

В фокусе Международные Исследования

Август-сентябрь 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 с нами по адресу research@theisn.org

Оценка риска систематических ошибок:

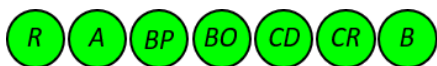
- R Генерация произвольной последовательности
- A Скрытие порядка распределения участников
- BP Заслепленные участники / персонал
- BO Заслепленные оценки исходов
- CD Полные данные об исходах
- CR Полное представление отчетности об исходах
- B Нет других источников систематических ошибок

ISN Academy: [Трансплантация](#)

Использование сбалансированных кристаллоидных растворов может уменьшить частоту развития отсроченной функции трансплантата у пациентов после АТПП

Balanced crystalloid solution versus saline in deceased donor kidney transplantation (BEST-Fluids): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial

[Collins et al, Lancet 402\(10396\):105-117.](#)



Обзор выполнен Микеле Провенцано

Об исследовании: В этом прагматичном двойном слепом исследовании, известном как «BEST-Fluids», 808 участников (взрослых и детей любого возраста) после трансплантации трупной почки были рандомизированы к получению сбалансированного кристаллоидного раствора Плазма-Лит 148 (n=404) или 0,9% натрия хлорида (n=404) при всех показаниях к внутривенному введению жидкости во время операции по трансплантации и в течение 48 часов после нее. Группа сбалансированного кристаллоидного раствора получила в этот период больший общий объем жидкости, чем группа, получавшая 0,9% натрия хлорид (в среднем 8143 мл против 7180 мл). Примерно 45% участников в каждой группе вводился неиспытательный физиологический раствор (в среднем 500–600 мл) в первую очередь в рамках лекарственной терапии. Первичная конечная точка - отсроченная функция трансплантата (ОФТ), определяемая как получение диализа в течение 7 дней после трансплантации, отмечена у 121 (30%) из 404 участников в группе

сбалансированного кристаллоида по сравнению с 160 (40%) из 403 в группе, получавшей физиологический раствор (скорректированный относительный риск 0,74, 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,66 до 0,84, $p < 0,0001$, скорректированная разница рисков 10,1%, 95% ДИ от 3,5 до 16,6). Преимущество сбалансированных кристаллоидов было наиболее очевидным в подгруппе пациентов после трансплантации почки от донора, погибшего в результате сердечно-сосудистой смерти. В ней было продемонстрировано статистически значимое снижение частоты ОФТ, несмотря на то, что она составляла лишь четверть исследуемой выборки. Эффекты также отличались в субгруппах реципиентов, получивших почку от донора, погибшего в результате сердечно-сосудистой смерти или после смерти мозга (отношение рисков [ОР] 0,65, 95% ДИ 0,54–0,78 и ОР 0,88, 95% ДИ 0,74–1,04 соответственно; p -гетерогенность = 0,0072). Эффекты в других подгруппах, определяемых индексом риска донора почки, использованием аппаратной перфузии или временем ишемии, оказались соответствующими общим эффектам. Не было выявлено четких различий в частоте гиперкалиемии или перегрузки жидкостью в первые 48 часов, а также в отторжении или недостаточности функции трансплантата до 52 недель.

Комментарий: Отсроченная функция трансплантата (ОФТ) является основным неблагоприятным послеоперационным осложнением, от которого страдают до 30% всех реципиентов и около половины всех тех, кто получил почку от донора, погибшего в результате сердечно-сосудистой смерти. По данным обсервационных исследований ОФТ, в свою очередь, связана с более высокой частотой отторжения и худшей выживаемостью трансплантата. Обычный натрий хлорид может способствовать этому риску, способствуя гиперхлоремии и связанному с ней метаболическому ацидозу, что может привести к сужению сосудов и снижению перфузии ткани. До этого исследования два метаанализа не выявили существенных различий в риске ОФТ между сбалансированными кристаллоидами и физиологическими растворами, однако включенные исследования были одноцентровыми, небольшими (только в одном было >100 участников) и в целом имели низкое общее качество с неясным или высоким риском систематической ошибки. В свою очередь, BEST-Fluids представляло собой крупное, тщательно проведенное исследование, в ходе которого было обнаружено значительное снижение ОФТ при использовании сбалансированного кристаллоидного раствора Плазма-Лит 148 по сравнению с физиологическим раствором, что позволяет предположить, что один случай ОФТ из десяти можно предотвратить, без увеличения числа нежелательных явлений. Возможность обобщения результатов для почечного трансплантата с низким риском от доноров, погибших в результате смерти мозга или от живых родственных доноров, вызывает некоторые вопросы, однако результаты данной работы, вероятно, изменят текущую клиническую практику.

