

В фокусе Международные Исследования

Октябрь-ноябрь 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 Сокрытие 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: [Гломерулярные заболевания](#)

Предвидя путь к лечению IgA-нефропатии

A phase 2 trial of sibeprenlimab in patients with IgA nephropathy

[Mathur et al, N Engl J Med \(2023\)](#)



Обзор подготовлен Дэниелом О'Хара, перевод Николая Буланова



Об исследовании: IgA-нефропатия – это аутоиммунное заболевание, при котором гиперпродукция аномально галактозилированных молекул IgA1, образующих иммунные комплексы с IgG, которые откладываются в мезангии почки, приводит к повреждению клубочка. Продукция IgA отчасти регулируется лигандом, индуцирующим пролиферацию (APRIL). Гуманизированное моноклональное антитело сибепренлимаб разработано для блокирования активности APRIL, что в теории позволит подавлять активность IgA-нефропатии. В представленное исследование второй фазы для оценки эффективности и безопасности различных доз сибепренлимаба были включены 155 пациентов с морфологически верифицированной IgA-нефропатией, рСКФ \geq 30 мл/мин/1,73 м² и протеинурией \geq 0,75 г на 1 г креатинина в сутки (или \geq 1 г/сут), которая сохранялась, несмотря на применение ингибитора АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина в максимально переносимой дозе на протяжении, как минимум, 3 мес. Пациенты с нефротическим синдромом, тубулоинтерстициальным фиброзом >50% или полулуниями в >25% клубочках, а также получавшие иммуносупрессивную терапию не были включены. Участники исследования (медиана

возраста 39 лет, 57% мужчин, 74% из азиатской популяции) были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в группы лечения плацебо или сибепренлимабом в дозе 2, 4 или 8 мг/кг массы тела в форме ежемесячных инфузий на протяжении 12 мес. К концу 12 мес. лечения среднее геометрическое снижения отношения белок:креатинин в суточной моче в группе плацебо составило $20,0 \pm 12,6\%$, в то время как в группах лечения сибепренлимабом в дозе 2 мг/кг, 4 мг/кг и 8 мг/кг это изменение было статистически значимо более выраженным и составило $47,2 \pm 8,2\%$, $58,8 \pm 6,1\%$ и $62,0 \pm 5,7\%$ соответственно ($p < 0,001$ для линейного эффекта). Изменение рСКФ в динамике по сравнению с исходным при оценке методом наименьших квадратов составило $-7,4 \pm 1,8$ мл/мин/1,73м² в группе плацебо, а в группах лечения сибепренлимабом в дозе 2, 4 и 8 мг/кг $-2,7 \pm 1,8$, $0,2 \pm 1,7$ и $-1,5 \pm 1,8$ мл/мин/1,73 м², соответственно. Между группами не было выявлено значимых различий по безопасности, включая частоту инфекций или лимфопении.

Комментарий: IgA-нефропатия – наиболее частая форма гломерулонефрита в мире, которая ассоциирована со значимым риском прогрессирования до почечной недостаточности, несмотря на современные стандарты лечения. Представленное исследование ENVISION («предвидение») продемонстрировало высокий терапевтический потенциал сибепренлимаба, в особенности в дозах 4 и 8 мг/кг, в отношении стабилизации рСКФ и более выраженного по сравнению с плацебо снижения протеинурии. При этом эффект в отношении протеинурии сохранялся на протяжении 5 мес. после завершения терапии. Тем не менее, результаты этого исследования фазы 2 следует интерпретировать с осторожностью в связи с некоторыми различиями в исходных характеристиках между группами, включая более высокую долю клубочков с полулуниями и большее время с момента биопсии в группе плацебо, что могло предопределить более высокие риски прогрессирования заболевания. Кроме того, в группе плацебо была выше доля женщин и молодых пациентов, а влияние этих факторов на риски прогрессирования IgA-нефропатии оценить сложнее. В связи с этим высокий интерес вызывают результаты 3 фазы исследования эффективности и безопасности препарата (NCT05248646), которые будут опубликованы в будущем.

