В фокусе Международные исследования

Июнь 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: End of Life Care

“Я заранее намечал курс и планировал каждый осторожный шаг по непроторенной дороге”: Программа инструктажа MY WAY может улучшить планирование профессионального ухода за пациентами с ХБП

Advance care planning coaching in ckd clinics: a pragmatic randomized clinical trial

Lupu et al. Am J Kidney Dis. 2022; 79 (5):699-708

R A BP BO CD CR B

Обзор выполнен Анастасией Зыковой, перевод Елены Захаровой

Резюме: В этом практическом открытом исследовании 264 пациента в возрасте 55 лет и старше с ХБП 3-5 стадии были рандомизированы в группу, получавшую инструктаж по Планированию профессионального ухода (ППУ), или в группу улучшенного обычного ухода. В первой группе пациенты проходили очное обучение с инструктором (сессии по 60 минут), включавшие пациент-ориентированные мотивационные интервью и созданные по специальному проекту образовательные материалы. Это вмешательство получило название Make Your Wishes About You (MY WAY) [в очень вольном переводе - чего бы вы хотели для самого себя]. Пациентам предлагали также приглашать на инструктаж родственников или друзей. В качестве инструкторов выступали медицинские сестры с опытом работы в хосписе, медицинские сестры, работающие в клинике ХБП, и социальные работники в сфере паллиативной помощи, все они в свою очередь предварительно получили инструктаж в ходе 3-часовой видеоконференции. Во второй группе пациенты получали образовательные материалы, но изучали их самостоятельно. В группе вмешательства вовлечение пациентов в ППУ через 14 недель было чуть выше, чем в контрольной группе (38.01±7.53 из максимальных 45 баллов против 37.25±7.46 соответственно, p=0.03), но зато значительно выше был процент документированных Предварительных распоряжений (ПР; 32.8% против 17.8% соответственно, p=0.004). В одном из трех сайтов, участвовавших в исследовании, процент составления ПР в группе вмешательства достиг 72.1%. Большинство участников из группы вмешательства сообщили, что они готовы порекомендовать эту программу (96%), хотели бы, чтобы материалы получили распространение (94%), и в

результате сами стали искать дополнительную информацию о ППУ (78%). Некоторые пациенты испытывали эмоциональные проблемы в ходе сессий с инструктором, и 3.7% испытывали умеренный стресс.

Комментарий: Планирование профессионального ухода отражает пациент-ориентированный подход к целям и предпочтениям в отношении будущего ухода, включая и паллиативную помощь. В более ранних исследованиях ППУ рассматривалось как возможность улучшить удовлетворенность пациентов и их родственников медицинской помощью, и уменьшить стресс, который они испытывают, когда состояние здоровья значительно ухудшается. ППУ может также помочь сократить частоту госпитализаций в тех случаях, когда госпитализация противоречит документированному пожеланию пациента. Тем не менее, лишь меньшинство пациентов с ХБП и пациентов на диализе делают Предварительные распоряжения. Данное исследование продемонстрировало роль структурированного инструктажа, который облегчает пациентам составление ПР. Значительные трудности в наборе пациентов в это исследование были связаны с тем, что пациенты не были заинтересованы, или были слишком заняты, или уже составили ПР, а также с проблемами при составлении графика работы. Все это привело к тому, что размеры выборки оказались меньше, чем было запланировано, и могло привести к систематическим ошибкам, связанным с участниками исследования. Пациенты старшего возраста чаще отказывались участвовать в исследовании. Обсуждение ППУ само по себе довольно деликатная тема, подверженная влиянию культурных факторов, традиций и местного законодательства, и может потребовать нескольких повторных собеседований. Различия в успехе вмешательства между центрами-участниками позволяют предположить и влияние опытности и навыков инструкторов. Нужны дальнейшие исследования чтобы определить, как наилучшим образом обучать персонал для обсуждения ППУ, какие ресурсы подходят для различных культурных и языковых групп, и какова наилучшая стратегия интеграции инструктажа в обычный уход.