ISN Academy: [Дуализ](#)

Комплекс бета-железа (III) оксигидроксида был сопоставим с севеламером карбонатом при лечении гиперфосфатаемии у китайских пациентов на постоянном диализе

Efficacy and safety of sucroferriic oxyhydroxide compared with sevelamer carbonate in Chinese dialysis patients with hyperphosphataemia: a randomised, open-label, multicentre, 12-week phase III study

[Liu et al. Nephron, 1.](#)



Обзор выполнен Анастасией Зыковой

Об исследовании: В открытом исследовании было рандомизировано 286 пациентов с гиперфосфатемией (> 1,78 ммоль/л) из 14 медицинских центров в Китае, находящихся на поддерживающем диализе, для приема комплекса бета-железа (III) оксигидроксида или севеламера карбоната. Начальные дозы составляли 1500 мг/сут комплекса бета-железа (III) оксигидроксида или 2,4 г/сут севеламера с постепенным увеличением по мере необходимости до максимальной дозы 3000 мг/сут (6 таблеток) и 14,4 г/сут (18 таблеток) соответственно. Прием севеламера не был критерием исключения, пациенты рандомизировались после периода отмывания. Повышение дозы препаратов проводилось в течение первых 8 недель, после чего дозы оставались стабильными в течение 4-недельного периода поддерживающей терапии. Средняя продолжительность приема препаратов составила 76 дней в обеих группах, демографические и клинические характеристики были сопоставимы. Среднее (стандартное отклонение) изменение уровня фосфора в сыворотке от исходного уровня до 12-й недели было сопоставимым в экспериментальной и контрольной группах: -0,71 (0,60) ммоль/л по сравнению с -0,63 (0,52) ммоль/л и соответствовало критериям не меньшей эффективности для комплекса бета-железа (III) оксигидроксида. Доля пациентов с целевым уровнем фосфора в сыворотке была выше в группе, принимающей комплекс бета-железа (III) оксигидроксида на 1-й неделе (46,6% против 23,3%), но была сопоставимой между группами на 12-й неделе (50,9% против 53,8%).

Более высокие показатели частоты изменения цвета стула (31,2% против 0%), диареи (12,1% против 2,8%), тошноты (6,4% против 2,8%) и болей в верхней части живота (5% против 1,4%) было в группе комплекса бета-железа (III) оксигидроксида.

Комментарий: Контроль гиперфосфатемии является одним из краеугольных камней лечения ХБП-МКБ для профилактики патологии костной ткани и сердечно-сосудистой системы. Комплекс бета-железа (III) оксигидроксид является хорошо известным фосфатсвязывающим препаратом, не содержащий кальций, однако данные об его эффективности у населения Китая отсутствовали. Это спонсируемое фармакологической компанией исследование доказывает, что этот препарат не уступает севеламеру в плане контроля фосфора в данной популяции. Результаты соответствовали данным других исследований, в том числе в США, Европе и Японии, с точки зрения эффективности и частоты нежелательных явлений. Основные ограничения включают открытый дизайн и отсутствие стандартизированных диетических рекомендаций относительно потребления фосфатов, а также, как отмечают авторы, использование севеламера до включения в протокол могло привести к снижению частоты побочных эффектов, о которых сообщают пациенты. Более важный вопрос о том, улучшает ли контроль фосфатов клинически значимые исходы, остается без ответа. Крупные исследования такие как PHOSPHATE (NCT03573089), проводимое в Австралии, Канаде, Новой Зеландии, Великобритании и исследование HiLO в США (NCT04095039) продолжаются и, мы надеемся, дадут фундаментальное обоснование для лечения, связанного со значительной лекарственной нагрузкой.

