

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192425** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

**(43)** Дата публикации заявки  
**2021.12.06**

**(51)** Int. Cl. *A61K 33/24* (2019.01)  
*A61K 31/78* (2006.01)  
*A61P 3/12* (2006.01)

**(22)** Дата подачи заявки  
**2020.03.12**

**(54) КАЛИЙ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ**

**(31)** 62/817,817

**(72)** Изобретатель:  
**Йонассон Йенни (SE), Гузман Николас (US)**

**(32)** 2019.03.13

**(33)** US

**(86)** PCT/EP2020/056595

**(87)** WO 2020/182927 2020.09.17

**(74)** Представитель:  
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

**(71)** Заявитель:  
**АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)**

**(57)** Настоящее изобретение относится к применению калий-связывающих средств, которые составлены таким образом, чтобы удалять токсины, например ионы калия, из желудочно-кишечного тракта с повышенной скоростью, не вызывая нежелательных побочных эффектов, у пациентов, находящихся на гемодиализе. Составы демонстрируют характеристики, которые необходимы для длительного введения, с целью лечения или предотвращения рецидива или возникновения определенных состояний, например гиперкалиемии.



202192425

A1

A1

202192425

## **КАЛИЙ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ**

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящее изобретение относится к применению калий-связывающих средств, которые составлены таким образом, чтобы удалять токсины, например, ионы калия, из желудочно-кишечного тракта с повышенной скоростью, не вызывая нежелательных побочных эффектов, у пациентов, находящихся на гемодиализе. Составы демонстрируют свойства, которые необходимы для длительного введения, с целью лечения или предотвращения рецидива или возникновения определенных состояний, например гиперкалиемии.

### **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Острая гиперкалиемия представляет собой серьезное угрожающее жизни состояние, вызванное повышенными уровнями калия в сыворотке крови. Калий представляет собой универсальный ион, участвующий во многочисленных процессах в организме человека. Это - самый распространенный внутриклеточный катион, и он критически важен для многих физиологических процессов, включая поддержание клеточного мембранного потенциала, гомеостаз объема клеток и передачу потенциалов действия. Основными его источниками в пище являются овощи (томаты и картофель), фрукты (апельсины, бананы) и мясо. Нормальными уровнями калия в плазме крови считают 3,5-5,0 ммоль/л, а почка является основным регулятором уровней калия. Выведение калия почками является пассивным (через клубочки) с активной реабсорбцией в проксимальном канальце и восходящем колоне петли Хенле. Существует активное выделение калия в дистальных канальцах и собирательной трубке, оба из которых контролируются альдостероном. Повышенные внеклеточные уровни калия приводят к деполяризации мембранного потенциала клеток. Эта деполяризация открывает некоторые потенциалозависимые натриевые каналы, но этого недостаточно для создания потенциала действия. В течение короткого периода времени открытые натриевые каналы утрачивают активность и не поддаются лечению, увеличивая пороговое значение, необходимое для создания потенциала действия. Это приводит к нарушению нервно-мышечной, сердечной и желудочно-кишечной системы органов, и это нарушение отвечает за симптомы, наблюдаемые при гиперкалиемии. Наибольшую угрозу представляет влияние на сердечную систему, когда нарушение сердечной проводимости может привести к смертельной аритмии сердца, такой как асистолия или фибрилляция желудочков. Из-за возможности смертельной аритмии сердца гиперкалиемия представляет собой острую

метаболическую чрезвычайную ситуацию, которая должна быть немедленно скорректирована.

Гиперкалиемия может развиваться при чрезмерном производстве калия в сыворотке крови (пероральный прием внутрь, отторжение ткани). Неэффективное выведение, являющееся наиболее распространенной причиной гиперкалиемии, может быть гормональным (как при дефиците альдостерона), фармакологическим (при лечении ингибиторами АСЕ или блокаторами рецепторов ангиотензина) или чаще всего возникает из-за сниженной функции почек или прогрессирующей сердечной недостаточности. Наиболее распространенной причиной гиперкалиемии является почечная недостаточность, при этом существует тесная корреляция между степенью почечной недостаточности и уровнями калия в сыворотке крови (S-K). Кроме того, ряд различных широко используемых лекарственных средств вызывают гиперкалиемию, таких как ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина, умеренные калиевые диуретики (например, амилорид, спиронолактон), NSAID (такие как ибупрофен, напроксен, целекоксиб), гепарин и некоторые цитотоксические и/или антибиотические лекарственные средства (такие как циклоспорин и триметоприм). Наконец, блокаторы бета-рецептора, дигоксин или сукцинилхолин, являются другими известными причинами гиперкалиемии. Кроме того, повышенные степени застойной сердечной недостаточности, массивные травмы, ожоги или внутрисосудистый гемолиз вызывают гиперкалиемию, как и метаболический ацидоз, чаще всего как часть диабетического кетоацидоза.

Симптомы гиперкалиемии несколько неспецифичны и обычно включают недомогание, учащенное сердцебиение и мышечную слабость или признаки аритмии сердца, такие как учащенное сердцебиение, брадикардия или головокружение/обморок. Зачастую, однако, гиперкалиемия обнаруживается во время рутинных скрининговых анализов крови на выявление медицинского расстройства или после развития серьезных осложнений, таких как аритмия сердца или внезапная смерть. Диагноз, очевидно, устанавливается с помощью измерений S-K.