Образовательные материалы (на английском языке) и руководство для инструкторов доступны по ссылкам https://go.gwu.edu/MyWayACP и https://go.gwu.edu/MyWayACPCoachGuide.

ISN Academy: Chronic Kidney Disease

Сочетание ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и антагониста минералокортикоидных рецепторов значительно снижает персистирующую альбуминурию у пациентов с ХБП с или без сахарного диабета

Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin, eplerenone, and their combination in patients with chronic kidney disease: a randomized cross-over clinical trial.

Provenzano M* et al. JASN 2022.

Обзор выполнен Меган Боркум, перевод Анастасии Зыковой

Резюме: В открытом перекрестном исследовании “ROTATE-3” 46 пациентов с ХБП ≥3b и альбуминурией >100 мг/сут были рандомизированы для приема дапаглифлозина 10 мг/сут, эплеренона 50 мг/сут или их комбинации в течение 4 недель до смены терапии, каждой замене препарата предшествовал 4х недельный период отмывания. Все пациенты получали максимально переносимую дозу ингибиторов РААС в течение минимум 4 недель до начала исследования. Каждая из трех стратегий терапии привела к снижению отношения альбумина к креатинину в моче через 4 недели лечения: на 19,6% по сравнению с исходным уровнем при применении дапаглифлозина, 33,7% при применении эплеренона и 53% при их комбинации. В группе дапаглифлозина и эплеренона наблюдалась более высокая частота снижения данного соотношения на ≥30% и ≥50% (72% и 56%, соответственно) по сравнению с монотерапией дапаглифлозином (36% и 20%) и эплереноном (43% и 26%). Изменения выраженности альбуминурии при монотерапии не коррелировали с успехом комбинированной терапии. Наиболее частыми побочными эффектами были гиперкалиемия (наибольшая частота в группе эплеренона, 17,4%, по сравнению с 4,3% при комбинированной терапии) и инфекции мочевыводящих путей (наибольшая частота - в группе дапаглифлозина, 21,7%, хотя симптоматическая только у 2,2% из них). Частота гипотензии составила 6,2% в группе комбинированной терапии.

Комментарий: Стойкая альбуминурия остается сложной проблемой, несмотря на успехи, отмеченные в недавних крупных исследованиях, таких как использование дапаглифлозина в DAPA-CKD или финеренона в

FIDELIO. ROTATE-3 — первое исследование, сравнивающее антагонист минералоконтикоидных рецепторов и SGLT2i и их комбинацию у пациентов с ХБП. Несмотря на большую вариабельность эффекта от терапии, комбинация дапаглифлозина и эплеренона, по-видимому, оказывала значительный синергический эффект. Отсутствие корреляции между реакцией на монотерапию и реакцией на комбинированную терапию позволяет предположить, что замена препарата один на другой или их сочетание - альтернатива для тех пациентов, кто не отвечает на один препарат. Кроме того, калийуретический эффект SGLT2i может помочь уменьшить гиперкалиемию, связанную с использованием антагониста минералокортикоидных рецепторов, при назначении их в комбинации. Хотя это небольшое открытое исследование без группы плацебо, оно дает толчок к проведению крупных подтверждающих клинических испытаний для демонстрации долгосрочной эффективности и безопасности комбинированной терапии.

**Дисклеймер: Микеле Проценцано - член редакции проекта «В фокусе – международные исследования»*

ISN Academy: Glomerular Diseases

«Исследование» продемонстрировало положительный эффект метилпреднизолона в замедлении прогрессирования IgA-нефропатии

Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with iga nephropathy the TESTING randomized clinical trial

Lv et al. JAMA. 2022;327(19):1888-1898.

