

В фокусе международные исследования

Май 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

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

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

Оценка риска систематических ошибок:

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

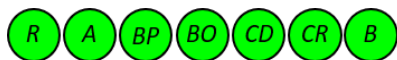
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

ISN Academy: [Сахарный диабет](#)

Эффективность и безопасность эртуглифлозина у пожилых пациентов с ХБП: данные дополнительного анализа исследования VERTIS CV

Cardiorenal outcomes, kidney function, and other safety outcomes with ertugliflozin in older adults with type 2 diabetes (VERTIS CV): secondary analyses from a randomised, double-blind trial

[Pratley et al., Lancet Healthy Longev. 2023. Apr;4\(4\):e143-e154.](#)



Обзор выполнен Анастасией Зыковой



Об исследовании: VERTIS CV — двойное слепое многоцентровое исследование, в котором приняло участие 8246 пациентов в возрасте ≥ 40 лет с сахарным диабетом 2 типа (HbA1c 7,0–10,5%), атеросклерозом и связанными с ним сердечно-сосудистыми заболеваниями, с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², получавших эртуглифлозин один раз в сутки по 5 мг, 15 мг или плацебо. Первичные результаты, опубликованные ранее ([Cannon et al., 2020](#)), показали не меньшую эффективность препарата в отношении серьезных сердечно-сосудистых событий, в то время как отдельный анализ продемонстрировал превосходство препарата в предотвращении комбинированного почечного исхода ([Cherney et al., 2020](#)). Настоящая работа представляет собой дополнительный анализ исследования VERTIS CV с учетом возраста пациентов. Половина участников исследования были ≥ 65 лет, при этом 11% ≥ 75 лет. У пациентов старшего возраста был более длительный анамнез сахарного диабета, однако более низкий уровень глюкозы в плазме, HbA1c, средняя рСКФ и ИМТ. Анализ подгрупп по возрасту (<65 лет, от ≥ 65 до <75 лет или ≥ 75 лет) не выявил существенных различий в отношении основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу вышеуказанных причин или комбинированных почечных исходов. На 260-й

неделе конечная рСКФ была значительно выше, а альбумин-креатининовое соотношение в моче в экспериментальных группах независимо от возраста. Частота генитальных микотических инфекций была выше в группах исследуемого препарата, с аналогичной величиной различий по сравнению с плацебо в каждой возрастной группе. Частота инфекций мочевыводящих путей увеличивалась с возрастом, при этом она была выше в экспериментальных группах. Существенной разницы в риске серьезных инфекций мочевыводящих путей выявлено не было. Частота гиповолемии, гипогликемии и переломов также была сходной между группами лечения и не зависела от возраста.

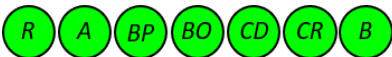
Комментарий: Терапия пожилых пациентов с диабетом 2 типа часто осложняется сопутствующими заболеваниями, опасениями повышения риска побочных эффектов, при этом количество рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность той или иной терапевтической стратегии у этой группы пациентов невелико. Данные об эффективности и безопасности эртуглифлозина у пожилых пациентов обнадеживают, как и результаты недавно опубликованного анализа данных пожилых пациентов, получающих канаглифлозин в исследовании CREDENCE ([Yi et al 2023](#)), в котором не было продемонстрировано влияние возраста на нефропротективную терапию. Как отмечают авторы VERTIS CV, исследование не включало оценку старческой астении, которая, как и разница между полами, может изменить соотношение риска и пользы. Хотя анализ возраста согласовывался с другими данными, возраст пациентов и дихотомические категории, используемые для оценки исходов, не всегда отражают сопутствующую патологию, хотя это должно приниматься во внимание во ходе лечения. В связи с тем, что новые методы терапии продолжают разрабатываться, необходимы дальнейшие усилия для продвижения безопасной и эффективной помощи пожилым пациентам с ХБП.