Лечение зависит от уровней S-K. В более мягких случаях (S-K в диапазоне 5-6,5 ммоль/л) неотложное лечение калийсвязывающей смолой (Kayexalate®) в сочетании с диетическим питанием (диета с низким содержанием калия) и, возможно, модификацией лечения лекарственными средствами (при лечении лекарственными средствами, вызывающими гиперкалиемию) представляет собой стандартную процедуру ухода за больным; если S-K превышает 6,5 ммоль/л или если присутствует аритмия, то предусмотрено чрезвычайное снижение калия и постоянное наблюдение в условиях стационара. Следующие методы лечения обычно используются после экстренного снижения уровня калия:

Kaexalate®, смола, которая связывает калий в кишечнике и, следовательно, увеличивает выведение с калом, тем самым снижая уровни S-K. Однако, как показано, Kaexalate® вызывает непроходимость кишечника и потенциальный разрыв. Кроме того, одновременно с лечением необходимо индуцировать диарею. Эти факторы снизили привлекательность лечения с использованием Kaexalate®.

Патиромер (Veltassa) - сшитый полимер 2-фторакриловой кислоты с дивинилбензолами и 1,7-октадиеном используется в форме его кальциевой соли, и с сорбитолом, комбинация, называемая патиромером сорбитекс кальция.

Циклосиликат циркония натрия (Lokelma или SZC), микропористый ионообменник из силиката циркония.

Инсулин IV (+ глюкоза для предотвращения гипогликемии), который переносит калий в клетки и удаляет из крови.

Восполняющее введение кальция. Кальций не снижает уровни S-K, но уменьшает возбудимость миокарда и, следовательно, стабилизирует миокард, снижая риск аритмии сердца.

Бикарбонат. Ион бикарбоната будет стимулировать обмен калия на натрий, что приведет к стимуляции натрий-калиевой АТФазы, диализу (в тяжелых случаях).

Почки играют важную роль в выведении калия. Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) обладают пониженной почечной экскрецией калия, что часто приводит к гиперкалиемии ( $S-K > 5,1$  ммоль/л). Эти пациенты зависят от проведения заместительной почечной терапии (например, гемодиализа, включая диализаты с низким содержанием калия, если необходимо), ограничения калия в диете и иногда использования пероральных калий-связывающих смол для поддержания уровня калия в сыворотке в физиологическом диапазоне (Clin J Am Soc Nephrol 11: 90–100, 2016, Clin J Am Soc Nephrol 2: 999-1007, 2007). Высокий уровень калия в сыворотке крови может привести к желудочковой аритмии и сердечной смерти. Недавние исследования показали, что среди пациентов с ТПН, получающих гемодиализную терапию,  $S-K > 5,6$  ммоль/л ассоциируется с повышенной смертностью, как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с уровнями S-K от 4,6 до 4,99 ммоль/л в контрольной группе (Clin J Am Soc Nephrol 2: 999-1007, 2007, Am J Nephrol 44:179–186, 2016). Кроме того, внезапная сердечная смерть (ВСС) является основной причиной смерти пациентов, находящихся на гемодиализе. В базе данных Системы данных почек США (USRDS) 26,9% смертности от всех причин среди диализных пациентов в период с 2009 по 2011 годы были связаны с остановкой сердца или аритмией. Частота внезапной сердечной смерти у пациентов, находящихся на гемодиализе, составила 49,2 на 1000

пациенто-лет в 2011 году, что намного выше, чем в общей популяции (PLoS One. 2015 Oct 6;10(10): e0139886. doi:10.1371/journal.pone.0139886).

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, имеют высокую концентрацию калия перед диализом. Этим пациентам обычно проводят диализ в понедельник, среду и пятницу. После диализа сывороточный калий быстро восстанавливается и снова становится гиперкалиемическим перед следующим циклом диализа. Преддиализная гиперкалиемия и диализат с низким содержанием калия связаны с повышенным риском внезапной остановки сердца, внезапной сердечной смерти и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Гиперкалиемия считается важным фактором риска аритмий и ВСС. Это состояние также независимо связано с более высоким краткосрочным риском госпитализации и посещения отделения неотложной помощи, а также с более высокими расходами на лечение (Am J Kidney Dis 70: 21-29 2017). Следовательно, профилактика и лечение гиперкалиемии у пациентов, находящихся на гемодиализе, имеют первостепенное значение.

В настоящее время единственным общепринятым вариантом лечения гиперкалиемии у пациентов с ТПН является диализ, включая диализаты с низким содержанием калия, при необходимости (гемо- или перитонеальный диализ и гемодиализация). Несмотря на диализ, распространенность гиперкалиемии в этой популяции остается высокой, достигая 62,9 на 100 пациенто-месяцев в конце длительного междиализического интервала (Am J Nephrol 44: 179–186, 2016). В этом последнем исследовании гиперкалиемия определялась как уровень калия в сыворотке крови перед диализом выше 5,5 ммоль/л, и его присутствие было связано с повышенной смертностью от всех причин. Хотя калий-связывающие смолы используются в некоторых случаях для лечения гиперкалиемии у пациентов, находящихся на диализе, эти средства не изучены систематически, не используются повсеместно и не имеют конкретных показаний для этой группы населения.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее раскрытие относится к введению калий-связывающих средств пациентам, находящимся на гемодиализе, тем самым к поддержанию нормокалиемии во время междиализных интервалов.

