



В фокусе международные исследования

Декабрь 2023-Январь 2024

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

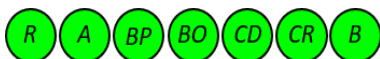
ISN Academy: [Гломерлярные болезни](#)

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

Спарсентан уменьшал протеинурию, но не был эффективен в замедлении снижения рСКФ: данные исследования DUPLEX

Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis

[Rheault et al., N Engl J Med 2023.](#)



Обзор выполнен и переведен Анастасией Зыковой



Об исследовании: Исследование DUPLEX – многоцентровое двойное слепое исследование 3 фазы, в котором сравнивалась эффективность спарсентана, двойного антагониста рецепторов эндотелина и ангиотензина, с активным контролем – ирбесартаном – у пациентов с фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС), подтвержденным по биопсии почки. В общей сложности 371 пациент был рандомизирован для приема спарсентана (n = 184; целевая доза 800 мг/день) или ирбесартана (n = 187; целевая доза 300 мг/день) на срок до 108 недель. Первичная конечная точка эффективности - общее снижение рСКФ, то есть с 1-го дня по 108-ю неделю, была статистически незначимой между двумя группами (разница между группами 0,3 мл/мин/1,73 м² в год; 95% доверительный интервал [ДИ], от -1,7 до 2,4;

P=0,75). Аналогичным образом, не было разницы между группами по показателю хронического снижения рСКФ, определяемого с 6 по 108 неделю (разница между группами 0,9 мл/мин/1,73 м² в год; 95% ДИ от -1,3 до 3,0; P=0,42). При этом лечение спарсентаном приводило к более значительному снижению протеинурии через 36 недель, с сохранением данной тенденции в течение 108 недель – к концу наблюдения среднее геометрическое снижение отношения белка к креатинину в моче в составило 50,0% (95% ДИ от 40,8 до 57,7) для спарсентана и 32,3% (95% ДИ от 20,2 до 42,6) для ирбесартана. Также в экспериментальной группе наблюдалась более высокая частота частичной (37,5% против 22,6%) и полной ремиссии (18,5% против 7,5%) в отношении протеинурии. С точки зрения безопасности, частота серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением, была одинаковой в обеих группах (37,0% в группе спарсентана и 43,9% в группе ирбесартана). В экспериментальной группе было больше эпизодов гиперкалиемии (16,8% против 10,7%) и гипотонии (17,9% против 11,2%), при этом повышения риска периферических отеков не наблюдалось (19,6% против 21,9%).

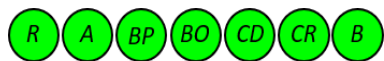
Комментарий: ФСГС — это группа редких заболеваний почек, терапия которого крайне ограничена, в связи с чем у многих пациентов развивается почечная недостаточность. Авторы провели крупнейшее на сегодняшний день исследование по данной патологии, продемонстрировавшего, что получение доказательных данных возможно даже у пациентов с редкой нозологией. Спарсентан казался многообещающим вариантом лечения при ФСГС на основании уже полученных данных в исследовании DUET, а также благоприятного антипротеинурического и сохраняющего СКФ эффекта при лечении IgA-нефропатии (IgA-N) в исследовании PROTECT. Однако в исследовании DUPLEX данный препарат не смог значительно замедлить общее и хроническое снижение рСКФ у пациентов с ФСГС в течение двух лет. Отрицательные результаты были получены, несмотря на масштабность выборки, превышающей таковую в аналогичном исследовании с IgA-N, и несмотря на включение пациентов высокого риска с прогрессией 5,7 мл/мин/1,73 м²/год (95% ДИ от -7,2 до -4,3) при оценке группы контроля. Исследуемая группа была неоднородной по нескольким неблагоприятным прогностическим факторам: 20% имели генетические ассоциации, 26% получали сопутствующую иммуносупрессивную терапию во время исследования. Стоит отметить, что сохраняется вероятность различий при анализе субгрупп, а дальнейший открытый период, возможно, продемонстрирует отсроченный эффект при более длительном наблюдении. Тем не менее на данный момент отсутствие статистически значимой разницы в общем снижении рСКФ при наличии снижения протеинурии в конце наблюдения является разочаровывающим результатом.