ISN Academy: [Дуализ](#)

Использование каннабиса в медицинских целях может быть безопасной и рациональной опцией для лечения хронической боли у пациентов на гемодиализе: данные пилотного исследования*

Medical cannabis for pain management in patients undergoing chronic hemodialysis: randomized, double-blind, cross-over, feasibility study

[Bassat OKB, et al. Clin Kidney J 2022. 16\(4\):701-10.](#)



Обзор выполнен Ниру Агарвэл

Об исследовании: В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании 15 пациентов с хронической болью (уровень боли ≥ 5 из 10 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и максимальной дозой морфина ≤ 40 мг/сут) на поддерживающем гемодиализе были рандомизированы для одного из трех видов лечения: экстракт из цельного растения, очищенные каннабиноиды или плацебо. Сублингвальный экстракт из цельного растения на масляной основе или очищенные каннабиноиды содержали транс-дельта-9-тетрагидроканнабинол и каннабидиол в соотношении 1:6. Каждый период терапии состоял из 2-недельного титрования дозы, затем 6-недельного приема постоянной дозы, а затем 2-недельного периода вымывания перед переходом на другую вид лечения. В общей сложности пять участников прекратили исследование из-за нежелательных явлений до начала второго периода лечения (группа, получающая цельный экстракт $n = 2$; группа, получающая очищенные каннабиноиды $n = 1$; группа плацебо $n = 1$; период вымывания $n = 1$). Из них трое участников прекратили участие в связи с решением главного исследователя: у одного пациента нежелательное явления квалифицировано как связанное с исследуемым препаратом (группа очищенных каннабиноидов: значительная гипотензия), у других нежелательные явления не имели отношения к исследуемому веществу, включая пациента, который впоследствии умер из-за сепсиса (получал цельный экстракт). Из 18 серьезных нежелательных явлений одно считалось связанным с исследуемым препаратом (группа, получающая цельный экстракт растения: передозировка препарата, приведшая к галлюцинациям и тахикардии). Отмечалось относительно большое количество нежелательных явлений во всех группах лечения (19–24 события в группе), при этом наиболее распространенными были сонливость и головокружение. Концентрация печеночных ферментов оставалась стабильной во всех группах лечения, данное нежелательное явления специально отслеживалось, в связи с тем, что их повышение можно наблюдать при рекреационном употреблении каннабиса. Не было различий в баллах ВАШ от исходного уровня до конца лечения на протяжении всего периода лечения по сравнению с плацебо (группа, получающая цельный экстракт по сравнению с плацебо, $p = 0,31$; очищенные каннабиноиды по сравнению с плацебо, $p = 0,54$).

Комментарий: Лечение боли у пациентов с почечной недостаточностью является сложной задачей, осложненной измененной фармакокинетикой, многофакторными болевыми синдромами и потенциальными побочными эффектами лечения, особенно при использовании опиоидов. Каннабиноиды могут играть определенную роль в терапии боли и могут облегчать другие симптомы, такие как потеря аппетита и тошнота, однако мало известно об их действии у пациентов с ХБП. Данное исследование показало, что краткосрочное, контролируемое и тщательно подобранное лечение медицинским каннабисом, как правило, хорошо переносится и может быть безопасным вариантом для пациентов, находящихся на поддерживающем гемодиализе с хронической болью. Экстракт цельного растения и очищенные каннабиноиды продемонстрировали схожие профили безопасности. Ограничения данной работы заключаются в том, что это было одно-центровое, небольшое РКИ с гендерным дисбалансом, и, поскольку это было исследование по безопасности и рациональности, оно не имело достаточных возможностей для оценки эффективности. Юридические ограничения на использование каннабиноидов на международном уровне также могут ограничивать применимость этих выводов в других странах. Для оценки долгосрочной безопасности и эффективности медицинского каннабиса необходимы более масштабные исследования с более длительным периодом наблюдения и в различных группах пациентов с почечной недостаточностью.

