



ISN
INTERNATIONAL SOCIETY
OF NEPHROLOGY








RESEARCH
ACT | CLINICAL TRIALS




В фокусе Международные Исследования

Декабрь 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!
@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

ISN Academy: [Диализ](#)

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

Охлаждаем пыл энтузиазма: использование диализирующего раствора с пониженной температурой не приводило к улучшению сердечно-сосудистых исходов
Personalised cooler dialysate for patients receiving maintenance haemodialysis (MyTEMP): a pragmatic, cluster-randomized trial

[Garg et al, Lancet \(2022\).](#)



Обзор выполнен *Даниелем О`Хара*

Об исследовании: В крупном прагматическом кластерном исследовании MyTEMP было рандомизировано 84 гемодиализных центра, с общим количеством пациентов 15413, для процедур с использованием диализирующего раствора более низкой температуры или стандартной и равной 36,5°C. Температура диализата в экспериментальной группе была ниже на 0,5–0,9 °C в сравнении с температурой тела пациента, измеряемой в начале каждого сеанса гемодиализа, при этом рекомендованный минимум был 35,5°C, а максимум – 36,5°C. Исследование длилось свыше четырех лет, за это время было проведено около 4,3 миллиона сеансов гемодиализа. В экспериментальной группе среднее значение температуры составило 35,8°C, в контрольной группе – 36,4°C, при этом приблизительно у 80% всех пациентов соблюдался рекомендуемый протоколом температурный режим. В ходе исследования не было выявлено различий в

частоте достижения первичной комбинированной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или застойной сердечной недостаточностью: 21,4% в экспериментальной группе по сравнению с 22,4% в группе контроля (скорректированное ОР 1,00, 95%ДИ 0,89-1,11, $p=0,93$). Не было существенной разницы в среднем снижении интрадиализного артериального давления или частоте интрадиализной гипотонии. Согласно систематическим опросам, проведенным в 10 центрах, пациенты, получающие более холодный диализат на 60% чаще сообщали о чувстве дискомфорта, связанного с холодом.

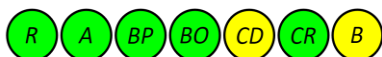
Комментарий: несколько небольших исследований и, по крайней мере, один метаанализ показали положительный эффект применения более холодного диализата для снижения частоты интрадиализной гипотонии, а когортные исследования – снижение частоты сердечно-сосудистых событий. Потенциальные механизмы для объяснения таких взаимосвязей включают улучшение сердечной сократимости, повышение периферического сосудистого сопротивления и снижение синтеза оксида азота. Учитывая это, становятся объяснимыми результаты опросов медицинского персонала о нарастающем энтузиазме в отношении использования охлажденного диализата. Это очень крупное и хорошо проведенное исследование не продемонстрировало существенных преимуществ данного подхода относительно сердечно-сосудистых рисков. Вполне вероятно, что дизайн с большей разницей в температурах мог бы показать разницу в результатах (например, сравнение персонализированного охлаждения с установленной температурой диализата в 37°C, что создавало бы более широкое разделение между группами для проверки гипотезы). Лечение также не было персонализировано в зависимости от индивидуального риска развития интрадиализной гипотонии, которая является одной из основных причин, обосновывающих данную стратегию лечения. Таким образом, исследование предполагает, что понижение температуры диализата не следует рутинно использовать, чтобы избежать гипотонии, сердечно-сосудистых событий и госпитализаций у пациентов, находящихся на гемодиализе. Использование заданной температуры диализирующего раствора также может быть более удобным для пациентов и может упростить процесс работы для медицинского персонала гемодиализных центров.

ISN Academy: [Сахарный диабет](#)

Дапаглифлозин улучшает протеомный спектр мочи у пациентов с сахарным диабетом и микроальбуминурией

Daagliiflozin improves the urinary proteomic kidney-risk classifier CKD273 in type 2 diabetes with albuminuria: a randomized clinical trial

[Curovic et al., Diabetes Care \(2022\).](#)



Обзор выполнен Анастасией Зыковой

Об исследовании: В этом двойном слепом перекрестном исследовании было рандомизировано 40 пациентов с сахарным диабетом в группу терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг/сут или плацебо для изучения влияния данного препарата на протеомный спектр мочи, в частности показатель СКД273, после 12 недель лечения. Согласно предыдущим исследованиям, различные виды протеомного анализа мочи можно использовать для выявления пациентов высокого риска с высокой специфичностью и чувствительностью на самых ранних стадиях болезней почек. В частности, балл по СКД273, основанный на анализе 273 белков и пептидов в моче, является ранним маркером неблагоприятных исходов у пациентов с нормоальбуминурией и сахарным диабетом. В данном исследовании участники имели микроальбуминурию и рСКФ ≥ 45 мл/мин/м² и получали терапию блокаторами РАС. Средняя рСКФ составила 89 мл/мин/1,73 м². Лечение дапаглифлозином ассоциировалось со значительным снижением показателя СКД273 по сравнению с плацебо (-0,221; 95% ДИ -0,356, -0,087; $p = 0,002$), более того отмечено снижение паттернов высокого риска по данному анализу (44% против 75%, $p=0,021$). Восемь пациентов не были включены в окончательный анализ из-за нарушений протокола исследования и сомнительных результатов протеомного анализа. Общая приверженность лечению составила $>80\%$ в обеих группах.

