

В фокусе Международные исследования

Июль 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:

-  Генерация произвольной последовательности
 -  Сокрытие порядка распределения участников
 -  Заслепленные участники / персонал
 -  Заслепленные оценки исходов
 -  Полные данные об исходах
 -  Полное представление отчетности об исходах
 -  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 Clinical Trials Toolkit**
www.theisn.org/isn-act-toolkit

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

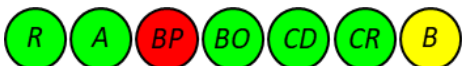
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

ISN Academy: [Haemodialysis](#)

«Достижение разблокировано?». Адаптированная видеоигра с применением виртуальной реальности улучшает физические показатели у пациентов на гемодиализе

An intradialytic non-immersive virtual reality exercise programme: a crossover randomized controlled trial

[Martinez-Olmos et al. Nephrol Dial Transplant \(2022\);37\(7\):1366-1374.](#)



Обзор выполнен Анастасией Зыковой



Об исследовании: Пятьдесят шесть пациентов, длительно получающих гемодиализ, были рандомизированы для участия в перекрестном исследовании по изучению виртуальной реальности (адаптированной видеоигры «Охота за сокровищами», в которой пациенту приходилось ногами ловить объекты и избегать препятствий, отслеживаемых камерой захвата движения) на физические показатели. Занятия проводились во время процедур гемодиализа по три раза в неделю и состояли из разминки, 1-6 игровых сетов продолжительностью 3-6 минут (постепенно увеличивающихся до 40 минут) и заминки под наблюдением физиотерапевта. Для эффекта виртуальной реальности использовался компьютерный монитор, а не VR-гарнитура. Участники были рандомизированы для прохождения такого экспериментального метода ЛФК или контрольную группу на 12 недель, затем осуществлялся переход в другую группу. К концу исследования было проанализировано 33 пациента, часть выбыла преимущественно из-за отказа от участия в оценочных тестах. Использование игры с применением виртуальной реальности привело к улучшению 4-минутной скорости ходьбы на 0,14 м/с по сравнению с контрольным периодом. Также были улучшены различные вторичные показатели, включая тест «сесть-встать» (на 5,8 секунды быстрее) и тест на 6-минутную ходьбу (на 85,2 м дальше). Общая приверженность сеансам с физической нагрузкой составила 74,4%, хотя она была заметно ниже у тех, кто ждал 12 недель до начала вмешательства. Нежелательных явлений во время сеансов гемодиализа, связанных с видеоигрой, не было.

Комментарий: Положительный эффект регулярных физических упражнений среди пациентов на гемодиализе неоспорим, однако достижению этой цели препятствуют различные факторы как со стороны пациента (нехватка времени, отсутствие мотивации или сопутствующие заболевания, снижающие переносимость физической нагрузки), так и системы здравоохранения (потребность в большем количестве физиотерапевтов и специалистов по лечебной физкультуре, групповых занятиях и оборудовании). Идея сделать физические упражнения более интересными и захватывающими выглядит перспективно, хотя клинические центры могут быть не в состоянии обеспечить большой поток пациентов компьютерными экранами и камерами с захватом движения, а также большим количеством специалистов по ЛФК. Прежде чем такой метод может быть широко принят, необходимы более масштабные исследования по их внедрению с упрощением оценки результатов для повышения мотивации участников, а также корректной оценки необходимости надзора специалиста по ЛФК или физиотерапии. Тем не менее, «погоня за сокровищами» является инновационным и захватывающим стартом для формирования привычки к физическим упражнениям среди пациентов.

