

В фокусе международные исследования года

август-сентябрь 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	Скрытие порядка распределения участников
BP	Заслепленные участники / персонал
BO	Заслеплённые оценки исходов
CD	Полные данные об исходах
CR	Полное представление отчетности об исходах
B	Нет других источников систематических ошибок

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

ISN Academy: Acute Kidney Injury

Внутривенное введение аминокислот для профилактики ОПП - больше шума, чем надежды.

A Randomized Trial of Intravenous Amino Acids for Kidney Protection

[Landoni G. et al., 2024. NEJM. 2024 Aug 22;391\(8\):687-698.](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2335102)



Обзор выполнен Мохамедом Элрггалом, перевод Натальи Блащук

Об исследовании: Исследование PROTECTION представляло собой двойное слепое мультинациональное исследование (22 клиники Италии, Сингапура, Хорватии) и включало в себя 3511 взрослых пациентов, которым проводилась операция на сердце в условиях искусственного кровообращения. Целью исследования было оценить эффективность инфузии раствора аминокислот (2г/кг/сутки) в предотвращении послеоперационного острого почечного повреждения (ОПП). Критериями исключения были пациенты с СКФ <30 мл/мин 1.73м² и получающие

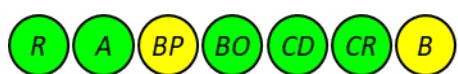
заместительную почечную терапию (ЗПТ). Группа из 1759 пациентов была randomизирована для получения растворов аминокислот, оставшиеся 1752 пациентов – в группу плацебо. Среди исследуемых преобладали представители европеоидной расы, средний возраст составил 66 лет, 30% женщин. Большинство имело умеренную сердечную недостаточность (класс II/III по NYHA) и ФВ ЛЖ около 60%. Менее 20% имели в диагнозе сахарный диабет, 40% получали терапию статинами. Około 35% было выполнено АКШ, в то время как остальным проводились операции на клапанах, у части пациентов – обе операции. Различий в потребностях в инотропной, вазоактивной терапии и терапии петевыми диуретиками во время операции среди обеих групп выявлено не было. Пациенты из группы терапии аминокислотами получали их путем продолжительной инфузии в указанной дозировке до наступления одной из конечных точек (по прошествии 72 часов, перевод из отделения интенсивной терапии, потребность в ЗПТ или летальный исход), с коррекцией, проводимой на основе нутритивной поддержки. Раствор имел определенные уровни осмолярности и кислотности. Первичная конечная точка – возникновение ОПП в течение первой недели после операции – была достигнута у 26,9% пациентов, получавших аминокислоты, по сравнению с 31,7% в группе плацебо, что демонстрирует снижение относительного риска на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ, 0,77–0,94; P=0,002). Исследование также выявило меньшее, но все же значительное снижение тяжелого (3 стадия) ОПП в группе аминокислот (ОР 0,56; 95% ДИ, 0,35–0,87) при отсутствии различий в побочных эффектах, потребности и длительности ЗПТ, продолжительности госпитализации, 30- и 180-дневных уровнях смертности. Авторы пришли к выводу, что парентеральное введение раствора аминокислот может послужить эффективным методом для уменьшения ОПП среди пациентов, нуждающихся в операции на сердце.

Комментарий: Предполагалось, что введение раствора аминокислот защищает от ОПП за счет улучшения почечной перфузии и задействования функционального резерва почек. Хотя в исследовании сообщается о заметном снижении абсолютного риска на 5% и относительного риска на 15% при ОПП 1 стадии, а также о снижении абсолютного риска на 1,4% и относительного риска на 44% при ОПП 3 стадии, важно отметить, что разница в клинических результатах, таких как необходимость ЗПТ, продолжительность госпитализации, смертность и другие клинически значимые результаты, была незначительной. В исследовании для определения ОПП использовался исключительно уровень креатинина сыворотки крови, что является стандартным, но несколько ограниченным маркером. Учитывая имеющиеся достижения в области изучения маркеров ОПП, было бы целесообразно исследовать маркеры повреждения канальцев, такие как липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), или молекулу повреждения почек 1 (KIM-1). Кроме того, 336 пациентам проводилась гемодиафильтрация согласно протоколу центра АКШ, тем самым затрудняя интерпретацию послеоперационного уровня сывороточного креатинина. Пациенты были преимущественно из стран с высоким уровнем дохода, что делает сомнительным возможность экстраполяции результатов исследования на страны с низким и средним уровнем дохода, где исходный риск и лечение ОПП может значительно отличаться. Также исключение пациентов с более продвинутой стадией ХБП ограничивает возможность применения результатов к группам более высокого риска.

