

## В фокусе Международные исследования

Октябрь 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](http://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](mailto:research@theisn.org)*

ISN Academy: [Гломерулярные болезни](#)

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

**Когда отказ не дает преимуществ: прекращение иммуносупрессивной терапии ассоциировано с большей частотой почечных обострений у пациентов с волчаночным нефритом**

Waning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial

[Jourde-Chiche et al. Ann Rheum Dis \(2022\).](#)



*Обзор подготовлен Анастасией Зыковой, перевод Николая Буланова*

**Об исследовании:** в многоцентровое исследование были включены 96 пациентов с пролиферативным (классы III/IV±V) волчаночным нефритом в стадии полной или частичной ремиссии. Путем рандомизации они были разделены на две параллельные группы, в первой из них поддерживающая терапия была прекращена, во второй – продолжена. Все пациенты к моменту включения в исследование находились в состоянии полной или частичной ремиссии почечного процесса на протяжении не менее чем 12 месяцев и на протяжении 2-3 лет получали стандартную терапию (глюкокортикоиды  $\leq 10$  мг/сут в сочетании с азатиоприном  $\geq 50$  мг/сут или микофенолата мофетиллом  $\geq 1000$  мг/сут или микофенолатом натрия  $\geq 720$  мг/сут). Период динамического наблюдения составил 24 месяца, а оценку состояния проводили каждые 3 месяца. Частота почечных обострений заболевания была выше в группе, в которой иммуносупрессивная терапия была прекращена досрочно, по сравнению с группой пролонгированного лечения (27,3% и 12,5%, соответственно). Разница размера эффекта между группами составила с 14,8% с широким 95% доверительным интервалом (от -1,9% до 31,5%). Медиана времени до первого почечного обострения значимо не различалась между группами, однако в группе досрочного прекращения лечения чаще наблюдали тяжелые обострения (31,8% и 12,5%, соответственно,  $p=0,035$ ), а их развитие происходило достоверно раньше, чем в контрольной. Изменений рСКФ в динамике зафиксировано не было. Частота развития инфекционных и гематологических нежелательных явлений была сопоставимой. Активность внепочечных проявлений СКВ, оцененная по шкале SLEDAI, также значимо не отличалась. Прекращение

иммуносупрессивной терапии было сопряжено со снижением затрат на лечение, несмотря на более высокие расходы на стационарное лечение (-40% общей стоимости лечения,  $p=0,001$ ).

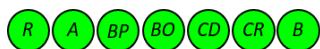
**Комментарий:** Оптимальная продолжительность иммуносупрессивной терапии у пациентов с волчаночным нефритом остается предметом дискуссий. Представленное РКИ является первой работой, в которой проведено сопоставление укороченного и длительного курсов поддерживающей иммуносупрессивной терапии волчаночного нефрита, а его результаты представляют безусловный интерес. Хотя большинство пациентов обеих групп оставались в ремиссии, и ни у кого из пациентов не было зарегистрировано развития хронической почечной недостаточности, раннее прекращение лечения было сопряжено со значимо большей частотой почечных обострений. К сожалению, исследование обладало недостаточной мощностью вследствие включения менее, чем половины от запланированного числа участников, что затрудняет количественную оценку эффекта пролонгированной иммуносупрессии. Хотя в исследовании не было зарегистрировано различий по частоте инфекций и гематологических нарушений, длительный прием иммуносупрессивных препаратов потенциально сопряжен с большим числом нежелательных явлений. Врачи и пациенты, по-прежнему, вынуждены принимать решения на основании индивидуализированной оценки соотношения риска и пользы, однако проблема сложного принятия решений должна найти свое отражение при планировании будущих исследований в этой области.