ISN Academy: [Диализ](#) и [детская нефрология](#)

Индивидуализированная технология непрерывного диализа для грудных детей с жизнеугрожающей патологией

The Infant Kidney Dialysis and Ultrafiltration (I-KID) Study: a stepped-wedge cluster randomized study in infants, comparing peritoneal dialysis, continuous venovenous hemofiltration, and Newcastle infant dialysis ultrafiltration system, a novel infant hemodialysis device

[Lambert et al, *Pediatr Crit Care Med*, 24\(7\):604-613 \(2023\).](#)



Обзор выполнен Даниэлем О`Хара

Об исследовании: Возможности заместительной почечной терапии для детей с жизнеугрожающей патологией и весом менее 8 кг в настоящее время ограничены. Лечение обычно проводится непрерывно, чтобы минимизировать гемодинамическую нестабильность, включая перитонеальный диализ (ПД) или непрерывную вено-венозную гемофильтрацию (CVVH), однако эти системы могут привести к различиям между запланированным и достигнутым объемом ультрафильтрации у грудных детей. Новая система ультрафильтрации Ньюкасла для диализа грудных детей (NIDUS) разработана специально для маленьких детей с учетом меньшей площади поверхности и меньшего объема крови. Метод основан преимущественно на очистке посредством диффузии с некоторой конвекцией. В этом неслепом ступенчато-клиновидном кластерно-рандомизированном исследовании приняли участие шесть отделений интенсивной терапии для новорожденных и грудных детей, в которых приняли участие 97 детей весом от 800 г до 8 кг, нуждающихся в заместительной почечной терапии. Подразделения менялись во время контрольных периодов стандартной терапии, в течение которых врачи могли выбирать ПД или CVVH в соответствии со стандартной практикой отделения, а также в течение периодов вмешательства при использовании NIDUS. Всего 35 детей использовали систему NIDUS, а 62 ребенка получали стандартную терапию (48 с ПД и 13 с CVVH). Средний возраст составлял 11 дней, но варьировался от 1 дня до 15 месяцев. Данные 14 из 35 участников вмешательства не были зафиксированы корректно. В рамках полученных данных система NIDUS показала большую точность ультрафильтрации (стандартное отклонение 2,95 мл/ч по сравнению с 18,75 мл/ч при стандартной терапии (скорректированное соотношение 0,13; 95% ДИ 0,03–0,71; $p=0,018$). Клиренс креатинина был самым низким у пациентов на ПД (0,08 мл/мин/кг; стандартное отклонение 0,03) по сравнению с NIDUS (0,46; стандартное отклонение 0,30) и было самым высоким при CVVHD (1,20; стандартное отклонение 0,72). Не было явных проблем с безопасностью методик.

Комментарий: Точность ультрафильтрации крайне важна для маленьких детей, что бывает трудно достичь при ПД и CVVHD, в связи с чем представляется оправданным использование специального диализатора для этой группы пациентов. Система NIDUS продемонстрировала обнадеживающую точность УФ, хотя отсутствие данных УФ для значительной части участников вмешательства вызывает некоторые сомнения, а медленный набор участников на этапах вмешательства в исследовании со ступенчатым клином поднимает вопрос о

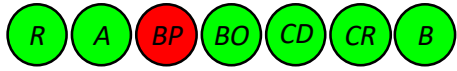
возможности предвзятости на этапе отбора. Необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки, чтобы лучше установить эффективность и безопасность этого подхода.

ISN Academy: [Диализ](#) и [Палиативная медицина](#)

Структурированное проведение когнитивно-поведенческой терапии и/или целенаправленное лечение симптомов может уменьшить усталость, боль и депрессию у пациентов на гемодиализе

Effects of technology assisted stepped collaborative care intervention to improve symptoms in patients undergoing hemodialysis: the TĀCcare randomized clinical trial

[Jhamb et al, JAMA Intern Med 183\(8\):795-805.](#)