ISN Academy: Transplant

Блеселумаб не показал эффективность в предотвращении подтвержденного биопсией возврата ФСГС после трансплантации почки

Efficacy and Safety of Bleselumab in Preventing the Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis in Kidney Transplant Recipients: A Phase 2a, Randomized, Multicenter Study
[Shoji J et al. Transplantation 2024;108: 1782–1792.](#)



Обзор выполнен Николиной Басич-Джукич, перевод Натальи Блащук

Об исследовании: Блеселумаб (ASKP120) – новое полностью человеческое IgG4 моноклональное антитело, которое продемонстрировало дозозависимое продолжительное ингибирирование CD40-

рецепторов В-клеток в 1^а фазе исследования у реципиентов почки *de novo*. Во 2^а фазе этого многоцентрового открытого исследования 63 взрослых реципиента почки от живого или умершего донора с анамнезом первичного ФСГС, подтвержденного биопсией, были рандомизированы к блеселумабу в сочетании с таクロимусом и кортикостероидами для сравнения со стандартным лечением (СЛ), включающим таクロимус, миофенолата мофетил и кортикостероиды в качестве поддерживающей иммуносупрессии для профилактики рецидива ФСГС (рФСГС) >12 месяцев после трансплантации. Все пациенты получали индукционную терапию басиликсимабом. Введение блеселумаба начиналось интраоперационно перед этапом реваскуляризации. Препарат в дозировке 200 мг вводился в течение 30 минут на 0, 7, 14, 28, 42, 56, 70, 90 дни и далее ежемесячно. Всем пациентам, у которых не проводилась биопсия с диагнозом рФСГС в течение 3 месяцев после трансплантации, проводилась биопсия, предусмотренная протоколом, во время визита на 90-й день. Первичной конечной точкой был рФСГС, критерием которого является протеинурия (белок-креатининовое соотношение 3,0 г/г в моче), при этом смерть, потеря трансплантата или потеря для последующего наблюдения расценивались как рФСГС в течение 3 месяцев после трансплантации. Относительное снижение частоты рФСГС через 3 месяца на фоне блеселумаба по сравнению со стандартным лечением составило 40,7% (95% доверительный интервал, от -89,8 до 26,8; P=0,37; абсолютное снижение 12,7% [95% ДИ, -34,5 до 9,0]). Обзор биопсий, выполненных независимым экспертом центра, выявил относительное (абсолютное) снижение в частоте рФСГС на 10,9% (3,9%), 17,0% (6,2%) и 20,5% (7,5%) через 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации соответственно; эти различия не были статистически значимыми. Не было выявлено никакой разницы в побочных эффектах, однако в группе, принимавшей блеселумаб, было отмечено снижение частоты тяжелых инфекций. За время исследования не было зафиксировано ни одного летального исхода.

Комментарий: Рецидив ФСГС остается сложной проблемой в трансплантации в связи его высокой частотой, с отсутствием полного понимания его клинико-патологического механизма и отсутствием специфического лечения. Использование блеселумаба не продемонстрировала снижение частоты протеинурии (с уровнем белок-креатининового соотношения не менее 3,0 г/г), статистически значимого различия в подтвержденных биопсиях рецидивах ФСГС достигнуто не было. Основными ограничениями исследования являются открытый дизайн и малый размер выборки, недостаточный для демонстрации заранее предполагаемой разницы между группами лечения. Реже встречающиеся тяжелые инфекции в группе блеселумаба, вероятно, связаны с его меньшим иммуносупрессивным действием, однако это наблюдение должно быть изучено в более крупных исследованиях. В последующие работы следует включить большее количество пациентов с данными об их остаточной функции почек, и более подробными сведениями о дополнительной терапии (ритуксимаб, плазмообмен, иАПФ/БРА).

ISN Academy: Acute Kidney Injury

Дапаглифлозин – защитник при критическом состоянии: все еще мало данных

Dapagliflozin for Critically Ill Patients With Acute Organ Dysfunction: The DEFENDER Randomized Clinical Trial

Tavares et al., 2024. JAMA. 2024;332(5):401-411.



Обзор выполнен Анастасией Зыковой, перед Натальи Блащук

Об исследовании: Открытое многоцентровое исследование DEFENDER было разработано для оценки эффективности добавления ингибитора НГЛТ2-типа дапаглифлозина (10мг) к стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией у пациентов с органной недостаточностью. Среди 507 пациентов ОРИТ с дисфункцией хотя бы одного органа острое повреждение почек (ОПП) было диагностировано у 40,3% пациентов в экспериментальной группе и у 43,2% в контрольной группе, хотя у большинства пациентов уровень креатинина составлял <1,5 мг/дл, а ОПП стало причиной

госпитализации в отделение интенсивной терапии у 1,5% и 2,7% пациентов соответственно. Самыми частными причинами госпитализации в ОРИТ были инфекции и сердечно-сосудистые заболевания. Средний возраст составил 63,3 года в экспериментальной группе и 65,4 года в группе стандартного лечения, с преобладанием мужчин в обеих. Первичным результатом была иерархическая совокупность показателей внутрибольничной смертности, начала заместительной почечной терапии и пребывания в ОРИТ в течение 28 дней после рандомизации. Применение дапаглифлозина не привело к более благоприятному исходу, отношение рисков составило 1,01 (95% ДИ, от 0,9 до 1,13, $p=0,89$). При анализе подгрупп не было выявлено различий между пациентами с диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и пациентами с разными уровнями сывороточного креатинина. Внутрибольничная смертность за 28 дней составила 35,5% в группе дапаглифлозина по сравнению с 34,4% в группе стандартной терапии. Частота серьезных побочных эффектов была схожей в обеих группах: 46,4% в группе вмешательства и 47,5% в группе стандартной медицинской помощи; представляющие особый интерес нежелательные явления были редкими и сопоставимы в обеих группах.