## ПЕРЕЧЕНЬ ФИГУР

На фигуре 1 приведен план исследования

На фигуре 2 показан график обследований в фазе лечения и последующего наблюдения

На фигуре 3 приведен анализ доли пациентов, ответивших на лечение

На фигуре 4 показано влияние на концентрацию калия до и после диализа

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте осуществления настоящее раскрытие включает введение подходящей дозы калий-связывающего средства пациенту, находящемуся на гемодиализе.

В одном варианте осуществления настоящее раскрытие включает введение подходящей дозы микропористого силиката циркония пациенту, находящемуся на гемодиализе.

В одном варианте осуществления настоящее раскрытие включает введение подходящей дозы натрия циркония циклосиликата пациенту, находящемуся на гемодиализе.

В одном варианте осуществления настоящее раскрытие включает введение подходящей дозы сшитого сополимера 2-фторакрилат-дивинилбензол-1,7-октадиена в форме соли или кислоты пациенту, находящемуся на гемодиализе.

В дополнительном варианте осуществления настоящее раскрытие включает введение подходящей дозы патиромера сорбитекс кальция пациенту, находящемуся на гемодиализе.

В другом варианте осуществления настоящее раскрытие включает введение подходящей дозы натрия циркония циклосиликата пациенту, находящемуся на гемодиализе, перед диализом, то есть введение в дни без диализа.

В одном варианте осуществления доза калий-связывающего средства может составлять 1-30 г, предпочтительно - 5-15 г, более предпочтительно - 5 г.

В другом варианте осуществления доза калий-связывающего средства может составлять 1-30 г, предпочтительно - 5-15 г, более предпочтительно - 10 г.

В другом варианте осуществления доза калий-связывающего средства может составлять 1-30 г, предпочтительно - 10-20 г, более предпочтительно - 15 г.

В другом варианте осуществления настоящее раскрытие включает введение 5 граммов натрия циркония циклосиликата пациенту, находящемуся на гемодиализе, перед диализом, то есть введение в дни без диализа.

В другом варианте осуществления настоящее раскрытие включает введение 10 граммов натрия циркония циклосиликата пациенту, находящемуся на гемодиализе, перед диализом, то есть введение в дни без диализа.

В другом варианте осуществления настоящее раскрытие включает введение 15 граммов натрия циркония циклосиликата пациенту, находящемуся на гемодиализе, перед диализом, то есть введение в дни без диализа.

Применение микропористых ионообменников на основе силиката циркония или силиката титана для удаления токсичных катионов и анионов из крови или диализата описано в патентах США №№ 6579460, 6099737, 6332985 и заявке на патент США № 2004/0105895, каждый из которых включен в данный документ во всей своей полноте. Дополнительные примеры микропористых ионообменников приведены в патентах США №№ 6814871, 5891417 и 5888472, каждый из которых включен в данный документ во всей своей полноте.

Некоторые составы силиката циркония могут проявлять нежелательное действие при использовании *in vivo* для удаления калия при лечении гиперкалиемии. В частности, авторы настоящего изобретения обнаружили, что введение составов молекулярных сит на основе силиката циркония связано с частотой смешанного воспаления лейкоцитов, минимальным острым воспалением мочевого пузыря и наблюдением неопознанных кристаллов в области почечной лоханки и в моче при исследованиях на животных, а также увеличением pH мочи. Эти проблемы решались путем регулирования размера частиц и содержания натрия в составах силиката циркония. См. патенты США №№ 8802152 и 8808750, каждый из которых включен в данный документ во всей своей полноте.

Кроме того, известные составы силиката циркония проблематичны с точки зрения кристаллических примесей и слишком низкой катионообменной емкости. Уменьшение содержания более растворимых форм силиката циркония важно для уменьшения или устранения системного поглощения циркония или силиката циркония. Эта проблема была решена путем контроля условий производства таким образом, чтобы существенно исключить ZS-8 из состава, что привело к необнаруживаемым уровням ZS-8. См. патент США № 8877255.

Некоторые составы силиката циркония пригодны для длительного использования, например, при лечении состояний, связанных с повышенными уровнями калия в сыворотке. Применение составов силиката циркония в длительных режимах лечения требует тщательного контроля примесей, особенно свинца, в составе. Например, FDA устанавливает критерии приемлемого содержания свинца в составах для длительного применения в размере 5 микрограммов в день. Некоторые силикаты циркония, производимые известными методами в промышленных количествах, содержат примерно от 1 до 1,1 м.д. или более свинца. Даже если силикат циркония получен меньшими

партиями с более высокой чистотой, было обнаружено, что уровень свинца составляет 0,6 м.д. или более.

