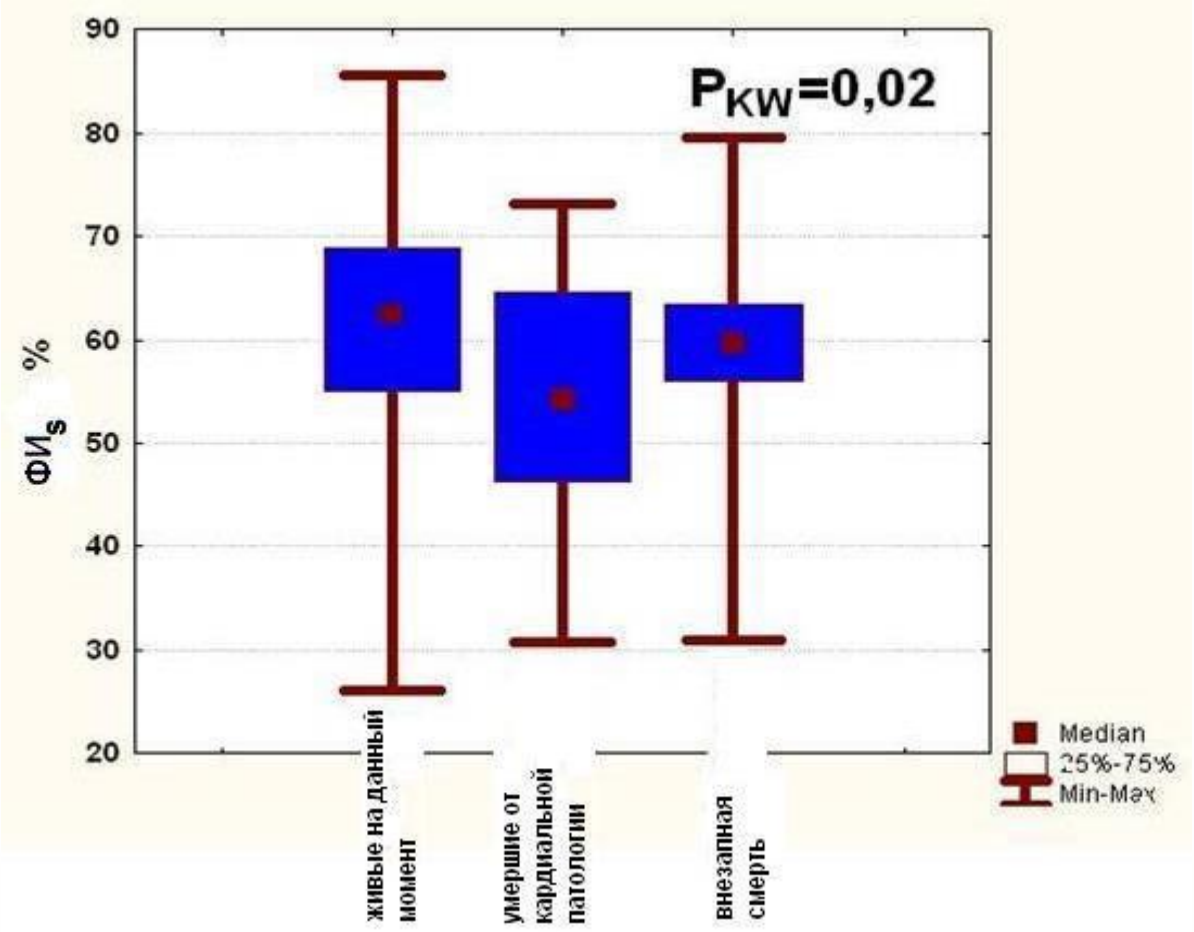
	Женщины		Мужчины	
	Beta	p	Beta	p
Возраст	0,039	0,15	0,071	<0,001
ИММлж	0,019	<0,001	0,004	0,161
ФИлж	-0,022	0,73	-1,91	<0,001

Внезапная смерть на ПГД: ИММ



Живые на момент исследования n=139, ИММ = 141,2(120,9 – 172,3) г/м^2
Умершие от кардиальных причин n=40, ИММ = 163,1(122,2 – 200,8) г/м^2
Внезапная сердечная смерть n=6, 244,8(170,0 – 306,7) г/м^2

Внезапная смерть на ПГД: ФИ%



Живые на момент исследования – n=139, ФВлжs = 62,4 (55,1 – 68,8) %
Умершие от кардиальных причин – n=40, ФВлжs = 54,2 (46,3 – 64,6) %
Внезапная сердечная смерть – n=6, ФВлжs = 59,7 (56,0 – 63,4) %

Зависимость ИММлж от величины офисного АД и показателей уремии (линейный регрессионный анализ с пошаговым включением показателей)

(P_{X^2}<0,001)

Показатели	Beta	p
САД	0,34	0,016
Вариабельность ПТГ	0,23	0,013

Выводы:

- Предикторами снижения долговременной выживаемости больных на ПГД являются ФВлж ≤ 45% и гипертрофия миокарда левого желудочка сердца (ГЛЖ).
- ГЛЖ также является фактором риска внезапной смерти.
- Показатели костно-минерального обмена достоверно влияют на отдаленную выживаемость больных на программном гемодиализе

