

В фокусе Международные исследования

Август-сентябрь 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**
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: [Дуализ](#)

Роль командной работы: обучающие занятия с клиническим фармакологом повышают приверженность к лечению у пациентов на гемодиализе

The role of clinical pharmacist in enhancing hemodialysis patients' adherence and clinical outcomes: a randomized-controlled study

[Alshogran et al. Int J Clin Pharm \(2022\).](#)



Обзор выполнен Кьярой Абенаволи, перевод Николая Буланова

Об исследовании: Сто двадцать пациентов, получающих лечение гемодиализом (ГД) в трех разных диализных центрах Иордании, были разделены на две группы путем рандомизации. Пациенты основной группы проходили образовательную программу под руководством клинического фармаколога, а пациенты контрольной группы получали только стандартное лечение. Вмешательство состояло из получасового индивидуального занятия с предоставлением образовательной брошюры и, при необходимости, последующих телефонных звонков или встреч один раз в месяц. Брошюра была подготовлена под редакцией двух нефрологов и включала в себя информацию о широком круге тем, в том числе о принципах лечения, изменении образа жизни и значимости приверженности к лечению. Общая приверженность к лечению была оценена с помощью опросника Приверженности к лечению пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ERSD-AQ), который содержит разделы о приверженности к модификации образа жизни, лекарственной терапии, ограничению потребления жидкости, диетическим рекомендациям и регулярности посещения процедур диализа. При этом более высокие итоговые показатели отражают большую приверженность лечению. В начале исследования приверженность к лечению была сопоставима в обеих группах, при этом в основной группе по сравнению с контрольной большее число пациентов исходно сообщили о регулярных физических нагрузках (35% и 14% соответственно, $p=0,009$). Через три месяца суммарный балл по результатам оценки приверженности к лечению был выше в основной группе по сравнению с контрольной ($1170,6 \pm 44,1$ и $665,8 \pm 220,7$, соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, изменение этого

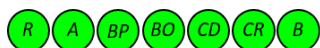
показателя в динамике по сравнению с исходным значением также было более выраженным в основной группе по сравнению с контрольной ($174,6 \pm 151,7$ и $-260,1 \pm 258,6$, соответственно, $p < 0,001$). Группы были сопоставимы по регулярности посещения процедур диализа и величине междиализной прибавки в весе, однако в основной группе были зарегистрированы меньшее число эпизодов сокращения продолжительности процедур диализа, улучшение показателей креатинина и мочевины, меньшее число госпитализаций и улучшение нескольких показателей качества жизни.

Комментарии: Пациенты, находящиеся на лечении программным гемодиализом, получают много рекомендаций по лечению и модификации образа жизни, которые оказывают существенное влияние на качество жизни, наравне с лечением сопутствующих заболеваний, осложнений и аспекты жизни, не связанные со здоровьем. Как показало представленное исследование, образовательные программы с участием клинических фармакологов могут иметь существенное значение для пациентов и помочь им лучше понять свое заболевание во всей его сложности, в том числе обучить их стратегиям, оптимизирующим приверженность к лечению. Для более детальной оценки преимуществ такого подхода и расширения роли клинических фармакологов в ведении пациентов необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки и длительным периодом наблюдения.

ISN Academy: Кардиоренальный континуум

Раннее назначение эмпаглифлозина при острой декомпенсированной сердечной недостаточности не ухудшает почечную функцию и улучшает показатели диуреза Effects of early empagliflozin initiation on diuresis and kidney function in patients with acute decompensated heart failure (EMPAG-HF)

[Schulze et al. Circulation \(2022\).](#)