Поскольку при лечении силикатом циркония используют дозы в диапазоне от 5 до 45 граммов в день, необходимо снижение уровня свинца. Составы силиката циркония, содержащие свинец в приемлемом диапазоне, обусловленном суточными дозами силиката циркония, раскрыты в US2017/0151279 A1.

Натрия циркония циклосиликат - это катионообменный состав, содержащий силикат циркония формулы (I):



где

A представляет собой ион калия, ион натрия, ион рубидия, ион цезия, ион кальция, ион магния, ион гидрония или их смеси,

M представляет собой по меньшей мере один металл, участвующий в образовании каркаса, где металл, участвующий в образовании каркаса, представляет собой гафний (4+), олово (4+), ниобий (5+), титан (4+), церий (4+), германий (4+), празеодим (4+), тербий (4+) или их смеси,

"p" характеризуется значением от приблизительно 1 до приблизительно 20,

"x" характеризуется значением от 0 до менее 1,

"n" характеризуется значением от приблизительно 0 до приблизительно 12,

"y" характеризуется значением от 0 до приблизительно 12,

"m" характеризуется значением от приблизительно 3 до приблизительно 36 и  $1 \leq n + y \leq 12$ ,

где состав характеризуется содержанием свинца менее 0,6 ppm. Предпочтительно, содержание свинца находится в диапазоне от 0,1 до 0,6 ppm, более предпочтительно – от 0,3 до 0,5 ppm и наиболее предпочтительно – от 0,3 до 0,45 ppm. В одном варианте осуществления содержание свинца составляет 0,38 ppm.

В дополнение к наличию необходимого уровня примеси свинца, состав может обладать одним или несколькими свойствами, которые обеспечивают его пригодность в качестве проглатываемой ионной ловушки для перорального применения. В одном аспекте состав на основе силиката циркония может обладать способностью к обмену калия, превышающей 2,3 мэкв/г, предпочтительно – в диапазоне от 2,3 до 3,5 мэкв/г, более предпочтительно – в диапазоне от 3,05 до 3,35 мэкв/г и наиболее предпочтительно – приблизительно 3,2 мэкв/г. В одном варианте осуществления 70% частиц в составе характеризуются диаметром менее 3 микрон. В других вариантах осуществления менее

0,5% частиц в составе характеризуются диаметром менее 1 микрона. Предпочтительно, чтобы массовая доля натрия составляла менее 12% и более предпочтительно – 9% или меньше. Силикат циркония предпочтительно характеризуется дифрактограммой XRD, имеющей два наиболее высоких пика, наблюдаемых при примерно 15,5 и 28,9, с наиболее высоким пиком, наблюдаемым при 28,9. Материал предпочтительно представляет собой ZS-9, или в основном ZS-9, который характеризуется значением pH в интервале от 7 до 9, и способностью к связыванию калия от 2,7 до 3,7 мэкв/г и наиболее предпочтительно – примерно 3,5.

## **ПРИМЕРЫ**

Фаза 3b, многоцентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование по снижению частоты преддиализной гиперкалиемии с использованием натрия циркония циклосиликата (SZC)

Исследование проводили для оценки эффективности циркония натрия циклосиликата при лечении гиперкалиемии у пациентов, находящихся на гемодиализе. В исследование было включено около 180 пациентов с ТПН, получающих поддерживающий гемодиализ три раза в неделю с показанием для лечения гиперкалиемии (фигура 1). Исследование представляет собой рандомизированное двойное слепое исследование с двумя группами лечения - SZC или плацебо, и включает пациентов, находящихся на гемодиализе, которые получали диализ не менее трех месяцев и лечение производилось три раза в неделю. Пациенты должны иметь вход для гемодиализа, представляющий собой артериовенозную фистулу, атриовентрикулярный трансплантат или туннельный (постоянный) катетер, положение которого, как ожидается, останется постоянным на протяжении всего исследования (фигура 2).

Начальная доза SZC будет составлять 5 г, один раз в день, в день без диализа и может быть доведена до максимальных 15 г в день без диализа для поддержания S-K перед диализом в пределах 4-5 ммоль/л. SZC или плацебо будут вводиться перорально в дни без диализа в течение периода лечения продолжительностью восемь недель. Пациенты будут рандомизированы (1:1) для двойного слепого лечения с использованием либо SZC, либо плацебо, начиная с 5 г один раз в день в дни без диализа, и будет проводиться титрование в течение четырех недель для достижения и поддержания преддиализного уровня калия в сыворотке от 4 до 5 ммоль/л после длительного междиализного интервала (LIDI).

Максимальная доза SZC составляет 15 г один раз в день в дни без диализа. Лечение будет продолжаться без изменений в течение дополнительных четырех недель оценочного

периода, который составит в общей сложности 8 недель. Ожидается, что основным преимуществом для пациентов, рандомизированных в отношении SZC, будет поддержание нормокалиемии в течение длительного междиализного интервала, что потенциально может включать облегчение связанных с этим признаков и симптомов и улучшение качества жизни.

