Вфокусе Международные исследования

Май 2022

Команда ISN-ACT (Совершенствование Клинических исследований ISN) представляет ежемесячный обзор рандомизированных клинических исследований в нефрологии. Исследования выбраны не только по их значимости, но также чтобы продемонстрировать разнообразие исследований, проводимых мировым нефрологическим сообществом. Каждое исследование рассматривается в контексте, и оценивается на предмет возможных систематических ошибок. Мы надеемся способствовать улучшению качества исследований и продвигать активное вовлечение в исследования.

Оценка риска систематических ошибок:

- R — Генерация произвольной последовательности
- A — Сокрытие порядка распределения участников
- BP — Заслепленные участники / персонал
- BO — Заслеплённые оценки исходов
- CD — Полные данные об исходах
- CR — Полное представление отчетности об исходах
- B — Нет других источников систематических ошибок

🔴 Высокий риск

🟡 Неопределенный риск / не указано

🟢 Низкий риск

Согласны ли вы с нашим выбором исследования месяца? Расскажите нам, что вы думаете!

Хотите начать собственное исследование?
Набор полезных сведений для клинических исследований от **ISN-ACT**
www.theisn.org/isn-act-toolkit

*Хотите написать собственный обзор или помочь с переводом? Присоединяйтесь к команде **GTF.** Свяжитесь снами по адресу research@theisn.org*

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

*ISN Academy: **Glomerular Diseases***

Обнадеживающие результаты нового моноклонального антитела к рецептору интерферона 1 в лечении пролиферативного волчаночго нефрита

Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis

Jayne et al. An Rheum Dis. 2022.

R A BP BO CD CR B

Обзор выполнен Анастасией Зыковой

Резюме: В двойном слепом исследовании 147 пациентов с активным волчаночным нефритом III/IV класса (+/-V) были рандомизированы на три группы для получения анифролумаба (человеческое моноклональное антитело к рецептору интерферона 1 типа) в стандартной дозе 300 мг в/в ежемесячно или в стандартной дозе с тремя предшествующими нагрузочными дозами по 900 мг в/в или плацебо ежемесячно в течение 48 недель. У большинства пациентов (94,5%) отмечены признаки повышенной экспрессии продуктов гена интерферона 1-го типа. Иммуносупрессивная терапия для всех пациентов включала однократное в/в введение 500 мг метилпреднизолона, стероиды per os со снижением дозы до ≤10 мг/сутки к 12-й неделе и ≤7,5 мг/сутки к 24-й неделе, и микофенолата мофетил 2 г/сутки. Полный ответ на терапию определялся как соотношение протеинурии за сутки к креатинину мочи ≤0,7 мг/мг, рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м^2 или отсутствие снижения ≥20% от исходного уровня. По результатам не было статистически значимой разницы в частоте достижения первичной конечной точки в виде улучшения соотношения суточной протеинурии к креатинину мочи для комбинированной группы анифролумаба по сравнению с группой плацебо (69% против 70%) на 52-й неделе. Доля пациентов с достижением полного ответа на терапию на 52-й неделе была самой высокой в группе, получавшей нагрузочные дозы анифролумаба (45,5%) по сравнению с 31,1% в группе плацебо, однако среди пациентов, получавшей стандартную дозу, доля пациентов с полным ответом была самой низкой (16,3%). Устойчивое снижение дозы пероральных стероидов было достигнуто у 55,6% пациентов с более высокой дозой анифролумаба, в то время как при стандартной схеме и плацебо доли пациентов были почти одинаковыми и составили 35,5% и 33,3% соответственно. Режим нагрузочной дозы также показал лучшие показатели фармакокинетики, в сравнении со стандартной дозой. Побочные эффекты чаще встречались в комбинированной группе анифролумаба (93,8%) по сравнению с группой плацебо (89,8%), включая более высокие показатели развития опоясывающего герпеса, инфекций мочевыводящих путей и гриппа.

