






**ISN**  
INTERNATIONAL SOCIETY  
OF NEPHROLOGY

**RESEARCH**  
ACT | CLINICAL TRIALS

## В фокусе Международные Исследования

Июнь-июль 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)

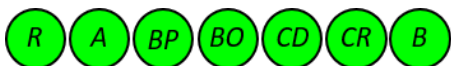
### Оценка риска систематических ошибок:

-  Генерация произвольной последовательности
-  Соккрытие 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: [Дуализ](#)

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

Убедительные результаты исследования гемодиализации  
Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure  
[Blankestijn et al., N Engl J Med. \(2023\).](#)



Обзор подготовлен Микелем Провенцано, перевод Николая Буланова

**Об исследовании:** В прагматическом исследовании CONVINCЕ 1360 взрослых пациентов, получавших лечение высокопоточным гемодиализом на протяжении не менее чем 3 мес., были случайным образом распределены на две группы. В первой группе пациенты получали лечение высокодозной гемодиализацией (n=683), во второй – высокопоточным гемодиализом (n=677). Медиана срока динамического наблюдения составила 30 мес. Средний объем конвекции в группе гемодиализации составил 25,3 л за сеанс. Первичная конечная точка – смертность от всех причин – была зарегистрирована у 118 (17,3%) пациентов в группе гемодиализации и у 148 (21,9%) пациентов в группе гемодиализа (отношение рисков, 0,77; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,65 – 0,93; P=0,005). Остальные исходы, включая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, общее число фатальных и нефатальных сердечно-

сосудистых исходов, а также риск повторной госпитализации, были сопоставимы в обеих группах. Смерть от инфекций реже регистрировали в группе гемодиализа.

**Комментарий:** Гемодиализ и гемодиализация – два современных метода, применяемых для лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью, требующей заместительной почечной терапии. Основным механизмом удаления уремических токсинов при гемодиализе является диффузия, в то время как при гемодиализации помимо диффузии происходит конвекция, т.е. удаление больших объемов жидкости путем ультрафильтрации и ее восполнение замещающим раствором. Причины преимущества этого метода до конца не ясны, однако добавление механизма конвекции может приводить к более интенсивному удалению ряда уремических токсинов, таких как мочевины и  $\beta_2$ -микроглобулин, более стабильным показателям гемодинамики и уменьшению дисфункции эндотелия. Исследование CONVINCЕ продемонстрировало, что высокодозная гемодиализация ассоциирована с более низким риском смерти от любых причин по сравнению с высокопоточным гемодиализом. Хотя в представленном прагматическом исследовании был достигнут высокий (25,3 л за сеанс) объем конвекции, что не удавалось выполнить в ранних работах, полученные результаты могут быть экстраполированы лишь на относительно молодых пациентов (средний возраст 62,5 года) с преобладанием в качестве сосудистого доступа артериовенозной фистулы (>80%). Более того, гемодиализация – дорогая процедура, что требует соблюдения баланса эффективности и экономической целесообразности («затраты-полезность») этого метода лечения. Поэтому при принятии решения о внедрении этого метода необходимы дополнительные данные об исходах, сообщаемых пациентами, а также анализ эффективности затрат. Новые аргументы в дискуссии о преимуществах высокодозной гемодиализации и высокопоточного гемодиализа могут быть получены в регистровом исследовании – The High-Volume Hemodiafiltration vs. High-Flux Hemodialysis Registry (H4RT; DOI: [10.1186/s13063-022-06357-y](https://doi.org/10.1186/s13063-022-06357-y)), которое продолжается в настоящее время.

ISN Academy: [Трансплантация](#)

## Назначение валганцикловира у пациентов с трансплантированной почкой: продолжительный прием или при наличии виремии?

**A randomized trial of valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in kidney transplant recipients**

[Reischig et al, JASN 34: 920-934, \(2023\).](#)



