В фокусе международные исследования

Апрель 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

*Хотите написать собственный обзор или помочь с переводом? Присоединяйтесь к команде **GTF.***
Свяжитесь снами по адресу research@theisn.org

Оценка риска систематических ошибок:

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

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

ISN Academy: Гломерулярные болезни

Спарсентан может решить актуальные проблемы пациентов с IgA-нефропатией: промежуточный анализ исследования PROTECT

Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active controlled clinical trial

Heerspink et al. Lancet (2023).

R A BP BO CD CR B

Обзор подготовлен Ниру Агарвал, перевод Николая Буланова

Об исследовании: В двойном заслепленном исследовании третьей фазы PROTECT было проведено сравнение сапрасентана, двойного антагониста рецепторов эндотелина (ET_A) и ангиотензина (AT_1), и ирбесартана у взрослых пациентов с морфологически верифицированной IgA-нефропатией, рСКФ ≥30мл/мин/1,73 м^2 и протеинурией ≥1,0 г/сут, сохранявшейся несмотря на терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в максимальных дозах на протяжении не менее чем 12 нед. В представленном промежуточном анализе были рассмотрены данные 404 пациентов, которые были рандомизированы в группы лечения спарсентаном в дозе 400 мг/сут (n=202) или ирбесартаном в дозе 300 мг/сут (n=202). В группе спарсентана было отмечено статистически более значимое снижение

протеинурии (соотношение белок:креатинин) к 36 неделе лечения относительно исходного значения (-49,8%) по сравнению с ирбесартаном (-15,1%). Разница между группами по относительному снижению протеинурии составила 41% (отношение геометрических средних, рассчитанных методом наименьших квадратов [спарсентан/ирбесартан] = 0,59; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,51 – 0,69; p<0,0001).Частота развития нежелательных явлений была сопоставима между группами, однако периферические отеки (14% и 9%), гипотензия (14% и 6%) и головокружение (13% и 5%) чаще наблюдали у пациентов, получавших спарсентан. Также не было отмечено увеличения риска осложнений сердечной недостаточности, которое наблюдали при применении других антагонистов рецепторов эндотелина, при этом следует отметить, что пациенты с ХСН II-IV классов по NYHA были исключены из исследования.

Комментарий: IgA-нефропатия является распространенным гломерулярным заболеванием и занимает значимое место в структуре причин почечной недостаточности во всем мире. Последние годы были отмечены растущим интересом к проблеме поиска эффективных подходов к терапии этого заболевания. Применение системных глюкокортикоидов показало свою эффективность в отношении снижения риска развития почечной дисфункции в исследовании TESTING, при этом остается нерешенным вопрос о безопасности этой терапии. Два исследования ингибиторов НГЛТ2, DAPA-CKD и EMPA-Kidney, в которые были включены подгруппы пациентов с IgA-нефропатией, показали, что применение иНГЛТ2 снижает темпы прогрессирования заболевания. Теперь многообещающие результаты получены в исследовании PROTECT. Ранние работы продемонстрировали вклад эндотелина-1 в развитие дисфункции подоцитов и фиброза через активацию ET_A рецепторов, которые могут быть заблокировано спарсентаном. Промежуточные результаты этого спонсированного производителем исследования показали, что сравнительно непродолжительное применение спарсентана позволяет добиться более значимого снижения протеинурии, чем монотерапия ирбесартаном, при сопоставимом профиле безопасности. В настоящее время исследование продолжается, а период динамического наблюдения продлится 114 недель, с последующим переходом в открытую фазу, продолжающуюся еще 156 недель, что позволит оценить влияние спарсентана на прогрессирование ХБП и профиль безопасности препарата. Между тем, в США спарсентан уже получил одобрение FDA по ускоренной процедуре для снижения протеинурии у пациентов с IgA-нефропатией и высоким риском прогрессирования заболевания.

ISN Academy: ***Острое почечное повреждение***

Виртуальное обучение в команде с отчетом о проделанной работе снижает частоту развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения в исследовании IMPROVE-AKI.