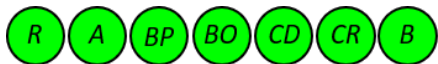
**Каннабис (марихуана) входит в список I Постановления Правительства РФ от 01.10.2012 N 1002 (ред. от 24.01.2022) "Об утверждении значительного, крупного и особо крупного размеров наркотических средств и психотропных веществ, а также значительного, крупного и особо крупного размеров для растений, содержащих наркотические средства или психотропные вещества, либо их частей, содержащих наркотические средства или психотропные вещества, для целей статей 228, 228.1, 229 и 229.1 Уголовного кодекса Российской Федерации". Законопроектов, регулирующих использование данного сырья в медицинских целях на территории РФ по данным https://sozd.duma.gov.ru/oz#data_source_tab_b на конец мая 2023 года, нет (прим. переводчика).*

ISN Academy: [Артериальная гипертензия](#)

Персонализированная терапия для лучшего контроля артериального давления

Heterogeneity in blood pressure response to 4 antihypertensive drugs

[Sundström et al. JAMA 2023. 329\(14\):1160-9.](#)



Обзор выполнен Меган Боркум

Об исследовании: Данное рандомизированное, двойное слепое, перекрестное исследование проверяло гипотезу о том, что, подбирая определенные антигипертензивные препараты для конкретного пациента, эффект от снижения артериального давления может быть максимальным. Всего было набрано 280 амбулаторных больных с артериальной гипертензией 1 степени (54,3% мужчины, средний возраст 64 года, средняя продолжительность артериальной гипертензии 3 года). В исследование не включались пациенты с какой-либо сопутствующей патологией, включая диабет и сердечно-сосудистые заболевания. После 2-недельного периода вымывания, без фонового приема антигипертензивных препаратов, участников случайным образом распределили на серию из 6 периодов лечения. У каждого участника был как минимум 1 период лечения кандесартаном 16 мг, лизиноприлом 20 мг, амлодипином 10 мг и гидрохлоротиазидом 25 мг. Каждый период лечения длился 7-9 недель, при этом в 1 и 2 неделю использовались половинные дозы. Между периодами был 1-недельный период вымывания с плацебо. Участникам проводили 24-часовой амбулаторный мониторинг артериального давления в течение последних 24 часов вводного периода и каждого периода лечения. В целом лизиноприл оказался наиболее эффективным лекарством для снижения артериального давления, в связи с чем был использован в качестве фиксированного препарата сравнения. Эффективность препаратов варьировала среди пациентов, так что при выборе наиболее эффективной терапии для каждого человека систолическое артериальное давление улучшилось в среднем на 3,1 мм рт при сравнении с лизиноприлом. Точно так же выбор наиболее эффективной терапии привел к лучшему снижению на 4,4 мм рт. ст. по сравнению с фиксированным выбором любого из четырех препаратов в целом. Не было доказательств больших различий между комбинациями кандесартана и лизиноприла или амлодипина и гидрохлоротиазида, что свидетельствует о том, что в этих парах выбор терапии, как правило, не имел значения. Тем не менее, для всех других исследованных сравнений выбор был важен, особенно

персонализированный выбор между кандесартаном и амлодипином ($p < 0,001$) и лизиноприлом и амлодипином ($p < 0,001$).

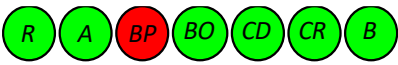
Комментарий. Данное исследование выявило значительную гетерогенность реакций на антигипертензивную терапию. Необходимы дополнительные многоцентровые исследования для подтверждения этих результатов. Как и в случае со многими другими хроническими заболеваниями, чтобы по-настоящему персонализировать терапию, ключевое значение имеет обнаружение индивидуальных факторов риска, снижение которых принесет большую пользу в процессе того или иного метода лечения. Ограничения этого исследования заключаются в том, что это было одноцентровое исследование, что ограничивает возможность экстраполяции результатов, а также отсутствие максимально используемых доз препаратов или их комбинаций.