Обзор выполнен Марией Кьярой Пелле, перевод Анастасии Зыковой

**Об исследовании:** В открытом одноцентровом исследовании сравнивали два режима терапии валганцикловиrom у 140 реципиентов почечного трансплантата, получавших тройную иммуносупрессивную терапию (такролимус, микофенолата мофетил и глюкокортикостероиды) с высоким риском цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), определяемого у донора (D) и реципиента (R); в исследовании включались следующие комбинации D+R-, D+R+ или D-R+. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 для профилактики валганцикловиrom (900 мг ежедневно в течение 3 месяцев или, если D+R-, 6 месяцев) или «терапии при наличии виремии» (еженедельное ПЦР-тестирование ДНК ЦМВ в течение 4 месяцев после трансплантации, затем ежемесячно в течение 12 месяцев; при обнаружении ДНКемии ЦМВ >1000 МЕ/мл валганцикловиrom начинали с 900 мг 2 раза в день до двух последовательных отрицательных результатов ПЦР с интервалом в неделю). Через 12 месяцев не было существенной разницы между двумя режимами по частоте острого отторжения (13%, 9/70 против 23%, 16/70, P = 0,112 [OR, 0,52, 95%ДИ, 0,23 - 1.19]). По результатам трехмесячной протокольной биопсии, выполненной у 134 участников, субклинические отторжения реже наблюдались у пациентов в группе постоянного приема (13% против 29%, P = 0,027). ЦМВ-инфекция с клиническими проявлениями в целом встречалась редко в обеих группах (4% против 4%, P = 0,974). В группе терапии «при наличии виремии» наблюдалась длительная продолжительность ДНКемии ЦМВ (42 против 25 дней, P=0,002), более высокая частота ДНКемии ЦМВ (75% против 44%, P<0,001), при этом доля высокой вирусной нагрузки была также выше (>2000 МЕ/мл). У участников группы терапии «при наличии виремии» было меньше эпизодов нейтропении, но не было различий в тяжелой нейтропении, требующей введения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов.

**Комментарий:** ЦМВ-инфекция является распространенной оппортунистической инфекцией у реципиентов почечного трансплантата, которая может вызывать «прямые эффекты», такие как угнетение костного мозга или вирусный синдром (тканеинвазивное поражение), а также «косвенные эффекты», такие как острое и хроническое отторжение аллотрансплантата, повышенная восприимчивость к другим оппортунистическим инфекциям и впервые возникший сахарный диабет. Предполагается, что ЦМВ стимулирует экспрессию HLA

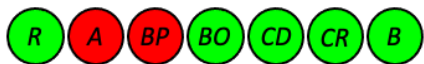
в эндотелии почек и, таким образом, увеличивает риск опосредованного Т-клетками и антителами отторжения, что в конечном итоге может привести к хронической дисфункции аллотрансплантата. Предотвращение прямых эффектов ЦМВ может предотвратить последующие «косвенные эффекты», такие как острое отторжение. В этом исследовании, однако, не было выявлено существенных различий в частоте острого отторжения в течение 12 месяцев между двумя режимами назначения валганцикловира, однако более низкий риск субклинического отторжения через 3 месяца и более низкая частота ДНКемии ЦМВ отмечалась в группе постоянного, а не упреждающего приема. Используя «косвенное» проявление в качестве первичной конечной точки, это исследование подчеркивает необходимость тщательной оценки эффективности терапии при использовании суррогатных конечных точек. Исследование выполнено в одном центре с небольшим размером выборки, что снижает его обобщаемость. Необходимы более длительные крупные исследования, с более точным определением конечных точек (как прямых, так и косвенных эффектов ЦМВ), а также того, как терапия может на них повлиять.

ISN Academy: [Острое почечное повреждение](#)

## Предупреждены или вооружены: улучшают ли автоматические оповещения результаты лечения ОПП?

**A randomized clinical trial assessing the effect of automated medication-targeted alerts on acute kidney injury outcomes**

[Wilson et al, Nature Communications, 14, 2826, \(2023\).](#)



*Обзор выполнен Николаем Булановым, перевод Анастасии Зыковой*

**Об исследовании:** В прагматическом открытом исследовании приняли участие 5060 пациентов, госпитализированных с острым повреждением почек (ОПП), получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и/или терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП). Пациенты были рандомизированы в группы, получающих «всплывающее» электронное оповещение, встроенное в электронную медицинскую карту, для того, чтобы врач смог рассмотреть возможность прекращения данных препаратов, и группу стандартной тактики ведения ( $n = 2528$ ). Отмена нефротоксичного препарата в течение 24 часов была выполнена у 61,1% участников из группы «оповещений» по сравнению с 55,9% участников группы стандартной тактики (относительный риск (ОР) 1,08, 1,04–1,14,  $P < 0,001$ ). Тем не менее, не было существенной разницы в первичном комбинированном исходе прогрессирования ОПП, диализа или смерти в течение 14 дней, который был отмечен у 585 (23,1%) участников в группе «оповещений» и у 639 (25,3%) участников стандартной тактики (ОР 0,92, 0,83–1,01,  $P = 0,09$ ). Следует отметить, что в подгруппе ИПП, получающих электронные оповещения, было значительное снижение относительного риска комбинированного исхода (ОР 0,88, 0,79–0,98,  $P = 0,02$ ). Прекращение приема трех групп препаратов не приводило к значительному ухудшению показателей безопасности.