ISN Academy: [Гломерлярные болезни](#)

СПАся пациентов с IgA-нефропатией: СПАрсентан уменьшал протеинурию и сохранял почечную функцию в течение двух лет

Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial

[Rovin et al., Lancet 2023.](#)



Обзор выполнен Ниру Агарвал

Об исследовании: Исследование PROTECT - двойное слепое исследование 3 фазы, в котором 404 взрослых пациентов с IgA-нефропатией (IgA-N), подтвержденной по биопсии, были рандомизированы в группу спарсентана (целевая доза 400 мг/день, n = 202) или ирбесартана (целевая доза 300 мг/день, n = 202). В протокол включались участники с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² и протеинурией $\geq 1,0$ г/день, несмотря на прием максимальных доз иРААС в течение как минимум 12 недель. Исследование достигло своей первичной конечной точки: участники, принимавшие спарсентан, имели значительно большее снижение протеинурии от исходного уровня (-49,8%) по сравнению с ирбесартаном (-15,1%) на 36 неделе (согласно сведениям промежуточного анализа). Такое снижение протеинурии сохранялось в течение 2-летнего периода наблюдения - среднее геометрическое снижение соотношения белка к креатинину в моче от исходного уровня до 110-й недели составило -42,8% [95% ДИ от -49,8 до -35,0] в группе спарсентана, против -4,4% [95% ДИ от -15,8 до 8,7] при использовании ирбесартана. У участников, принимавших спарсентан, частота полной

ремиссии, определяемой как экскреция белка с мочой $<0,3$ г/день, была выше по сравнению с контрольной группой (31% против 11%, относительный риск [ОР] 2,5, 95% ДИ 1,6–4,1). Общее снижение рСКФ (с 1-го дня по 110-ю неделю) не различалось между двумя группами (разница 1,0 мл/мин/1,73 м²/год; 95% ДИ от -0,03 до 1,94; P=0,058), в отличие от хронического снижения рСКФ (недели 6–110) - разница между группами 1,1 мл/мин/1,73 м²/год; 95% ДИ от 0,1 до 2,1; P=0,037. В группе спарсентана 18 из 202 (9%) участников достигли комбинированной конечной точки «почечной недостаточности» (снижение рСКФ на 40%, тХПН или смертность от всех причин), по сравнению с 26 из 202 (13%) в группе контроля (ОР 0,7, 95% ДИ 0,4–1,2). Спарсентан хорошо переносился, а частота нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах, прекращения приема препарата из-за сердечной недостаточности или отеков не было зарегистрировано.

Комментарий: IgA-нефропатия является наиболее распространенным гломерулонефритом во всем мире, при этом риск прогрессирования почечной недостаточности тесно связан со стойкой протеинурией ($>0,75$ –1 г/сутки). В последние годы растет интерес к поиску эффективных терапевтических стратегий к лечению этого заболевания, включая системные глюкокортикостероиды (исследование TESTING), будесонид таргетного высвобождения (NeflgArd) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) (DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY). Результаты 2-летнего наблюдения в исследовании 3 фазы PROTECT подтвердили значительное снижение протеинурии у участников, принимавших спарсентан, по сравнению с ирбесартаном, при этом сохранение функции почек было подтверждено показателем хронического снижения рСКФ, хотя оно и не достигло статистически значимых различий в оценке общего снижения рСКФ. Учитывая, что спарсентан не является иммуносупрессантом, он может применяться в качестве стандартной поддерживающей терапии у пациентов с персистирующей протеинурией, устойчивой к применению иРААС. Открытое расширенное исследование с одновременным применением спарсентана и иНГЛТ2 типа (NCT05856760) предоставит дополнительную информацию о преимуществах и безопасности данного препарата.

