






**ISN**  
INTERNATIONAL SOCIETY  
OF NEPHROLOGY

**RESEARCH**  
ACT | CLINICAL TRIALS

## В фокусе международные исследования

Март 2023

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](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)

**Оценка риска систематических ошибок:**

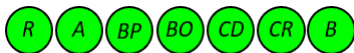
-  Генерация произвольной последовательности
-  Сокрытие порядка распределения участников
-  Заслепленные участники / персонал
-  Заслепленные оценки исходов
-  Полные данные об исходах
-  Полное представление отчетности об исходах
-  Нет других источников систематических ошибок

**ISN Academy: [Камни в почках](#)**

### Гидрохлортиазид неэффективен в профилактике формирования камней в почках

Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence

[Dhayat et al. N Engl J Med \(2023\).](#)



Обзор выполнен Анастасией Зыковой

**Об исследовании:** Исследование NOSTONE - многогрупповое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняло участие 416 пациентов с рецидивирующими кальциевыми камнями в почках, изучало применение различных доз гидрохлортиазида (12,5 мг, 25 мг или 50 мг однократно в сутки) для профилактики камнеобразования. Все пациенты наблюдались диетологом на протяжении всего периода исследования. Медиана возраста составила 49 лет, 99% пациентов были белыми, 80% - мужчинами. Пациенты со вторичной причиной нефролитиаза (цистинурия, тяжелая подагра или саркоидоз) были исключены, однако у 63% пациентов отмечалась идиопатическая гиперкальциурия, определяемая как экскреция кальция свыше 200 мг/сут. Медиана наблюдения составила около 3 лет, за этот промежуток времени частота достижения первичной конечной точки (наличие клинических проявлений или рецидив по данным рентгенологического исследования) не зависела от дозы гидрохлортиазида и была сопоставима с таковой в группе плацебо (частота в группе 12,5 мг - 59%, 25 мг

- 56%, 50 мг - 49%, в плацебо - 59% ( $p=0,66$ )). Частота выявления камней по данным рентгенологического исследования была ниже в группе 25 мг (ОШ в сравнении с плацебо 0,49; 95%ДИ, 0,27 to 0,8) и 50 мг (ОШ в сравнении с плацебо 0,54; 95% CI, 0,29 to 0,98), однако частота клинически значимых появлений МКБ была сходной в двух группах. Гипокалиемию, подагра, аллергические реакции и впервые выявленный сахарный диабет чаще отмечались в экспериментальных группах и не были дозо-зависимы, хотя частота серьезных нежелательных явлений была сопоставима между группами.

**Комментарий:** Нефролитиаз - распространенная проблема, ассоциированная с изнурительным болевым синдромом и высокой нагрузкой на здравоохранение, включая затраты на лечение. В течение длительного времени тиазидные диуретики были основными препаратами для профилактики кальций-содержащих камней, что подкреплялось результатами обсервационных исследований и небольших РКИ. Данная работа имеет противоположные результаты. Как и отмечено авторами, гидрохлортиазид уменьшал секрецию кальция, однако на это могло влиять увеличение экскреции оксалатов с мочой по сравнению с исходным уровнем во всех четырех группах, меньшая экскреция цитрата в экспериментальных группах и общее высокое потребление натрия. Интересно, что количество рецидивов, выявляемых по рентгенологическим методам исследования, было ниже в группе с большой дозой препарата, однако авторами подчеркивается, что исследование было достаточно мощным, чтобы показать статистическую значимость. Возможно, более длительный период наблюдения мог выявить преимущества от использования диуретика, однако, согласно мнению авторов, результаты вряд ли могут существенно отличаться от полученных.

ISN Academy: [Трансплантация](#)

## Двойная доза вакцины, повторная вакцинация гетерологичной вакциной или прекращение микофенолатов не обладают большей эффективностью в сравнении с однократной бустерной дозой мРНК-вакцины от COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата

Alternative strategies to increase the immunogenicity of COVID-19 vaccines in kidney transplant recipients not responding to two or three doses of an mRNA vaccine (RECOVAC): a randomised clinical trial

[Kho et al. Lancet Infect Diseases \(2023\).](#)