**Комментарий:** Текущие рекомендации, основанные на доказательствах, предлагают избегать потенциально нефротоксичных препаратов у пациентов с ОПП, однако частота их прекращения в реальной практике ниже, чем ожидалось. В этом крупном РКИ получение автоматических электронных оповещений, увеличило частоту прекращения приема распространенных потенциально нефротоксичных препаратов, но это не улучшило исход прогрессирования ОПП, диализа или смерти, при этом анализ субгрупп показал, что при отмене ИПП, наблюдалось клиническое улучшение комбинированного исхода. Результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью из-за ограниченного числа групп препаратов, а открытый дизайн означал, что предупреждения об ОПП были рандомизированы на уровне пациента, а не на уровне учреждения, что увеличивало шанс распространения информации между исследователями, получившими предупреждения. Как и предыдущие клинические исследования, текущее исследование не указывает на широкие преимущества электронных предупреждений для пациентов с ОПП. Тем не менее, эффект отмены ИПП при ОПП следует оценить в будущих исследованиях.

## Назначение магния не приводило к снижению степени кальцификации у пациентов с ХБП. The Effect of Magnesium Supplementation on Vascular Calcification in CKD: A Randomized Clinical Trial (MAGiCAL-CKD)

[Bressendorf et al., JASN 34 : 886–894, \(2023\).](#)



Обзор выполнен и переведен Анастасией Зыковой

**Об исследовании:** В этом двойном слепом исследовании 148 взрослых участников с хроническим заболеванием почек (ХБП, медиана рСКФ 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) были рандомизированы для приема либо перорального гидроксида магния с медленным высвобождением два раза в день (Препарат «Mablet» 360 мг 2 раза в день, что эквивалентно 30 ммоль элементарного магния в день) или плацебо в течение 52 недель. Несмотря на значительное увеличение уровня магния в плазме и высокую приверженность к исследуемому препарату, добавление магния не приводило к существенной разнице между группами в показателе кальцификации коронарных артерий (ККА) на 52-й неделе с поправкой на исходный показатель, возраст и диабет (0,9%, 95%ДИ от -10,2% до 13,4%, p=0,44). Фактически показатель ККА увеличился на 33,3% (95% ДИ, с 19,9% до 48,2%) в группе вмешательства и на 31,2% (95% ДИ, 18,5% до 45,2%) в группе плацебо за период исследования. Кроме того, в группе вмешательства наблюдалась более высокая частота серьезных сердечно-сосудистых событий, включая внезапную сердечную смерть, инсульт и сердечную недостаточность, по сравнению с плацебо (6 против 0), а также подагры (6 против 1). Почти у 50% участников экспериментальной группы также были побочные эффекты, связанные с желудочно-кишечным трактом, которые наблюдались у 12% в группе плацебо.

**Комментарий:** Модели ХБП на животных показали многообещающие результаты в отношении использования магния для предотвращения кальцификации сосудов, при этом [предыдущее РКИ](#) у пациентов с ХБП и сердечно-сосудистыми факторами риска показало, что добавки магния замедляют прогрессирование кальциноза. Предполагается, что добавки магния уменьшают агрегацию тромбоцитов и замедляют воспаление и окислительный стресс. Однако в этом испытании добавки магния не замедлили прогрессирование ККА через год, несмотря на значительное увеличение уровня магния в плазме и высокую приверженность (97% участников принимали более 95% исследуемого препарата). Данное исследование имеет свои ограничения, в частности, оно не достигло запланированного размера выборки (n = 250) из-за медленного набора, и, таким образом, могло быть недостаточно мощным для выявления каких-либо различий в баллах ККА между группами.