Обзор выполнен Меган Боркум, перевод Зыковой Анастасии

Об исследовании: В этом одноцентровом двойном слепом исследовании 60 пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) были рандомизированы для получения эмпаглифлозина 25 мг/сут или плацебо, добавленного к стандартному лечению, назначенного в течение 12 часов после госпитализации и продолжавшегося в течение 5 дней. Критериями включения были взрослые с диабетом или без него с рСКФ до 30 мл/мин/1,73 м² и ОПП не тяжелее, чем 2 стадия по AKIN. Средний возраст был 75 ± 10 лет, 38% выборки составляли женщины, исходный уровень рСКФ - $60,2 \pm 18,7$ мл/мин/1,73 м², и все пациенты принимали петлевые диуретики. Объем общего диуреза в течение 5 дней был на 25% выше ($p = 0,003$) в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо. Пациенты в группе эмпаглифлозина не показали существенной разницы в снижении массы тела, однако нуждались в меньшей дозе петлевых диуретиков и имели более выраженное снижение NT-proBNP по сравнению с пациентами в группе плацебо через 5 дней ($p < 0,001$), а также продемонстрировали улучшение класса сердечной недостаточности по NYHA от исходного уровня. Не было различий между группами в неблагоприятных исходах для почек, средней рСКФ или концентрации маркеров повреждения почек в моче. Группа эмпаглифлозина имела более высокую среднюю рСКФ через 30 дней наблюдения. Уровень смертности был сопоставим между двумя группами (один пациент – в экспериментальной группе, два – в контрольной группе).

Комментарий: ингибиторы SGLT2 доказали свою эффективность у пациентов со стабильной ХСН, однако не изучались у пациентов с декомпенсированной ОСН. Как правило, обратимое снижение рСКФ наблюдается в течение первых 2-4 недель лечения ингибиторами SGLT2 из-за гемодинамических эффектов, снижающих внутриклубочковое давление. Этот феномен вызвал опасения по поводу очень раннего использования ингибиторов SGLT2 у пациентов с ОДСН, особенно у пациентов с более выраженной ХБП и у тех, кто использует более высокие дозы диуретиков. В этом исследовании начальное снижение рСКФ было аналогичным в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо, в то время как среднее значение рСКФ было выше в группе эмпаглифлозина через 30 дней. Причина менее резкого падения рСКФ в группе эмпаглифлозина не была выяснена, однако это может быть частично связано с тем, что в группе эмпаглифлозина были пациенты с ХБП более легких стадий, исходно у них использовались меньшие дозы петлевых диуретиков, однако скорость наращивания их доз была более быстрой, чем в группе плацебо. К сожалению, из-за относительно короткого периода наблюдения это исследование было недостаточно мощным для анализа таких конечных точек, как смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и

повторная госпитализация, однако исследование предполагает, что ингибиторы SGLT2 могут быть обнадеживающей фармакологической альтернативой увеличению диуреза при лечении ОДСН.

ISN Academy: [Гломерулярные болезни](#)

“Нет, для меня стареть не можешь ты”: лефлуномид может быть потенциальной опцией для поддерживающей терапии волчаночного нефрита

Leflunomide versus azathioprine for maintenance therapy of lupus nephritis: a prospective, multicentre, randomised trial and long-term follow-up

[Fu et al. Ann Rheum Dis \(2022\).](#)



Обзор выполнен Николаем Булановым, перевод Анастасии Зыковой

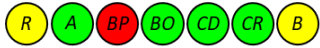
Об исследовании: В этом многоцентровом открытом исследовании не меньшей эффективности 270 взрослых пациентов с волчаночным нефритом класса III, IV и/или V, протеинурией ≥ 1 г/сут и баллом по шкале SLEDAI ≥ 8 были включены в фазу индукционной терапии, во время которой получали внутривенное введение циклофосфана со стероидами *per os*. После этой фазы 215 пациентов, у которых был достигнут полный или частичный ответ, были рандомизированы для получения низких доз преднизолона в комбинации либо с лефлуномидом 20 мг/день, либо с азатиоприном (50 мг, затем доза титровалась до 100 мг/день) в течение 36 месяцев. Среднее время до обострения волчаночного нефрита, основной конечной точки исследования, было одинаковым в группе лефлуномида (16 месяцев, 17/108 пациентов) и в группе азатиоприна (14 месяцев, 19/107 пациентов, $p = 0,676$). Вторичные конечные точки, включая суточную протеинурию, сывороточный креатинин, рСКФ, концентрации С3 компонента комплемента и балл по SLEDAI, также были сопоставимы в обеих группах в течение 36 месяцев наблюдения. Во время исследования не было зарегистрировано ни одного случая почечной недостаточности или летального исхода. Частота нежелательных явлений была одинаковой в группах лечения лефлуномидом и азатиоприном (56,5% и 58,9% соответственно), при этом наиболее распространенными были гематологические нарушения и повышение активности печеночных ферментов.