Комментарий: на животных моделях было продемонстрировано, что использование глифлозинов связано с замедлением фиброза почечной ткани, однако подтверждающих данный факт клинических исследований нет. Учитывая доминирование рисков над пользой от выполнения биопсии почки у пациентов с нормо- или микроальбуминурией, анализ изменения протеомного профиля мочи может иметь важную роль в стратификации риска болезни. Согласно результатам этого исследования, дапаглифлозин приводит к

значительному снижению показателя СКД273 при протеомном анализе мочи, что является дополнительным доказательством нефропротекторного действия глифлозинов даже на ранних стадиях диабетической нефропатии.

ISN Academy: [Трансплантология](#)

Иммуногенность дополнительной дозы вакцины против COVID-19 сходна у векторных и мРНК-вакцин

An additional dose of viral vector COVID-19 vaccine and mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients: A randomized controlled trial (CVIM 4 study)

[Bruminhent et al. Am J Transplant \(2022\).](#)



Обзор выполнен Лин Лин Мият

Об исследовании: 85 реципиентов почечного трансплантата, получивших первичную вакцинацию против COVID-19 двумя инактивированными векторными вакцинами, были рандомизированы для получения третьей дозы в виде мРНК-вакцины (группа M; BNT162b2/Pfizer-BioNTech или мРНК-1273/Moderna; n=43) или векторного препарата (группа V; ChAdOx1 nCoV-19/AstraZeneca; n=42). Трансплантация была выполнена не менее чем за тридцать дней до включения в исследование, у всех пациентов отмечалась стабильная функция трансплантата. В общей сложности 52 (68%) пациента достигли сероконверсии. При анализе всех рандомизированных пациентов не было существенной разницы в уровне сероконверсии между группами M и V (70% против 65%, p = 0,63) через две недели после введения дополнительной дозы, однако при анализе выборки пациентов в соответствии с протоколом лечения более высокие показатели сероконверсии наблюдалась при использовании мРНК-вакцины (70% против 61%, p = 0,44). Из 49 участников, которые ранее были серонегативными, сероконверсия произошла у 24 (49%; 14 и 10 пациентов в группах V и M соответственно). Скорость ответов S1-специфических Т-клеток и RBD-специфических В-клеток была сопоставима между двумя группами. Вероятность сероконверсии была выше у пациентов, перенесших трансплантацию более года назад, у лиц с более высоким абсолютным числом лимфоцитов, а также получающих иммуносупрессивную терапию без микофенолатов. За время исследования не было отмечено существенных нежелательных явлений, однако боль в месте инъекции чаще отмечалась в группе M.

Комментарий: Предыдущие исследования показали, что инактивированные вирусные векторные вакцины против COVID-19 вызывают относительно слабый иммунный ответ у реципиентов почечного трансплантата по сравнению с вакцинами на основе мРНК. Это исследование показало, что дополнительная доза мРНК-вакцины не дает дополнительных преимуществ, в сравнении с вирусной векторной вакциной у реципиентов почечного трансплантата, ранее вакцинированных по стандартной схеме. Стоит отметить, что исследование включало в себя высокую долю пациентов, получивших мРНК-вакцину, и находящихся на первом году после трансплантации, а также получающих антагонисты рецептора интерлейкина-2 в качестве индукционной терапии. Эта же группа также имела более низкий средний уровень антител к COVID-19 на исходном уровне, что могло снизить эффективность вакцины. Долгосрочная иммуногенность и безопасность в данной работе не оценивались. Большой процент выбывших из наблюдения мог привести к недостаточной мощности анализа по протоколу и снижению достоверности результатов. Тем не менее, исследование подтверждает, что оба типа вакцины против COVID-19 могут быть предложены пациентам с трансплантированной почкой для формирования защитного иммунитета.

ISN Academy: [Диализ](#)

Бессонница и расстройства аффективного спектра у гемодиализных пациентов могут быть скорректированы при помощи групповой когнитивно-поведенческой терапии

Cognitive behavioural group therapy for insomnia (CBGT-I) in patients undergoing haemodialysis: randomized clinical trial

[Shareh et al. Behav Cogn Psychother \(2022\).](#)



Обзор выполнен Ниру Агарвал

Резюме: В этом одноцентровом исследовании 116 пациентов на поддерживающем гемодиализе были рандомизированы для прохождения когнитивно-поведенческой групповой терапии бессонницы (КПТ-Б), включавшей девять еженедельных 90-минутных структурированных групповых сеансов, или общего