Team-based coaching intervention to improve contrast-associated acute kidney injury: a cluster-randomized trial

Brown J, et al. Clin J Am Soc Nephrol, (2023).

R A BP BO CD CR B

Обзор выполнен Рупеш Райной, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: Исследование IMPROVE-AKI с кластерно-рандомизированным факториальным дизайном 2x2 было разработано для оценки стратегий снижения частоты контраст-индуцированного острого почечного повреждения (ОПП) после диагностической коронарографии или чрескожных коронарных вмешательств, как у кардиологических пациентов, так и у пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м2, но не на диализе. Исследование длилось 18 месяцев. В работе оценивалось четыре стратегии для предотвращения ОПП, основанных на рекомендациях KDIGO. Две группы проходили совместное обучение, включающее ежемесячные 60-минутные групповые обучающие занятия со специалистом («Группа обучающихся»). Две группы, выступавшие в качестве активного контроля, получали техническую помощь, состоящую из ежемесячных 60-минутных звонков специалиста по теме снижения риска ОПП («Группа с технической помощью»). В рамках этих двух подходов медицинские центры были дополнительно разделены на получающие и не получающие автоматические отчеты о частоте ОПП в их учреждении. В исследовании приняли участие 20 медицинских центров по делам ветеранов, суммарно было проведено 4517 процедур, из которых 1314 — у пациентов с ХБП. В течение 7 дней после процедур было зарегистрировано 510 случаев ОПП, в том числе 235 случаев среди пациентов с ХБП. В «группе обучающихся» и не получающих отчет частота ОПП составила 13%, среди получавших отчет – 8%. В «группе с технической помощью» без автоматического отчета частота ОПП составила 13%, у получавших обратную связь - 11%. В объединенных группах обучающихся частота ОПП была ниже, результат был статистически значимым в том числе после применения поправки Бонферрони (0,72; 0,58–0,88; p = 0,002). Использование автоматического отчета не было связано со статистически значимым улучшением частоты ОПП. Среди подгруппы участников с ХБП не

было значительного снижения частоты ОПП ни в рамках обучения, ни в рамках получения автоматического отчета. Стратегия обучения с получением автоматического отчета о частоте ОПП показала снижение вероятности его формирования на 46% и снижение абсолютного риска на 5%, что согласуется с гипотезой этого исследования как о наилучшей стратегии профилактики.

Комментарий: Исследование подтверждает, что применение рекомендаций по предотвращению ОПП, основанных на доказательных данных, было наиболее эффективным в комбинированной модели с автоматизированным отчётом обратной связи. Авторы выявили некоторые сложности в осуществлении протокола, в том числе выпадение одного медицинского центра из стратегии обучения с автоматизированным отчетом, непостоянную ежемесячную посещаемость вызовов (41–81%) и отсутствие значений креатинина сыворотки после процедуры более чем у половины центров. По сравнению с другими недавно проведенным исследованием (Contrast-Reduction Injury, Sustained by Kidneys, Contrast RISK), в этом исследовании было достигнуто заметно большее снижение риска ОПП. Будущие исследования должны быть посвящены воспроизводимости этих профилактических стратегий.

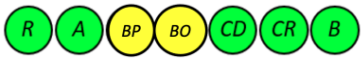
---

*ISN Academy: **Минерально-костные нарушения***

Малый эффект и неудовлетворительный профиль безопасности никотинамида как дополнительного препарата для коррекции гиперфосфатемии у пациентов на гемодиализе

Modified-release nicotinamide for the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: 52-week efficacy and safety results of the phase 3 randomized controlled NOPHOS trial

Ketteler M, et al. Nephrol Dial Transplant, (2023).