### **Критерии включения**

Чтобы быть включенными в исследование пациенты должны соответствовать следующим критериям:

1. Предоставление информированного согласия до проведения каких-либо конкретных процедур исследования.
2. Женщины или мужчины в возрасте  $\geq 18$  лет на момент посещения 1 скринингового обследования. Для пациентов в возрасте  $< 20$  лет, зарегистрированных в Японии, необходимо получить письменное информированное согласие пациента и его или ее законного представителя.
3. Получение гемодиализа (или гемодиафильтрации) три раза в неделю для лечения терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) в течение не менее трех месяцев до рандомизации.
4. Пациенты должны иметь вход для гемодиализа, представляющий собой артериовенозную фистулу, атриовентрикулярный трансплантат или туннельный (постоянный) катетер, который, как ожидается, будет оставаться на месте на протяжении всего исследования.
5. Уровень S-K перед диализом  $> 5,4$  ммоль/л после длительного междиализного интервала и  $> 5,0$  ммоль/л после одного короткого междиализного интервала во время скринингового обследования.
6. Предписанная концентрация K в диализате  $\leq 3$  ммоль/л во время скринингового обследования.
7. Устойчивые  $Q_b \geq 200$  мл/мин и  $spKt/V \geq 1,2$  (или  $URR \geq 63$ ) при стабильно назначенном(-ой) гемодиализе/гемодиафильтрации во время скринингового обследования с предписанием (продолжительности, диализатора, кровотока  $[Q_b]$ , скорости потока диализата  $[Q_d]$  и концентрации бикарбоната), которое, как ожидается, останется неизменным во время исследования.
8. Доза гепарина (если используется) должна быть стабильной во время скринингового обследования и, как ожидается, останется постоянной в ходе исследования.

9. Субъекты должны получать диетические консультации, подходящие для пациентов с ТПН, получающих гемодиализ/гемодиализацию в соответствии с местными руководящими принципами, которые включают ограничение калия в рационе.

### **Критерии исключения**

Пациенты не должны участвовать в исследовании, если выполняется любой из следующих критериев исключения:

1. Участие в планировании и/или проведении исследования.
2. Гемоглобин  $<9$  г/дл при скрининговом обследовании (по оценке в ходе посещения 1).
3. Несоблюдение назначения гемодиализа (как числа, так и продолжительности процедур) в течение двухнедельного периода, предшествующего скрининговому обследованию (соблюдение 100% требуется).
4. Пациенты, получавшие полистиролсульфонат натрия (SPS, Kayexalate, Resonium), полистиролсульфонат кальция (CPS, Resonium Calcium) или патиромер (Veltassa) в течение 7 дней перед скрининговым обследованием или предполагается, что им потребуется какой-либо из этих средств в ходе исследования.
5. Инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт, судороги или тромботическое/тромбоэмболическое событие (например, тромбоз глубоких вен или легочная эмболия, но исключая тромбоз сосудистого доступа) в течение 12 недель до рандомизации.
6. Выявление при лабораторном анализе гипокалиемии ( $S-K < 3,5$  ммоль/л), гипокальциемии ( $Ca < 8,2$  мг/дл ; в Японии гипокальциемию определяют с поправкой по альбумину  $Ca < 8,0$  мг/дл), гипомагниемии ( $Mg < 1,7$  мг/дл) или тяжелого ацидоза (бикарбонат в сыворотке крови  $16$  мэкв/л или меньше) за четыре недели до рандомизации.
7. Псевдогиперкалиемия, вторичная по отношению к гемолизированному образцу крови (эта ситуация не считается неприемлемой при скрининговом обследовании, отбор образцов или полное скрининговое обследование можно отложить на более позднее время, если это применимо).
8. Тяжелый лейкоцитоз ( $> 20 \times 10^9$ /л) или тромбоцитоз ( $\geq 450 \times 10^9$ /л) во время скринингового обследования.
9. Полицитемия ( $Hb > 14$  г/дл) во время скринингового обследования.
10. Диагностическое выявление рабдомиолиза в течение четырех недель до рандомизации.

11. Пациенты, получавшие лактулозу, ксифаксан (рифаксимин) или другие неабсорбируемые антибиотики в связи с гипераммониемией в течение семи дней до первой дозы исследуемого препарата.
12. Пациенты, которые не могут принимать пероральную смесь препаратов SZC.
13. Запланированная дата пересадки почки от живого донора.
14. Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее шести месяцев.
15. Пациенты женского пола, беременные или кормящие грудью.
16. Женщины детородного возраста, если они не используют противозачаточные средства, как указано в протоколе, или не практикуют половое воздержание.
17. Известная гиперчувствительность или предшествующая анафилаксия к SZC или его компонентам.
18. Участие в другом клиническом исследовании с использованием исследуемого продукта в течение одного последнего месяца до скринингового обследования.
19. Любое заболевание, включая активную, клинически значимую инфекцию, которое, по мнению исследователя или спонсора, может представлять риск для безопасности пациента в этом исследовании, что может затруднить оценку безопасности или эффективности и поставить под угрозу качество данных или может помешать участию в исследовании.
20. Наличие сердечной аритмии или дефектов проводимости, требующих немедленного лечения.
21. История злоупотребления алкоголем или наркотиками в течение двух лет до рандомизации.
22. Участие в предыдущей процедуре рандомизации в рамках настоящего исследования.