ISN Academy: [Дуализ](#)

Проходимость и длительность функционирования АВФ после баллонной ангиопластики с лекарственным покрытием по сравнению с чрескожной ангиопластикой IN.PACT AV Access Randomized Trial of Drug-Coated Balloons for Dysfunctional Arteriovenous Fistulae: Clinical Outcomes through 36 Months

[Lookstein et al., J Vasc Interv Radiol 2023.](#)



Обзор выполнен Лин Лин Мият

Об исследовании: В исследованиях проверялась эффективность различных методов перкутанного лечения дисфункциональных артериовенозных фистул (АВФ) у пациентов, находящихся на гемодиализе. В данном одиночном слепом исследовании оценивалось, будет ли баллон с лекарственным покрытием «IN.PACT AV» (паклитаксел 3,5 мкг/мм² и мочевины как вспомогательное вещество) улучшать продолжительность функционирования и показатели проходимости фистулы при новых или нестентированных рестенозах длиной до 100 мм по сравнению с чрескожной транслюминальной ангиопластикой (ЧТА). В общей сложности 330 участников были рандомизированы в соотношении 1:1 в экспериментальную (n=170) и контрольную (n=160) группы. Первичная проходимость была значительно выше в экспериментальной группе по сравнению с контрольной в течение 24 месяцев (52,1% против 36,7%, лог-ранк P<0,001). Данная тенденция сохранялась в течение 36 месяцев (43,1% против 28,6%, лог-ранк P<0,001). У участников экспериментальной группы также наблюдалась задержка времени повторного вмешательства примерно на 14,7 месяцев. Более того, первичная проходимость контура доступа (ППКД) была выше в группе с использованием препарата, чем в группе ЧТА, в течение 36 месяцев (26,4% против 16,6%, лог-ранк P<0,001). Кумулятивная частота тромбоза контура доступа также была ниже в экспериментальной группе в течение 36 месяцев (8,2% против 18,3%, лог-ранк P=0,04). Важно отметить, что не было значительной разницы в смертности между двумя группами (26,6% против 30,8%, лог-ранк, P = 0,071).

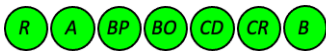
Комментарий: АВФ являются предпочтительным сосудистым доступом для пациентов с почечной недостаточностью. Формирование АВФ приводит к ремоделированию сосудов, что связано с увеличением напряжения сдвига сосудистой стенки, ее растяжению с ожидаемой гиперплазией неоинтимы и ее дисфункцией с течением времени. Данное крупное многоцентровое РКИ продемонстрировало значительно лучшие результаты при использовании IN.PACT AV-баллона по сравнению с ЧТА в течение 36 месяцев. Хотя стоимость нового метода выше, стоит учитывать такие факторы как повышение частоты осложнений и смертности, связанные с пропуском сеансов диализа, дополнительных процедур тромбэктомии, увеличения времени пребывания в стационаре и установки центрального венозного катетера. Фактически, ожидается, что IN.PACT AV-баллон позволит сэкономить средства в долгосрочной перспективе (Pietzsch et al, 2022). Однако обобщаемость данных результатов ограничена из-за исключения пациентов с высоким риском, с поражениями в центральных венах, синтетическом сосудистом протезе, с наличием тромбозов в анамнезе. Тем не менее, данные результаты поддерживают использование IN.PACT AV-баллона при дисфункциональных АВФ, учитывая его превосходящую эффективность по сравнению с ЧТА.

ISN Academy: [Диализ](#)

Риск развития катетер-ассоциированной инфекции заБЛОКирован при использовании тауролидин/гепарина

Taurolidine/heparin lock solution and catheter -related bloodstream infection in haemodialysis

[Agarwal et al., CJASN 18: 1446–1455, 2023.](#)



