

В фокусе международные исследования

Ноябрь 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.

- Высокий риск
- Неопределенный риск / не указано
- Низкий риск

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

@ISNeducation

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

Оценка риска систематических ошибок:

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

ISN Academy: Хроническая болезнь почек

Исследование месяца

Продолжение терапии иАПФ и БРА у пациентов со значительным снижением СКФ или прогрессированием ХБП имело сходный профиль безопасности с группой пациентов, завершивших их прием

Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease

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



Обзор подготовлен и переведен Анастасией Зыковой

Об исследовании: Четыреста одиннадцать пациентов с ХБП 4-5 из 37 клинических центров в Англии были рандомизированы для продолжения или прекращения приема ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Исследование имело открытый дизайн. Критериями включения были прогрессирование ХБП, определяемое как снижение рСКФ >2 мл/мин/1,73 м² в год в течение 2х лет до включения в исследование, и прием ингибиторов РАС не менее 6 месяцев до начала исследования. Медиана возраста составила 63 года, 68% были мужчинами, 85% были европеоидной расы, медиана рСКФ составила 18 мл/мин/1,73 м², а медиана протеинурии – 115 мг/ммоль. Основными причинами ХБП были диабетическая нефропатия (21%), гипертоническая или реноваскулярная нефропатия (17%), генетические заболевания (20%, включая аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек) и гломерулонефрит, не требующий

иммуносупрессивной терапии (18%). Через 3 года среднее значение рСКФ по методу наименьших квадратов было сопоставимым между двумя группами и составляло $12,6 \pm 0,7$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в группе пациентов, не получающих блокаторы РАС, и $13,3 \pm 0,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в группе пациентов, продолжающих их прием (разница -0,7; 95% ДИ от -2,5 до 1,0; $p=0,42$). Частота достижения почечной недостаточности или начала заместительной почечной терапии также была сопоставима между двумя группами и составляла 62% в группе отмены ингибиторов РАС и 56% в контрольной группе (скорректированное ОР 1,28; 95% ДИ 0,99–1,65). Общее число случаев госпитализации по любой причине было одинаковым в группе прекращения терапии и в группе пациентов, продолжающих прием РАС (414 против 413, соответственно, при этом включая 108 против 88 по поводу сердечно-сосудистых осложнений). Частота смертности (20 против 22, соответственно) и серьезных нежелательных явлений (107 случаев против 101) также были сопоставимы.

Комментарий Ингибиторы РАС хорошо зарекомендовали себя как группа препаратов, снижающих артериальное давление, уменьшающих выраженность протеинурии и замедляющие прогрессирование ХБП на более легких стадиях, однако соотношение риск/польза при прогрессирующей болезни почек менее ясно. Результаты обсервационных исследований вызывали настороженность, в связи с выявленными колебаниями функции почек после приема ингибиторов РАС, однако данный феномен не оценивался в крупных рандомизированных исследованиях, при этом преждевременное прекращение приема данных препаратов может способствовать повышению артериального давления и повышению сердечно-сосудистого риска. Данное высококачественное исследование не выявило повышения риска прогрессирования ХБП или повышения частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний у тех, кто продолжал прием препаратов данной группы, хотя оно и не было рассчитано для выявления различий в частоте сердечно-сосудистых событий. В то время как нефропротективные эффекты, вероятно, ослабевают при низких значениях функции почек, не было выявлено повышения частоты развития почечной недостаточности при продолжении лечения, а частота сердечно-сосудистых событий была численно ниже. Тем не менее, было бы важно провести дальнейшие исследования с более сбалансированной этнической принадлежностью и среди пациентов с высоким уровнем протеинурии.