Обзор выполнен Меган Боркум, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: В ранней фазе клинического исследования NOPHOS 539 взрослых на постоянном гемодиализе (ГД) с концентрацией фосфатов в сыворотке ≥4,5 мг/дл и <8,7 мг/дл (несмотря на использование 1-2 фосфатсвязывающих препаратов) рандомизировали для получения никотинамида с модифицированным высвобождением (НА-МВ; 250-1500 мг/день) и 183 пациента к терапии плацебо (рандомизация 3:1). Первоначальная доза НА-МВ составляла 500 мг/сут в течение 2 недель, затем ее можно было корректировать при последующих визитах для повышения эффективности терапии. Часть пациентов с вторичным гиперпаратиреозом также получала активные аналоги витамина D и кальцимиметики. Через 12 недель концентрация фосфатов в сыворотке была значительно ниже (на 0,51 мг/дл) в группе НА-МВ по сравнению с группой плацебо (5,36 против 5,88 мг/дл, p<0,0001). В текущей фазе исследования через 24 недели наблюдения уровень фосфатов в сыворотке оставался значительно ниже в группе НА-МВ по сравнению с группой плацебо (5,40 против 5,79 мг/дл, p < 0,001) со средней разницей -0,39 мг/дл, однако устойчивый эффект лечения до 52-й недели не достигнут (5,66 против 5,75 мг/дл, p = 0,44) со средней разницей -0,08 мг/дл. В этой расширенной фазе исследования сопутствующее лечение могло быть скорректировано; меньшему количеству пациентов, получавших НА-МВ, потребовалась неотложная терапия по поводу гиперфосфатемии (9,5% против 16,4%). В группе НА-МВ наблюдалось увеличение частоты нежелательных явлений, включая, диарею (44,4% против 27,9%), тромбоцитопению (5,2% против 1,1%), анемию (11,1% против 7,1%) и зуд (13,7% против 6,6%), которые отмечались в подобных исследованиях. Однако в данном протоколе впервые зафиксированы случаи *Herpes Zoster*, причем исключительно в группе НМ-МВ (29 случаев против 0 случаев). Серьезные нежелательные явления и смертность были сопоставимы между двумя группами.

Комментарий: Экспериментально было обнаружено, что никотинамид (препарат, ранее использовавшийся для регуляции липидного обмена), снижает уровень фосфора в сыворотке крови, путем ингибирования натрий-зависимых ко-транспортеров фосфатов 2b типа, которые опосредуют реабсорбцию фосфатов в тонком кишечнике. Однако данное исследование не смогло подтвердить долгосрочную безопасность и эффективность НА-МВ, добавленного к фосфатсвязывающим препаратам у пациентов на ГД с гиперфосфатемией. Отрицательным результатам могли способствовать несколько факторов, в том числе высокий уровень несоблюдения режима приема препаратов в исследовании (подтвержденный уровнями метаболитов никотинамида в сыворотке), а также включение пациентов с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом, что могло уменьшить эффекты от снижения фосфатов.

ISN Academy: Гломерулярные болезни

Назначение микофенолата мофетила в низких дозах снижает риск прогрессии IgA-нефропатии

Effectiveness of mycophenolate mofetil among patients with progressive IgA nephropathy a randomized clinical trial

Hou FF et al. JAMA Network Open, (2023).

R A BP BO CD CR B

Обзор выполнен Николаем Булановым, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: В одноцентровом открытом исследовании с заслепленной конечной точкой приняло участие 170 взрослых пациентов с IgA-нефропатией (IgA-H), характеризовавшейся протеинурией свыше 1,0 г/сут, сниженной рСКФ (30 - 60 мл/мин/1,73 м2) или персистирующей гипертензией, были рандомизированы для получения нефропротективной терапии (лозартан в качестве монотерапии или в сочетании с другими антигипертензивными препаратами), либо нефропротективной терапией с добавлением микофенолата мофетила (ММФ). ММФ принимали по 1,5 г в день в течение 12 месяцев, затем по 0,75–1,0 г в течение как минимум 6 месяцев. Все пациенты прошли 12-недельный вводной период, в течение которого они получали нефропротективную терапию для достижения АД <130/80 мм рт.ст. Первичная комбинированная конечная точка, состоящая из удвоения креатинина в крови, ХБП 5 стадии с или без заместительной почечной терапии, или смерти из-за проявлений ХБП или сердечно-сосудистых заболеваний, встречалась значительно реже в группе с добавлением ММФ (7,1%), чем в группе нефропротективной терапии (21,2%; скорректированное ОР, 0,23; 95% ДИ, 0,09-0,63). Вторичная конечная точка прогрессирования ХБП также встречалась реже в группе ММФ (8,2%), чем в группе нефропротективной терапии (27,1%; скорректированный ОР 0,23; 95% ДИ 0,10-0,57). Во время последующего наблюдения (медиана 60 месяцев) скорость ежегодного снижения рСКФ возросла после прекращения приема ММФ с 2,9 до 6,1 мл/мин/1,73 м2. Желудочно-кишечные симптомы, а также инфекции чаще встречались в группе ММФ.