R A BP BO CD CR B

Обзор выполнен Николаем Булановым, перевод Анастасии Зыковой

Резюме: В двойное слепое клиническое исследование TESTING были включены пациенты с IgA-нефропатией, протеинурией 1 г/24 ч или выше и расчетной СКФ 20–120 мл/мин/1,73 м2 после не менее трех месяцев нефропротекторной терапии. Пятьсот три участника были рандомизированы для приема метилпреднизолона перорально 0,6–0,8 мг/кг/24 ч (максимум 48 мг/24 ч, постепенно снижая дозу на 8 мг/24 ч каждый месяц, в общей сложности 6–9 месяцев) или плацебо. Повышение количества серьезных инфекций в группе лечения привело к изменению клинического протокола и последующему снижению дозы стероидов до 0,4 мг/кг/24 ч (с постепенным снижением на 4 мг/кг/мес) после того, как 262 пациента были рандомизированы (обзор промежуточных результатов был представлен в выпуске GTF за сентябрь 2017 года). В среднем за 4,2 года наблюдения первичная комбинированная конечная точка, заключающаяся в снижении рСКФ на 40%, развития почечной недостаточности (выход на диализ или трансплантация почки) или смерти вследствие почечной недостаточности, встречалась значительно реже в группе лечения, чем в группе плацебо (28,8 % vs 43,1%; ОР 0,53, 95% ДИ 0,39-0,72, p<0,001). Абсолютная годовая частота событий была на 4,8% ниже в год в группе лечения (95% ДИ, от 1,6 до 8,0% ниже). Терапия ГКС была ассоциирована с более низкой частотой развития почечной недостаточности (ОР 0,59 [95% ДИ, 0,40–0,87]; p = 0,008), годовой потерей функции почек (2,5 мл/мин/1,73 м^2 vs 4,97 мл/мин/1,73 м^2), и усредненное по времени среднее 24-часовое выделение белка с мочой (1,70 г/24 ч против 2,39 г/24 ч). Схемы с высокими и низкими дозами показали аналогичные преимущества для этих исходов. Тяжелые нежелательные явления, в том числе частые госпитализации и серьезные инфекции, значительно чаще встречались в группе метилпреднизолона (10,9%), чем в группе плацебо (2,8%). При сравнении двух схем лечения стероидами частота серьезных побочных эффектов была значительно выше при применении полной дозы (22 случая, в том числе 3 с летальным исходом) по сравнению с режимом с более низкими дозами (6 пациентов, включая 1 летальный исход).

Комментарий: Примерно у четверти пациентов с IgA-нефропатией (ИГАН) разовьется почечная недостаточность в течение 10 лет. Кортикостероиды использовались для лечения ИГАН в течение десятилетий, однако данные об их эффективности и безопасности остаются спорными. Результаты исследования TESTING ясно демонстрируют значительные преимущества терапии ГКС как в более высоких, так и в более низких дозах у пациентов с ИГАН, получавших нефропротектиную терапию. Ожидаемо, данное лечение также связано с более высоким риском серьезных побочных эффектов. Большинство участников исследования были китайского происхождения, что может ограничивать его обобщаемость на другие популяции. Тем не менее, в силу того, что это крупнейшее завершенное клиническое исследование по данной теме, результаты TESTING являются серьезным аргументом в поддержку использования ГКС для

улучшения исходов у пациентов с ИГАН при условии, что лечение будет индивидуализировано на основе тщательной оценки рисков у каждого пациента.

ISN Academy: Haemodialysis

Профилактическое назначения препаратов калия у пациентов на перитонельном диализе снижает частоту развития перитонитов

Efficacy of potassium supplementation in hypokalemic patients receiving peritoneal dialysis: a randomized controlled trial

Pichitporn et al. Am J Kidney Dis. 2022; 79 (5):699-708.