Комплексный терапевтический план

Поставленная задача	Средства решения
Нормализация уровня фосфатов сыворотки	Диета Адекватный диализ Фосфат-биндеры
Нормализация уровня кальция сыворотки	Метаболиты D-гормона Препараты кальция
Подавление секреции ПТГ	Кальцимиметики Метаболиты D-гормона Препараты кальция Фосфат-биндеры
Снижение выработки FGF 23	Кальцимиметики Фосфат-биндеры
Подавление резорбции кости	Кальцимиметики Бисфосфанаты Деносумаб Ранелат стронция

Контроль гиперфосфатемии

Лечение требует комплексного подхода

Диализ

Диета с ↓ P

Вызовы:

- Большинство продуктов содержат много фосфора
- Балансируя на грани дефицита потребления белка
- «Скрытый» неорганический фосфат из-за плохой маркировки пищевых продуктов

Недостаточный контроль

Фосфат-биндеры

A. Galassi et al J Nephrol 2015

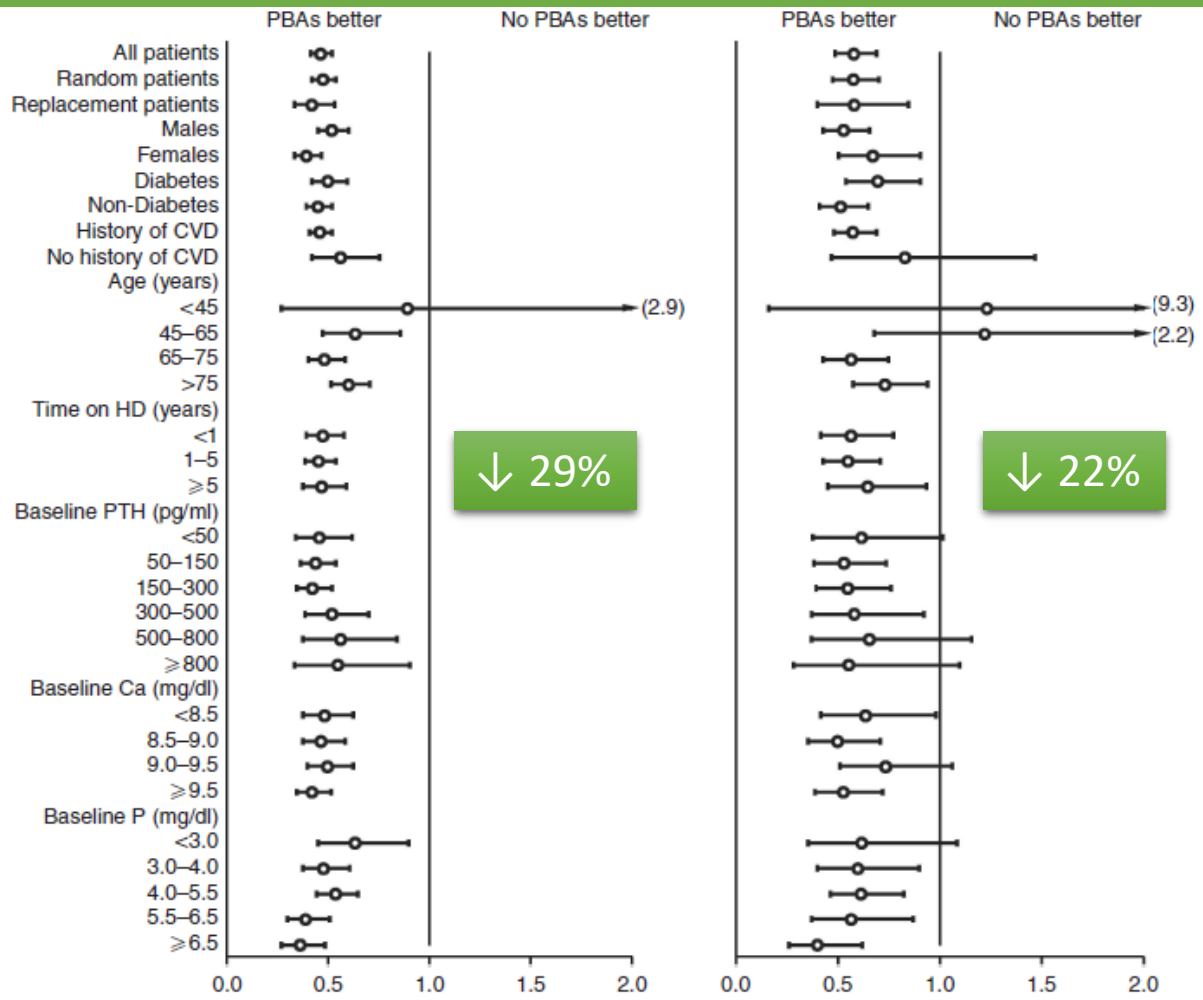
Фосфат-связывающие препараты

Са-содержащие	Металл-содержащие	Не содержащие Са и металлы	Комбиниро-ванные	Прочие
Кальция карбонат, ацетат, цитрат, кетоглюторат, глюконат	Гидроокись алюминия Лантана карбонат (**Фосренол**) Магния карбонат/цитр Железа цитрат железа оксигидроксид **(Велфоро)**	Севеламера гидрохлорид (**Ренагель**) Севеламера карбонат (**Ренвела, Селамерикс**) MCI-196	Магния/кальция карбонат Са ацетат/ Магния карбонат (**OsvaRen**)	Жевательная резинка (Хитозан) Ниацин Никотинамид