Обзор выполнен Найефом Хаббаши

Об исследовании: Исследование LOCK-IT 100 – двойное слепое исследование 3 фазы с активным контролем, в котором раствор для закрытия катетера с противомикробными и противогрибковыми свойствами, содержащий тауролидин 13,5 мг/мл и гепарин 1000 единиц/мл сравнивался с гепарином (1000 ед/мл). В исследование были включены участники с центральным венозным катетером (ЦВК), имплантированным ≥ 14 дней с, как минимум, двумя успешными процедурами гемодиализа. Катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) определялась как рост одного и того же микроорганизма, полученного из ≥ 1 культуры крови из образца крови, а также из артериального или венозного узла катетера, с наличием клинических признаков. Это исследование было прекращено досрочно после того, как запланированный промежуточный анализ первых 28 случаев КАИК продемонстрировал значимое снижение риска на 72% при использовании тауролидина/гепарина по сравнению с гепарином. По завершении исследования (n=795) у девяти участников в группе тауролидина/гепарина (n=397; 2%) наблюдалась КАИК по сравнению с 32 участниками в группе гепарина (n = 398; 8%). Также наблюдалось клинически значимое снижение частоты событий на 1000 катетер-дней для тауролидина/гепарина (0,13 против 0,46 соответственно; $P < 0,001$) с отношением рисков 0,29 (95% ДИ от 0,14 до 0,62), что соответствует снижению на 71%. Не было существенных различий в частоте удаления катетера по какой-либо причине или потери проходимости катетера между двумя группами. Значимых нежелательных явлений, связанных с лечением, не было.

Комментарий: КАИК связаны с повышенной смертностью, осложнениями и затратами на лечение среди пациентов на гемодиализе, у которых в качестве доступа выбран ЦВК. Предыдущие РКИ в этой области были сравнительно небольшими, с противоречивыми результатами, показывающими снижение риска КАИК, но разница в частоте бактериемии была статистически незначительной. Метаанализ 15 исследований с использованием различных типов запирающих растворов показал, что все классы запирающих растворов снижали частоту КАИК, однако тауролидин исследовался в подгруппе с цитратом. Это крупнейшее исследование, сравнивающее тауролидин/гепарин с гепарином, в котором было обнаружено снижение риска развития КАИК на 71% в экспериментальной группе. Раннее прекращение из-за эффективности методики говорит о важности этих результатов, что также подтверждается ускоренным одобрением FDA. Учитывая, что некоторым пациентам необходимо выполнять диализ через ЦВК, данный метод можно считать безопасным и эффективным в снижении риска КАИК, что приведет к улучшению качества медицинской помощи у этой группы пациентов.

«Луч света» для пациентов с хронической болезнью почек: цифровизированная программа физических упражнений**Evaluating the effect of a digital health intervention to enhance physical activity in people with chronic kidney disease (Kidney BEAM): a multicentre, randomised controlled trial in the UK**[Greenwood et al. Lancet Digit Health 2024.](#)

Обзор выполнен Меган Боркум



Об исследовании: В заслепленном исследовании Kidney BEAM изучалось влияние 12-недельного протокола в области физической активности на качество жизни, связанное с показателями здоровья. В исследование были включены взрослые пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) из 11 учреждений Великобритании. Выборка состояла из 340 участников (средний возраст 53,8 года, 46% женщины, 75% белые, средняя концентрация креатинина 159 мкмоль/л), которые случайным образом были распределены в экспериментальную группу (n=173), либо в контрольную группу из списка ожидания (n=167). Вмешательство, проведенное обученными специалистами по физическим упражнениям, специально подобранными для нефрологических пациентов, включало занятия аэробикой и упражнениями с отягощениями умеренной интенсивности с кратким обучающим элементом. Ассистент физиотерапевта, имеющий опыт проведения мотивационных тренингов, при помощи телефонных звонков и электронных писем, мотивировал участников к достижению поставленных целей. Через 12 недель экспериментальная группа продемонстрировала значительное улучшение показателя качества жизни, оцениваемого по опроснику KDQoL-SF1.3 MCS (со среднего значения 44,6 [CO 10,8] на исходном уровне до 47,0 [10,6] через 12 недель) по сравнению с контрольной группой (от 46,1 [10,5] до 45,0 [10,1]), с разницей между группами 3,1 (95% ДИ 1,8–4,4; P<0,0001). В группе вмешательства средний уровень приверженности составил 63% (ИКР 38–92), включая в среднем 44 минуты в неделю структурированной физической активности. Что касается вторичных исходов, через 12 недель наблюдалось значительное улучшение показателя по опроснику PAM-13 (p<0,0001) и 60-секундного теста «сесть-встать» (проведенного дистанционно) (p<0,0001) в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой. Через 12 недель не было выявлено существенных различий между группами по шкале трудовой и социальной адаптации, шкале EQ-5D-5L, показателям опросника глобальной физической активности, утомляемости (оценка по шкале усталости Чалдера), а также тревоге и депрессии (оценка PHQ-4). Медиана приверженности образовательным занятиям составила 50% (8–83). Никаких серьезных побочных эффектов, связанных с исследованием, не сообщалось.