*ISN Academy: Кардиоренальный континнуум*

## Назначение ацетазоламида приводит к более эффективному лечению задержки жидкости у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью

### Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload

[Mullens et al. N Engl J Med \(2022\).](#)



*Обзор выполнен Мохамедом Элрджалом, перевод Анастасии Зыковой*

**Об исследовании:** В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ADVOR изучалось влияние добавления 500 мг ацетазоламида внутривенно к стандартному режиму петлевых диуретиков при острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ОДСН). Пациенты поступали на госпитализацию с картиной ОДСН и признаками задержки жидкости, определяемыми по клиническим признакам (отеки, плевральный выпот или асцит), и либо повышенной концентрацией N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP > 1000 пг/мл), либо повышением натрийуретического пептида В-типа (BNP > 250 пг/мл). В исследование не включались пациенты, недавно получавшие ацетазоламид или ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, рСКФ <20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также получившие более 80 мг/сут фуросемида внутривенно во время пребывания в стационаре. Усиление терапии (повышение дозы диуретиков или заместительная почечная терапия) была обязательной, когда диурез составлял <3,5 л/30-48 часов вместе с сохраняющимися признаками задержки жидкости. Первичной конечной точкой была эффективность проводимой терапии, определяемой как отсутствие признаков задержки жидкости в течение 3 дней после рандомизации и без назначения диуретиков внутривенно. Среди 519 пациентов эффект от терапии отмечен у 42,2% в группе ацетазоламида и у 30,5% в группе плацебо (ОР 1,46; 95% ДИ 1,17-1,82;  $p<0,001$ ). Частота вторичных исходов - смерти от любой причины или повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности - были одинаковыми в обеих группах. Средняя геометрическая продолжительность пребывания в стационаре составила 8,8 дня для ацетазоламида по сравнению с 9,9 дня для плацебо (средняя разница 0,89 дня, 95% ДИ 0,81–0,98 дня). Частота побочных эффектов (ухудшение функции почек, гипокалиемия, артериальная гипотензия) была одинаковой в каждой группе.

**Комментарий:** Данное высококачественное исследование показало, что добавление ацетазоламида к стандартной терапии у пациентов с ОДСН приводит к повышению эффективности терапии в течение 3 дней после рандомизации, к большему натрийурезу и более короткому пребыванию в стационаре. Важным ограничением этого исследования является исключение пациентов, получающих ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, хотя данные препараты становятся одними из ключевых методов

лечения пациентов с сердечной недостаточностью. Как и ацетазоламид, он действует на проксимальные канальцы, и неизвестно, будет ли назначение данного диуретика иметь аналогичные эффекты у этой группы пациентов. Тем не менее, исследование дает веские аргументы в пользу добавления ацетазоламида пациентам с ОДСН для усиления эффективности терапии и сокращения времени пребывания в стационаре.

*ISN Academy: [Гломерулярные болезни](#)*

### **Больше – не лучше: пульс-терапия метилпреднизолоном не дает дополнительных преимуществ в терапии тубулоинтерстициального нефрита при саркоидозе**

**Efficacy and safety of methylprednisolone pulse followed by oral prednisone vs. oral prednisone alone in sarcoidosis tubulointerstitial nephritis: a randomized, open-label, controlled clinical trial**

[Mahevas et al. Nephrol Dial Transplant \(2022\).](#)



*Обзор подготовлен Николаем Булановым, перевод Анастасии Зыковой*

**Об исследовании:** В этом многоцентровом открытом исследовании 40 пациентов с саркоидозом и верифицированным по нефробиопсии тубулоинтерстициальным нефритом с признаками острого почечного повреждения, определяемого как рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или 25%-му увеличению уровня креатинина в сыворотке выше исходного уровня, были рандомизированы для получения внутривенного метилпреднизолона 15 мг/кг/день в течение трех дней подряд, а затем преднизолону per os 1 мг/кг/день или только пероральному преднизолону. Достижение первичной конечной точки — удвоение рСКФ по сравнению с исходным уровнем или возвращение рСКФ к ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через 3 месяца — было значительно реже в экспериментальной группе (50%), по сравнению с контрольной (80%, p = 0,0467). Тем не менее медиана рСКФ через 1, 3, 6 и 12 месяцев была одинаковой в обеих группах, при этом не было значительного увеличения рСКФ после первого месяца лечения. Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах, наиболее частыми из которых были вновь возникший и декомпенсированный сахарный диабет.