Обзор выполнен Назиром Шахом, перевод Анастасии Зыковой

Резюме: В этом многоцентровом открытом исследовании 167 пациентов на перитонеальном диализе с гипокалиемией (K<3,5 мэкв/л) были рандомизированы для получения добавок калия или обычного лечения в течение 52 недель. Участники из группы профилактической терапии получали активные добавки для поддержания уровня калия в сыворотке крови между 4-5 мЭкв/л. В контрольной группе пациентам назначался препарат при концентрации калия ниже 3,5 мЭкв/л. По завершении исследования средний уровень калия в сыворотке был значительно выше в экспериментальной группе, по сравнению с контрольной (средняя разница 0,66, 95% ДИ от 0,53 до 0,79 мЭкв/л, p<0,001). Среднее время до первого эпизода перитонита было значительно больше в группе лечения (223 против 113 дней, p = 0,03). Доля пациентов без перитонита также была ниже в экспериментальной группе (15% против 29%, p=0,03). Несмотря на это, общая частота перитонита была одинаковой (0,24 против 0,42 случая/пациенто-год, p=0,1). Никаких существенных различий не было отмечено ни в одном из вторичных исходов смертности от всех причин, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации или изменения режима гемодиализа. Бессимптомная гиперкалиемия (>6 мг-экв/л) без изменений на ЭКГ наблюдалась только в группе активного приема (4%).

Комментарий: Несколько исследований продемонстрировали связь между гипокалиемией и повышенным риском диализного перитонита. Гипокалиемия может способствовать запорам и чрезмерному росту бактерий в кишечнике, что может способствовать трансмуральной миграции бактерий в брюшную полость. Это исследование, оценивающее эффекты препаратов калия у пациентов с гипокалиемией, находящихся на перитонеальном диализе, предполагает потенциальную пользу стратегии профилактической терапии калием для снижения риска перитонита. Некоторые факторы ограничивают его обобщаемость, в том числе неслепой дизайн, набор участников из одной страны и относительно небольшое количество первичных исходов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить эту связь и потенциальную пользу проактивного назначения препаратов калия в этой группе пациентов.

ISN Academy: Nutrition and Hydration

Имеет ли преимущества назначение строгой малобелковой диеты у пациентов с продвинутой стадией ХБП?

No additional benefit of prescribing a very low-protein diet in patients with advanced chronic kidney disease under regular nephrology care: a pragmatic, randomized, controlled trial

Bellizzi et al., Am J Clin Nutr 2022;115:1404–1417.

Обзор выполнен Марией Киарой Пелле, перевод Анастасии Зыковой

Резюме: В исследовании было рандомизировано 223 пациента с ХБП стадии 4-5, которые получали диету с очень низким содержанием белка, дополненную кетоаналогами (СМБД), или стандартную диету с низким содержанием белка (МБД) в течение не менее 36 месяцев. Исследование потребовало активного участия диетолога; протокол включал 20 различных планов диеты для СМБД (0,3 г белка/кг идеального веса тела/день) и МБД (0,6 г белка/кг идеального веса тела/день) с учетом потребности в энергии и наличия или отсутствия диабета, и каждый план был персонализирован после его назначения. Приверженность

назначенной диете оценивали во время бесед с нефрологом каждые 3 мес, а также с помощью 3-дневного диетического дневника каждые 6 мес с контролем врача-диетолога при необходимости. На исходном уровне в обеих группах медиана потребления белка (ИП) составляла около 0,8 г/кг ИМТ/сут, а на 36-м месяце она снизилась до 0,60 г/кг ИМТ/сут в группе СМБД и 0,83 г/кг ИМТ/сут в группе МБД. После медианы наблюдения 74,2 месяца не было выявлено существенных различий в первичном исходе, определяемом как терминальная стадия болезни почек или смертность от всех причин, или в скорости снижения рСКФ. Не было никаких существенных различий в нутритивном статусе между двумя группами лечения, а также осложнений, связанных с малым потреблением белка.