Комментарий: Эта работа увеличивает объем данных, подтверждающих пользу интервенций по увеличению физической активности в лечении ХБП. Протокол Kidney BEAM предполагает физические упражнения в реальном времени и по запросу, образовательные блоги и видеоролики, а также поддержку тренера. Новизна этого исследования заключается в его осуществимости и преимуществах, продемонстрированных цифровым вмешательством по сравнению с традиционными персональными тренировками. Данные об экономической эффективности и опыте пациентов, а также результаты наблюдения через 6 месяцев после завершения протокола будут опубликованы в дальнейшем. Учитывая склонность пациентов с ХБП к недостаточной физической активности, слабости, нередкой саркопении, это исследование предполагает, что такие протоколы могут быть альтернативой для расширения доступа к реабилитационной помощи, принимая во внимание нередкое отсутствие специалиста по ЛФК в штате нефрологического стационара. Тем не менее, для подтверждения этих результатов необходимо дальнейшее изучение таких схем, позволяющих оценить качество жизни, связанное с психическим здоровьем, в более крупных и разнообразных группах в течение более длительного периода с оценкой мотивации и приверженности к лечению.

Комбинированная терапия антагонистами рецептора эндотелина и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа уменьшает альбуминурию и имеет сходный профиль безопасности с монотерапией флосинами

Zibotentan in combination with dapagliflozin compared with dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (ZENITH-CKD): a multicentre, randomised, active-controlled, phase 2b, clinical trial

[Heerspink et al. Lancet 2023.](#)



Обзор выполнен Меган Боркум

Об исследовании: Исследование ZENITH-CKD – двойное слепое исследование 2b фазы, в котором рандомизировано 447 взрослых в возрасте 18–90 лет с рСКФ не менее 20 мл/мин/1,73 м² и соотношением альбумин к креатинину в моче 150-5000 мг/г к приему высокой дозы зиботентана (1,5 мг в день) с дапаглифлозином 10 мг (n=179), низкой дозе зиботентана (0,25 мг в день) с дапаглифлозином 10 мг (n=91) или дапаглифлозину 10 мг с плацебо (n=177) в дополнение к максимально переносимым дозам иРААС. Большинство участников этого исследования были мужчинами (69%) европеоидной расы (68%) со средним возрастом 62,8 года (СО 12,1), медианой альбумина к креатинину в моче 565,5 мг/г (ИКР 243-1212,6) и средней рСКФ 46,7 мл/мин/1,73м² (СО 22,4). В конце 12-недельного периода исследования разница альбумин-креатининового соотношения между группой дапаглифлозина и плацебо составила -33,7% (90% ДИ от -42,5 до -23,5; P<0,0001) для группы высоких доз зиботентана и дапаглифлозина, и -27% (90% ДИ от -38,4 до -13,6; P=0,002) для группы низких доз зиботентана и дапаглифлозина. Систолическое и диастолическое артериальное давление, HbA1c% и уровень холестерина ЛПНП также снижались при применении обеих доз зиботентана и дапаглифлозина по сравнению с монотерапией дапаглифлозином. Больше пациентов в группе высоких доз зиботентана с дапаглифлозином достигли заранее установленной конечной точки задержки жидкости по сравнению с пациентами в группах низких доз зиботентана плюс дапаглифлозин и монотерапии дапаглифлозином (18% против 9% против 8% соответственно).