ISN Academy: [Дуализ](#)

Упацикальцет: новый кальцимитетик для контроля вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на постоянном гемодиализе

Efficacy and safety of upacalcet in hemodialysis. Patients with secondary hyperparathyroidism; a randomized placebo-controlled trial

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



Обзор подготовлен Ахадом Каюмом, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: В многоцентровом исследовании 153 участника, находящихся на постоянном гемодиализе, были рандомизированы с сывороточным интактным ПТГ (иПТГ) >240 пг/мл и скорректированной концентрацией кальция $\geq 8,4$ мг/дл в соотношении 2:1 для приема упацикальцета (нового внутривенного кальцимитетика) или плацебо после каждого сеанса диализа в течение 24-недельного периода исследования. Из 103 участников, рандомизированных для приема препарата, 67% (69/103) достигли целевого среднего уровня концентрации иПТГ в сыворотке 60-240 пг/мл, тогда как только 8% (4/50) достигли этого целевого уровня в группе плацебо. Разница в пропорциях между двумя группами составила 59% (95% доверительный интервал (ДИ) от 48% до 71%, $P < 0,001$). Упацикальцет также значительно снижал концентрации сывороточного фактора роста фибробластов-23, костно-специфической щелочной фосфатазы, общего проколлаген-N-пропептида 1 типа и тартрат-резистентной ацидфосфатазы-5b, которые могут повышаться на фоне нарушений обмена костной ткани. С точки зрения безопасности не было статистически значимой разницы в частоте нежелательных явлений между группами упацикальцета и плацебо (85% против 72%, $P = 0,076$), включая желудочно-кишечные осложнения, такие как тошнота и рвота, и упацикальцет не вызывал симптоматической гипокальциемии.

Комментарий: Кальцимитетики считаются эффективным классом для контроля иПТГ у пациентов на постоянном диализе, однако побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и печени могут ограничивать их переносимость и, следовательно, применение. Использование упацикальцета в этой работе показало многообещающие результаты в лечении вторичного гиперпаратиреоза и связанных с ним лабораторных отклонений с потенциально меньшим количеством побочных эффектов у пациентов, находящихся на гемодиализе. Однако, поскольку данное исследование было плацебо-контролируемым, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения не меньшей эффективности или превосходства по сравнению с другими кальцимитетиками, такими как цинакальцет. Стоит отметить, что результаты не могут быть обобщены на всю популяцию, поскольку в протокол были включены пациенты только из Японии, где

общепринятой практикой является достижение более низких уровней иПТГ, чем указано в рекомендациях KDIGO, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования, охватывающие различные этнические группы.

ISN Academy: [Трансплантация](#)

Персонализированная медицина: революция в дозировании такролимуса у реципиентов почечного трансплантата при помощи байесовской модели прогнозирования

A prospective controlled, randomized clinical trial of kidney transplant recipients developed personalized tacrolimus dosing using model-based Bayesian Prediction

[Loberas et al, Kidney Int, \(2023\).](#)



Обзор подготовлен Киарой Руотоло, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: В этом открытом одноцентровом исследовании превосходства оценивались два метода дозирования такролимуса сразу после трансплантации почки. Одна группа использовала популяционную фармакокинетическую модель (ПФМ, n=46), которая определяла начальную дозу такролимуса на основе фармакогенетики (фенотип метаболитатора CYP3A) и возраста. В этой группе доза такролимуса впоследствии была скорректирована с использованием байесовской модели прогнозирования, которая учитывала гематокрит, предыдущие минимальные уровни такролимуса, генетику и возраст, для достижения минимальной целевой концентрации такролимуса 6-10 нг/мл. Контрольная группа (n=50) применяла стандартную дозировку на массу тела в соответствии с указаниями производителя, а доза была скорректирована на основе предыдущих минимальных уровней такролимуса в соответствии со стандартной клинической практикой. Более высокая доля пациентов в группе ПФМ достигла терапевтической концентрации такролимуса в первом равновесном состоянии по сравнению с контрольной группой (54,8% против 20,8%, P = 0,0011). После 90 дней наблюдения участники группы ПФМ достигли терапевтических целевых уровней концентрации быстрее, чем в контрольной группе (5 дней [межквартильный размах (МКР) 5–10] против 10 дней [МКР 10–30], P < 0,001), имела более низкую вариабельность внутри пациента (24,7 против 35,8, P < 0,0001), имела меньшее количество модификаций дозы (1 против 2,6, P < 0,0001) и меньший процент участников подвергался чрезмерному воздействию такролимуса. Никаких различий между группами не наблюдалось с точки зрения клинических исходов, включая подтвержденное биопсией острое отторжение, функцию почек, задержку функции трансплантата, потерю трансплантата, впервые возникший диабет после трансплантации или тремор.