ISN Academy: [Диализ](#)

Аторвастатин может эффективно и безопасно профилактировать прогрессирование жесткости артериальной стенки у пациентов без сахарного диабета, находящихся на программном гемодиализном лечении

Atorvastatin can delay arterial stiffness progression in hemodialysis patients

[Elsayed M, et al. Int Urol Nephrol. \(2022\) 54:2969–2976.](#)



Обзор выполнен Меган Боркум

Об исследовании: В этом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 50 пациентов на гемодиализе (ГД) из двух клинических центров были рандомизированы для получения аторвастатина 10 мг/сут, либо плацебо в течение 6 месяцев для профилактики прогрессирования артериальной жесткости. Критериями исключения были сахарный диабет, нерегулярный сердечный ритм, хирургические вмешательства на аорте и инфаркт миокарда в анамнезе, терапия гиполипидемическими препаратами в предшествующие 6 месяцев. Устройство Mobil-O-Graph, использующее осциллометрический метод для анализа артериального давления (АД), применялось для определения первичных индексов жесткости артерий, скорости пульсовой волны (СПВ) и индекса аугментации (АIх). Данные измерения выполнялись при включении в исследование и через 6 месяцев. Исходно не было выявлено существенных различий между группами, включая продолжительность ГД, возраст и АД. Через 6 месяцев СПВ аорты оставалась стабильной в группе аторвастатина (7,88 против 7,86, $p = 0,136$), как и АIх (26,0 против 26,04, $p = 0,714$), однако данные показатели существенно возросли в группе плацебо (7,63 против 7,80, $p < 0,001$ для СПВ; 25,04 против 25,88, $p < 0,0001$ для АIх) со статистически значимой разницей при сравнении средних с исходным уровнем. Параметры периферического и центрального АД (систолическое АД, диастолическое АД, пульсовое давление) существенно не отличались между группами аторвастатина и плацебо ни в начале исследования, ни через 6 месяцев.

Комментарий: Эффективность статинов для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений хорошо известна, однако в исследованиях [4-D](#) или [AURORA](#) данного эффекта не наблюдалось у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Данная группа характеризуется тем, что сердечно-сосудистые

осложнения формируются в результате гипертрофии и фиброза миокарда, а также кальцификации и увеличения жесткости сосудов, то есть патологических процессов, которые хуже поддаются лечению статинами, чем окклюзионный атеросклероз. Новизна данной работы заключается в исследовании артериальной жесткости у пациентов без диабета, в отличие от упомянутых выше исследований, в котором все участники имели сахарный диабет (4-D), либо четверть выборки (AURORA). Вполне возможно, что наличие сахарного диабета нивелирует эффект статинов, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях у пациентов без нарушения метаболизма глюкозы. Хотя результаты исследования могут свидетельствовать о потенциальной роли аторвастатина в замедлении прогрессирования артериальной жесткости у таких пациентов, для подтверждения этих результатов необходимы более крупные РКИ с более длительным периодом наблюдения. Кроме того, изменение скорости пульсовой волны и индекса аугментации является суррогатным исходом сердечно-сосудистых заболеваний, однако неизвестно, насколько это действительно может отразиться на изменении клинически значимых исходов.

ISN Academy: [Острое почечное повреждение](#)

Курсовое использование ацетаминофена может улучшить функцию почек у пациентов с гемолизом и тяжелым течением малярии, вызванной *Plasmodium knowlesi*

The effect of regularly dosed acetaminophen vs no acetaminophen on renal function in *Plasmodium knowlesi* malaria (PACKNOW): a randomized, controlled trial

[Cooper et al. Clin Infect Dis \(2022\).](#)