При выборе ФСП целесообразно принимать во внимание стадию ХБП, наличие других проявлений МКН, возраст, сопутствующие заболевания, проводимую терапию, профиль побочных эффектов и др.

Терапия ФСП требует индивидуального подхода!.

Применение ФСП ассоциируется со снижением риска смерти



patients	deaths	deaths	deaths	deaths
6297	1642	26.1	726	11.5
4313	1288	29.9	575	13.3
1984	354	17.8	151	7.6
3827	1006	26.3	457	11.9
2470	636	25.7	269	10.9
1929	652	33.8	329	17.1
4367	990	22.7	397	9.1
4531	1371	30.3	635	14.0
1759	270	15.3	91	5.2
692	35	5.1	16	2.3
2084	354	17.0	148	7.1
1890	540	28.6	257	13.6
1631	713	43.7	305	18.7
2347	534	22.8	214	9.1
2612	723	27.7	333	12.7
1338	385	28.8	179	13.4
767	223	29.1	92	12.0
1597	446	27.9	180	11.3
1774	448	25.3	194	10.9
1051	251	23.9	112	10.7
590	139	23.6	76	12.9
442	114	25.8	61	13.8
1333	319	23.9	131	9.8
1345	359	26.7	156	11.6
1549	397	25.6	179	11.6
1850	492	26.6	229	12.4
345	133	38.6	50	14.5
921	272	29.5	100	10.9
2303	574	24.9	261	11.3
1302	320	24.6	153	11.8
1410	335	23.8	158	11.2

6797 больных - COSMOS study: а 3-летнее многоцентровое открытое когортное обсервационное проспективное исследование в 227 диализных центрах в 20 странах Европы

Figure 1 | Hazard ratios of unadjusted relative all-cause and cardiovascular mortality in different subgroups of patients prescribed or not prescribed phosphate-binding agents (PBAs). CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease.

Летом 2017 года вышли обновления клинических рекомендаций KDIGO по минерально-костным нарушениям (МКН) при хронической болезни почек (ХБП), ранее принятых в 2009 г. (CKD-MBD-2009).

Ограничения по кальцию в рекомендациях KDIGO

Кальцификация

51% - 83% [1,2,3]

Персистирующий Низкий ПТГ

57% [2]

Гиперкальциемия

16% - 54% [2,3,4]

Адинамическая болезнь кости

5 – 40% CKD 3/4[6]
20 – 50 % HD[6]
40 – 70% PD[5]

Рекомендовано ограничить кальций

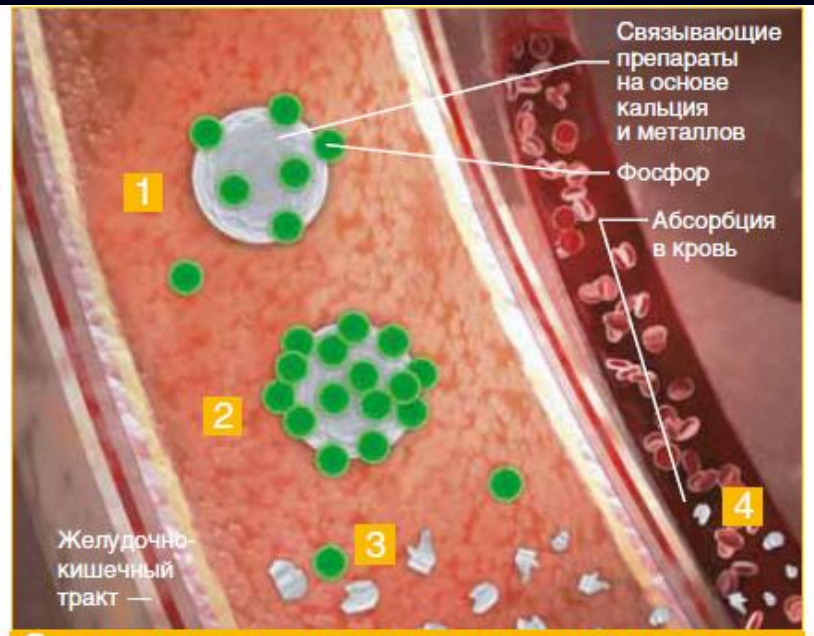
[1]Russo D, Corrao S, Miranda I, et al. *Am J Neph* 2007;27:152-158
[2]Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. *Kidney Int*. 2002;62:245-252
[3]Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. *Kidney Int*. 2005;68:1815-1824
[4]Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. *AJKD*. 2008
5Andress D.*Kid Int.* 2008;*73:1345-1354*
[6]KDIGO. *Kid Int.* 2009; 76 (Suppl 113):S1-S130

Обновления CKD-MBD-2017
Пункт 4.1.6.