Комментарий: Использование такролимуса у пациентов после трансплантации почки может быть затруднительным, в связи с чем пациенты часто подвергаются недостаточному или избыточному воздействию препарата в ранний период после операции, что увеличивает риск осложнений, таких как острое отторжение, нефротоксичность и снижение функции почек. Высокая концентрация такролимуса также может опосредованно приводить к персистенции канальцевого некроза и задержке функции трансплантата. Эмпирическое дозирование такролимуса в зависимости от массы тела пациента не учитывает значительные различия, вызванные генетическими различиями, взаимодействием лекарственных препаратов, другими факторами, специфичными для пациента, что требует индивидуального дозирования и тщательного мониторинга. В этом прагматическом исследовании оценивалась популяционная фармакокинетическая модель, объединяющая множество переменных, при этом подбор дозы с помощью этой модели помогал быстро достигать целевой концентрации такролимуса, которая оставалась стабильной с течением времени, с меньшим количеством модификаций дозы и меньшей вариабельностью концентрации, хотя существенных различий в клинических результатах не наблюдалось. Примечательно, что это исследование не учитывало различия в метаболизме такролимуса между мужчинами и женщинами. Воспроизведение и проверка на различных популяциях, включая разницу в фармакокинетике в зависимости от пола, обеспечат дополнительные доказательства осуществимости и полезности ПФМ.

ISN Academy: [Трансплантация](#)

Эплеренон может замедлить прогрессирование хронической трансплантационной нефропатии у детей

Long-term effect of eplerenone treatment in children with chronic allograft nephropathy

Baskin et al, *Pediatr Transplant*, (2023).



Обзор подготовлен Николиной Башич-Юкич, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: В одноцентровом открытом исследовании приняли участие 26 детей после трансплантации почки (возраст <18 лет) с подтвержденной хронической нефропатией аллотрансплантата по данным биопсии, не менее чем, через год после трансплантации, с рСКФ > 40 мл/мин/1,73 м² и значительной протеинурией (белок в суточной моче >2 г/л), несмотря на максимально переносимые дозы ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Пациенты были рандомизированы на две группы: одна получала эплеренон в дозе 25 мг/сут (n=10), другая не получала эплеренон (n=16) в течение 36 месяцев. В конце наблюдения у участников, принимавших эплеренон, сохранялась стабильная средняя рСКФ (59,2 ± 9,70 против 57,53 ± 7,53), в то время как у тех, кто не получал эплеренон, рСКФ значительно снижалась (66,40 ± 8,20 против 44,94 ± 8,04, p < 0,001). Кроме того, у участников, принимавших эплеренон, наблюдалось значительное снижение соотношения белка к креатинину в моче (2,25 ± 5,68 против 1,02 ± 7,53), тогда как у тех, кто не получал эплеренон, наблюдалась заметно более высокая протеинурия (1,93 ± 0,76 против 3,61 ± 0,53; p < 0,001). Лечение эплереноном не было связано с развитием гиперкалиемии на протяжении всего периода исследования.

