



В фокусе международные исследования

Апрель - Май 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:

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

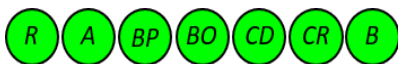
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

ISN Academy: [Гломерулярные болезни](#)

Цемдисиран для комплемент-опосредованного воспаления при IgA-нефропатии: новый подход к лечению?

Phase 2 Trial of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial

[Barratt, J et al., Clin J Am Soc Nephrol 2024/ Apr 1;19\(4\):452-462.](#)



Обзор выполнен Меган Боркум

Об исследовании: Цемдисиран - это малая интерферирующая РНК, которая блокирует активацию терминального пути комплемента и последующее воспаление и повреждение тканей путем подавления выработки C5-компонента комплемента в печени. В этом двойном слепом 36-недельном исследовании 2-й фазы сравнивали цемдисиран (600 мг, вводимых подкожно каждые 4 недели) с плацебо у пациентов с морфологически верифицированной первичной IgA-нефропатией (IgA-N). Группа из 31 взрослого пациента, находящегося на постоянной дозе ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ/БРА в течение >3 месяцев) и не принимавшего в последнее время стероиды или другие иммуносупрессивные препараты с

рСКФ \geq 30мл/мин/1,73м² и протеинурией \geq 1 г/сут, была рандомизирована в соотношении 2:1 (цемдисирин, n= 22 против плацебо, n= 9). Обе группы (цемдисирин и плацебо) были схожи по исходным демографическим характеристикам и характеристикам заболевания, включая сопоставимый средний возраст (41 и 38 лет), рСКФ (медианы 68 и 47 мл/мин/1,73м², соответственно), среднее соотношение белка к креатинину в моче за 24 часа (СБКМ) (2,0 и 1,6 г/г) и балл по MEST-C. Большинство пациентов были мужчины азиатского происхождения, артериальное давление было целевым в обеих группах. В конце 32-й недели СБКМ за 24-часа по сравнению с исходным уровнем у участников экспериментальной группы снизилась в среднем на 37,4% (90% ДИ: -61,0, 0,5), а суточная протеинурия (СПУ) уменьшилась в среднем на 36,2% (90% ДИ: -61,6, 6,0). Кроме того, 22,7% пациентов, получавших цемдисирин (по сравнению с 0%, получавших плацебо), достигли \geq 50% снижения уровня СПУ к 32-й неделе. Изменения в разовых порциях мочи соответствовали изменениям в СБКМ за 24 часа и продемонстрировали начальный эффект от терапии, возникший на 8-й неделе и который сохранялся в течение длительного времени. Этому предшествовало снижение уровня С5 в сыворотке крови, которое началось на 4-й неделе, и могло свидетельствовать об уменьшении интенсивности гломерулярного поражения. Использование препарата характеризовалось приемлемым профилем безопасности, включая отсутствие случаев инфекций, вызванных инкапсулированными микроорганизмами. Нежелательные явления в группе, принимавшей цемдисирин, включали реакции в месте инъекции (41 % против 22 % в группе плацебо), которые в основном были легкими и транзиторными, и умеренные периферические отеки, не связанные с терапией (14 % против 11 % в группе плацебо). Ни одно нежелательное явление не привело к прекращению лечения или исследования.

Комментарий: IgA-N – наиболее распространенный гломерулонефрит во всем мире. Новейшие достижения в понимании патогенеза данной патологии привели к многочисленным клиническим исследованиям, направленным на специфические пути предотвращения почечной недостаточности при минимизации системных побочных эффектов от терапии. Этот многосторонний подход к лечению включает снижение выработки патогенного IgA, уменьшение последствий потери действующих нефронов, своевременное уменьшение выраженности гломерулярного воспаления и прерывание профибротических путей. Ни один препарат не может достичь всех этих целей, однако имеющиеся терапевтические стратегии быстро развиваются. Многообещающие результаты данного исследования поддерживают дальнейшую оценку цемдисирана как потенциального ингибитора пути комплемента, уменьшающего воспаление при IgA-N. Ограничения данной работы включают небольшое количество участников и короткую продолжительность лечения, что следует учитывать при интерпретации данных о безопасности и эффективности. Неясно, планируется ли проведение исследования III фазы цемдисирана при IgA-N.