Обзор выполнен Даниэлем О`Хара

Об исследовании: В исследование были включены 160 человек, находящихся на длительном гемодиализе со значительной болью ($\geq 4/10$ по шкале Ликерта), усталостью (≥ 4 по шкале Ликерта) или депрессией ($\geq 10/27$ по Опроснику Здоровья Пациента-9, PHQ-9) для прохождения программы контроля внимания, состоящей из 6 образовательных сеансов телемедицины (контрольная группа), или программы когнитивно-поведенческой терапии с психотерапевтом посредством телемедицинских технологий каждую неделю в течение 12 недель с/или без медикаментозного лечения (экспериментальная группа). Фармакотерапия симптомов усталости не проводилась. Экспериментальная группа продемонстрировала значительное улучшение относительно симптомов боли через 3 месяца по сравнению с контрольной группой (средняя разница $-0,96$ по шкале от 0 до 10 по сравнению с исходным уровнем, более высокие цифры указывают на усиление боли; 95% ДИ от $-1,70$ до $-0,23$, $p=0,02$), а также утомляемости (средняя разница $+2,81$ от исходного уровня по шкале от 0 до 52, более высокие цифры указывают на меньшую утомляемость; 95% ДИ от $0,86$ до $4,75$; $p=0,01$). Эти преимущества сохранялись в течение 6 месяцев. Через 3 месяца наблюдалось меньшее снижение показателя депрессии (средняя разница $-1,73$ по шкале от 0 до 63, более высокие цифры указывают на тяжелую депрессию; 95% ДИ от $-3,18$ до $-0,28$, $p=0,02$).

Комментарий: Боль, усталость и депрессия являются распространенными и изнурительными симптомами у пациентов, находящихся на гемодиализе. Учитывая потенциальную сложность этих симптомов, наибольшие шансы на улучшение может дать сочетание когнитивной психотерапии и медикаментозного лечения. Хотя это исследование не установило относительный вклад этих отдельных компонентов в уменьшение выраженности симптомов, их комбинация представляется эффективной. Ключевые сильные стороны исследования включают в себя то, что группа вмешательства продемонстрировала высокий уровень приверженности, что подтверждает осуществимость программы, а группа сравнения представляла собой группу контроля внимания, а не стандартную помощь, что помогает уменьшить систематическую ошибку. Сравнение результатов различных исследований по лечению симптомов по-прежнему ограничено различиями в системах оценки симптомов и протоколах вмешательства, но, тем не менее, это исследование добавляет данные к растущему объему доказательств в пользу специальных подходов к лечению.

ISN Academy: [Трансплантология](#)

Летермовир был сопоставим с валганцикловиром в профилактике ЦМВ у реципиентов высокого риска
Letemovir vs valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus in high-risk kidney transplant recipients: a randomized clinical trial

[Limaye et al, JAMA, 330\(1\):33-42.](#)



Обзор выполнен Марией Куарой Пеле

Об исследовании: В двойном слепом исследовании сравнивали профилактику валганцикловиром и противовирусную терапию летермовиром у серонегативных по цитомегаловирусу (ЦМВ) взрослых, получивших почку от ЦМВ-серопозитивного донора. Пациенты были разделены на две группы: одна ($n=289$) получала валганцикловир в дозе 900 мг перорально ежедневно (с поправкой на функцию почек), а другая группа ($n=289$) получала летермовир по 480 мг перорально ежедневно до 200 дней после трансплантации. Группа летермовира также получала ацикловир по 400 мг два раза в день, поскольку, в отличие от валганцикловира, летермовир не обеспечивает защиту от вируса простого герпеса или вируса ветряной оспы. Летермовир не уступал валганцикловиру в профилактике ЦМВ-инфекции в течение 52 недель (10,4% против 11,8%, разница $-1,4\%$; 95% ДИ от $-6,5\%$ до $3,8\%$). Время до начала заболевания ЦМВ также было

сопоставимым между группами. На 28-й неделе при приеме летермовира наблюдался более низкий уровень лейкопении или нейтропении (26% против 64%).

Комментарий: ЦМВ-инфекция является основной причиной заболеваемости и смертности у реципиентов почечного трансплантата, прежде всего у тех, кто получает орган от ЦМВ-серопозитивного донора. В настоящее время стандартом профилактики ЦМВ-инфекции является пероральный валганцикловир по 900 мг ежедневно в течение 200 дней после трансплантации, однако валганцикловир приводит к миелосупрессии с лейкопенией и нейтропенией, что может привести к прерыванию или отмене профилактики ЦМВ. Летермовир — альтернативный противовирусный препарат, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency) для профилактики ЦМВ-инфекции и заболеваний у взрослых ЦМВ-серопозитивных реципиентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Это исследование показало, что летермовир не уступает валганцикловиру для профилактики ЦМВ-инфекции у взрослых ЦМВ-серонегативных реципиентов почечного трансплантата, получивших орган от ЦМВ-серопозитивного донора, а его применение ассоциировано с меньшей вероятностью развития лейкопении или нейтропении. Летермовир в целом хорошо переносился и был безопасен, не вызывая резистентности. Недостатки его применения включают потенциальное лекарственное взаимодействие и необходимость совместного назначения ацикловира.