ISN Academy: [Хроническая болезнь почек](#)

Венглустат не влияет на прогрессию кист у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и может ухудшить почечную функцию

Venglustat, a novel glucosylceramide synthase inhibitor, in patients at risk of rapidly progressing ADPKD: primary results of a double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 randomized clinical trial

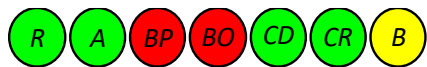
[Gansevoort RT et al. Am J Kidney Dis 2023. 81\(5\):517-527.e1.](#)



Обзор выполнен Рупеш Райной

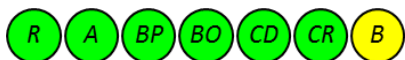
Об исследовании: В данном двухэтапном исследовании изучалась роль перорального венглустата у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (АДПБП) с высокой вероятностью прогрессирования заболевания, с классом визуализации по классификации клиники Мейо 1C, 1D или 1E и рСКФ 30- < 90 мл/л. мин/1,73 м². Венглустат ингибирует глюкозилцерамидсинтазу, которая может способствовать накоплению гликофинголипидов, участвующих в патогенезе АДПБП, посредством воздействия на клеточные мембраны и внутриклеточную сигнализацию. В доклинических исследованиях было показано, что венглустат предотвращает развитие почечных кист и сохраняет функцию почек. На первом этапе клинического испытания участники были рандомизированы в группу приема 8 мг венглустата или 15 мг венглустата или плацебо, а на этапе 2 были набраны дополнительные пациенты для приема дозы 15 мг (самая высокая доза, которая на первом этапе определена как хорошо переносимая и безопасная) или плацебо. В целом, 78 участников получали 8 мг в течение средней продолжительности 80 недель, при этом 175 пациентов получали плацебо и 170 участников получали 15 мг венглустата в течение средней продолжительности в 47 недель. Исследование было остановлено досрочно по предварительно заданному параметру отсутствия эффективности. Не было существенной разницы в годовой скорости изменения общего объема почек с ежегодным увеличением размера на 6-8% в разных группах, что привело к прекращению исследования. Годовое снижение рСКФ было выше при приеме венглустата, чем при приеме плацебо ($p < 0,001$), при $-4,82$ мл/мин/1,73 м² при дозе 8 мг (95% ДИ от $-5,82$ до $-3,83$) и $-4,89$ мл/мин/1,73 м² при дозе 15 мг (95% ДИ от $-5,80$ до $-3,99$) по сравнению с $-2,40$ мл/мин/1,73 м² при приеме плацебо (95% ДИ, от $-3,30$ до $-1,49$). Частота серьезных побочных эффектов была выше при приеме венглустата по сравнению с плацебо (13,1% против 7,0%).

Комментарий: Поиск дополнительных методов лечения АДПБП, модифицирующих течение заболевания, продолжается. К сожалению, несмотря на многообещающие доклинические испытания, венглустат, по-видимому, не предотвращает прогрессирование заболевания и даже может причинить вред. Анализ рСКФ может быть недостаточным из-за досрочного прекращения исследования. Авторы предполагают, что опосредованное венглустатом повышение уровня церамида, липотоксического медиатора, может способствовать дисфункции почечных сосудов и снижению рСКФ. Для лучшего понимания роли ингибирования глюкозилцерамидсинтазы могут потребоваться дальнейшие исследования этих механизмов.

Фебуксостат замедляет снижение СКФ в небольшой когорте пациентов с бессимптомной гиперурикемией: данные китайского исследования**Effects of febuxostat on delaying chronic kidney disease progression: a randomized trial in China**[Yang H, et al. Int Urol Nephrol 2023. 55\(5\):1343-1352.](#)*Обзор выполнен Николаем Булановым*

Об исследовании: В многоцентровом открытом исследовании 100 пациентов с ХБП стадии 3-4 и бессимптомной гиперурикемией (уровень мочевой кислоты в сыворотке ≥ 390 мкмоль/л) были рандомизированы для получения либо фебуксостата, титрованного до достижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови < 360 мкмоль/л (максимальный суточная доза 80 мг), или обычного лечения без уратснижающей терапии. Пациенты с ОПП, нефротическим синдромом, злокачественными новообразованиями или неконтролируемой артериальной гипертензией не включались в протокол. В общей сложности 47 пациентов в группе фебуксостата и 45 пациентов в контрольной группе завершили 12-месячный период исследования. Первичная конечная точка - снижение рСКФ на $\geq 30\%$ от исходного уровня - достигнута у 7 (14,9%) пациентов в группе фебуксостата и у 13 (28,9%) пациентов в контрольной группе без статистически значимой разницы ($p=0,104$). Однако альтернативный первичный исход — снижение рСКФ на $\geq 50\%$ от исходного уровня — значительно чаще встречался в контрольной группе (22,2%), чем в группе фебуксостата (2,1%, $p=0,003$), при этом количество таких пациентов было невелико (11 и 1). Изменение рСКФ через 12 месяцев от исходного уровня в группе фебуксостата составило $+0,50$ мл/мин/1,73 м², что было значительно выше, чем в контрольной группе $-4,46$ мл/мин/1,73 м² ($p=0,006$). Доля пациентов, которых пришлось перевести на диализ в течение 12 месяцев, была одинаковой в обеих группах. В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений.