Комментарий: Повышенная экспрессия генов интерферона I типа часто встречается у пациентов с СКВ, при этом она ассоциирована с развитием волчаночного нефрита и резистентностью к терапии. Данные факты обосновывают применение ингибирования интерфероновой оси патогенеза развития СКВ при помощи анифролумаба. Исследования TULIP-1 и TULIP-2 продемонстрировали ограниченную клиническую эффективность данного препарата у пациентов с СКВ, но их выборки исключали пациентов с тяжелым активным волчаночным нефритом. Настоящее исследование стремилось продемонстрировать эффективность и безопасность двух режимов дозирования у пациентов с пролиферативным волчаночным нефритом. Несмотря на то, что первичная конечная точка не была достигнута в комбинированной группе двух режимов дозирования препарата, режим нагрузочной дозы представляется перспективным в отношении улучшения частоты почечного ответа. Запланированное исследование фазы III (NCT05138133) может помочь лучше установить роль анифролумаба в лечении волчаночного нефрита.

ISN Academy: Chronic Kidney Disease

Использование пробиотиков при низкобелковой диете может уменьшить протеинурию, концентрацию уремических токсинов и проатерогенных факторов при ХБП

Probiotics-supplemented low-protein diet for microbiota modulation in patients with advanced chronic kidney disease (ProLowCKD): results from a placebo-controlled randomized trial

De Mauri et al. Nutrients. 2022.

R A BP BO CD CR B

Обзор выполнен Киарой Абенаволи

Резюме: 60 пациентам с хронической болезнью почек (с рСКФ <25 мл/мин/1,73 м2, но не на диализе) были даны рекомендации по диете, включая низкобелковую диету (НББ) в течение 2 месяцев с потреблением белка ≤ 0,6 г/кг массы тела в день, а также пребиотические добавки с последующей рандомизацией либо на плацебо, либо на пробиотический препарат в течение двух месяцев. Пробиотики представляли собой Bifidobacterium longum и Lactobacillus reuteri, принимаемые два раза в день в течение 1 месяца, а затем ежедневно в течение 2 месяцев. В ходе исследования получены данные 47 участников. После двух месяцев НББ наблюдалось снижение азота мочевины крови, общего холестерина и триглицеридов. По заключению исследования, прием пробиотиков ассоциировался с тенденцией к снижению уровня индоксилсульфата (уремического токсина микробиоты) и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (хемотаксического фермента, связанного с неблагоприятными сердечно-сосудистыми рисками), хотя данные результаты не достигли статистической значимости. Для сравнения, участники группы плацебо показали среднее увеличение этих маркеров. Группа с использованием пробиотиков также продемонстрировала снижение протеинурии, стабильный уровень холестерина ЛПНП (по сравнению с повышенным уровнем при приеме плацебо) и снижение дозы антигипертензивных препаратов и петлевых диуретиков за счет явного улучшения водного баланса.

Комментарий: ХБП может быть связана с измененной кишечной микробиотой, которая может представлять собой нетрадиционный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с образованием уремических токсинов, проатерогенных факторов и других изменений метаболизма. Эта небольшая работа демонстрирует некоторые обнадеживающие результаты в отношении лечения дисфункциональных нарушений, опосредованных микробиотой, при использовании пробиотиков. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, являются ли эти эффекты статистически значимыми, являются ли они длительными и связана ли данная терапия с улучшением долгосрочных клинических результатов.

Роксадустат сопоставим с эпоэтином альфа в терапии анемии у диализных пациентов

Roxadustat versus epoetin alfa for treating anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: results from the randomized phase 3 ROCKIES study

Fishbane et al. J Am Soc Nephrol.