Комментарий: Несмотря на наличие различных режимов поддерживающей терапии волчаночного нефрита, длительная ремиссия по-прежнему является сложной задачей для практикующего врача. Новые и широко обсуждаемые препараты, такие как иптакопан, обинутузумаб, анифролумаб, все еще находятся в стадии изучения, и, вероятно, пройдет некоторое время, прежде чем они будут интегрированы в обучающую клиническую практику, поэтому «старые» препараты по-прежнему заслуживают пристального внимания. Это первое РКИ, в котором показано, что лефлуномид не уступает азатиоприну с точки зрения эффективности и безопасности для поддержания ремиссии волчаночного нефрита. Однако следует учитывать, что это было открытое исследование на пациентах китайского происхождения с относительно коротким периодом наблюдения в 36 месяцев. Использование лефлуномида также может быть ограничено его противопоказанием при беременности в связи с длительным периодом вымывания, что требует более тщательного планирования и контроля анализов у пациентов. Тем не менее, результаты исследования показывают, что лефлуномид является многообещающим вариантом для поддерживающей терапии волчаночного нефрита, который следует дополнительно изучить в более крупных двойных слепых РКИ с этническим разнообразием.

Мизорибин – потенциальный препарат для поддерживающей терапии у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом с наличием антител к миелопероксидазе

The efficacy and safety of mizoribine for maintenance therapy in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) associated: the usefulness of serum mizoribine monitoring.

[Mase et al. Clin Exp Nephrol \(2022\).](#)



Обзор выполнен Боланле Омотосо, перевод Анастасии Зыковой

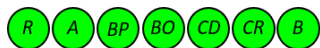
Об исследовании: Взрослые с быстро прогрессирующим гломерулонефритом в рамках АНЦА-ассоциированного васкулита с антителами к миелопероксидазе (МПО-ААВ), достигшие полной или неполной ремиссии после индукционной терапии, были рандомизированы для получения мизорибина (МЗР; n=25) в качестве поддерживающей терапии или стандартного лечения (n=28). Во время индукционной фазы лечения 7 пациентов в экспериментальной группе и 3 в контрольной группе получали циклофосфамид, остальные – монотерапию стероидами. Исходно полная ремиссия (оцениваемая по BVAS как 0-1) была достигнута у 15 пациентов в группе МЗР и у 18 пациентов в контрольной группе; у других активность оценивалась как частичная ремиссия (BVAS > 1, но без новых клинических проявлений). Дозу МЗР титровали в соответствии с концентрацией лекарственного средства в сыворотке через 3 часа после введения препарата (от 25 мг до 300 мг суточной дозы). Не было существенной разницы в частоте рецидивов между двумя группами в течение 12 месяцев наблюдения (группа МЗР n = 6; контрольная группа n = 4; p = 0,422). Средняя доза кортикостероидов снизилась с 12,1 до 7,5 мг в группе МЗР и с 13,9 до 8,6 мг в контрольной группе. Только десять пациентов достигли целевого уровня MZR в сыворотке, хотя 4 пациента были исключены из данного анализа из-за лабораторных ошибок. Достоверной разницы в количестве пациентов с нежелательными явлениями, преимущественно инфекции, между группами не было (p=0,339).

Комментарий: Мизорибин, антагонист метаболизма пуринов, был разработан в Японии в 1971 г., исследовался и применялся для лечения ряда почечных и ревматических заболеваний. В настоящем небольшом исследовании не было продемонстрировано улучшений в лечении МПО-ААВ при добавлении к стероидной терапии, хотя его потенциал в качестве стероидсберегающего препарата не тестировался. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше установить его потенциальную роль, включая его оптимальную и безопасную дозировку, а также долгосрочные результаты.

Новый препарат для исследований в быстро развивающейся области лечения диабетической нефропатии

Efficacy and safety of cotadutide, a dual glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor agonist, in a randomized phase 2a study of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease

[Parker et al. Diabetes Obes Metab \(2022\).](#)