ISN Academy: [Anemia](#)

Дапродустат эффективен в терапии анемии у пациентов, начавших диализ, однако опасения о повышении сердечно-сосудистых рисков сохраняются

Efficacy and safety of daprodustat for treatment of anemia of chronic kidney disease in incident dialysis patients

[Singh et al. JAMA Intern Med. \(2022\); 182\(6\):592-602.](#)



Обзор выполнен Мохамедом Элрджалом

Об исследовании: В многоцентровом исследовании ASCEND-ID, проведенном с целью оценки не меньшей эффективности 312 взрослых пациентов, впервые получивших диализ, были рандомизированы для лечения анемии дапродустатом или дарбэпоэтином альфа. В исследование были включены пациенты, либо планирующие начать гемодиализ или перитонеальный диализ в течение 6 недель после скрининга, либо начавшие диализ в течение 90 дней до рандомизации. Критериями включения были анемия (гемоглобин 8-10,5 г/дл), отсутствие приема препаратов, стимулирующих эритропоэз, или их ограниченное применение, насыщенность железом сыворотки крови (уровень сывороточного ферритина >100 нг/мл). В ходе исследования (28-52 недель) в группе дапродустата средняя концентрация гемоглобина составляла 10,5 г/дл по сравнению с 10,6 г/дл в группе дарбэпоэтина альфа, при скорректированной средней разнице в лечении - 0,10 г/дл (95% ДИ, от -0,34 до 0,14 г/дл), что свидетельствует о не меньшей эффективности. Оба препарата снижали среднее ежемесячное внутривенное введение железа, а частота переливания эритроцитов или цельной крови была одинаковой между группами (дапродустат 18 пациентов (12%); дарбэпоэтин альфа 21 пациент, (14%)). Оба препарата имели сопоставимый общий профиль безопасности с частотой нежелательных явлений 76% для дапродустата и 72% для дарбэпоэтина альфа. Однако общая смертность составила 11 % в группе дапродустата по сравнению с 8% в группе дарбэпоэтина альфа, а первый случай большого нежелательного сердечно-сосудистого события произошел у 19 пациентов (12 %) в группе дапродустата и 15 (10%) – в группе дарбэпоэтина альфа. Статистический анализ этих показателей безопасности не проводился.

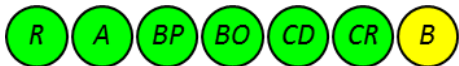
Комментарий: Лечение анемии у пациентов, впервые получающих диализ, является важной областью исследований, учитывая серьезные физиологические изменения в этот период и связанный с этим скачок риска смертности по сравнению со стабильным диализом. Общепринятые стимуляторы эритропоэза связаны с более высокой частотой инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза, прогрессирования опухоли и смерти, с общим более высоким риском, когда уровень гемоглобина выше 130 г/л. Считалось, что дапродустат и другие ингибиторы HIF-пролилгидроксилазы, могут эффективно корректировать анемию, избегая при этом повышенного риска сердечно-сосудистых событий. Настоящее исследование демонстрирует не меньшую эффективность дапродустата в лечении анемии у пациентов, начинающих диализ, что согласуется с результатами для пациентов, находящихся на стабильном диализе (исследовании ASCEND-D), и в отсутствие проведения ЗПТ (исследование ASCEND-ND). К сожалению, как и в этих двух связанных исследованиях, не было отмечено улучшения частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, а ASCEND-ID и ASCEND-ND показали численно более высокую частоту большого нежелательного сердечно-сосудистого события на этапе лечения, хотя абсолютные значения были маленькими. Остается неясным, насколько этот риск объясняется основными факторами риска у людей с почечной недостаточностью, эффектом повышения гемоглобина или прямыми механизмами действия самих препаратов. Как отмечают сами участники

испытаний, научное и медицинское сообщество все еще ждет долгосрочных данных о безопасности и рекомендует дополнительные исследования.