R A BP BO CD CR B

Обзор выполнен Даной Ким

Резюме: Рандомизированное открытое исследование 3 фазы ROCKIES изучало применение роксадустата среди 2133 пациентов на диализе (89,1% находились на гемодиализе, 10,8% на перитонеальном диализе). У части пациентов концентрация гемоглобина (Hb) была <10 г/дл без использования рекомбинантных эритропоэтинов, у второй части – концентрация гемоглобина была <12 г/дл на фоне использования данных препаратов. Участники были рандомизированы для приема роксадустата перорально три раза в неделю для поддержания Hb на уровне 11 +/- 1 г/дл или эпоэтина альфа в соответствии с национальными рекомендациями. Первичной конечной точкой не меньшей эффективности было среднее изменение Hb по сравнению с исходным уровнем, усредненное за 28-52 недели лечения. Было обнаружено, что роксадустат не уступает эпоэтину альфа (p<0,001) и связан с несколько более высоким средним увеличением гемоглобина по сравнению с исходным уровнем с разницей 0,09 г/дл (95% ДИ 0,01-0,18, p=0,035 для превосходства исследуемого препарата). Кроме того, роксадустат показал лучшие результаты у пациентов с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (средняя разница 0,20 г/дл, 95% ДИ 0,04–0,36, p = 0,012) и не уступал по потребности в первом переливании эритроцитарной массы. Среднее ежемесячное внутривенное (в/в) потребление железа с 36-й недели до конца исследования было ниже в группе роксадустата (58,71 мг против 91,37 мг, p<0,001), пероральное использование железа было аналогичным (20,7% против 18%). Также отмечено снижение уровня гепсидина в сыворотке от исходного уровня до 24-й недели при лечении роксадустатом по сравнению с эпоэтином альфа (средняя разница -28,21 нг/мл, 95% ДИ от -41,98 до -14,45). Общая частота нежелательных явлений (НЯ) была одинаковой в обеих группах, однако в группе роксадустата была более высокая частота тромбоза артериовенозной фистулы (АВФ) (7,4% против 5,4%), осложнений в месте АВФ (5,4% против 3,5%) и тромбоза глубоких вен (1,0% против 0,0%). Сердечно-сосудистые НЯ были сходными для роксадустата и эпоэтина альфа (23,4% против 26,3%).

Комментарий: Поиск стратегии оптимального лечения анемии у пациентов, находящихся на диализе, продолжается. Разработка рекомбинантных эритропоэтинов резко снизила потребность в переливании крови при ХБП, однако это произошло за счет повышения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно с более высокими целевыми уровнями гемоглобина. Роксадустат изначально был представлен как революционная терапевтическая альтернатива со значительно более низким риском сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с рекомбинантными эритропоэтинами. С тех пор данное мнение изменилось, и теперь можно считать, что он не уступает эпоэтину альфа как по эффективности, так и по безопасности. Несмотря на это, могут быть определенные группы пациентов, у которых применение роксадустата будет более эффективно, включая тех, кто находится на перитонеальном диализе, поскольку он вводится перорально, а не парентерально, а также для пациентов с воспалительными заболеваниями. Есть также предположение, что он может улучшить абсорбцию и метаболизм железа и, таким образом, снизить потребность в железе внутривенно. Однако дополнительное количество таблеток и возможность осложнений АВФ могут сделать роксадустат менее привлекательным для пациентов, кто находящихся на гемодиализе.

ISN Academy: Transplant

Использование дексмедетомидина интраоперационно не уменьшает эффект от реперфузионного синдрома после трансплантации от живого донора

Effects of intraoperative dexmedetomidine infusion on renal function in elective living donor kidney transplantation: a randomized controlled trial

Park et al. Can J Anaesth. 2022

R A BP BO CD CR B

Обзор выполнен Лин Лин Мият

Резюме: 104 пациента, перенесших плановую трансплантацию почки от живого донора, были рандомизированы для интраоперационного введения дексмедетомидина или инфузии 0,9% физиологического раствора. В обеих группах интраоперационные параметры гемодинамики и гемоглобина контролировались и поддерживались раствором кристаллоидов, 5% альбумином, инфузией норадреналина и переливанием крови, как это требовалось для поддержания адекватной почечной перфузии. Первичная конечная точка в виде снижения уровня креатинина в сыворотке на 0,3 мг/дл при приеме дексмедетомидина на 7-й день после процедуры не была достигнута, при этом средний уровень креатинина был одинаковым в обеих группах (дексмедетомидин по сравнению с контролем: 1,11 [SD 0,87] мг/дл против 1,06 [SD 0,73] мг/дл; средняя разница 0,05 мг/дл; 95% ДИ от -0,27 до 0,36; p = 0,77. Функция почек через 6 месяцев, частота отсроченной функции трансплантата, а также маркеры воспаления существенно не отличались между двумя группами. Частота подтвержденного биопсией острого отторжения и потребность в диализе после первых 7 дней также были сопоставимы между группами.