Обзор выполнен Даниэлем О`Хара, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: Сорок один пациент с диабетом 2 типа и хронической болезнью почек (pСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) с ИМТ в диапазоне от избыточной массы тела до ожирения был рандомизирован для ежедневного подкожного введения котадутида или плацебо. Котадутид титровали с 50 мкг в день до 300 мкг в течение 2,5 недель, а общий период лечения составил 32 дня. Лечение привело к значительному улучшению гликемических показателей площади под кривой зависимости концентрации глюкозы от времени во время пробы на переносимость смешанной пищи через 32 дня (–26,71% против +3,68% для плацебо, p<0,001), а также большему времени с целевым уровнем гликемии при непрерывном мониторинге (+14,79% против –21,23%, p=0,001) по сравнению с исходным уровнем. Отмечено заметное улучшение веса при средней потере в 3,41 кг в экспериментальной группе по сравнению со средней потерей в 0,13 кг в группе плацебо (p<0,001). Среди 18 пациентов с микро- или макроальбуминурией отношение альбумина к креатинину было снижено на 51% по сравнению с плацебо, при этом результаты не достигли статистической

значимости ($p=0,0504$). Не было существенной разницы в рСКФ. Побочные эффекты при приеме котадутида были в два раза выше, чем при приеме плацебо, преимущественно в виде легкого расстройства желудочно-кишечного тракта.

Комментарий: Котадутид связывается с двумя типами рецепторов, к глюкагоноподобному пептиду-1 (GLP-1) и к глюкагону, в соотношении приблизительно 5:1. Установлено, что агонисты к рецепторам GLP снижают протеинурию, и в частности, в настоящее время проводится крупное исследование, чтобы установить, может ли семаглутид (агонист к GLP1) предотвращать развитие ХБП 5 стадии (исследование FLOW, NCT03819153). В исследованиях на животных добавление агонистов к рецепторам глюкагона помогает компенсировать стимуляцию печеночного глюконеогенеза, что может дать дополнительные преимущества при стеатогепатозе. Рецепторы к глюкагону также обнаружены в толстой восходящей части петли Генле, дистальных канальцах и собирательных трубочках, поэтому предполагается, что лиганды к данным рецепторам могут влиять на показатели функции почек и обмен электролитов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, есть ли положительный эффект двойного агонизма рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и глюкагона по сравнению только с изолированным влиянием на данные рецепторы, а также оценить безопасность и эффективность в краткосрочных и долгосрочных почечных исходах, включая показатели электролитного баланса.

ISN Academy: [Трансплантация почки](#)

Терапия эверолимусом может улучшить ответ на вакцинацию от COVID-19 у пациентов старше 65 лет

Enhanced Humoral Immune Response After COVID-19 Vaccination in Elderly Kidney Transplant Recipients on Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil-containing Immunosuppressive Regimens

[de Boer et al. Transplantation \(2022\).](#)



Обзор выполнен Микеле Провенцано, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: Данное одноцентровое исследование было разработано для проверки гипотезы о том, что иммуносупрессивная терапия эверолимусом у пожилых реципиентов почечного трансплантата (РПТ) улучшает гуморальный иммунный ответ после вакцинации векторной вакциной от COVID-19 по сравнению с терапией микофенолата мофетиллом (ММФ). Анализировался гуморальный ответ 32 пациентов, включенных в продолжающееся рандомизированное многоцентровое исследование OPTIMIZE, в котором пожилые (≥ 65 лет) реципиенты *de novo* были рандомизированы для получения стандартной иммуносупрессивной схемы (состоящей из преднизолона, такролимуса и ММФ) или схема, включающая эверолимус без ММФ и с уменьшенной дозой такролимуса. В обеих группах применяли индукцию базиликсимабом. Гуморальный иммунный ответ после 2 вакцинаций против COVID-19 был измерен у всех участников, а ответ после третьей вакцинации — у 22 участников. Средний возраст составлял 72 ± 4 года, 38% пациентов были женщины, средняя рСКФ - 42 (32-56) мл/мин/1,73 м²; а медиана времени между трансплантацией и первой вакцинацией составила 32 (18-43) недели. Ответ измеряли через 40 дней после второй вакцинации и через 60 дней после третьей. Ни один из участников не получал терапию от отторжения, не было никаких существенных исходных различий между группой, получавшей ММФ и эверолимус, за исключением большего количества живых доноров РПТ ($p = 0,043$) и большего числа упреждающих процедур ($p = 0,037$) в группе эверолимуса. Различий в типе вакцинации и сроках между прививками не было. Участники, получавшие эверолимус, продемонстрировали более высокую частоту ответа (определяемую как концентрация антител IgG ≥ 50 АУ/мл) по сравнению с группой ММФ после второй вакцинации (56% против 13%, $p = 0,009$) и третьей вакцинации (100% против 38%, $p=0,006$). Уровни антител IgG были значительно выше в группе эверолимуса в обе временные точки ($p=0,004$ и $p<0,001$). Различий в клеточном ответе после вакцинации не было.