4.1.6. У взрослых больных с ХБП С3а-С5Д, получающих фосфат-снижающую терапию, предлагается ограничивать дозы кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов (2B). У детей с ХБП С3а-С5Д разумно основывать выбор фосфат-снижающей терапии, опираясь на уровни кальция сыворотки (NG).

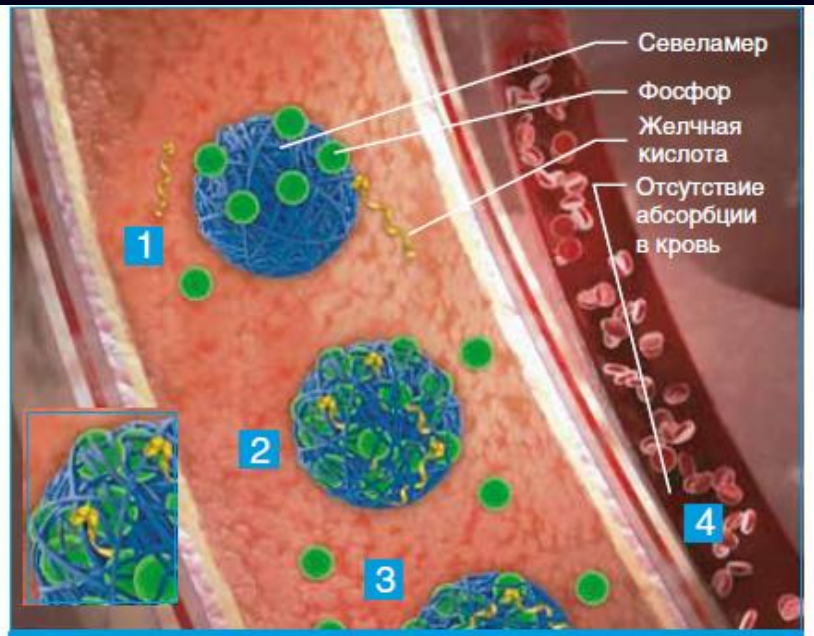
В данном виде в рекомендации предлагается ограничивать дозировки кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов у всех взрослых больных ХБП С3а-С5Д, а не только при стойкой или рецидивирующей гиперкальциемии, как было указано в рекомендации CKD-MBD-2009. Это в свою очередь сужает пространство для применения кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов, демонстрируя, что для достижения целевых значений фосфата крови малых доз этих препаратов может быть не достаточно, что открывает пространство либо для более широкого применения кальций-несодержащих фосфат-связывающих препаратов, либо для их комбинированного применения с кальций-содержащими фосфат-связывающими препаратами.
Новые данные из 3 РКИ подтверждают более общую рекомендацию ограничить кальцийсодержащие фосфатбиндеры пациентов во всех стадиях ХБП

Механизм действия
Севеламера от препаратов Кальция



Связывающие препараты на основе кальция и металлов в желудочно-кишечном тракте

1. Фосфор связывается с препаратом на основе кальция или металла.
2. Фосфор и связывающий его препарат перемещаются по желудочно-кишечному тракту.
3. Фосфор и некоторое количество связывающего препарата выводятся из организма.
4. Остаточный кальций или металл абсорбируется в кровь.



Севеламер в желудочно-кишечном тракте

1. Фосфор связывается с севеламером.
2. Фосфор, севеламер и желчная кислота перемещаются по желудочно-кишечному тракту.
3. Фосфор и севеламер выводятся из организма.
4. Севеламер не абсорбируется в кровь.

Инструкция по применению препарата Ренагель ЛСР-001457/08-140308

Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Leena Patel, Lisa M. Bernard,* and Grahame J. Elder*[†‡]

Abstract

Background and objectives People with CKD stages 3–5 and on dialysis (5D) have dramatically increased mortality, which has been associated with hyperphosphatemia in many studies. Oral phosphate binders are commonly prescribed to lower serum phosphate. We conducted an updated meta-analysis of the noncalcium–based binder (non-CBB) sevelamer versus CBBs in CKD stages 3–5D.

Design, setting, participants, & measurements Randomized, controlled trials comparing sevelamer with CBBs were identified through MEDLINE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. Patient-level outcomes included all-cause mortality, cardiovascular events and mortality, hospitalization, and adverse effects. Intermediate outcomes included vascular calcification and bone changes. Biochemical outcomes included serum phosphate, calcium, parathyroid hormone, lipids, and hypercalcemia. We conducted and reported this review according to Cochrane guidelines.