## **Оценка действенности**

### **Измерение калия в сыворотке крови**

Уровни калия в сыворотке (S-K) будут измеряться с помощью прибора i-STAT (анализатор Point-Of-Care) в центральной лаборатории (c-Lab).

Образцы калия будут анализироваться по местоположению с помощью устройств i-STAT с целью титрования дозы и контроля за лечением. В случае подозрения на гемолиз или другие артефакты на основании полученного результата i-STAT образец может быть повторно взят для подтверждения результата.

### **Предписание для концентрации калия в диализате и содержание калия**

Для концентраций калия в сыворотке  $<4$  ммоль/л перед диализом последующие корректировки следует производить в соответствии с принятыми в данном

местоположении моделями клинической практики и руководствоваться клинической оценкой исследователя. Для центров, где применяется клиническая практика изменения предписанной концентрации калия в диализате, если концентрация калия в сыворотке крови перед диализом снижается, если перед диализом концентрация калия в сыворотке ниже 4 ммоль/л, концентрацию калия в диализате следует увеличить на 0,5 или 1 ммоль/л в соответствии со стандартами ухода, например, увеличить К диализата с 1К до 1,5 или 2К, с 2К до 2,5 или 3К, или с 3К до 3,5 или 4К.

SZC или плацебо суспендируют в 45 мл воды и вводят перорально в дни без диализа в течение периода лечения продолжительностью восемь недель. Начальная доза SZC будет составлять 5 г один раз в день и может быть доведена до максимальных 15 г в день без диализа для поддержания уровня S-K перед диализом в пределах 4-5 ммоль/л.

Все корректировки дозы будут основываться на значениях S-K перед диализом, измеренных с помощью i-STAT.

Проведение диализа будет назначаться в соответствии с местной клинической практикой.

В течение первых четырех недель периода лечения дозу SZC следует скорректировать, если значение калия перед диализом после длительного междиализного интервала составляет  $>5,0$  ммоль (одна корректировка дозы в неделю). Для пациентов, принимающих 5 г в дни без диализа, дозу следует увеличить до 10 г в дни без диализа. Для пациентов, принимающих 10 г, дозу следует увеличить до 15 г в дни без диализа. В течение первых четырех недель периода лечения следует определять концентрацию калия в сыворотке до и после диализа.

Для концентраций калия в сыворотке крови перед диализом  $<4$  ммоль/л последующие корректировки следует производить в соответствии с принятыми в данном местоположении моделями клинической практики и руководствоваться клинической оценкой исследователя.

Для учреждений, где применяют клиническую практику изменения предписанной концентрации калия в диализате, если снижается концентрация калия в сыворотке крови перед диализом, если S-K перед диализом ниже 4 ммоль/л, концентрацию К в диализате следует увеличить на 0,5 или 1 ммоль/л в соответствии со стандартами лечения, например, увеличение К диализата с 1К до 1,5 или 2К, с 2К до 2,5 или 3К, или с 3К до 3,5 или 4К.

Если концентрация К в диализате не может быть еще больше увеличена (например, для пациента уже применяется ванна с диализатом 4К), то дозу SZC можно уменьшить на 5 г или прекратить дозирования, если пациент уже принимает минимальную дозу (5 г).

Для учреждений, где местная клиническая практика не предусматривает увеличения концентрации К диализата,

если уровень К в сыворотке крови перед диализом падает, то дозу SZC можно уменьшить на 5 г или прекратить дозирование, если пациент уже принимает минимальную дозу (5 г). Если во время фазы лечения (первые четыре недели) дозу SZC снижали или прекращали дозирование, а уровень калия перед диализом после следующего длительного интервала между диализами был выше 5,0 ммоль/л, следует приложить все усилия, чтобы увеличить дозу на 5 г или снова начать дозирование 5 г SZC, если дозирование было прекращено. После первых четырех недель не следует проводить никаких дополнительных корректировок дозы SZC или концентрации калия в диализате, за исключением случаев, когда, по мнению главного исследователя существует настоятельная медицинская необходимость в лечении аномальной концентрации калия в сыворотке крови, то есть тяжелой гиперкалиемии или гипокалиемии с клиническими проявлениями. Если такое событие ожидаемо произойдет, то можно произвести соответствующую корректировку дозы SZC (увеличение или уменьшение), при этом событие должно быть задокументировано. В случае гиперкалиемии с клиническими проявлениями, требующими неотложного лечения, может быть назначена спасательная терапия, определяемая как любое вмешательство, согласующееся с местной практикой, с целью снижения уровня калия в сыворотке крови с последующей соответствующей корректировкой дозы SZC и надлежащим документированием события. В течение последних четырех недель периода лечения следует продолжать определение концентрации калия в сыворотке крови до и после диализа. Рекомендуется оставлять режим питания неизменным на протяжении всего исследования.