Обзор выполнен Ниру Агарвал

**Об исследовании:** В открытом РКИ, проведенном в период с октября 2021 г по февраль 2022 г, сравнивались три альтернативных режима вакцинации против COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата, у которых ранее не было выявлено сероконверсии после 2-3 доз мРНК-вакцины, а также не было инфекции COVID-19 в анамнезе. В исследовании участвовали две когорты пациентов. В первой 230 пациентов были рандомизированы 1:1:1 для однократной дозы мРНК-1273 (Moderna), двойной дозы вакцины мРНК-1273 или гетерологичной вакцинации Ad26.COV2-S (Janssen Biologics). Во второй группе 103 участника, получавших тройную иммуносупрессивную терапию (стероиды + ингибитор кальциневрина + микофенолата мофетил или микофеноловая кислота) были рандомизированы для продолжения терапии микофенолатами или прекращению их приема за 1 неделю до и 1 неделю после получения однократной дозы вакцины мРНК-1273. Через 28 дней после вакцинации показатели серологического ответа (определяемого как процент участников с концентрацией IgG, специфичных к шиповидному белку [S1] > 10 единиц связывающего антитела на 1 мл) между тремя группами не были лучше в сравнении с однократной вакцинацией мРНК-1273. В частности, по сравнению с однократной дозой вакцины мРНК-1273 разница в серологическом ответе для вакцинации двойной дозой составила -0,4% (95% ДИ от -16 до 15;  $P=0,96$ ); для гетерологичной вакцинации -6% (95% ДИ от -21 до 10;  $P=0,49$ ); для группы, принимавшей микофенолаты 13% (95% ДИ от -5 до 31;  $p=0,15$ ). Серьезных нежелательных явлений, связанных с вакцинацией, случаев острого отторжения трансплантата зарегистрировано не было.

**Комментарий:** Эффективность вакцинации от COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата не высока. Вакцинация однократной бустерной дозой мРНК-вакцины-1273, по-видимому, является успешной стратегией для достижения гуморального иммунного ответа у данной группы пациентов, которые остаются серонегативными даже после 2-3 доз мРНК-вакцины COVID-19, достигая сероответа у 68% участников, при этом ни один из трех изучаемых подходов не продемонстрировал превосходства. Важно отметить, что исследование не достигло целевого размера выборки, что привело к широким доверительным интервалам для различий между группами, а исследуемая выборка состояла в основном из белых мужчин, что может

ограничивать возможность обобщения результатов на другие популяции. Короткий период наблюдения (28 дней) может оказаться недостаточным для оценки долгосрочной эффективности и безопасности альтернативных режимов. Необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки и более длительными периодами наблюдения, чтобы подтвердить и расширить эти выводы.

ISN Academy: [Трансплантация](#)

### Использование низких доз антитимоцитарного глобулина ассоциировано с высокой частотой отторжения трансплантата среди пациентов из Азии

A prospective, randomized, non-blinded, non-inferiority pilot study to assess the effect of low-dose anti-thymocyte globulin with low-dose tacrolimus and early steroid withdrawal on clinical outcomes in non-sensitized living-donor kidney recipients.

[Ko et al. PLOS ONE 18\(3\) \(2023\).](#)



Обзор выполнен Анастасией Зыковой

**Об исследовании:** В проспективном открытом исследовании не меньшей эффективности, проведенном одним корейским медицинским центром, 36 реципиентов почки от живых доноров были рандомизированы для получения 4,5 мг/кг или 6,0 мг/кг антитимоцитарного глобулина (АТГ) в качестве индукционной терапии. Поддерживающая иммуносупрессивная схема состояла из такролимуса (0,05 мг/кг два раза в день с целевым минимальным уровнем 6-8 нг/мл к 12 месяцам после трансплантации), микофенолата мофетила (750 мг два раза в день) и высоких доз метилпреднизона внутривенно с полной отменой стероидов в течение семи дней. Исходные характеристики реципиентов и доноров были схожи между группами, включая несоответствие HLA-A, B, DR и DQ. Через 12 месяцев после трансплантации подтвержденное биопсией острое отторжение чаще встречалось в группе низкой дозы АТГ (21,1% против 0%, логарифмический ранговый критерий;  $P = 0,048$ ). Важно отметить, что комбинированная конечная точка (острое отторжение, образование *de novo* донорских специфических антител и отторжение трансплантата, цензурированное смертью), значительно чаще встречалась в группе низкой дозы АТГ (36,8% против 0%, логарифмический ранговый критерий,  $P = 0,006$ ). Случаев задержки функции трансплантата в течение первой недели после трансплантации в обеих группах не было. Не было различий в функции почек и нежелательных явлениях, включая лейкопению и тромбоцитопению, между двумя группами во время последующего наблюдения. Доля естественных киллеров (NK) и NKT-клеток среди лимфоцитов была значительно выше в группе низких доз АТГ, тогда как доля Т, В и моноцитов была одинаковой и достигала исходных значений через шесть месяцев после трансплантации.