Results We included 25 studies to March 31, 2015 with 4770 participants (88% on hemodialysis). Patients receiving sevelamer had lower all–cause mortality (risk ratio [RR], 0.54; 95% confidence interval [95% CI], 0.32 to 0.93), no statistically significant difference in cardiovascular mortality (n=2712; RR, 0.33; 95% CI, 0.07 to 1.64), and an increase in combined gastrointestinal events of borderline statistical significance (n=384; RR, 1.42; 95% CI, 0.97 to 2.08). For biochemical outcomes, patients receiving sevelamer had lower total serum cholesterol (mean difference [MD], −20.2 mg/dl; 95% CI, −25.9 to −14.5 mg/dl), LDL-cholesterol (MD, −21.6 mg/dl; 95% CI, −27.9 to −15.4 mg/dl), and calcium (MD, −0.4 mg/dl; 95% CI, −0.6 to −0.2 mg/dl) and a reduced risk of hypercalcemia (RR, 0.30; 95% CI, 0.19 to 0.48). End of treatment intact parathyroid hormone was significantly higher for sevelamer (MD, 32.9 pg/ml; 95% CI, 0.1 to 65.7 pg/ml). Serum phosphate values showed no significant differences.

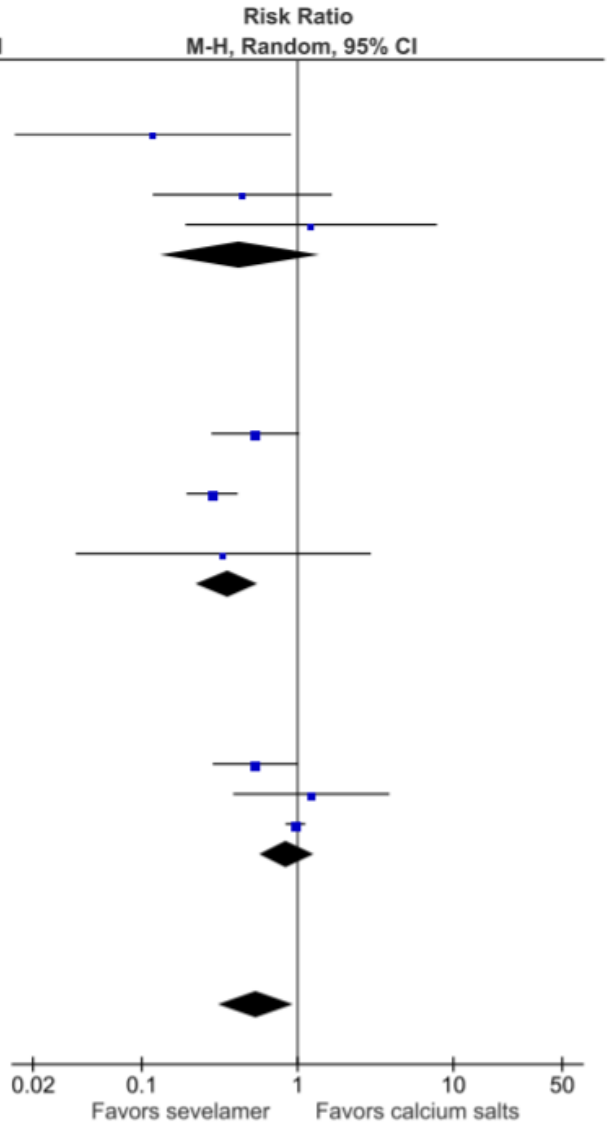
Conclusions Patients with CKD stages 3–5D using sevelamer have lower all–cause mortality compared with those using CBBs. Because of a lack of placebo-controlled studies, questions remain regarding phosphate binder benefits for patients with CKD stages 3–5 and not on dialysis.

*Cornerstone Research Group, Burlington, Ontario, Canada; [†]Department of Renal Medicine, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia; and [‡]Osteoporosis and Bone Biology Division, Garvan Institute of Medical Research, Sydney, Australia

Correspondence: Prof. Grahame J. Elder, Department of Renal Medicine, Westmead Hospital, Westmead, NSW 2145, Australia. Email: g.elder@garvan.org.au