## **Результаты**

97 пациентов были рандомизированы в группу SZC, а 99 пациентов были рандомизированы в группу плацебо. За исключением одного пациента в группе SZC, все рандомизированные пациенты получали лечение. Первичный показатель результатов исследования определяется как доля пациентов, у которых уровень калия в сыворотке крови перед диализом составляет 4,0-5,0 ммоль/л на 3 процедуры диализа из 4-х после длительного интервала между диализами (LIDI), и которые не получают спасательную терапии, во время в хлже оценочного периода (последние 4 недели). Анализ проводили по принципу ИТТ (намерение лечить). В анализ включены все рандомизированные пациенты, даже те, кто не получал лечение. Это означает, что, например, разница в прекращении лечения между группами лечения может повлиять на результат. Даже если у пациента отсутствуют данные, их включают как пациентов, не ответивших на лечение (фигура 3).

После периода корректировки дозы (начальная доза составляла 5 г) 37%, 43% и 19% принимали 5 г, 10 г и 15 г SZC соответственно. У одного пациента титрование было понижено до 0 г.

Количество нежелательных явлений у пациентов было сбалансировано между группами лечения: 40 в группе SZC и 46 в группе плацебо. Из них 7 в группе SZC и 8 в группе плацебо были расценены как серьезные нежелательные явления, включая смерть в группе SZC, которая была сочтена не связанной с исследуемым продуктом.

Всего было 10 пациентов с гипокалиемией до диализа (определяемой как концентрация К в сыворотке крови  $<3,5$  ммоль/л), по пять в каждой группе лечения.

Снижение среднего уровня сывороточного К до диализа в течение периода корректировки дозы в группе SCZ стабильно в период оценки и увеличивается после периода последующего наблюдения. В группе плацебо средний уровень сывороточного К до диализа стабилен в течение периода лечения. Средний уровень сывороточного К после диализа показывает аналогичные закономерности, хотя и меньше выраженные (фигура 4).

Сдвиг среднего значения К меньше в группе SZC по сравнению с группой плацебо, начиная с посещения 9 в течение периода оценки. Сдвиг среднего значения К группе плацебо составлял примерно 1,9 ммоль/л. Сдвиг среднего значения К в группе SZC составил 1,4-1,5 ммоль/л между 9 и 15 посещениями.

Средний градиент К меньше в группе SZC по сравнению с группой плацебо, начиная с посещения 8 в течение периода оценки. Средний градиент К в группе плацебо составлял около 3,5 ммоль/л. Средний градиент К в группе SZC составлял 2,7-2,9 ммоль/л между 8-15 посещениями.

Доля пациентов, ответивших на лечение, статистически значимо выше в группе SZC по сравнению с плацебо: 41,2% пациентов, ответивших на лечение, в группе SZC по сравнению с 1,0% в группе плацебо. (Фигура 4: Столбики представляют 2\* стандартное отклонение (среднее значение)). Лечение SZC не вызывало проблем, связанных с его безопасностью.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гиперкалиемии у пациента, находящегося на гемодиализе, включающий введение калий-связывающего средства пациенту, нуждающемуся в этом.
2. Способ по п. 1, где средство, связывающее калий, представляет собой микропористый силикат циркония.
3. Способ по п. 1, где калий-связывающее средство представляет собой натрия циркония циклосиликат.
4. Способ по п. 1, где калий-связывающее средство вводят в дни без диализа.
5. Способ по п. 3, где вводимая доза калий-связывающего средства составляет 5 граммов.
6. Способ по п. 3, где вводимая доза калий-связывающего средства составляет 10 граммов.
7. Способ по п. 3, где вводимая доза калий-связывающего средства составляет 15 граммов.
8. Способ по п. 1, где калий-связывающее средство вводят в дни без диализа.
9. Способ по п. 1, где калий-связывающее средство представляет собой сшитый сополимер 2-фторакрилат-дивинилбензол-1,7-октадиена в форме соли или кислоты.
10. Способ по п. 1, где сшитый сополимер 2-фторакрилат-дивинилбензол-1,7-октадиена в форме соли или кислоты, представляет собой патиромер сорбитекс кальция.