ISN Academy: [Дуализ](#)

Оперативное вмешательство или таблетированная терапия у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе с прогрессирующим вторичным гиперпаратиреозом?

Impact of Parathyroidectomy Versus Oral Cinacalcet on Bone Mineral Density in Patients on Peritoneal Dialysis With Advanced Secondary Hyperparathyroidism: The PROCEED Pilot Randomized Trial

[Wang et al., Am J Kidney Dis, 2024 Apr;83\(4\):456-466.e1.](#)



Обзор выполнен Ахадом Квajúмом

Об исследовании: В открытом исследовании приняли участие 65 пациентов, получающих перитонеальный диализ (ПД) с прогрессирующим вторичным гиперпаратиреозом (2ГПТ), чтобы оценить, насколько медикаментозная терапия (пероральный цинакальцет, n = 33) или хирургическое вмешательство (тотальная паратиреоидэктомия с последующей аутотрансплантацией желез в ткани предплечья, n = 32) лучше в плане улучшения минеральной плотности костей (МПК). Прогрессирующий 2ГПТ определялся как уровень ПТГ \geq 800 пг/мл, несмотря на максимальное лечение аналогами витамина Д, или кальций сыворотки \geq 2,5 ммоль/л с рентгенологическим подтверждением гиперплазии/узлообразования паращитовидных желез (без применения аналогов витамина Д). Начальная суточная доза перорального цинакальцета составляла 25 мг. Доза могла быть увеличена на 25 мг каждые 12 недель до максимально переносимой дозы 100 мг в день для поддержания уровня ПТГ в пределах от 2 до 9 норм от верхней референсной границы лаборатории. Обе

группы (пероральный цинакальцет против плацебо) были сходны по возрасту (57 против 56 лет), доле мужчин (14 против 12) и длительности ПД (62 против 60 месяцев). Среди параметров, по которым наблюдались значительные исходные различия между группами, были сердечная недостаточность, диастолическое артериальное давление и концентрация ПТГ в крови. За участниками наблюдали в течение 12 месяцев, в течение которых они проходили двухэнергетическую абсорбционную денситометрию в день 0 и затем через 12 месяцев. У значительной части участников обеих групп был выявлен низкий уровень минеральной плотности костной ткани (МПК) на исходном уровне, причем остеопения/остеопороз были наиболее распространены в дистальном отделе лучевой кости. В конце 12-месячного периода исследования как в группе, получавшей цинакальцет, так и в группе полной паратиреоидэктомии значительно улучшились показатели МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, но улучшение было более значительным при полной паратиреоидэктомии ($P < 0,001$). Также в обеих группах за 12 месяцев значительно улучшились показатели T- и Z-баллов в поясничном отделе позвоночника, а в шейке бедра - только в группе паратиреоидэктомии. Значительного изменения МПК, T- или Z-баллов в дистальном отделе лучевой кости не произошло ни при одном из вмешательств.

Комментарий: Данное исследование демонстрирует высокую распространенность снижения МПК и остеопении/остеопороза у пациентов на ПД и прогрессирующим 2ГПТ. МПК улучшается как при пероральном приеме цинакальцета, так и при тотальной паратиреоидэктомии, но оперативное вмешательство оказалось более эффективным. Важно проводить скрининг на остеопению/остеопороз в этой популяции и предлагать лечение на ранних стадиях, чтобы смягчить прогрессирование заболевания. Плотность костной ткани дистального отдела лучевой кости не улучшилась ни в одной из групп. В качестве обоснования этого наблюдения авторы предполагают различное воздействие терапии на кортикальную (дистальный отдел лучевой кости) и трабекулярную кость или, возможно, короткую продолжительность наблюдения. Основными ограничениями исследования являются небольшой размер выборки, ограниченный период наблюдения (12 месяцев) и отсутствие биопсии костной ткани для оценки резорбции и минерализации костной ткани.