Комментарий: В то время как роль иммуносупрессивной терапии при IgA-H оставалась спорной в течение многих лет, недавние данные об использовании глюкокортикоидов в исследовании TESTING подтвердили его потенциальные преимущества с точки зрения сохранения функции почек с течением времени. Настоящее исследование предполагает значительное преимущество ММФ в более низкой, чем обычно, дозе при лечении пациентов с IgA-H с высоким риском прогрессирования заболевания. Исследование имеет несколько ограничений, в том числе открытый одноцентовый дизайн, невключение пациентов с уровнем протеинурии выше 3,5 г/сут и преобладание пациентов китайского происхождения и, как следствие, меньшей обобщаемостью. Тем не менее, результаты указывают на потенциальную пользу ММФ в качестве альтернативы кортикостероидам при лечении прогрессирующей IgA-H, рефрактерной к нефропротективной терапии, что требует дальнейших исследований.

ISN Academy: Диабетическая нефропатия

Роль СИПАП терапии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и диабетической нефропатии

Continuous positive airway pressure effect on albuminuria progression in patients with obstructive sleep apnea and diabetic kidney disease: a randomized clinical trial

Zamarrón et al. Am J Respir Crit Care Medicine.

R A BP BO CD CR B

Обзор выполнен Марией Кьярой Пелле, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: В исследовании DIANA оценивались долгосрочные эффекты постоянного положительного давления в дыхательных путях (СИПАП) по сравнению с обычным лечением для снижения отношения альбумин-креатининового соотношения в моче у пациентов с обструктивным апноэ сна (СОАС) и диабетической нефропатией (определялась как рСКФ от >30 до <60 мл/мин/1,73 м2 или альбумин мочи ≥30 мг/сут). В общей сложности 185 пациентов были рандомизированы для получения СИПАП в сочетании с обычным лечением (n=93) или только обычной помощи (n=92), из которых 125 пациентов (68%) были достаточно привержены протоколу лечения в течение 52 недель. Что касается основного результата изменения альбумин-креатининового соотношения по сравнению с исходным уровнем во время лечения, при анализе всей когорты не наблюдалось никакой разницы между группами, однако среди 125 приверженных протоколу пациентов терапия СИПАП была связана со снижением альбумин-креатининового соотношения (средняя разница -10,6%, 95% ДИ -19,06 до -2,06%, p = 0,015). Использование СИПАП также было связано с улучшением HbA1c и качества жизни.

Комментарий: СОАС связан с нарушением гликемического контроля, что, по крайней мере частично, связано с повышенной активностью симпатической нервной системы, дисфункцией эндотелия и активностью почечной РААС. Текущие данные свидетельствуют о том, что подавление феномена апноэ-гипопноэ с помощью СИПАП может улучшить гликемический контроль у пациентов с диабетом и СОАС. В этом исследовании оценивалась роль СИПАП в отношении осложнений диабета, таких как диабетическая нефропатия, метаболические параметры и качество жизни. Эффект в отношении альбуминурии был значительнее у пациентов с более тяжелым СОАС, ухудшением функции почек или более поздним диагнозом диабетической нефропатии, и, прежде всего, с лучшей приверженностью лечению СИПАП (не менее 4 часов в сутки). Ограничения исследования DIANA включают трудности с соблюдением режима СИПАП, что отражает аналогичную проблему в клинической практике, а также преобладание в выборке европейцев, что снижает обобщаемость результатов. Для подтверждения этих важных выводов потребуются дальнейшие исследования.