Clin J Am Soc Nephrol 11: 232–244, 2016. doi: 10.2215/CJN.06800615

Study or Subgroup	Sevelamer Events	Sevelamer Total	Calcium salts Events	Calcium salts Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.1.1 Sevelamer versus calcium acetate						
Bleyer 1999	0	40	0	40		Not estimable
BRiC Study 2008	1	52	8	49	5.1%	0.12 [0.02, 0.91]
CARE Study 2004	0	50	0	48		Not estimable
CARE-2 Study 2008	3	100	7	103	8.8%	0.44 [0.12, 1.66]
Hervas 2003	2	18	2	22	5.8%	1.22 [0.19, 7.84]
Subtotal (95% CI)		**260**		**262**	**19.8%**	**0.43 [0.13, 1.38]**
Total events	6		17			
Heterogeneity: Tau² = 0.34; Chi² = 2.87, df = 2 (P = 0.24); I² = 30%						
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.15)						
1.1.2 Sevelamer versus calcium carbonate						
Di Iorio 2012	12	107	22	105	14.8%	0.54 [0.28, 1.03]
Ferreira 2008 (1)	0	44	0	47		Not estimable
INDEPENDENT-HD Study 2013	28	232	100	234	17.2%	0.28 [0.19, 0.41]
Koiwa 2005	0	16	0	20		Not estimable
Sadek 2003 (2)	1	21	3	21	4.6%	0.33 [0.04, 2.95]
Subtotal (95% CI)		**420**		**427**	**36.6%**	**0.35 [0.22, 0.56]**
Total events	41		125			
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 2.78, df = 2 (P = 0.25); I² = 28%						
Test for overall effect: Z = 4.42 (P < 0.00001)						
1.1.3 Sevelamer versus calcium salts (calcium acetate and calcium carbonate)						
Block 2005	11	60	23	67	15.0%	0.53 [0.28, 1.00]
Chertow 2002	6	99	5	101	10.1%	1.22 [0.39, 3.88]
DCOR Study 2007	267	1053	275	1050	18.5%	0.97 [0.84, 1.12]
Subtotal (95% CI)		**1212**		**1218**	**43.6%**	**0.85 [0.57, 1.27]**
Total events	284		303			
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 3.47, df = 2 (P = 0.18); I² = 42%						
Test for overall effect: Z = 0.79 (P = 0.43)						
Total (95% CI)		**1892**		**1907**	**100.0%**	**0.54 [0.32, 0.93]**
Total events	331		445			
Heterogeneity: Tau² = 0.41; Chi² = 45.11, df = 8 (P < 0.00001); I² = 82%						
Test for overall effect: Z = 2.21 (P = 0.03)						
Test for subgroup differences: Chi² = 8.11, df = 2 (P = 0.02), I² = 75.3%						



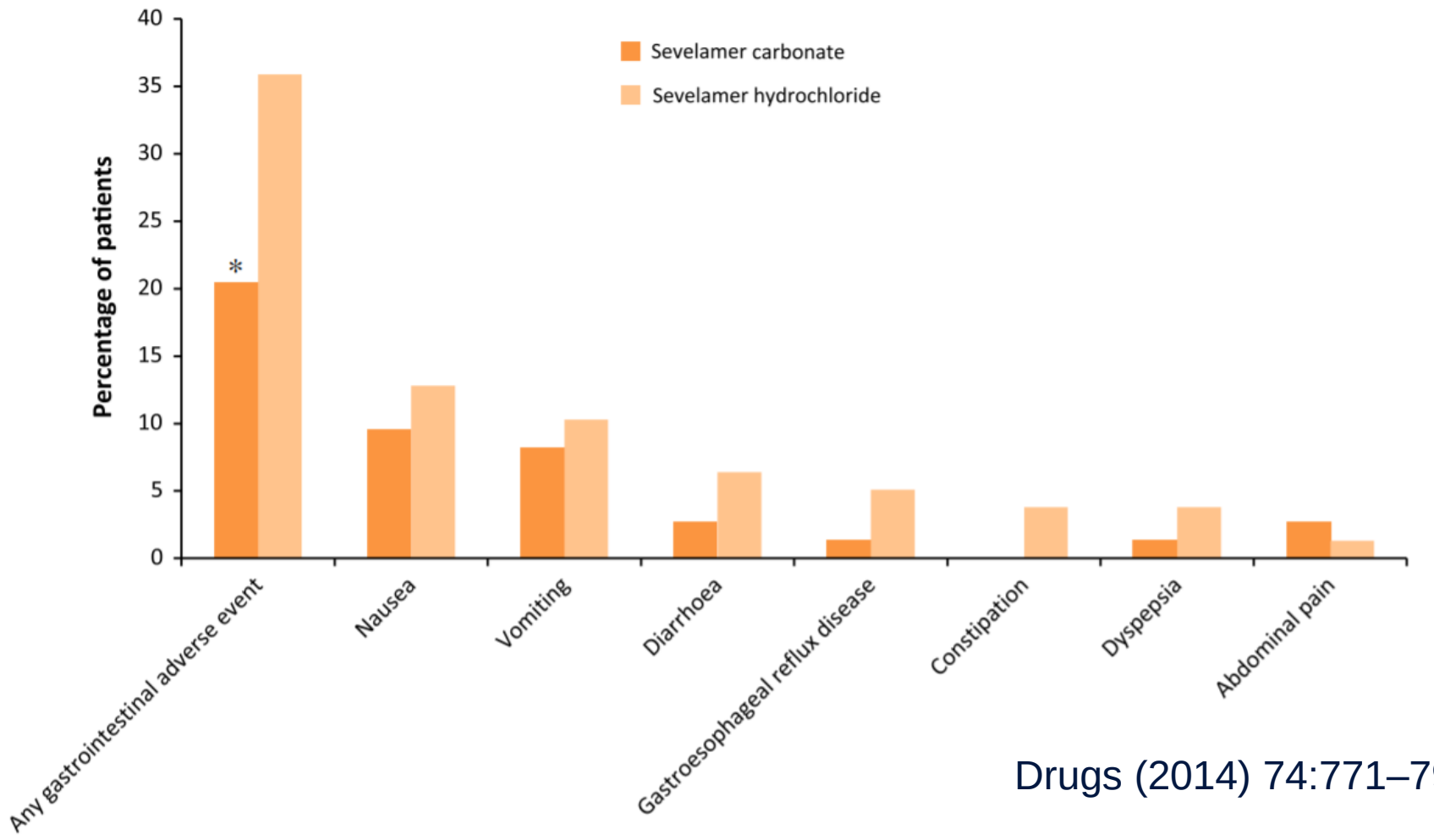
Footnotes

(1) In Navaneethan et al., 2011, these values are nested under "Sevelamer versus calcium acetate".