**Комментарий:** Поражение почек - редкое, но потенциально опасное проявление саркоидоза. Высокие дозы глюкокортикоидов остаются стандартом лечения в последние десятилетия, однако оптимальная схема терапии не определена. Это первое рандомизированное исследование, изучающее роль пульс-терапии метилпреднизолоном в лечении саркоидозного тубулоинтерстициального нефрита, и оно показало, что ее проведение не давало дополнительных преимуществ по сравнению с приемом преднизолона per os. Результаты следует интерпретировать с некоторой осторожностью из-за небольшого размера выборки, который составлял лишь половину от запланированного. Тот факт, что максимальный терапевтический эффект был достигнут через 1 месяц, подчеркивает важность грамотного ведения этого «острого» периода и требует дальнейшего исследования других стероидсберегающих режимов у пациентов с поражением почек в рамках саркоидоза для достижения лучших результатов и снижения частоты нежелательных явлений терапии.

*ISN Academy: [Острое почечное повреждение](#)*

### **Дополнительное информирование кардиологов, поддержка по принятию решений в клинической практике и инструменты обратной связи могут снизить риск острого повреждения почек после коронарной ангиографии**

**Effect of clinical decision support with audit and feedback on prevention of acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a randomized clinical trial**

[James et al. J Am Med Assoc \(2022\).](#)



*Обзор подготовлен Лин Лин Мият, перевод Анастасии Зыковой*

**Об исследовании:** В этом пошаговом кластерном рандомизированном исследовании приняли участие 34 кардиолога со специализацией по рентгенэндоваскулярной хирургии, которые выполнили коронарную

ангиографию в общей сложности 7106 пациентам, риск острого почечного повреждения (ОПП) у которых оценивался свыше 5%. Исследование проводилось в течение 2 лет, за время которых было сформировано 8 кластеров в зависимости от клинического центра и практикующей группы, при этом всего было выполнено 7820 процедур. Во время интервенционного периода кардиологи прошли 1-часовой обучающий курс по ОПП и его профилактике, получали поддержку по принятию решений в клинической практике, включая прогнозирование риска ОПП и индивидуальные рекомендации для пациентов по безопасному объему контрастного препарата и целевым показателям восполнения объема, руководствуясь конечно-диастолическим давлением в левом желудочке, а также обратную связь в качестве аудита и отзывов о своей работе каждые 3 месяца. В доинтервенционный период кардиологи работали без дополнительной информационной поддержки. Частота ОПП (определяемая по критериям KDIGO на основе сывороточного креатинина) была ниже в группе вмешательства на 7,2% (310 событий после 4327 процедур) по сравнению с 8,6% (299 событий после 3493 процедур) в контрольный период (межгрупповая разница, - 2,3% [95% ДИ, от -0,6% до -4,1%]; ОШ 0,72 [95% ДИ, 0,56 до 0,93];  $p = 0,01$ ). Не было различий во вторичных исходах серьезных сердечно-сосудистых и почечных событий в течение 30 дней.

**Комментарий:** ОПП связано с неблагоприятными почечными и сердечно-сосудистыми исходами. По данным разных исследований от 4% до 10% коронарных ангиографий и других чрескожных коронарных вмешательств осложняются ОПП. Индивидуальные стратегии могут помочь клиницистам выявить пациентов с высоким риском его развития и обеспечить тактику для его предотвращения. Авторы данной работы пришли к выводу, что многостороннее информирование врачей снижает частоту развития ОПП, а вмешательства, заключающиеся в ограничении использования объема контраста и увеличении внутривенного введения жидкости не увеличивают краткосрочные сердечно-сосудистые риски. Тем не менее, это исследование не было рассчитано на выявление других сердечно-сосудистых и почечных исходов помимо ОПП. Авторы признают, что в связи с тем, что в исследовании принимало участие только три клинических центра одного региона, обобщаемость выводов может снижаться, более того они допускают, что часть врачей могла изменить свое поведение касательно пациентов с учетом информированности о проведении такого исследования в клиническом центре в доинтервенционный период. Необходимы дальнейшие исследования для изучения долгосрочных клинических результатов стандартизированных протоколов профилактики ОПП у пациентов, перенесших коронарографию, с учетом местных практик и ресурсов.