ISN Academy: ***Трансплантология***

Назначение витамина Д в высоких дозах не имело других преимуществ кроме снижения частоты переломов у пациентов с трансплантированной почкой

Nonskeletal and skeletal effects of high doses versus low doses of vitamin D3 in renal transplant recipients: Results of the VITALE (VITamin D supplementation in renAL transplant recipients) study, a randomized clinical trial

Courbebaisse et al. Am J Transplant, (2023).

R A BP BO CD CR B

Обзор выполнила и перевела Анастасия Зыкова

Об исследовании: В проспективном двойном слепом исследовании приняли участие 536 реципиентов трансплантата почки без диабета и с дефицитом витамина D (уровень 25-гидроксивитамина D <30 нг/мл). Пациенты получали высокую или низкой дозу витамина D, т. е. 100 000 МЕ или 12 000 МЕ каждые 2 недели в течение 2 месяцев, затем ежемесячно. Общая продолжительность лечения составила 24 месяца. Все пациенты были трансплантированы за 12–48 месяцев до рандомизации; почти 60% пациентов в каждой группе получали тройную поддерживающую иммуносупрессивную терапию. У большинства участников не было серьезного дефицита витамина D (средний исходный уровень 19-20 нг/мл). В рандомизированной когорте пациентов частота первого события комбинированного первичного исхода (сахарный диабет de novo или серьезное сердечно-сосудистое событие, рак de novo или смерть) была одинаковой между двумя группами через 24 месяца (15% против 16%, ОР 0,94 [95% ДИ 0,6–1,48], p=0,78). Частота симптоматических переломов была ниже в группе с высокими дозами (1% против 4%, p = 0,03), и, как и ожидалось, в этой группе наблюдалось быстрое увеличение концентрации витамина D в сыворотке и снижение паратгормона (ПТГ). Отклонения от протокола были зарегистрированы у ~ 60% пациентов в обеих группах, преимущественно из-за несоблюдения режима лечения. Согласно анализу данных когорты пациентов, получивших лечение строго по протоколу, частота первого события комбинированной конечной точки была заметно ниже в группе высоких доз (ОР 0,37 [0,15–0,9], p = 0,03), что связано преимущественно с меньшим количеством серьезных сердечно-сосудистых событий, в то время как частота симптоматических переломов была одинаковой между группами (ОР 0,18 [0,02–1,58] p=0,12). Как правило, лечение хорошо переносилось, за исключением более высоких показателей гиперкальциурии в группе с высокими дозами.

Комментарий: Реципиенты почечного трансплантата подвергаются большему риску метаболических нарушений из-за ИСТ и ХБП, и данные, полученные от популяционных исследований в целом, свидетельствуют о том, что добавки с более высокими дозами витамина D могут иметь преимущества в отношении сердечно-сосудистых заболеваниях, риск диабета и онкологических заболеваний. Исследование VITALE поддерживает мнение о том, что целевой уровень витамина D должен быть выше 30 нг/мл у этих пациентов из-за снижения риска переломов и концентрации ПТГ, а также быстрого увеличения уровня витамина D. Назначение высокодозной терапии у этих больных переносилось хорошо. Настоящее исследование, однако, не продемонстрировало улучшения других исходов при анализе всей когорты пациентов, что может быть связано как с малой эффективностью лечения, таки и относительно молодым возрастом участников исследования. Анализ данных пациентов, получивших терапию строго по протоколу, следует интерпретировать с некоторой осторожностью, учитывая потенциальную погрешность из-за неслучайного выбывания участников. Дозозависимая гиперкальциурия также вызывает некоторые опасения относительно долгосрочной безопасности.

Редакция: Даниель О'Хара, Микеле Провенцано, Ниру Агарвэл, Анастасия Зыкова