(2) These values were found in the publication yet not included in the analysis in Navaneethan et al., 2011.

Figure 2. | Effect of sevelamer versus calcium-based binders on all-cause mortality in patients with CKD. Compared with calcium-based binders (CBBs), sevelamer significantly lowered all-cause mortality in patients with CKD stages 3–5 and on dialysis. 95% CI, 95% confidence interval; BRiC, phosphate binder Impact on Bone Remodeling and Coronary Calcification; CARE, Calcium Acetate Renagel Evaluation;

Севеламера карбонат имеет лучшую переносимость чем севеламера гидрохлорид



Drugs (2014) 74:771–792

Фармакоэкономический анализ: преимущества севеламера

Table 4 Cost-effectiveness studies of sevelamer in patients with chronic kidney disease and hyperphosphataemia. All were modelled analyses and conducted from the healthcare payer perspective; no analysis pertains specifically to sevelamer carbonate (see text of Sect. 5 for details)

Study, country (year of values)	Pt population (time horizon)	Treatment	Total cost per pt	Incremental results (SEV vs. comparator)		
				Cost per pt	LY or QALY gained	ICERs
Bernard et al., UK (2009) [94]	Pts with CKD receiving HD (lifetime)	SEV	£39,701	£9845	≈0.73 LY; 0.44 QALY	£13,427 per LY gained; £22,157 per QALY gained
		CPB	£29,856			
Huybrechts et al., US (2002) [99]	Pts with CKD receiving HD (lifetime)	SEV	$US18,113	$US379	0.178 LY	$US2219 per LY gained
		CAL-A	$US17,734			
Huybrechts et al., Canada (2005/6) [98]	Pts with CKD receiving HD (lifetime)	SEV	NR	NR	0.1777 LY	$Can12,384 per LY gained
		CAL-C	NR			
Manns et al., Canada (2004) [96]	Pts with ESRD requiring dialysis (lifetime)	SEV	$Can407,000	$Can33,000	0.211 QALY	$Can157,500 per QALY gained
		CAL-C	$Can374,000			
NICE, UK (2010/11) [1]	Pts with stage 5 CKD requiring dialysis (lifetime)	SEV	£25,823		0.121 QALY vs. CAL-A	£87,916 per QALY gained vs. CAL-A
		CAL-A	£15,171		0.124 QALY vs. CAL-C	£8197 per QALY gained vs. CAL-C
		LAN	£23,615			Extendedly dominated
		CAL-C	£14,151			
Taylor et al., UK (2007) [97]	Pts with CKD new to HD (5 years)	SEV	£24,216	£6521	0.42 LY; 0.24 QALY	£15,508 per LY gained; £27,120 per QALY gained
		CAL-C	£17,695			
Thompson et al., UK (2011) [95]	Pts with CKD not requiring dialysis (lifetime)	SEV	£83,399	£37,282	2.0493 LY; 1.5613 QALY	£18,193 per LY gained; £23,878 QALY gained
		CAL-C	£46,117			

CAL-A calcium acetate, *CAL-C* calcium carbonate, *CKD* chronic kidney disease, *CPB* calcium-based phosphate binders, *ESRD* end-stage renal disease, *HD* haemodialysis, *ICER* incremental cost-effectiveness ratios, *LAN* lanthanum carbonate, *LY* life-year; *NICE* National Institute for Health and Clinical Excellence, *NR* not reported, *pt(s)* patient(s), *QALY* quality-adjusted life year, *SEV* sevelamer

Преимущества севеламера карбоната

- Эффективный фосфат биндер
- Лучший профиль безопасности, меньше побочных эффектов
- Коррекция метаболического ацидоза
- Благоприятные плейотропные эффекты: уменьшение риска кальцификации, снижение уровня атерогенных липопротеидов и уровня про-воспалительных цитокинов
- Импортозамещение