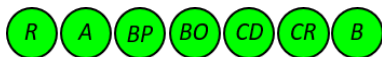
**Комментарий:** АТГ является распространенным индукционным агентом для реципиентов почечного трансплантата, однако данные по оптимизации дозы у азиатских реципиентов почки ограничены. Цель этого исследования состояла в том, чтобы сравнить эффективность 4,5 мг/кг АТГ и 6,0 мг/кг АТГ у реципиентов почки от живого донора из Азии. Тем не менее, главное ограничение данной работы, как признают авторы, заключается в том, что оно было преждевременно остановлено комиссией по мониторингу безопасности из-за учащения частоты острого отторжения, подтвержденное биопсией, и DSA *de novo* после трансплантации почки в группе пациентов с низкой дозой АТГ. Несмотря на то, что из-за небольшого размера выборки и малого количества исходов уверенность в заключаемых выводах не абсолютна, профиль безопасности меньших доз АТГ вызывает сомнение, и к их последующему применению следует подходить с осторожностью.

ISN Academy: [Диализ](#)

### Терапия филлохиноном улучшает показатели обмена витамина К у пациентов на гемодиализе, а проведение полноценного РКК целесообразно в оценке его эффективности на кальцификацию артерий

Inhibit progression of coronary artery calcification with vitamin K in hemodialysis patients (the iPACK-HD study): a randomized, placebo-controlled multi-center, pilot trial

[Holden et al. Nephro Dial Transplant \(2023\).](#)



Обзор выполнен Джеком Энгом

**Об исследовании:** В этом многоцентровом пилотном исследовании 86 взрослых пациентов на гемодиализе с кальцинозом коронарных артерий (ККА)  $\geq 30$  единиц Агатстона были рандомизированы для получения

филлохинона (витамина К1) в дозе 10 мг трижды в неделю (вводился после процедуры гемодиализа) или плацебо в течение 12 месяцев. Первичным результатом была возможность проведения в будущем достаточно мощного клинического исследования. В ходе протокола были достигнуты три из четырех заранее оговоренных исходов: скорость набора пациентов в исследование составил 4,4 человека в месяц (цель: >4,17 в месяц), комплаентность пациентов составила 96% (цель:  $\geq 90\%$  доз) и процент пациентов, завершивших исследование, 80% (цель  $\geq 80\%$ ), при этом только 74% придерживались протокола исследования (цель  $\geq 80\%$ ). Как и ожидалось, по сравнению с плацебо участники, рандомизированные в группу филлохинона, имели лучшие показатели обмена витамина К, о чем свидетельствует значительное увеличение уровня филлохинона в сыворотке (абсолютное % изменение от исходного уровня: 481,8 [95% ДИ от 227,2 до 933,3];  $P < 0,01$ ) и значительное снижение дефосфо-некарбоксилированного матричного Gla-белка (абсолютное изменение в % от исходного уровня: -86,1 [95% ДИ от -90,8 до -69,3%];  $P < 0,01$ ). Не было существенной разницы в абсолютном (-12,7 [95% ДИ от -187,1 до 96,1];  $P < 0,001$ ) или относительном (4 [95% ДИ -29, 19];  $P < 0,001$ ) изменении показателя САС между группы в конце обучения. С точки зрения безопасности частота нежелательных явлений и сердечно-сосудистых событий была сопоставима между двумя группами.

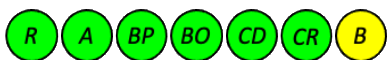
**Комментарий:** Кальцификация сосудов часто встречается у пациентов с ХБП 5 стадии. Предполагается, что витамин К может оказывать кардиопротективное действие, опосредованное витамин К-зависимым карбоксилированием матричного Gla-белка, который является мощным ингибитором сосудистой кальцификации. Это особенно актуально для пациентов с ХБП 5 стадии, у которых преобладает субклинический дефицит витамина К. Влияние витаминов К2, К3 и К4, в частности использование витамина К4 среди реципиентов почечного трансплантата в исследовании ViKTORIES, показало неутешительные результаты, но назначение витамина К1 все же может быть эффективным. Результаты исследования iPACK-ND подтверждают возможность проведения более масштабного клинического исследования для оценки эффективности филлохинона (витамина К1) в замедлении кальцификации сосудов у гемодиализных пациентов. Тем не менее, в этом исследовании есть некоторые ограничения, в том числе небольшой размер выборки, что привело к дисбалансу исходных характеристик, таких как преобладание большего количества мужчин, большего количества участников с диабетом 2 типа, более короткого периода диализа и более высоких значений ККА. Все это прогностические переменные, которые могли привести к отсутствию наблюдаемой разницы между группами в отношении кальцификации сосудов, хотя это исследование не имело возможности выявить какую-либо разницу. Таким образом, эффект от рутинного приема филлохинона для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП С5 остается невыясненным до тех пор, пока не будет проведено полноценное РКИ.