ISN Academy: [Chronic Kidney Disease](#)

Зиботентан может быть эффективен в терапии хронической болезни почек при системной склеродермии

Zibotentan in systemic sclerosis-associated chronic kidney disease: a phase II randomised placebo-controlled trial
[Stern EP et al. Arthritis Res Ther. \(2022\) 24\(1\):130.](#)



Обзор выполнен Николаем Булановым



Об исследовании: Авторы сообщили о результатах исследования II фазы безопасности и эффективности высокоселективного антагониста рецептора эндотелина А зиботентана, назначаемого перорально пациентам с поражением почек при системной склеродермии (ССД). Эндотелин играет роль в развитии поражения сосудов при ССД, а неспецифические антагонисты бозентан и мацитентан используется для лечения связанной с ССД легочной гипертензии и язвенных дефектов кожи. Первый этап исследования, ZEBRA 1, представлял собой двойное слепое плацебо-контролируемое 1:1 исследование зиботентана в дозе 10 мг ежедневно у 13 пациентов с ССД и хронической болезнью почек (ХБП) 2 и 3А степени. Средняя рСКФ увеличивалась у пациентов, принимавших зиботентан, и снижалась в группе плацебо, но значимость этих различий не могла быть проверена статистически. Разница была более заметной на 52-й неделе, чем на 24-й неделе, что свидетельствует не только об изменениях в гемодинамике. Не было обнаружено явного влияния на концентрации молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа в крови (sVCAM1), биомаркера, связанного с склеродермическим почечным кризисом, но без установленной роли в ХБП, ассоциированной со склеродермией. Однако наблюдалась тенденция к снижению концентрации моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1) в моче, что может быть связано с ХБП, ассоциированной со склеродермией. ZEBRA 2A представляло собой плацебо-контролируемое одинарное слепое исследование в соотношении 2:1 у пациентов со склеродермическим кризом в анамнезе, не нуждающихся в диализе. Было набрано только 4 пациента, так что эффективность определить было невозможно. Наконец, ZEBRA 2B представляло собой открытое фармакокинетическое исследование зиботентана у 8 пациентов, нуждающихся в диализе, с повышением дозы с 2,5 мг в сутки до 10 мг в сутки, что позволяет предположить, что прерывистая диализная доза 2,5-5 мг приведет к концентрациям зиботентана в пределах терапевтического диапазона. Количество нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений было сопоставимо между группами лечения и плацебо во всех исследованиях, хотя зиботентан может быть связан с задержкой жидкости.

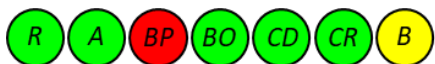
Комментарий: Методы лечения заболеваний почек, связанных со склеродермией, включая ХБП или склеродермический почечный криз, остаются очень ограниченными. Результаты дополнительных исследований ZEBRA позволяют предположить, что зиботентан, как правило, хорошо переносится и потенциально может улучшать рСКФ у пациентов с ССД и ХБП, не требующих диализа. Основным ограничением этого раннего исследования является чрезвычайно малое количество рандомизированных пациентов (при этом в ZEBRA1 преимущественно набраны пациенты с лимитированной формой ССД), что затрудняет точную интерпретацию результатов, однако исследование дает важные исходные данные о переносимости и фармакокинетике, которые будут полезны для дальнейших клинических испытаний этой потенциальной стратегии лечения.

ISN Academy: [Transplant](#)

Двойная доза пневмококковой вакцины может быть эффективна у пациентов, находящихся в листе ожидания, но не реципиентов почечного трансплантата

Immunogenicity and safety of double dosage of pneumococcal vaccines in adult kidney transplant recipients and waiting list patients: A non-blinded, randomized clinical trial

[Larsen et al. Vaccine 40 \(2022\) 3884-3892.](#)



Обзор выполнен Марией Куарой Пелле



Об исследовании: В этом многоцентровом открытом исследовании 3 фазы 76 пациентов после трансплантации почки и 65 пациентов, находящихся в листе ожидания, были рандомизированы для получения обычной или двойной дозы 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (PCV13) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (PPV23) с интервалом в 12 недель. Первичной конечной точкой была доля участников со средней геометрической концентрацией пневмококковых антител ≥ 1 мг/л, рассчитанной по концентрациям 12 пневмококковых серотип-специфических IgG-антител через пять недель после последней дозы. Для пациентов в листе ожидания двойная доза привела к значительно более высокой доле участников, достигших первичной конечной точки (66,7% против 35,5%, $p = 0,015$), но через 48 недель разница уже не была статистически значимой (38,7% против 29%, $p=0,421$). Среди реципиентов не наблюдалось различий в достижении первичной конечной точки (25,7% против 35,1%, $p=0,386$). Обычная или двойная доза приводила к сходной пропорции пациентов с ≥ 2 -кратным увеличением серотип-специфических антител в обеих когортах пациентов, и все группы продемонстрировали улучшение уровней антител через 48 недель по сравнению с исходным уровнем. Различий в нежелательных явлениях не было. Один пациент в листе ожидания трансплантации умер из-за пневмококковой инфекции (серотип 10A) после PCV13.