Обзор выполнен Марией Киарой Пелле

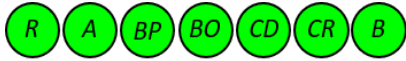
Об исследовании: В этом открытом исследовании 365 пациентов из Малайзии с малярией, вызванной *Plasmodium knowlesi*, были рандомизированы для получения ацетаминофена (500 мг или 1000 мг каждые 6 часов в течение первых 72 часов) или стандартного лечения, которое включало назначение ацетаминофена при сохранении лихорадки выше 39,5°C в течение >30 мин, несмотря на другие методы снижения температуры. Медиана возраста составила 36 лет, в выборке было 85% мужчин, диагноз во всех случаях был подтвержден методом ПЦР, все пациенты получали противомаларийные препараты. Не было никакой разницы в изменении логарифмически преобразованной концентрации креатинина в течение первых трех дней (снижение на 14,9% и 14,6% в группе ацетаминофена и контрольной группе, соответственно) в общей выборке. Анализ подгрупп показал, что у пациентов с тяжелой малярией и гемолизом креатинин снизился на 35,8% (стандартное отклонение (СО) 26,7) в течение 72 часов в группе ацетаминофена по сравнению с 19,0% (СО 16,6) в контрольной группе ($p = 0,07$). Аналогичные результаты наблюдались у пациентов с ОПП и гемолизом, когда креатинин снизился в среднем на 34,5% (СО 20,7) в течение 72 часов в группе ацетаминофена по сравнению с 25,8% (СО 15,8) в контрольной группе ($p = 0,041$). Лечение переносилось удовлетворительно, случаев гепатотоксичности и летальных исходов не было.

Комментарий: Малярия, вызываемая *Plasmodium knowlesi*, очень распространена в Малайзии и некоторых регионах западной Индонезии и характеризуется выраженным гемолизом и риском острого повреждения почек. Предыдущие исследования показали, что ацетаминофен может улучшать функцию почек за счет снижения феррил-гема (Fe(IV)), образующегося из внеклеточного гемоглобина, путем ингибирования простагландин H₂-синтазы, которая в противном случае могла бы инициировать окислительный стресс. В частности, это было продемонстрировано при использовании ацетаминофена у пациентов с тяжелой малярией, вызванной *Plasmodium falciparum*, сопровождающейся гемолизом ([Plewes et al, Clin Infect Dis 2018](#)). *Plasmodium knowlesi* в целом вызывает более тяжелое течение малярии, с повышенной концентрацией внеклеточного гемоглобина, в связи с чем появилась идея о большей эффективности ацетаминофена в данной группе пациентов. Хотя эта гипотеза не была подтверждена в общей выборке, анализ подгрупп позволяет предположить, что такой подход может быть полезен для пациентов с сочетанием тяжелого течения болезни и гемолиза, что должно быть изучено в будущих исследованиях.

Хлорталидон усиливает эффект буметанида при терапии симптомов перегрузки объемом и артериальной гипертензии у пациентов с ХБП 4-5 стадии без ЗПТ

Effect of the combination of bumetanide plus chlorthalidone on hypertension and volume overload in patients with chronic kidney disease stage 4–5 KDIGO without renal replacement therapy: a double-blind randomized HEBE-CKD trial

[Solis-Jimenez et al. BMC Nephrology \(2022\).](#)



Обзор выполнен Николаем Булановым

Об исследовании: В одноцентровое двойное слепое исследование HEBE-CKD было включено 34 пациента с ХБП 4-5 стадии, неконтролируемой артериальной гипертензией (систолическое АД >140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД >90 мм рт.ст.), признаками перегрузки объемом и приемом петлевых диуретиков в течение ≥ 3 месяцев до включения в исследование и буметанида в дозе 3 мг/сут. Пациентов рандомизировали для получения комбинированной терапии с хлорталидоном 50 мг/сут или плацебо. Перегрузку объемом диагностировали с помощью биоимпедансного анализа и определяли как объем жидкости выше 90-го перцентиля предполагаемого значения у представителей здоровой популяции. Медиана общего объема жидкости была сопоставимой и составляла 32,7 л в экспериментальной группе и 33,1 л в контрольной. Между исходным уровнем и 7-м днем комбинированная терапия привела к значительно большему снижению общего (-2,5 л против -0,59 л в контрольной группе, $p = 0,003$) и внеклеточного (-1,58 против -0,43 л, $p = 0,028$) объема жидкости; к 30-му дню исследования объем внеклеточной жидкости был значительно ниже при комбинированном лечении (-3,05 против -0,15 л, $p < 0,001$). Также у пациентов, получающих комбинации диуретиков, наблюдалось значительное снижение систолического (-26,1 против -10 мм рт.ст. $p = 0,028$) и диастолического АД (-13,5 против 3,4 мм рт.ст., $p = 0,018$). Наиболее частым нежелательным явлением было повышение уровня креатинина в сыворотке $> 0,3$ мг/дл, которое наблюдалось у 11 пациентов в группе хлорталидона и у 4 пациентов в группе плацебо ($p = 0,013$), однако удвоение концентрации креатинина в сыворотке не наблюдалось ни у кого из пациентов.