ISN Academy: [Дуализ](#)

Простой метод для уменьшения выраженности гипотензии во время гемодиализа: профилирование ультрафильтрации и концентрации натрия

The effect of ascending- descending ultrafiltration and sodium profiles on blood pressure in hemodialysis patients: a randomized cross-over study

[Arasnezhad et al, BMC Nephrol, 2024 Apr;25\(1\):128.](#)



Обзор выполнен Домиником Тэхлером

Об исследовании: В этом одноцентровом перекрестном исследовании оценивалось влияние возрастающего и уменьшающегося темпа ультрафильтрации (В/У-УФ) и изменений концентрации натрия на артериальное давление 20 пациентов, жалующихся на гипотонию во время гемодиализа (ГД). Каждый пациент прошел 16 сеансов ГД согласно протоколу и 4 сеансов «обычного» ГД, являющихся периодом вымывания между переходами на другой метод лечения. В обоих случаях проводилось почасовое измерение артериального давления (АД), последнее измерение проводилось после сеанса ГД. Протокол вмешательства включал 3 фазы ультрафильтрации (УФ) и линейный профиль концентрации натрия. Фазы УФ были разделены на увеличивающуюся фазу, в которой принималось 25,5% от общего веса пациента при низкой УФ; агрессивную фазу, в которой принималось 51,2% от общего веса пациента при максимальной УФ, и нисходящую фазу, в которой принималось 23,6% от общего веса пациента при низкой УФ. Концентрация натрия в диализате начиналась с 150 ммоль/л и линейно снижалась до 138 ммоль/л к концу ГД. В качестве контроля использовался стандартный режим УФ и концентрация натрия (140 ммоль/л), которые оставались стабильными в течение всего сеанса. В данном исследовании принимали участие преимущественно мужчины (60 %), средний возраст которых составил 58 лет, а средняя продолжительность заместительной почечной терапии - 54 месяца. Большинство пациентов имели фистулу (70 %) и получали высокопоточный диализ (85 %). При использовании профилирования В/У-УФ не было выявлено значительной разницы в

систолическом или диастолическом АД до, во время и после процедуры ($P > 0,05$). В контрольной группе, напротив, наблюдалась значительная разница ($P < 0,05$) для всех измерений, причем к концу диализа систолическое АД снижалось почти на 20 мм рт. ст. Разница в среднем артериальном давлении (САД) также была значительной ($p < 0,05$) в обеих группах, но в группе вмешательства САД повысилось, в то время как в группе обычного ГД оно снизилось к концу сеанса. При применении В/У-УФ также наблюдалось значительное снижение симптоматической интрадиализной гипотензии (15% против 55%; $P=0,002$).

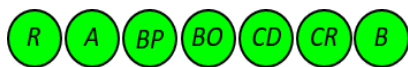
Комментарий: Интрадиализная гипотония является серьезным фактором повышения смертности пациентов. Несмотря на это, лишь в нескольких исследованиях оценивается влияние профилирования УФ, натрия, температуры диализата во время ГД. В данном исследовании предложен простой и экономически эффективный метод уменьшения гипотензивных эпизодов во время ГД путем изменения профиля УФ в повышающемся-снижающемся темпе с линейным профилем концентрации натрия. Однако исследование имеет существенные ограничения, связанные с небольшим размером выборки, проведением в одном медицинском центре, однородностью методов диализа (85% высокопоточной ГД) и отсутствием исходных характеристик, таких как сопутствующие заболевания и этническая принадлежность. Кроме того, из-за неслепой процедуры вмешательства нельзя исключить возможность систематической ошибки отбора и системной положительной предвзятости исследователей во время измерений. В целом, В/У-УФ с линейным профилированием натрия может быть приемлемым альтернативным вариантом для пациентов, страдающих от гипотензии во время лечения. С учетом ограничений данной работы требуются дальнейшие более масштабные исследования с двойным заслеплением для подтверждения эффективности данной методики.