*ISN Academy: [Поликистозная болезнь почек](#)*

## **Комбинация толваптана-октреотида длительного действия эффективна в терапии аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек**

**Effects of octreotide-long-acting release added-on tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: pilot, randomized, placebo-controlled, cross-over trial**

[Trillini et al. Clin J Am Soc Nephrol \(2023\).](#)



*Обзор выполнен Николаем Булановым*

**Об исследовании:** Предыдущие исследования касательно аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (АДПБП) продемонстрировали синергетический эффект антагонистов вазопрессина и аналогов соматостатина в снижении уровня циклического аденозинмонофосфата в ткани почек и, следовательно, уменьшении выраженности пролиферации клеток почечных канальцев и росте кист. Экспериментальные исследования продемонстрировали острое и обратимое снижение СКФ с последующим более медленным снижением СКФ и меньшим увеличением общего объема почек (ООП) в долгосрочной перспективе. В этом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании II фазы 19 участников с АДПБП, которые получали терапию толваптаном (с повышением при удовлетворительной переносимости до максимальной дозы 90 мг утром и 30 мг днем) в течение одного месяца до включения в исследование, были рандомизированы для получения двух внутримышечных (в/м) инъекций октреотида пролонгированного действия (октреотид-ПД) по 20 мг или плацебо (две в/м инъекции 0,9% физиологического раствора) в течение 4 недель с последующим 4-недельным периодом вымывания, после которого пациенты переходили в другую группу лечения еще на 4 недели. СКФ, измеренная по плазменному клиренсу иогексола, через 4 недели была снижена в период лечения толваптаном и октреотидом-ПД на 7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (стандартное отклонение 3–14;  $P = 0,03$ ) и на 3 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup> (стандартное отклонение от -1 до 5) в период лечения толваптаном и плацебо ( $P = 0,01$ ). Статистической разницы в СКФ между двумя периодами лечения не было (2, стандартное

отклонение  $-5 - 14$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>,  $p=0,28$ ). Примечательно, что разница в снижении СКФ после лечения толваптаном и октреотидом-ПД по сравнению с толваптаном и плацебо была значимой (на 3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, стандартное отклонение 0-12 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) на первой неделе ( $P = 0,01$ ). Общий объем почек (ООП) уменьшился на 41 мл (стандартное отклонение 25–77) в период лечения толваптаном и октреотидом-ПД ( $P<0,001$ ). Суточный диурез увеличился в течение обоих периодов лечения, однако он был значительно меньше в период лечения толваптаном и октреотидом-ПД на 1193 мл/сут (стандартное отклонение от 2183 до 1925,  $p=0,02$ ). Лечение хорошо переносилось, частота нежелательных явлений была одинаковой.

**Комментарий:** АДПБП является основной причиной ХБП 5 стадии. Приведенная выше работа является первым рандомизированным контролируемым исследованием, в котором сравнивалась эффективность двойной терапии октреотидом-ПД и толваптаном по сравнению с монотерапией толваптаном у пациентов с АДПБП. Результаты показали, что данная комбинация препаратов снижала СКФ в большей степени, чем монотерапия толваптаном, на 1-й неделе, что может свидетельствовать о более выраженном нефропротективном эффекте на начальном этапе за счет уменьшения гиперфльтрации. Октреотид-ПД и толваптан снижали ОПП и общий кистозный объем на 4-й неделе, что, возможно, ослабляло акваретический эффект толваптана. Это исследование ограничено относительно небольшим размером выборки ( $n=19$ ) и короткой продолжительностью лечения. Необходимы более масштабные испытания для подтверждения этих результатов, а также для оценки долгосрочной эффективности и безопасности двойной терапии октреотидом-ПД и толваптаном в данной группе пациентов.

---

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