Комментарий: Перегрузка объемом и плохо контролируемая артериальная гипертензия являются одними из наиболее распространенных осложнений у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП. В течение долго времени комбинация петлевых и тиазидных диуретиков успешно применялась у больных с сердечной недостаточностью и нефротическим синдромом, однако эффективность этой схемы при ХБП 4-5 стадии тщательно не исследовалась. Исследование HEBE-CKD показало, что добавление хлорталидона резко повышает краткосрочную эффективность петлевых диуретиков при лечении гипергидратации, оцениваемой с помощью биоимпедансного анализа, и артериальной гипертензии у этой категории больных. Однако долгосрочная эффективность и безопасность тиазидных диуретиков в этих условиях должны быть оценены в дальнейших исследованиях.

Эмпаглифлозин замедляет прогрессирование ХБП у пациентов со значительным снижением СКФ без заместительной почечной терапии

Empagliflozin in patients with chronic kidney disease

[The EMPA-KIDNEY Collaborative Group N Engl J Med \(2022\).](#)



Обзор выполнен Киарой Абенаволи

Об исследовании: Исследование EMPA-KIDNEY представляло собой многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, предназначенное для оценки эффективности и безопасности эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут у пациентов с ХБП с рСКФ 20–25 мл/мин/1,73 м² независимо от степени протеинурии или рСКФ 45–90 мл/мин/1,73 м² при соотношении альбумин-креатинин ≥ 200 мг/г. В исследование было рандомизировано 6604 пациента; средний возраст 83,8 года, 33,2% женщин, 54% больных сахарным диабетом, средняя рСКФ 37,3 мл/мин/1,72 м², у 34,5% пациентов рСКФ менее 30 мл/мин/1,72 м², медиана соотношения альбумина к креатинину в моче составила 329 мг/г, все пациенты получали соответствующие дозы блокаторов PАС. Комбинированный первичная конечная точка включал

прогрессирование заболевания почек (прогрессирование до ХБП5, заместительная почечная терапия, устойчивое снижение рСКФ до <10 мл/мин/1,73 м² или снижение $\geq 40\%$ по сравнению с исходным уровнем и смерть от почечных причин) или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний. Общий срок наблюдения составил 2 года. Первичная конечная точка отмечена у 13,1% пациентов, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с 16,9% пациентов в группе плацебо (ОР 0,72; 95% ДИ от 0,64 до 0,82, $p < 0,001$). Частота госпитализаций по любой причине была ниже в группе лечения, но значимой разницы в госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний не наблюдалось (4% в группе лечения и 4,6% в группе контроля, HR 0,84; 95% ДИ 0,67 - 1,07, $p = 0,15$). При анализе подгрупп положительный эффект лечения наблюдался независимо от наличия сахарного диабета и рСКФ, но снижение риска было выше у пациентов с более выраженной альбуминурией (отношение альбумина к креатинину >300 мг/г). Кетоацидоз наблюдался у 0,2% пациентов группы эмпаглифлозина и у $<0,1\%$ (1 пациент) контрольной группы, тогда как тяжелая гипогликемия наблюдалась у 2,3% пациентов обеих групп. Не было статистически значимых различий в частоте других побочных эффектах, включая смертность, серьезное острое повреждение почек, тяжелую инфекцию половых органов или серьезную инфекцию мочевыводящих путей.