ISN Academy: [Гломерулярные болезни](#)

Пролиферативный волчаночный нефрит и воклоспорин

Efficacy of Voclosporin in Proliferative Lupus Nephritis with High Levels of Proteinuria

[Menn-Josephy et al., Clin J Am Soc Nephrol, 2024 Mar;19\(3\):309-38.](#)



Обзор выполнен Марией Кьярой Пелле

Об исследовании: Исследование AURORA 1 - это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3, в котором оценивалась эффективность перорального воклоспорина (23,7 мг дважды в день) в сравнении с контролем у взрослых с активным волчаночным нефритом в дополнение к терапии микофенолатом мофетилом (ММФ, целевая доза 2 г/сут) и низкими дозами глюкокортикоидов. В этом *post hoc* анализе были рассмотрены 148 участников с волчаночным нефритом III или IV класса и высоким уровнем исходной протеинурии (соотношение белка к креатинину в моче (СБКМ) более 3 г/г). У большинства участников был подтвержденный морфологически диагноз волчаночного нефрита IV/±V класса. Средний возраст в обеих группах составил 31 год, в них преобладали женщины, а расовая и этническая принадлежность была различной. Средние исходные уровни СБКМ (воклоспорин, 6,2 г/г против 5,7 г/г в контрольной группе) и средняя продолжительность с момента постановки диагноза волчаночного нефрита (3 года воклоспорин против 3,3 года в контрольной группе) были сопоставимы. Через 12 месяцев 34% (26/76) участников, получавших воклоспорин, по сравнению с 11% (8/72) в контрольной группе достигли полной почечной ремиссии, определяемой как комбинированная конечная точка из СБКМ $\leq 0,5$ г/г при стабильном дозе стероидов и в отсутствии применения «терапии спасения» (отношение шансов (ОШ) 4,43; 95% доверительный интервал [ДИ], от 1,78 до $>9,99$; $P=0,001$). Аналогичным образом, процент частичного ответа (снижение СБКМ $\geq 50\%$ от исходного уровня) был значительно выше в группе, принимавшей воклоспорин, по сравнению с группой, принимавшей плацебо (ОШ 1,60; 95% ДИ от 0,8 до 3,20; $P=0,18$). Кроме того, медиана времени до достижения СБКМ $\leq 0,5$ г/г была выше у участников, получавших воклоспорин (отношение рисков 2,07; 95% ДИ 1,19 - 3,60; $P=0,01$). Воклоспорин хорошо переносился, без признаков ухудшения функции почек.

Комментарий: Волчаночный нефрит развивается у 45 % пациентов с системной красной волчанкой, причем у 10-30 % пациентов с волчаночным нефритом почечная недостаточность развивается в течение 15 лет после постановки диагноза. Воклоспорин - ингибитор кальциневрина второго поколения, разрешенный в некоторых странах для лечения взрослых с активным волчаночным нефритом в сочетании со стандартной иммуносупрессивной терапией. Исследования фазы 2 и фазы 3 продемонстрировали улучшение

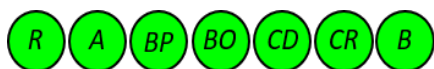
протеинурии при использовании воклоспорина. В данном *post hoc* анализе клинического исследования AURORA 1 фазы 3 оценивалась эффективность и безопасность воклоспорина в подгруппе пациентов с пролиферативным волчаночным нефритом и высоким уровнем протеинурии. Результаты показали значительно больший процент полных и частичных ремиссий, что подтверждает использование препарата по данному показанию. Ограничением этого *post hoc* анализа было короткое наблюдение, учитывая, что у этой подгруппы пациентов, как правило, худший отдаленный прогноз, а также то, что данное исследование не имело достаточной мощности для выявления различий в результатах лечения у этой подгруппы пациентов. Несмотря на это, данный анализ позволяет предположить, что воклоспорин является эффективной терапией в этой "трудно поддающейся лечению" группе.