Комментарий: Текущие рекомендации по вакцинации от пневмококка среди пациентов после трансплантации почки основаны на экстраполяции данных с другими состояниями, связанными с иммунодефицитом, поэтому целью этого исследования была оценка иммуногенности и безопасности двойной дозы пневмококковых вакцин среди нефрологических пациентов. Эта оценка осложняется отсутствием четких референсных значений для оценки концентрации антител. Исследование не продемонстрировало дополнительных преимуществ режима двойной дозы для реципиентов почечного трансплантата, но увеличилась доля пациентов из списка ожидания на трансплантацию, у которых при таком подходе развился защитный иммунитет. Внедрение режима двойной дозы в рутинное ведение пациентов из списка ожидания трансплантации почки может быть целесообразным, учитывая потенциальную тяжесть пневмококковой инфекции. Потребуется дальнейшие исследования, чтобы подтвердить, применимо ли это преимущество к большей диализной популяции.

ISN Academy: [Transplant](#)

Такролимус пролонгированного действия в режиме низкой экспозиции не снижает токсичность, но увеличивает образование донор-специфического антигена после острой трансплантации живой почки

Two-year outcomes of low-exposure extended-release tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen in de novo kidney transplantation: A multi-center randomised controlled trial

[Hidaka Y et al. Clin Transplant. \(2022\) 2022;36\(6\):e14655.](#)



Обзор выполнен Назиром Шаа

Об исследовании: Шестьдесят два пациента после трансплантации почки от живого донора из 2 центров в Японии были рандомизированы для получения такролимуса пролонгированного высвобождения в режиме низкой экспозиции, нацеленным на расчетную площадь под кривой в зависимости от концентрации в крови от времени (eAUC) 200 нг·ч/мл для первых 3 месяцев после трансплантации и 150 нг·ч/мл после этого, или стандартного режима (целевое значение eAUC = 250 нг·ч/мл в течение 3 месяцев, затем 200 нг·ч/мл). Индукция базиликсимабом была стандартизирована вместе со схемой введения стероидов и микофенолатов. В течение 2 лет наблюдения не было выявлено различий в выживаемости трансплантата, рСКФ, серологическом статусе антител к ЦМВ, показателях токсичности ингибиторов кальцинейрина и хронических изменений при биопсии почек через 1 месяц и 1 год. Группа с низкой экспозицией была связана с более высокой частотой острых отторжений, которая не достигала статистической значимости (10% против 0%, $p = 0,11$), и значительно более высокой частотой появления донорских специфических антител de novo (13,3% против 0%, $p = 0,034$).

Комментарий: Несмотря на то, что снижение токсичности ингибиторов кальцинейрина важно для долгосрочной выживаемости трансплантата, данное исследование дополняет уже известные данные о

последствиях низких целевых показателей ингибиторов кальцинейрина в раннем периоде после трансплантации. В частности, наблюдаемая тенденция к более частому формированию острого отторжения и образованию антител de novo при уровнях такролимуса <4 нг/мл, наблюдаемая в исследовании, подтверждает выводы других исследований по минимизации дозы ингибиторов кальцинейрина, согласно которым таких концентраций следует избегать в первые 12 месяцев. Необходимы дальнейшие исследования с более длительным периодом наблюдения, чтобы установить долгосрочную минимальную дозу препаратов, которая предотвращает токсичность без увеличения риска острого отторжения или образования DSA de novo.

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

Перевод на русский язык: Анастасия Зыкова