Комментарий: Предыдущие исследования, такие как MDRD, продемонстрировали умеренное снижение прогрессирования ХБП при низкобелковой диете. Долгосрочное наблюдение показало, что пациенты из MDRD могут иметь более высокий риск смертности, в том числе после начала диализа. Исследование, проведенное Garneata и его коллегами (JASN, 2016), показало преимущества диеты с очень низким содержанием белка в предотвращении первичной конечной точки, однако выборка состояла из пациентов с высокой приверженностью к диете. В настоящем исследовании оценивались долгосрочные эффекты СМБД у более репрезентативного круга пациентов в условиях реальной клинической практики. Отсутствие эффекта, а также трудности в реализации (отраженные в низкой скорости набора пациентов и превышении целевого уровня потребления белка) можно расценивать как аргументы против широкого использования диеты с очень низким содержанием белка при ХБП.

ISN Academy: Transplant

Терапия эверолимусом профилактирует развитие ЦМВ-ДНКемии у серопозитивных реципиентов в отсутствие антивирусной профилактики

Incidence of cytomegalovirus infection in seropositive kidney transplant recipients treated with everolimus: A randomized, open-label, multicenter phase 4 trial

Kaminski et al. Am J Transplant. 2022;22:1430–1441.

R A BP BO CD CR B

Обзор и перевод выполнен Анастасией Зыковой

Резюме: Открытое многоцентровое исследование фазы 4 рандомизировало ЦМВ-серопозитивных реципиентов после трансплантации почки для получения одного из двух режимов иммуносупрессии. Сравнивалась частота возникновения ЦМВ-инфекции без использования противовирусной профилактики в течение 12 месяцев. Было включено 174 пациента, которые получали эверолимус 1,5 мг два раза в день (с поправкой на целевую концентрацию в крови 5-8 нг/мл) или микофеноловую кислоту 720 мг два раза в день. Все пациенты получали индукционную терапию базиликсимабом со стероидами и циклоспорином в качестве фоновой иммуносупрессивной терапии. Еженедельно ПЦР на ЦМВ проводили в течение первых 3 мес, затем каждые 2 нед с 3-4 мес, затем ежемесячно на 5 и 6 мес, затем в соответствии с правилами, принятыми в исследовательском центре. Доля пациентов, у которых достигнута комбинированная первичная точка (ДНК ЦМВ в крови, ЦМВ, потребовавший терапии, потеря трансплантата, смерть или прекращение исследования через 6 месяцев после трансплантации), была ниже в группе эверолимуса (48,3% против 80,5%, p<0,0001). Пациенты в группе эверолимуса показали более низкую частоту ЦМВ ДНКемии (39,2% против 77,8%, p<0,0001), реже получали лечение в связи с ЦМВ по сравнению с контрольной группой (21,8% против 47,1%, p=0,0007). В ходе исследования было зарегистрировано всего 11 случаев с клиническими проявлениями, которые реже встречались при применении эверолимуса, но без статистической значимости (5,0% против 11,2%, p=0,2). Между двумя группами были одинаковые показатели отторжения, потери трансплантата, смерти и выхода из исследования.

Комментарий: Многочисленные исследования показали, что ингибиторы mTOR, такие как эверолимус, обладают противовирусными свойствами относительно ЦМВ, что поддерживает его применение в качестве иммуносупрессивного агента у ЦМВ-серопозитивных пациентов. В таких исследованиях этот эффект не оценивался как предполагаемый первичный результат, также не всегда применялось валидированное ПЦР-тестирование ЦМВ с интервалами, одобренными международными рекомендациями. Настоящее исследование предоставляет доказательства того, что эта стратегия может быть эффективной без необходимости дополнительной противовирусной профилактики, хотя частота первичного исхода была высокой в обеих группах лечения, что вызывает некоторые сомнения. Дополнительные исследования,

включающие эверолимус с противовирусной профилактикой или без нее, может внести большую ясность, поскольку эверолимус может быть более подходящим для аддитивного анти-ЦМВ-эффекта, чем для полной замены противовирусного препарата. Более крупные и долгосрочные исследования также обеспечат дополнительные аргументу в пользу безопасности и эффективности эверолимуса у пациентов с ЦМВ-серопозитивным статусом.

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