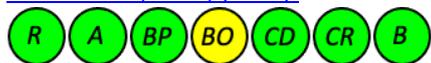
Комментарий: Хроническая нефропатия аллотрансплантата является основной причиной потери аллотрансплантата почки в течение первого года, однако специфического лечения этого малоизученного состояния не существует. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (AMP) обладают плейотропным действием, которое потенциально может улучшить как краткосрочную, так и долгосрочную функцию аллотрансплантата. Это исследование показало стабилизацию рСКФ и снижение протеинурии у детей с хронической нефропатией аллотрансплантата при использовании эплеренона. Однако, данная работа носит скорее исследовательский характер, то есть подтверждает концепцию, и не подлежит обобщению, учитывая, что это одноцентровое исследование с небольшой тщательно отобранной группой. Для подтверждения эффективности AMP в этой конкретной популяции необходимы более крупные исследования, в которые следует включать пациентов с более низкой рСКФ с последующим наблюдением не только за влиянием эплеренона на почки, но также на структуру и функцию сердца.

ISN Academy: [Детская нефрология](#)

Экулизумаб не улучшал ранние почечные исходы у детей со STEC-ассоциированной формой гемолитико-уремического синдрома

Efficacy and safety of eculizumab in pediatric patients affected by shiga toxin-related hemolytic and uremic syndrome: a randomized, placebo-controlled trial

Garnier et al, *JASN*, (2023).



Обзор подготовлен Николаем Булановым, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: Гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином (STEC-ГУС) – тяжелая патология детского возраста, приводящая к необходимости заместительной почечной терапии примерно в 50% случаев, при этом у одной трети отмечается формирование хронических изменений. Временная активация альтернативного пути комплемента при STEC-ГУС потенциально является механизмом повреждения органов-мишеней. Экулизумаб эффективно инактивирует ее при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС), однако его применение при STEC-ГУС не оценивалось в рандомизированных исследованиях. В данном плацебо-контролируемом слепом исследовании третьей фазы 100 детей с STEC-ГУС (определяемым как наличием тромботической микроангиопатии, острой почечной недостаточности с рСКФ <75 мл/мин/1,73 м², а также продромальной диареей и/или наличием энтерогеморрагический штамм *E. coli* и/или идентификация генов Stx 1 или 2) были рандомизированы для получения либо экулизумаба (n=50), либо плацебо (n=50). Пациенты с тяжелым полиорганным поражением на момент постановки диагноза (то есть, неврологической, кардиологической симптоматикой или поражением ЖКТ) были исключены. По протоколу категорически запрещалось использование плазматерапии, ритуксимаба и внутривенного лечения иммуноглобулинами. Частота первичная конечная точка продолжительности заместительной почечной терапии после

рандомизации <48 часов существенно не отличалась между группами экулизумаба (38%) и плацебо (48%, $P=0,31$). Однако доля пациентов, у которых наблюдались почечные осложнения, такие как гипертензия, снижение рСКФ и/или протеинурия через 1 год, была значительно ниже в группе экулизумаба (43%), чем в группе плацебо (64%, $P=0,04$). Частота нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах.

Комментарий: В исследовании ECULISHU экулизумаб, антагонист компонента C5, признанный золотым стандартом терапии аГУС, не продемонстрировал убедительных улучшений нефрологических исходов во время острой фазы STEC-ГУС. Хотя частота осложнений со стороны почек через 1 год была ниже в группе экулизумаба, этот результат следует интерпретировать с осторожностью из-за ограниченного периода наблюдения. Еще одним ограничением исследования является то, что пациенты с тяжелым STEC-ГУС и поражением нескольких органов, у которых лечение экулизумабом могло бы оказать больший эффект, не были включены из-за этических соображений (потенциальный отказ от лечения в критической ситуации). Несмотря на незначимые результаты в отношении первичной конечной точки, принимая во внимание небольшой размер выборки, отсутствие значимых негативных последствий в ходе лечения, и перспективные результаты в отношении вторичных исходов, необходимы более крупные исследования с более длительными периодами наблюдения для более тщательной оценки эффективности комбинированной терапии при STEC-ГУС.

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