группового психологического сеанса для поддержки эмоционального состояния. Был выполнен однофакторный анализ ANCOVA для определения различий между группами в нескольких областях, качество сна (измерялось при помощи Питтсбургского опросника индекса качества сна), депрессия (измеряемое при помощи шкалы депрессии Бека II пересмотра), тревожность (измерялось с помощью шкалы тревоги Бека) и общее психологическое здоровье (оценивалось с помощью опросника общего состояния здоровья - 28). После прохождения терапии было продемонстрировано статистически значимое улучшение во всех указанных областях: качество сна ($F = 414,98$, $p < 0,001$), депрессия ($F = 176,63$, $p < 0,001$), тревога ($F = 235,70$, $p < 0,001$) и общее психологическое здоровье ($F = 744,16$, $p < 0,001$). Терапия также высоко оценивалась участниками согласно оценке с помощью опросника удовлетворенности клиентов и развитием хорошего терапевтического альянса, согласно оценке по опроснику рабочего альянса.

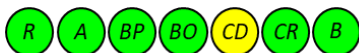
Комментарий: Нарушения сна могут значимо снижать качество жизни и оказывать серьезное влияние на повседневную деятельность. Это исследование показало, что у пациентов, находящихся на гемодиализе, КПТ-Б может улучшить качество сна и настроение. Однако у этого исследования есть несколько ограничений: это одноцентровое исследование с возможной передачей сведений о ходе и структуре психотерапевтических сеансов между группами; не оценивалось долгосрочное влияние вмешательства (последующее наблюдение составляло лишь 3 месяца), а также эффект может быть невоспроизводимым, в связи с важностью личности фасилитатора, то есть психотерапевта, ведущего группу. Тем не менее, тот факт, что этот метод работал для исследуемой когорты пациентов, важен и требует дальнейшего изучения, возможно, в кластерном рандомизированном контролируемом исследовании. Такое немедикаментозное вмешательство может дополнить текущее лечение больных на диализе и улучшить качество их жизни.

ISN Academy: [Диализ](#)

Добавление витамина K2 в течение 2 лет достоверно не приводило к повышению плотности костной ткани у диализных пациентов

Vitamin K supplementation and bone mineral density in dialysis: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled RenaKvit trial.

[Levy-Schousboe et al. Nephrol Dial Transplant \(2022\).](#)



Обзор выполнен Киарой Абенаволи

Резюме: В этом двойном слепом многоцентровом исследовании приняли участие 123 взрослых пациента, находящихся на постоянном гемо- или перитонеальном диализе. Для оценки влияния витамина K2 на плотность костной ткани, пациенты были рандомизированы для терапии менахиноном-7 (активная форма витамина K2, МК-7) в фиксированной дозе 360 мкг/сут или плацебо в течение 2 лет. Для включения в исследование, пациенты не должны были принимать добавки витамина K, антагонисты витамина K, рекомбинантные гормоны паращитовидной железы или антиостеопоротические препараты. Первичным результатом, оцениваемым с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА), было изменение минеральной плотности кости (МПКТ) 1/3 дистального отдела лучевой кости (маркер риска переломов у диализных пациентов). В течение 2 лет было 47% выбывших из исследования, сбалансированных между группами лечения. При приеме витамина K по сравнению с плацебо через 2 года наблюдалось большее относительное снижение МПКТ 1/3 дистального отдела лучевой кости ($-0,041$ г/см² против $-0,018$ г/см², $p=0,004$) и большее относительное увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника ($0,022$ г/см² против $-0,028$ г/см², $p=0,005$). Других значимых изменений МПКТ или показателей обмена кальция и фосфора не наблюдалось. Биодобавка значительно улучшила маркеры, связанные с метаболизмом витамина K. Терапия хорошо переносилась без каких-либо серьезных нежелательных явлений.

Комментарий: У пожилых пациентов прием добавок витамина K был ассоциирован с увеличением МПКТ, но ранее это не изучалось у диализных пациентов в РКИ. В этом исследовании добавление витамина K оказывало различное влияние на МПКТ в зависимости от места измерения. Никакие предыдущие исследования витамина K в других популяциях не продемонстрировали относительного ухудшения МПК в какой-либо области скелета. Авторы предполагают, что высокий процент выбывших пациентов из исследования мог привести к статистической ошибке 1-го типа, объясняющей такие противоречивые результаты. Кроме того, остеоартроз поясничного отдела позвоночника и прием препаратов, связывающих

фосфаты, может ложно увеличить МПКТ при ДЭРА, как и остаточный перитонеальный диализат, хотя доля пациентов, получавших препараты, связывающие фосфаты, и перитонеальный диализ, была сбалансирована между группами. Для дальнейшего изучения этого подхода необходимы более крупные РКИ с различными режимами дозирования и более длительными периодами наблюдения. Кроме того, в качестве первичной конечной точки можно использовать перелом шейки бедра, поскольку наблюдательное исследование ([Booth et al Am J Clin Nutr 2000](#)) выявило связь между потреблением витамина К и переломами у диализных пациентов без явного влияния на МПКТ, что позволяет предположить что витамин К может оказывать благотворное влияние на костную ткань за счет механизмов, отличных от увеличения МПКТ.

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