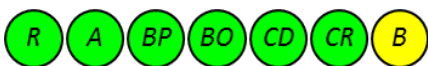
Комментарий: использование ингибиторов SGLT2, как уже было продемонстрировано в крупных высококачественных исследованиях, таких как [CREDESCENCE](#) (канаглифлозин) и [DAPA-CKD](#) (дапаглифлозин), снижает прогрессирование почечной недостаточности и частоту развития сердечно-сосудистых событий. EMPA-KIDNEY отличалось более широкими критериями включения, в частности прогрессирующей ХБП с минимальной рСКФ 20 мл/мин/1,73 м² и различной степенью альбуминурии в большей когорте пациентов. Как и ожидалось, результаты данной работы соответствуют предыдущим исследованиям и вошли в недавно опубликованный мета-анализ [SMART-C](#), в котором было показано, что назначение флозинов снижает риск прогрессирования ХБП на 37% (ОР 0,63 95% ДИ 0,58–0,69) а также частоту достижения комбинированной конечной точки, включающей в себя смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу сердечной недостаточности, на 23% (ОР 0,77 95% ДИ 0,74 – 0,81) в независимости от наличия сахарного диабета. Следующим шагом по изучению эффективности и безопасности флозинов у пациентов с ХБП будут результаты работы (NCT05374291), посвященной изучению эффективности и безопасности дапаглифлозина у пациентов с ЗПТ, включая пациентов с трансплантированной почкой.

ISN Academy: [Диализ](#)

Анакина действует безопасно у пациентов на программном гемодиализе, однако вопросы к эффективности остаются

A randomized controlled pilot trial of anakinra for hemodialysis inflammation

[Dember et al., Kidney Int. \(2022\).](#)



Обзор выполнен Анастасией Зыковой

Об исследовании: ACTION - пилотное двойное слепое многоцентровое исследование, в котором 80 пациентов, находящихся на гемодиализе, были рандомизированы для получения анакинры (антагонист рецептора IL-1) или плацебо три раза в неделю во время сеансов диализа в течение 24 недель, с последующим 24-недельным периодом наблюдения для оценки безопасности. Одним из критериев включения была концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) $\geq 2,0$ мг/л при двух последовательных скрининговых визитах с промежутком между ними не больше 10 дней. Пациенты с центральным венозным катетером для гемодиализа были исключены из исследования. Исходно группы были хорошо сбалансированы, за исключением возраста пациентов основной группы, который был несколько выше (59,6 против 54,1 года), чем в контрольной. Медиана продолжительности гемодиализа составила 4,4 года, 41,2% пациентов были европеоидной расы. Среднее снижение логарифмически преобразованной концентрации вЧСРБ за 24 недели составило 41% в группе анакинры по сравнению с 6% в группе плацебо, однако различия не были статистически значимыми. Наблюдалось значительное снижение концентрации ИЛ-6 (на 0,7 пг/мл) в группе анакинры по сравнению со стабильной концентрацией в группе плацебо ($p = 0,02$ для различий между группами). Число нежелательных явлений было меньше в группе анакинры (96 против 129), как и частота нежелательных явлений (преимущественно инфекции) (0,48 на пациенто-год против 1,40 на пациенто-год; $p = 0,01$). Из экспериментальной и контрольной групп было исключено 8 пациентов (21,1% против 19,0% соответственно), наиболее частыми причинами были смерть (не считавшаяся связанной с исследуемым препаратом) и трансплантация почки. Прекращение приема

исследуемого препарата по медицинским показаниям (инфекция, цитопения, трансплантация почки) произошло у 4 участников в группе анакинры и у 5 участников в группе плацебо.

Комментарий: воспаление является хорошо известным фактором, ускоряющим развитие атеросклероза, в то время как повышение уровня воспалительных биомаркеров связано с высоким сердечно-сосудистым риском. К сожалению, до сих пор неясно, могут ли противовоспалительные препараты улучшить долгосрочные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с заболеваниями почек. По результатам этого пилотного исследования анакинра как минимум не уступала плацебо в отношении безопасности и переносимости, в то время как влияние такого дорогостоящего подхода на концентрации провоспалительных биомаркеров остается неясным. Необходимы дальнейшие испытания с большей когортой и более определенными клиническими исходами во время длительного наблюдения.

Редакция: Даниель О`Хара, Микеле Провенцано, Анастасия Зыкова
Перевод на русский язык: Анастасия Зыкова