ISN Academy: [Хроническая болезнь почек](#)

Метаболический ацидоз при ХБП – лечить или не лечить, вот в чем вопрос.

VALOR_CKD: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial Evaluating Veverimer in Slowing Progression of CKD in Patients with Metabolic Acidosis

[Tangri et al, JASN, 2024 Mar;35\(3\):311-20.](#)



Обзор выполнен Сарой Ксозек

Об исследовании: В исследовании 3 фазы новый препарат для связывания соляной кислоты, вевеример, оценивался у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП, рСКФ 20-40 мл/мин/1,73 м²) и метаболическим ацидозом (бикарбонат сыворотки 12-20 мЭкв/л) с точки зрения замедления прогрессирования ХБП. Часть А исследования состояла из 4-8-недельного подготовительно периода, в ходе которого все участники (n=2198) получали вевеример, а те, у кого наблюдалось повышение бикарбоната сыворотки крови на ≥ 4 мЭкв/л или бикарбоната сыворотки крови ≥ 22 мЭкв/л, переходили на следующий этап. В части В исследования 1480 участников были рандомизированы на прием веверимера (n=741) или плацебо (n=739) и наблюдались в течение 2,2 лет. На исходном уровне средняя рСКФ составляла $29,2 \pm 6,3$ мл/мин/1,73 м², а средняя концентрация бикарбоната сыворотки крови - $17,5 \pm 1,4$ мэкв/л. После подготовительного периода средний уровень бикарбоната в сыворотке крови повысился до $23,4 \pm 2,0$ мэкв/л. Через 3 месяца после рандомизации у пациентов в группе веверимера бикарбонат сыворотки крови составил $22,0 \pm 3,0$ мэкв/л, а в группе плацебо - $20,9 \pm 3,3$ мэкв/л, в результате чего разница между группами составила 1,1 мэкв/л ($P < 0,001$). Эта разница оставалась постоянной на протяжении 2 лет наблюдения. Первичная конечная точка - прогрессирование ХБП, определяемая как развитие тХПН (трансплантация почки или постоянный диализ), устойчивое снижение показателя рСКФ на $\geq 40\%$ от исходного уровня или смерть из-за почечной недостаточности, был сходным в обеих группах: 149/741 (9,9%) и 148/739 (9,6%) в группах веверимера и плацебо соответственно (ОР 0,99; 95% ДИ, 0,8 - 1,2; $P=0,90$). Частота нежелательных явлений не отличалась между двумя группами, включая желудочно-кишечные явления или влияние на артериальное давление. Исследование было досрочно прекращено в мае 2022 года по административным причинам.

Комментарий: Метаболический ацидоз - распространенное осложнение ХБП, но качественные исследования не показали, что его лечение замедляет прогрессирование заболевания. Исследование VALOR-CKD, проводившееся в 320 центрах в 35 странах, является одной из крупнейших работ по значимости метаболического ацидоза при ХБП. Однако, несмотря на специально разработанный подготовительный этап, когда только пациенты, отвечающие на терапию, могли быть рандомизированы, исследование не смогло продемонстрировать эффективность веверимера в замедлении прогрессирования ХБП. Неожиданно уровень бикарбоната в сыворотке крови в группе веверимера снизился на 1,41 мЭкв/л после рандомизации, а разница между группами веверимера и плацебо после рандомизации оказалась меньше, чем ожидалось, и составила всего 1 мЭкв/л в сыворотке бикарбоната. Эта небольшая разница привела к отрицательным результатам испытания в отношении первичного результата, не изменив его между группами. Кроме того, исследование было прекращено досрочно, но маловероятно, что более длительное наблюдение изменило бы первичные или вторичные результаты. Тем не менее, авторам следует отдать должное за публикацию отрицательных результатов исследования, поскольку это привело к тому, что в руководстве по клинической практике KDIGO 2024 года рекомендации по лечению метаболического ацидоза при ХБП были снижены до практического совета, предлагающего поддерживать уровень бикарбоната в сыворотке крови > 18 мэкв/л. На данный момент у нас нет доказательств того, что лечение метаболического ацидоза улучшает функцию почек. Будущие исследования должны быть направлены на увеличение разницы между активной и лечебной

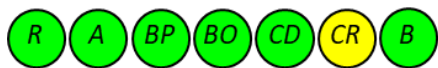
группами по уровню бикарбоната сыворотки крови, а также рассмотреть возможность более длительного подготовительного периода для доказательства наличия хронического метаболического ацидоза.