## Материалы для самообучения могут снизить потребление соли с пищей у пациентов с ХБП Evaluation of a simple low-cost intervention to empower people with chronic kidney disease to reduce their dietary salt intake: OxCKD1, a multi-center randomized controlled trial

[O`Callaghan et al., Kidney360, \(2023\).](#)



Обзор выполнен и переведен Анастасией Зыковой

**Об исследовании:** В данной работе 193 взрослых с ХБП (рСКФ > 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) были рандомизированы для получения 1 месяца комплексной обучающей программы «OxSalt» или 1 месяца обычного ухода с продленным наблюдением еще на 11 месяцев, когда все участники получали стандартное лечение. План обучающей программы ([частично доступный здесь на английском языке](#)) был основан на трех принципах, которые позволили участникам понять пользу для здоровья от снижения потребления соли, информации по оцениванию содержания соли в пище и как готовить вкусные блюда с низким содержанием соли. Программа включала в себя презентацию для самоознакомления на ноутбуке, которую участники просматривали во время первого визита, напечатанные материалы, которые можно было взять домой, а также серию автоматических предварительно запрограммированных электронных писем и текстовых сообщений по данной теме. Активная фаза исследования длилась 1 месяц, после чего измерялось среднее изменение 24-часовой экскреции натрия по сравнению с исходным уровнем. Для группы, прошедшей обучение оно составило -32,4 (±49,7) ммоль/сут, для контрольной группы -6,28 (±46,2) ммоль/сут (P<0,001), что соответствует снижению потребления соли на -1,9 (±2,9) г/сут и -0,4 (±2,7) г/сут, соответственно. Эффект от обучения сохранялся по прошествии 1 месяца, при этом экскреция натрия снижалась по сравнению с исходным уровнем через 11 месяцев после вмешательства (-16,9 ± 49,1 ммоль/сут; P = 0,03), в то время как

в контрольной группе изменений не было ( $0,1 \pm 36,6$  ммоль/сут;  $P=1,0$ ). Кроме того, наблюдалось легкое снижение диастолического артериального давления через 1 месяц ( $71,9$  мм рт. ст. против  $74,3$  мм рт. ст.,  $p = 0,04$ ), но не было значительных изменений систолического артериального давления, протеинурии или рСКФ между группами.

**Комментарий:** Сокращение потребления соли важно для пациентов с ХБП, так как оно снижает артериальное давление и альбуминурию. Однако мало данных о том, как это можно практически реализовать на уровне пациента. Это исследование было направлено на то, чтобы дать возможность людям с ХБП сократить потребление соли, и обучающая программа OxSalt была разработана при участии самих пациентов. Цель состояла в том, чтобы разработать дешевое и простое вмешательство, которое можно было бы реализовать в обычной жизни. Значительное снижение потребления соли с пищей на  $1,9$  г через 1 месяц с эффектом, сохраняющимся через 11 месяцев, является важным результатом. Дальнейшие исследования могли бы оценить экономические затраты на реализацию данного обучения и рассмотреть влияние ежегодного напоминания.

ISN Academy: [Дуализ](#)

## Структурированная обратная связь по постановке целей в дополнение к носимому фитнес-трекеру Fitbit увеличила количество шагов у пациентов на гемодиализе

### The Impact of a Wearable Activity Tracker and Structured Feedback Program on Physical Activity in Hemodialysis Patients: The Step4Life Pilot Randomized Controlled Trial

[Malhotra R, et al. Am J Kidney Dis. 82\(1\):75-83 \(2023\).](#)



*Обзор выполнен Меган Боркум, перевод Анастасии Зыковой*

**Об исследовании:** В этом одноцентровом 12-недельном пилотном исследовании 55 участников на гемодиализе (ГД) были рандомизированы 1: 1 для использования носимого трекера активности Fitbit с регулярной структурированной обратной связью в сравнении с использованием трекера активности без обратной связи. Все участники были проинструктированы носить трекер на закрытой руке в течение дня, за исключением купания. Все участники прошли обучение работе с онлайн-приложениями и веб-сайтами для отслеживания количества шагов, а также обучения физической активности. Участники группы вмешательства также получали еженедельные 15-20-минутные личные консультации по постановке целей с медицинским работником с использованием персонализированных данных о достигнутых еженедельных шагах. Среднее ежедневное количество шагов на исходном уровне было сходным между группами (группа вмешательства: 3704 шага/день по сравнению с группой сравнения: 3808 шагов/день). Вмешательство структурированной обратной связи значительно увеличило ежедневное количество шагов от исходного уровня до 12-й недели по сравнению с группой сравнения ( $920 \pm 580$  против  $281 \pm 186$ ;  $P < 0,05$ ). Эффект вмешательства сохранялся во всех оцениваемых подгруппах; однако эффект был наибольшим в первые 4 недели вмешательства у более молодых участников ( $< 65$  лет) и у участников без сердечно-сосудистых заболеваний или тяжелой анемии.