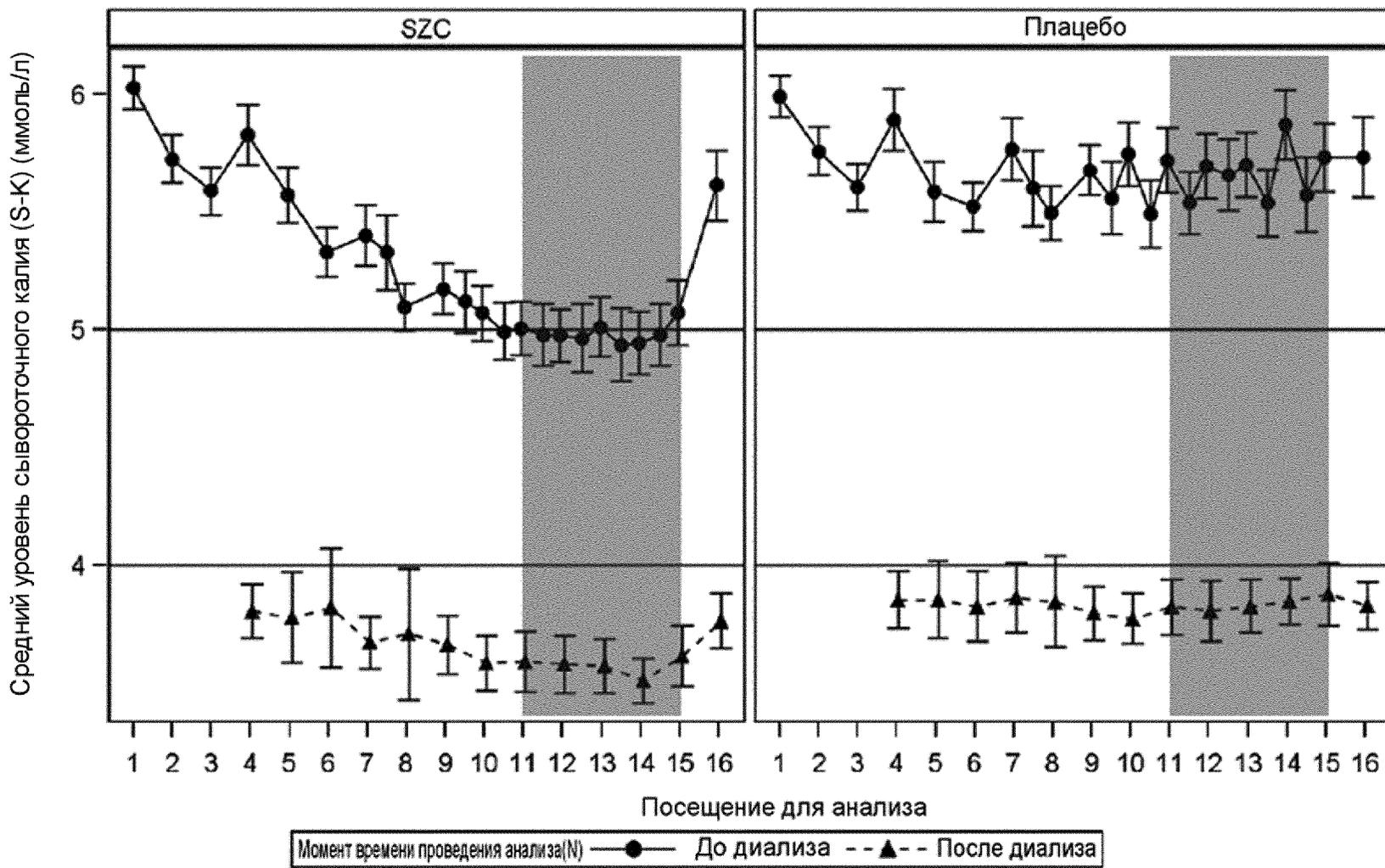
Фигура 1: План исследования

Описание посещения	Рандомизация																EOT EOS			
	4	5	6	7	7,5	8	9	9,5	10	10,5	11	11,5	12	12,5	13	13,5	14	14,5	15	16
Посещение	1	3	5	8	10	12	15	17	22	24	29	31	36	38	43	45	50	52	57	71
День недели	Пн/Вт	Ср/ Чт	Пт/ Сб	Пн/ Вт	Ср/ Чт	Пт/ Сб	Пн/ Вт	Ср/ Чт	Пн/ Вт	Ср/ Чт	Пн/ Вт	Ср/ Чт	Пн/ Вт	Ср/ Чт	Пн/ Вт	Ср/ Чт	Пн/ Вт	Ср/ Чт	Пн/ Вт	±/- 3
Физический осмотр	X			X <sup>1</sup>			X <sup>2</sup>		X <sup>2</sup>								X <sup>2</sup>			X
Основные показатели состояния организма и КД <sup>3</sup>	X			X			X		X		X		X		X		X			X
Вес <sup>4</sup>	X			X			X		X		X		X		X		X			X
Лабораторные оценки безопасности	X			X			X		X								X		X	X
Сывороточный тест на беременность ХГЧ <sup>5</sup>	X										X						X			
12-проводной ЭКГ				X							X									X
Кв в сыворотке крови <sup>6</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Критерии включения/исключения	X																			
Рандомизация	X																			
Предписание для Кв в диализате	X	X	X	X		X	X		X		X		X		X		X		X	X
Предписанный диализ <sup>7</sup>	X										X									X
Адекватность диализа <sup>8</sup>											X									X
Прибавка веса между диализами <sup>9</sup>	X										X									X
Выдача препарата/учет препарата	X <sup>10</sup>			X			X		X		X		X		X		X		X <sup>11</sup>	
Пересмотр корректировки дозы <sup>12</sup>				X			X		X											
Сопутствующее лечение	X	X	X	X		X	X		X		X		X		X		X		X	X
Обзор НЯ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Фигура 2: График обследований - фаза лечения и последующего наблюдения

Группа	n	Число (%) субъектов		Сравнение между группами	
		Пациенты, ответившие на лечение	Пациенты, не ответившие на лечение	Отношение шансов (95% ДИ)	p-значение
SZC (N=97)	97	40 (41,2)	57 (58,8)	68,77 (10,85, 2610,85)	<0,001
Плацебо (N=99)	99	1 (1,0)	98 (99,0)		

Фигура 3: Анализ доли респондеров, точный критерий Фишера (полный набор данных для анализа)



Фигура 4: Влияние на концентрацию калия до и после диализа