Комментарий: Гиперурикемия является хорошо известным фактором риска прогрессирования ХБП, однако роль уратснижающей терапии (УСТ) у пациентов с бессимптомной гиперурикемией все еще обсуждается. Предыдущие более крупные РКИ с более длительным периодом наблюдения, включая FEATHER, PERL и SKD-FIX, не показали значительного влияния уратснижающих препаратов на снижение рСКФ. Стоит отметить, что данные исследования не включали пациентов из Китая, в связи с чем можно предполагать, что эффект зависит от расы. Результаты данного исследования свидетельствуют о ренопротективных эффектах фебуксостата у пациентов из Китая со стадией ХБП 3-4, хотя и наблюдались противоречивые тенденции между категориальными и непрерывными исходами рСКФ, что, возможно, связано с небольшими размерами выборки и низкой вероятности значительного снижения почечной функции за малый промежуток времени (12 месяцев). Другие ограничения данной работы включают относительно короткий период наблюдения, открытый дизайн и значительные различия в исходных концентрациях мочевой кислоты в сыворотке между группами. Роль УСТ в лечении ХБП, вероятно, будет определена в более крупных исследованиях, а также в метаанализах, обобщающих результаты нескольких крупных исследований.

Холодные и теплые компрессы могут облегчить мышечные судороги у пациентов, получающих гемодиализ**Effects of warm or cold compresses applied to the legs during hemodialysis on cramps, fatigue, and patient comfort: A placebo-controlled randomized trial**[Kesik G et al. Hemodial Int 2023. 27\(2\):117-125.](#)*Обзор выполнен Мохамедом Элрджалом*

Об исследовании: В исследовании с участием 74 пациентов, находящихся на гемодиализе, сравнивали эффективность теплых и холодных компрессов, а также компрессов комнатной температуры на мышечные судороги, утомляемость и комфорт пациента во время процедуры гемодиализа. У пациентов, включенных в исследование, отмечено в среднем по 3 эпизода мышечных судорог общей продолжительностью свыше 1 минуты. Термальные гелевые компрессы размером 27 x 35 см использовались в 3 группах: нагретые до 38–39°C, охлажденные до 15–16°C или доведенные до контрольной температуры 24–25°C. Компрессы наносили на голени 2 раза по 15 минут в последние 2 часа каждого сеанса диализа в течение 4 недель. За пациентами

свели к минимуму с использованием диаграммы наблюдения за эпизодами судорог (Cramp Episode Follow-up Chart), шкалы усталости Пайпера (Piper's Fatigue Scale) и шкалы комфорта при гемодиализе (Hemodialysis Comfort Scale). Исследование показало, что как теплые, так и холодные компрессы значительно уменьшали мышечные спазмы, усталость и улучшали комфорт пациентов по сравнению с контрольной группой плацебо. Также было показано, что теплые компрессы более эффективны, чем холодные.

Комментарий: Мышечные судороги и утомляемость – часто возникающие осложнения у пациентов на гемодиализе, уменьшающие комфорт во время процедуры. Результаты этого исследования показывают, что применение теплых или холодных компрессов во время гемодиализа может быть полезной альтернативой для уменьшения судорог и усталости. Кроме эффективности стоит отметить относительную простоту данной процедуры, ее могут выполнять и пациенты, и медицинский персонал, работающий в диализном отделении. Дальнейшие исследования с большим размером выборки, нацеленные на пациентов с более тяжелой симптоматикой, помогут обеспечить дальнейшую доказательную базу данного подхода.

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