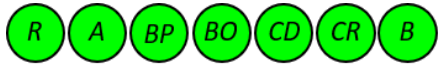
**Комментарий:** Пациенты, находящиеся на постоянном гемодиализе, имеют более низкий уровень физической активности, что сильно коррелирует со смертностью. Повышение толерантности к физическим нагрузкам и уровня физической активности может уменьшить слабость и саркопению, снижение качества жизни, затраты на здравоохранение и смертность. Это исследование показывает, что применение фитнес-трекеров для получения данных об активности с дополнительными сеансами, последовательно информирующими пациентов об их уровнях физической активности и их прогрессе в достижении индивидуальных целей физической активности, может значительно увеличить количество шагов у пациентов, находящихся на гемодиализе, почти на 17 %. Ограничения этого исследования заключаются в том, что это было одноцентровое исследование с небольшим размером выборки и отсутствием данных о долгосрочной приверженности или результатах лечения. Необходимы более масштабные и долгосрочные исследования, чтобы оценить, является ли эффект от фитнес-трекера с обратной связью устойчивым, а также влияние увеличения количества шагов на заболеваемость и смертность.

ISN Academy: [Дуализ](#)

**Использование сниженной концентрации натрия в диализате ( $Na$  135 ммоль/л) связано со снижением прибавки массы тела в междиализный период у детей и молодых людей, находящихся на поддерживающем гемодиализе.**

## Low dialysate sodium in children and young adults on maintenance hemodialysis: a prospective, randomized, crossover study

Caporale, O et al, *Pediatric Nephrology*, 38(5):1599-1607.



*Обзор выполнен Рупеш Райной, перевод Анастасии Зыковой*

**Об исследовании:** В одноцентровом проспективном перекрестном исследовании изучалось влияние низкой концентрации натрия в диализате на интердиализную прибавку веса (ИПВ) и артериальное давление (АД) среди 15 пациентов детского возраста на постоянном гемодиализе и антигипертензивных препаратах. Участникам были назначены два различных вида лечения: «стандартная» концентрация Na 138 ммоль/л и «низкая» концентрация - 135 ммоль/л. Каждая фаза длилась четыре недели, ей предшествовал двухнедельный период вымывания, когда гемодиализ проводился с той же концентрацией, что и в предшествующей фазе, но в течение этого времени данные не собирались. Лечение «низкой» концентрацией натрия привело к значительному снижению медианы ИПВ в процентах от сухой массы тела (ИПВ%) по сравнению со «стандартной» концентрацией натрия ( $2,12 \pm 1,39\%$  против  $2,77 \pm 1,53\%$ ,  $P = 0,008$ ), в абсолютных цифрах  $0,97 \pm 0,71$  кг для «низкой» концентрации и  $1,27 \pm 0,73$  кг для «стандартной» концентрации натрия ( $p = 0,009$ ). Систолическое и диастолическое АД до процедуры гемодиализа не различались между двумя группами. Было обнаружено, что индекс наполнения за первый час\*, свидетельствующий о перегрузке объемом до гемодиализа у педиатрических пациентов, был значительно ниже при использовании диализата с низкой концентрацией натрия ( $1,65 \pm 0,77$  мл/кг/ч/% против  $2,27 \pm 1,06$  мл/кг/ч/%). ч/%,  $P=0,018$ ). Не было различий в частоте нежелательных явлений во время процедуры, требующих вмешательства, между группами, включая судороги, рвоту или гипотензию.

**Комментарий:** У взрослых показана корреляция между высокими концентрациями натрия в диализате и повышенным артериальным давлением, междиализным увеличением веса и даже уровнем смертности. Тем не менее, эти результаты не могут быть непосредственно применены к педиатрической популяции из-за разницы в физиологии, различных сопутствующих заболеваний и стратегий в лечении. Хотя это было одноцентровое исследование с небольшим размером выборки и краткосрочным дизайном, оно, тем не менее, дает ценную информацию о менее изученной диализной когорте пациентов, подчеркивая положительное влияние низкой концентрации натрия в диализате на ИПВ без какой-либо разницы в нежелательных явлениях в педиатрической практике. Мощностю исследования дополнительно подкрепляется его проспективным, рандомизированным, перекрестным дизайном. Будущие лонгитюдные исследования, проводимые в нескольких центрах, улучшат обобщаемость этих результатов, и влияние сниженной концентрации натрия в диализате на АД может быть лучше очерчено.

*\*отношение между скоростью ультрафильтрации, индексированной по массе тела в течение первого часа гемодиализа, и процентом объема крови, изменившимся в течение первого часа*

---

Под редакцией Дэниела О'Хара, Микеля Провенцано, Ниру Агарвал и Анастасии Зыковой