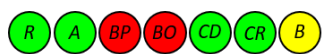
Комментарий: Риск смертности, связанный с COVID-19, среди пожилых реципиентов почечного трансплантата очень высок, и, хотя гуморальный иммунный ответ после вакцинации желателен для предотвращения тяжелого течения, концентрация антител после вакцинации может быть относительно низкой. Различные режимы иммуносупрессии могут привести к разной частоте сероконверсии и интенсивности гуморального ответа после вакцинации, как показано в этом исследовании, где данные

показатели были лучше у пациентов экспериментальной группы. Это наиболее заметно после третьей вакцинации, когда у 100% пациентов в группе эверолимуса выявлена высокая концентрация антител, в то время как в группе ММФ - только у 38%. По всей видимости, на гуморальный ответ влияет механизм действия ММФ, заключающийся в ингибировании пролиферации лимфоцитов и образовании антител, но роль могут также играть различные целевые уровни ингибиторов кальцинейрина в группах и способность эверолимуса усиливать иммунную функцию и улучшать ответ Т-клеток на антигенную стимуляцию. Представленное исследование ограничено небольшим размером анализируемых групп, и для подтверждения этих важных результатов необходимы более крупные испытания.

ISN Academy: [Хроническая болезнь почек](#)

Плюсы образовательной кампании для пациентов и врачей первичного звена под руководством нефролога в Бангладеше

Chronic kidney disease awareness campaign and mobile health education to improve knowledge, quality of life, and motivation for a healthy lifestyle among patients with chronic kidney disease in Bangladesh: randomized controlled trial [Sarket et al J Med Internet Res \(2022\)](#).



Обзор и перевод выполнен Анастасией Зыковой

Об исследовании: в этом открытом одноцентровом исследовании 126 пациентов, проживающих в сельской местности в 60 км севернее Дакки, столицы Бангладеша, с ХБП 1-3 стадии, были рандомизированы для получения стандартного лечения или прохождению информационной кампании по повышению осведомленности о ХБП. Она состояла из трех частей: мероприятие продолжительностью полдня, проводимое нефрологом, включая распространение письменных учебных материалов, 10-минутный телефонный разговор с местными медицинскими работниками каждые 2 недели в течение 6 месяцев и еженедельные визиты медицинских работников на дом, включая физикальный осмотр. Темы для обучения включали общую информацию о ХБП, рекомендации по образу жизни и модификацию факторов риска. Чтобы оценить успешность обучения, участники заполняли анкету «Знания о почках» и получали процентный балл. Как и ожидалось, через 6 месяцев наблюдения показатель знаний значительно повысился по сравнению с контрольной группой (скорректированный коэффициент 15,95 процентных пункта, 95% ДИ 11,76–20,14 %, $p < 0,001$). Не было значительного улучшения артериального давления или ИМТ, но было уменьшение окружности талии (-3,83 см после коррекции, 95% ДИ от -7,21 до -0,46 см, $p = 0,02$). Сообщалось об уменьшении потребления соли, хотя метод оценки не был определен, и не было соответствующего улучшения лабораторных показателей в моче. Вмешательство было связано с небольшим снижением уровня глюкозы в сыворотке крови (-0,51 ммоль/л), но небольшим увеличением азота мочевины в крови (3,64 мг/дл).

Комментарий: в перегруженных системах здравоохранения стран с низким и средним уровнем доходов медицинские работники первичного звена могут играть ключевую роль в оказании помощи. Настоящее исследование демонстрирует эффективную совместную работу нефрологов и медицинских работников первичного звена для обеспечения обучения и поддержки пациентов, что позволяет такому подходу уменьшить нагрузку на специалистов. Остается ответить на другие вопросы, в том числе о том, какие компоненты вмешательства наиболее эффективны, как может различаться взаимодействие между региональными группами, сохраняются ли преимущества с течением времени и превратятся ли они в увеличение продолжительности и качества жизни, а также снижение смертности. Несмотря на ряд ограничений, данная работа дает важную информацию о том, как пациентам может быть оказана поддержка в условиях ограниченных ресурсов.