ISN Academy: [Дуализ и детская нефрология](#)

Эффективность гравитационного непрерывного перитонеального диализа у детей

Gravity-assisted continuous flow peritoneal dialysis technique use in acute kidney injury in children: a randomized, crossover clinical trial

[Nourse et al. *Pediatr Nephrol.* 1–10.](#)



Обзор выполнен Рупеш Райной и Санатом Субхаш

Об исследовании: В этом исследовании авторы провели рандомизированное перекрестное клиническое исследование, изучающее эффективность недавно разработанного метода гравитационного перитонеального диализа с непрерывным потоком (ПДНО) у детей с острым повреждением почек (ОПП). Возраст (диапазон) и вес участников составили 6,0 (0,2–14) месяцев и 5,8 (2,3–14,0) кг. Эти пациенты были разделены на две группы: одна группа (n=9) получала гравитационный ПДНО с последующим обычным перитонеальным диализом, а другая группа (n=6) получала обычный перитонеальный диализ (ПД) с последующим гравитационным ПДНО. Общее время каждого вмешательства было ограничено 6–8 часами, учитывая остроту состояния. Основными результатами были осуществимость метода гравитационного ПДНО, показатели ультрафильтрации и клиренса. Ультрафильтрация (среднее \pm стандартное отклонение) была значительно выше при ПДНО по сравнению с обычным ПД ($4,3 \pm 3,15$ мл/кг/ч против $1,04 \pm 1,72$ мл/кг/ч; $p < 0,001$). Гравитационный ПДНО также показало преимущества перед традиционным ПД по клиренсу мочевины ($9,9 \pm 3,10$ мл/мин/ $1,73$ м² против $4,3 \pm 1,68$ мл/мин/ $1,73$ м²), креатинина ($7,9 \pm 3,3$ мл/мин/ $1,73$ м² против $3,57 \pm 1,3$ мл/мин/ $1,73$ м²) и фосфатов ($5,5^\circ\text{C} \pm 1,5$ мл/мин/ $1,73$ м² против $2,53 \pm 0,85$ мл/мин/ $1,73$ м²), при этом все $p < 0,001$. Порядок проведения лечения не влиял на разницу этих показателей. Что касается осуществимости, исследователи пришли к выводу, что гравитационный ПДНО представляется осуществимым и эффективным способом увеличения ультрафильтрации и клиренса у детей с ОПП. Наконец, что касается вторичных исходов, серьезных нежелательных явлений не было, а коэффициенты массопереноса при ПДНО были увеличены по сравнению со стандартным ПД.

Комментарий: В основе прибора для лечения детей с ОПП используется метод перитонеального диализа с непрерывным потоком (ПДНО), который является дорогостоящим из-за необходимости использования насосов большого объема. Однако система гравитационного ПДНО легко собирается с использованием недорогого и доступного оборудования. Результаты исследования показали, что показатели УФ и клиренса в конце наблюдения значительно увеличились при использовании метода гравитационного ПДНО по сравнению со стандартным ПД, что подтверждает ценность и эффективность вмешательства в пределах небольшого размера выборки. В странах с низким и средним уровнем дохода, где экстракорпоральные методы малодоступны, повышенная ультрафильтрация и клиренс, достигаемые методом ПДНО, могут быть эффективны, когда стандартного ПД недостаточно. Исследователи отдали приоритет стоимости и доступности как ключевым особенностям этой инновационной технологии лечения, а гравитационный

ПДНО можно быстро собрать в условиях ограниченных ресурсов с помощью легкодоступного недорогого оборудования без необходимости использования электричества. Кроме того, было доказано, что этот метод безвреден, поскольку не вызывает каких-либо серьезных побочных эффектов.

Под редакцией Дэниела О'Хара, Микеля Провенцано, Ниру Агарвал и Анастасии Зыковой
Перевод на русский язык: Анастасия Зыкова