Комментарий: Это первое рандомизированное исследование, оценивающее добавление зиботентана, антагониста рецепторов эндотелина (АРЭ), к новому стандарту лечения ХБП – иНГЛТ2 типа и иРААС. В этом исследовании как высокие, так и низкие дозы зиботентана в сочетании с дапаглифлозином продемонстрировали снижение альбуминурии по сравнению с монотерапией дапаглифлозином. Хотя признаки увеличения задержки жидкости наблюдались в группе высоких доз зиботентана и дапаглифлозина, не было различий между группами низких доз зиботентана плюс дапаглифлозин и группами монотерапии дапаглифлозином. Это исследование ограничено коротким периодом наблюдения в 12 недель, в связи с чем невозможно сделать выводы о долгосрочной эффективности в отношении снижения рСКФ и других показателей. Запланированное исследование 3 фазы (NCT06087835) поможет дополнительно установить эффективность и безопасность комбинированной терапии иНГЛТ2 типа/АРЭ у пациентов с ХБП и альбуминурией.

ISN Academy: [Трансплантация](#)

Продолжительный мониторинг концентрации глюкозы улучшает ранний посттрансплантационный гликемический контроль

A randomized trial of continuous glucose monitoring to improve post-transplant glycemic control.

[Jandovitz et al. Clin Transplant. 2023.](#)



Обзор выполнен Николиной Базич-Юкич

Об исследовании: В одноцентровом слепом исследовании 40 взрослых реципиентов трансплантата почки (РТП) с диабетом были рандомизированы в соотношении 1:1 для непрерывного мониторинга уровня глюкозы с использованием Medtronic Guardian Sensor 3 или стандартного метода измерения – анализ крови из пальца перед едой и перед сном в течение первых пяти дней после трансплантации. Все пациенты получали стандартную индукционную иммуносупрессию вместе с метилпреднизолоном с последующей быстрой отменой стероидов в течение 7 дней до 5 мг преднизолона в день. Средний уровень глюкозы в течение первых пяти дней после трансплантации был значительно ниже в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой (10,2 [8,7–12,2] мг/дл против 11,0 [9,2–13,2] мг/дл, P=0,037). Хотя не было существенных различий в ежедневных медианных уровнях глюкозы между группами, в группе вмешательства было значительно меньше эпизодов гипергликемии по сравнению с контрольной группой на 2-5 дни после операции, при этом не было различий в эпизодах гипогликемии на протяжении пяти дней. Кроме того, не было различий в количестве инсулина короткого и длительного действия, вводимого в

больнице после трансплантации, продолжительности госпитализации после трансплантации и частоте инфекций в первые 30 дней после трансплантации.

Комментарий: Гипергликемия обычно наблюдается после трансплантации почки и может возникать как у реципиентов, страдающих диабетом, так и здоровых лиц. Ранняя посттрансплантационная гипергликемия связана с многочисленными осложнениями, включая сердечно-сосудистые, респираторные, неврологические и инфекционные, а также с худшими исходами трансплантации. Это исследование показало, что непрерывный мониторинг уровня глюкозы после трансплантации возможен и связан с лучшим гликемическим контролем, чем стандартные тест-полоски, а также ассоциирован с уменьшением эпизодов гипергликемии. Данная работа ограничена небольшим размером выборки, а результаты не могут быть обобщены, учитывая, что в исследование не включались пациенты без сахарного диабета, у которых тем не менее может быть впервые возникшая периоперационная гипергликемия. Более того, дальнейшие исследования должны проверить эффективность данного метода, рассматривая другие статистические показатели вариабельности уровня глюкозы, а не только медианное значение. В будущих исследованиях также будет важно оценить использование постоянного мониторинга за пределами стационарной медицинской службы и оценить ее долгосрочное влияние на гликемический контроль, выявление гипогликемии и результаты трансплантации.