Комментарий: Острое почечное повреждение, ассоциированное с реперфузионным синдромом, связано с задержкой функции трансплантата и острым отторжением, что может повлиять на долгосрочную выживаемость трансплантата в зависимости от тяжести повреждения. В экспериментальных исследованиях было показано, что дексмедетомидин, высокоселективный альфа2-агонист с симпатолитическим и противовоспалительным действием, снижает развитие реперфузионного синдрома, а также частоту послеоперационного острого повреждения почек у кардиохирургических пациентов. Имеются также некоторые свидетельства снижения частоты задержки функции трансплантата при трансплантации почки от умершего донора без различий в рСКФ или выживаемости трансплантата (Chen et al. Clin Transl Sci 2020). Данная работа не смогла обнаружить ожидаемую разницу в концентрации креатинина в сыворотке, возможно, из-за более широкой, чем ожидалось, вариабельности концентраций креатинина в когорте. Дозировка препарата также могла быть недостаточной, так как исследователями было принято решение не назначать нагрузочную дозу, чтобы избежать задержки послеоперационного восстановления, и это могло снизить его эффективность. Сохраняется острая потребность в дополнительных исследованиях в области профилактики и лечения реперфузионного синдрома.

ISN Academy: General Nephrology

Пероральный карбапенем сопоставим с внутривенным эртапенемом в лечении осложненной мочевой инфекции. Oral tebipenem pivoxil hydrobromide in complicated urinary tract infection

Eckburg et al. N Engl J Med. 2022

R A BP BO CD CR B

Обзор выполнен Даниэлем О`Хара

Резюме: В исследовании рандомизировали 1372 пациента, госпитализированных с осложненной инфекцией мочевыводящих путей или острым пиелонефритом, для перорального приема тебипенема (600 мг каждые 8 часов) или внутривенного введения эртапенема (1 г каждые 24 часа), каждая группа с соответствующей группой плацебо, в течение 7-10 дней, а для пациентов с бактериемией (11,5%) до 14 дней. Клиническое излечение и микробиологический ответ наблюдались у 58,8% пациентов, получавших тебипенем, по сравнению с 61,6% пациентов, получавших эртапенем (взвешенная разница -3,3 процентных пункта, 95% ДИ от -9,7 до 3,2). Клиническое излечение симптомов заболевания наблюдалось у 93,1% пациентов экспериментальной группы по сравнению с 93,6% при применении эртапенема, с аналогичными показателями среди пациентов с бактериемией. Среди пациентов без бактериурии у большинства была бессимптомная рецидивирующая бактериурия. Частота нежелательных явлений исследуемого препарата была аналогична таковой у эртапенема (25,7% против 25,6%), при этом наиболее часто отмечались легкая диарея и головная боль. Не было отмечено повышения риска инфекции *Clostridium difficile* или положительного результата ректальных мазков на резистентные к карбапенемам энтеробактерии.

Комментарий: Осложненные инфекции мочевыводящих путей могут привести к длительной госпитализации для проведения внутривенной антибактериальной терапии, особенно с ростом числа микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия. Тебипенем обладает широким спектром действия, в том числе в отношении данных штаммов, а также штаммов, устойчивых к фторхинолонам. Результаты этого исследования позволяют предположить, что тебипенем может оказаться эффективным средством лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей и, следовательно, может снизить потребность во внутривенной терапии. Следует отметить, что пациенты с клиренсом креатинина <30 мл/мин были исключены из исследования, а пациенты с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин получали тербипенем в сниженной дозе 300 мг каждые 8 часов.

Редакция: Даниэль О`Хара, Микеле Провенцано, Анастасия Зыкова

Перевод на русский: Анастасия Зыкова