ISN Academy: [Хроническая болезнь почек](#)

Персонализированные алгоритмы основанные на электронной медицинской карте могут быть использованы для идентификации пациентов и введения методов лечения, основанного на доказательствах

Pragmatic Trial of Hospitalization Rate in Chronic Kidney Disease

[Vazquez et al, NEJM, 2024 Apr;390\(13\):1196-1206.](#)



Обзор выполнен Найяф Хабаши

Об исследовании: Это кластерное рандомизированное открытое многоцентровое исследование, в котором приняли участие 11 182 пациента с триадой почечной дисфункции (определяемой как хроническая болезнь почек (ХБП), диабет 2 типа и гипертония), лечившихся в 141 клинике первичной медицинской помощи. В группе вмешательства (n = 71 группа врачей, 5690 пациентов) использовался персонализированный алгоритм, встроенный в электронную медицинскую карту (ЭМК), для идентификации участников в режиме реального времени, а координаторы помогали врачам первичного звена в проведении научно обоснованных вмешательств (например, обновление списка задач, установление целевого АД <140/90 мм рт. ст., назначение иАПФ/БРА). Контрольная группа (n = 70 групп врачей, 5492 пациента) получала обычную медицинскую помощь, которая не предусматривала доступа к инструкторам и материалам исследований. Через 12 месяцев частота госпитализаций в группе вмешательства составила 20,7% (95% ДИ, 19,7-21,8), а в группе обычного ухода - 21,1% (95% ДИ, 20,1-22,2). Разница между группами в 0,4 % не была статистически значимой (P=0,58). Риски посещения отделения неотложной помощи, повторных госпитализаций, сердечно-сосудистых событий, диализа или смерти по любой причине в течение 12 месяцев были одинаковыми между двумя группами. Кроме того, больше участников в группе вмешательства имели обновленный список задач, документировали проведение обучения пациентов по вопросам ХБП, гипертонии, диабета и сердечно-сосудистого риска, документировали целевые показатели артериального давления и диабета, а также добавили новые методы лечения этих заболеваний, чем в группе обычного ухода. Риск неблагоприятных событий также был одинаковым в обеих группах, при этом наиболее распространенным неблагоприятным событием было острое повреждение почек (ОПП), которое чаще наблюдалось у пациентов в группе вмешательства (12,7% против 11,3%).

Комментарий: Вмешательство с использованием алгоритмов, основанных на ЭМК, и практических пособий является инновационным подходом к ведению пациентов с высоким риском. Вмешательство было направлено на оптимизацию лечения пациентов с высоким риском, включая минимизацию использования нестероидных препаратов, обеспечение надлежащих доз и коррекцию эффектов от полипрагмазии. Исследование не выявило существенной разницы в первичной конечной точке (частота госпитализаций) между группами вмешательства и обычного лечения в течение 12 месяцев. Однако результаты могут быть ограничены коротким периодом наблюдения (1 год) и низкой частотой назначения таких важных препаратов, как ингибиторы натриево-глюкозного ко-транспортера 2 типа или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на начальном этапе, а также отсутствием информации об их приеме в ходе последующего наблюдения. Поэтому для точной оценки долгосрочных преимуществ и потенциальных осложнений таких стратегий рекомендуется проведение последующих исследований с более длительным периодом наблюдения (не менее 2-3 лет).

Редакция: Ниру Агэрвэл, Меган Боркум, Микеле Провенцано, Анастасия Зыкова

Перевод на русский язык: Анастасия Зыкова