ISN Academy: [Трансплантация](#)

Ингибиторы mTOR (сиролимус и эверолимус) в сочетании с низкой дозой такролимуса уменьшали частоту ЦМВ-инфекции у пациентов с почечным трансплантатом

A Head-to-head Comparison of De Novo Sirolimus or Everolimus Plus Reduced-dose Tacrolimus in Kidney

Transplant Recipients: A Prospective and Randomized Trial

[De Rezende Freschi et al. Transplantation. 2024.](#)



Обзор выполнен Бассемом Таниосом

Об исследовании: В одноцентровом открытом исследовании 268 реципиентов почечного трансплантата с низким иммунологическим риском были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на 3 группы, получающие сиролимус (СРЛ), эверолимус (ЭВЛ) или микофеноловую кислоту (МФК). Все участники получали однократную дозу антицитомегаловирусного глобулина 3 мг/кг в качестве индукционной терапии с такролимусом и преднизолоном без профилактики цитомегаловируса (ЦМВ). СРЛ и ЭВЛ были скорректированы для поддержания минимальной концентрации (C_0) в цельной крови в пределах 4-8 нг/мл, а такролимус был скорректирован для поддержания C_0 в пределах 3-5 нг/мл. В группе МФК такролимус был скорректирован для поддержания уровня C_0 в пределах 5–10 нг/мл. Через 12 месяцев в группах СРЛ и ЭВЛ значительно снижалась частота инфекции/заболевания ЦМВ (10,5% СРЛ против 10,1% ЭВЛ против 15,1% МФК, $P < 0,0001$), что соответствует снижению относительного риска на 76% [95% ДИ, 53%-87%; $P < 0,0001$] с СРЛ и 82% [95% ДИ, 62%-95%; $P < 0,0001$] с ЭВЛ по сравнению с МФК. Через 12 месяцев не было различий в частоте ВК-полиомавирусной виремии, неэффективности лечения (комбинированная конечная точка - острое отторжение, подтвержденное биопсией, потеря трансплантата или смерть реципиента), специфических антител de novo, задержке функции трансплантата и протеинурии через 12 месяцев. В группах СРЛ и ЭВЛ было отмечено больше случаев прекращения лечения из-за побочных эффектов или недостаточной эффективности по сравнению с группой МФК (18,6% против 15,6% против 6,7%, $p = 0,054$).

Комментарий: ЦМВ-инфекция связана с риском потери трансплантата и повышенной смертностью. Настоящее исследование подтверждает снижение заболеваемости ЦМВ у пациентов, получающих de novo ингибиторы мишени рапамицина, такие как СРЛ и ЭВЛ, с целью достижения аналогичных терапевтических концентраций в крови по сравнению с МФК. Однако преждевременное прекращение исследования из-за пандемии COVID-19 ограничило возможность выявления различий во вторичных конечных точках, таких как острое отторжение, неэффективность лечения и функция аллотрансплантата почки через 12 месяцев из-за небольшого размера выборки. В результате профиль безопасности и эффективности СРЛ или ЭВЛ по сравнению с МФК в качестве начальной иммуносупрессии остался не оцененным. Основные ограничения работы связаны с одноцентровым дизайном, небольшим размером выборки и участием пациентов с низким иммунологическим риском. Кроме того, польза данной стратегии у пациентов с самым высоким риском ЦМВ (ЦМВ-положительный донор/ЦМВ-отрицательный реципиент) не выяснена. В центрах, где

применяется профилактика ЦМВ, также неясно, снизится ли заболеваемость ЦМВ-инфекцией у пациентов, получающих СРЛ или ЭВР. Чтобы устранить эти пробелы, потребуются будущие исследования с большим размером выборки, более длительным периодом наблюдения и с участием пациентов, получающих фармакологическую профилактику ЦМВ, чтобы подтвердить клиническую пользу использования *de novo* ингибиторов mTOR с пониженной дозой такролимуса по сравнению с более широко используемыми схемами. Кроме того, следует также изучить возможность использования СРЛ или ЭВЛ *de novo* или после полного восстановления почек после трансплантации.

Редакция: Ниру Агарвал, Меган Боркум, Микеле Провенцано, Анастасия Зыкова
Перевод на русский язык: Анастасия Зыкова