Карбонат севеламера

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

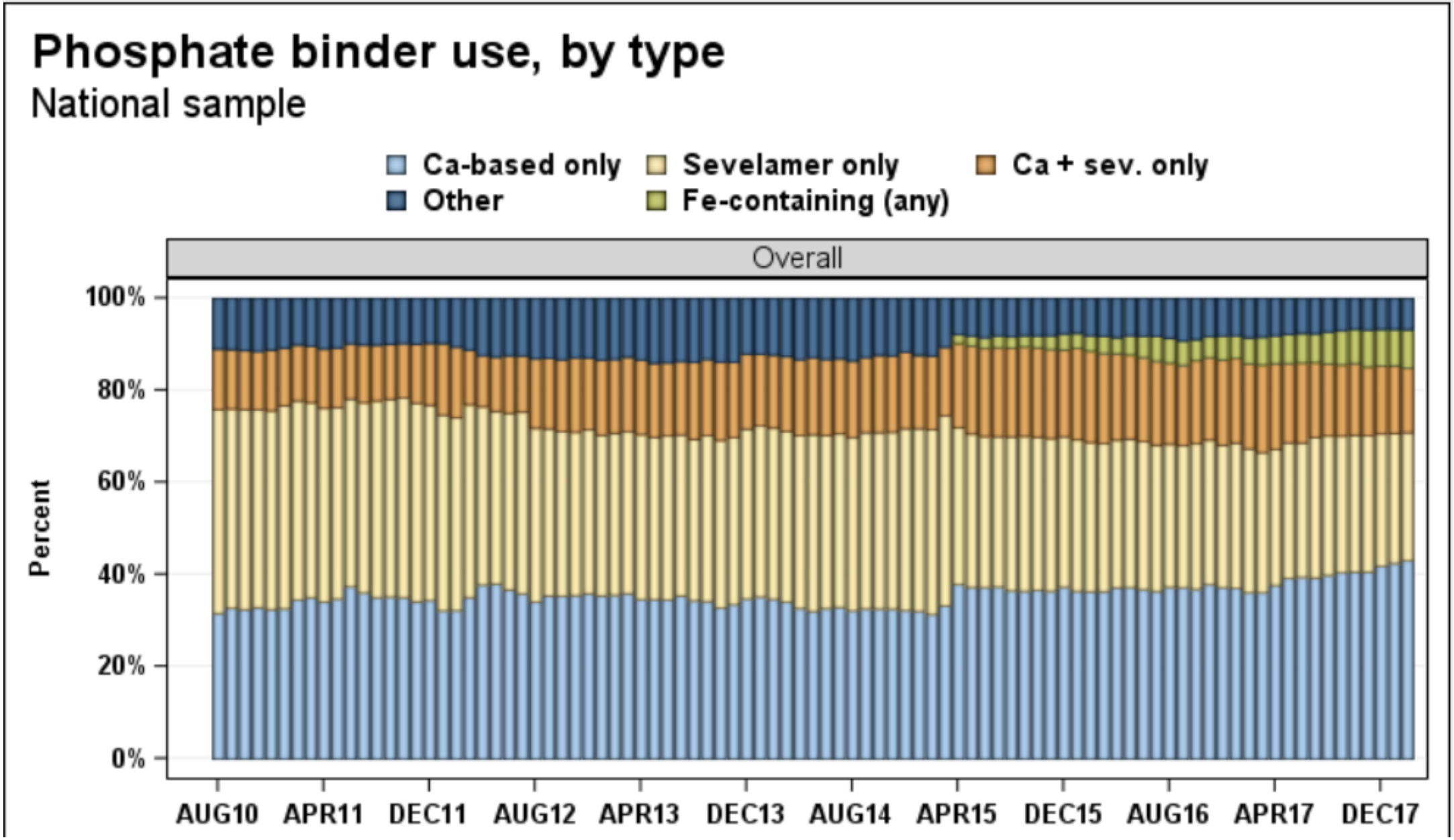
лекарственного препарата для медицинского применения

Номер регистрационного удостоверения:	ЛП-002733
Дата регистрации:	28.11.2014
Дата переоформления регистрационного удостоверения:	выдано впервые
Регистрационное удостоверение выдано:	со сроком действия 5 лет
Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:	ЗАО "ФармФирма "Сотекс", Россия 141345, Московская обл., Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское поселение Березняковское, пос. Беликово, д. 11
Торговое наименование лекарственного препарата:	СЕЛАМЕРЕКС®
Международное непатентованное наименование или химическое (группировочное) наименование лекарственного препарата:	Севеламер
Лекарственная форма, дозировка (-и):	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 800 мг

Состав лекарственного средства
(качественный и количественный состав действующих и вспомогательных веществ):

севеламера карбонат в пересчете на сухое вещество 800.00 мг, вспомогательные вещества (лактозы моногидрат 286.25 мг, кремния диоксид коллоидный 5.50 мг, цинка стеарат 8.25 мг; оболочка - макрогола и поливинилового спирта сополимер 19.80 мг, тальк 13.20 мг)

Применение фосфат-биндеров (США)



Выводы

- У пациентов на диализе необходимы эффективные фосфат-биндеры наряду с диетой и адекватным диализом
- При наличии адинамической болезни кости и кальцификации сердца и сосудов предпочтительны не содержащие кальций фосфат-биндеры
- Фосфат-связывающая способность, наряду с индивидуальной переносимостью могут иметь существенное значение
- Селамерекс эффективен и безопасен в коррекции гиперфосфатемии у пациентов на гемодиализе

B|BRAUN
SHARING EXPERTISE

АМОНД

Let’s share expertise
and learn more at

Давайте делиться опытом
и узнавать больше на ресурсе

www.bbraun.com

СПАСИБО
ЗА ВАШЕ ВНИМАНИЕ

https://amond.org/

СОТЕКС