ISN Academy: [Кардиоренальный континнуум](#)

## Толваптан способен эффективно увеличить диурез у пациентов с высокой стадией ХБП и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса

**Efficacy of tolvaptan on advanced chronic kidney disease with heart failure: a randomized controlled trial**

[Komiya et al. J Clin Exp Nephro \(2022\)](#)



Обзор подготовлен Меган Боркум, перевод Анастасии Зыковой

**Об исследовании:** Это одноцентровое открытое исследование рандомизировало 33 пациента с ХБП 3-5 стадии и сердечной недостаточностью с по крайней мере одним клиническим признаком перегрузки объемом для назначения либо толваптана 15 мг/сут и стандартной дозы фуросемида, либо увеличенной дозы фуросемида (на 100 мг/сут больше исходной дозы), в течение 7 дней. На момент включения все пациенты принимали фуросемид в дозе 20-100 мг/сут и были под наблюдением в течение трех суток до периода вмешательства. Критерии исключения включали анурию, диализ, гипернатриемию, использование толваптана в анамнезе, повышенную чувствительность к препарату и затруднения с приемом жидкости. У большинства пациентов обеих групп была сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса. Средняя исходная доза фуросемида была ниже в группе толваптана (50,0 мг/сут) по сравнению с 68,6 мг/сут в группе повышенной дозы фуросемида. Первичная конечная точка в виде изменения среднесуточного объема мочи по сравнению с исходным уровнем в течение 7 дней (или до дня досрочного прекращения) был значительно выше в группе толваптана (637 мл) по сравнению с 119 мл в группе монотерапии фуросемидом ( $p = 0,0029$ ). Был отмечен более высокий процент 7-дневного изменения веса при приеме толваптана, который однако не достиг статистической значимости (-6,37% против -4,17%,  $p=0,052$ ). Толваптан

был более эффективен в подгруппе пациентов с более высокой осмоляльностью мочи и более низким содержанием натрия в сыворотке до начала лечения. Частота ухудшения функции почек (определяемая как повышение сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл или 26,5 мкмоль/л) составила 58,8% в группе фуросемида по сравнению с 18,8% в группе толваптана ( $p=0,019$ ). Концентрация натрия в сыворотке значительно снизилась в группе фуросемида, но не в группе толваптана, по сравнению с исходным значением. Ни в одной из групп не было серьезных побочных эффектов. Хотя между двумя группами была разница в исходной дозе фуросемида, добавление толваптана было независимым фактором, ассоциированным с увеличением объема мочи после корректировки в многофакторном анализе.

**Комментарий:** Это исследование дополняет предыдущую работу авторов по изучению эффективности толваптана у пациентов с сердечной недостаточностью, у которых в начале лечения наблюдается высокая осмоляльность мочи. Как правило, у пациентов с сердечной недостаточностью повышен АДГ, который увеличивает реабсорбцию воды (через механизмы, опосредованные аквапорином-2) за счет связывания с V2-рецепторами в собирательных трубочках почечных канальцев с последующим повышением осмоляльности мочи. Толваптан является антагонистом V2-рецепторов, что объясняет, почему он может быть эффективен для достижения диуреза у людей с сердечной недостаточностью и более высокой осмоляльностью мочи. Хотя это исследование обнадеживает альтернативным, безопасным вариантом фармакологического лечения пациентов с ХБП и сердечной недостаточностью, необходимы дальнейшие исследования в более крупных группах и более длительным наблюдением, включая пациентов как со сниженной фракцией выброса, так и с прогрессирующей ХБП.

---

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