Комментарий: Класс ингибиторов НГЛТ2 ассоциирован с прорывом в лечении хронических заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек, хотя их применение при острых состояниях все еще остается предметом дискуссий. В этом исследовании добавление ингибитора НГЛТ2 к стандартному лечению оказалось безопасным, но не улучшило исход у пациентов в критическом состоянии с острой органной недостаточностью. Ограничения данной работы могут быть связаны с неоднородностью изучаемой группы с разнообразным спектром заболеваний, при которых флюзины могут и не принести пользы, например, сепсисе. Также не учитывалось возможное недостаточное всасывание дапаглифлозина у тяжелобольных пациентов. Кроме того, не было данных и не была проведена стратификация по альбуминурии - важному фактору, подразумевающему дисфункцию эндотелия, которая приводит к сердечно-сосудистым осложнениям. И в завершение, авторы отметили, что, хотя терапия НГЛТ2 в исследовании DEFENDER, наиболее вероятно, могла бы улучшить исход ОПП, в исследование были включены пациенты с изначально низким риском этого осложнения.

ISN Academy: *Cardiorespiratory*

Спиронолактон замедлял прогрессию атеросклероза аорты и снижает массу левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом и ХБП

Mineralocorticoid Receptor Antagonism Prevents Aortic Plaque Progression and Reduces Left Ventricular Mass and Fibrosis in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: The MAGMA Trial

[Rajagopalan et al., Circulation. 2024;150:663–676.](#)



Обзор выполнен и переведен Анастасией Зыковой

Об исследовании: Основная цель данного исследования - оценить влияние спиронолактона на прогрессирование атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с хронической болезнью почек (ХБП) и высоким сердечно-сосудистым риском. Первичной конечной точкой были изменения объема стенки грудной аорты (ОСГА), представляющие собой показатель толщины стенки в абсолютном (Δ ОСГА) и частичном ($\Delta\text{ЧОСГА}$) выражении, полученные с помощью 3-тесловой магнитно-резонансной томографии (3Т-МРТ) через 12 месяцев. Высокий процент выпадения из наблюдения был связан с пандемией COVID19, непереносимости лекарственных препаратов и трудностей при проведении МРТ. Была рандомизирована группа из 79 пациентов, в анализ включены 26 пациентов, принимавших спиронолактон, и 25 пациентов, принимавших плацебо. Средний возраст составил 64 года, 46% составляли женщины, 50% - афроамериканцы. Группы были сопоставимы по уровню холестерина ($142,3 \pm 36,4$ и $146,3 \pm 42,3$), показателям РСКФ ($48,4 \pm 16,3$ и $46,1 \pm 17,3$), HbA1c ($7,29 \pm 1,1$ и $7,3 \pm 1,4$). Через 12 месяцев Δ ОСГА составила $0,037 \pm 1,9$ см³ в группе спиронолактона против $1,2 \pm 1,7$ см³ в группе плацебо ($P=0,022$), что сопряжено с увеличением $\Delta\text{ЧОСГА}$ на $0,87 \pm 10,0\%$ в группе спиронолактона против $7,1 \pm 10,7\%$ в группе плацебо ($P=0,029$). Также

наблюдалось статистически значимое снижение массы левого желудочка (МЛЖ) в группе спиронолактона по сравнению с увеличением в группе плацебо. Протеомный анализ плазмы, включающий более 7000 белков, выявил иной протеомный профиль в группе спиронолактона, причем наибольшее влияние оказывали мишени альдостерона и коллагеновые пути, проявляя противовоспалительный и антифибротический эффекты. Изменения артериального давления были сопоставимы между группами, гиперкалиемия встречалась чаще в группе вмешательства.

Комментарий: Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (AMP) уменьшают сердечно-сосудистые и почечные осложнения у пациентов с ХБП, диабетом и альбуминурией, однако данные об их влиянии на прогрессирование атеросклероза отсутствуют. Данное исследование предполагает, что спиронолактон может уменьшать выраженность воспаления и фиброз, потенциально реверсируя процессы эндотелиальной дисфункции и снижая жесткость сосудов независимо от артериального давления. Несмотря на то, что небольшой размер выборки и непреднамеренное расследование исследователей из-за разницы калия в группах являются заметными ограничениями, протеомный анализ подтверждает результаты МРТ, указывающие на то, что спиронолактон может уменьшить прогрессирование атеросклероза и уменьшить МЛЖ у пациентов с диабетом и ХБП.

ISN Academy: [Dialysis](#)

Возможность: клазакизумаб уменьшал воспаление у диализных пациентов высокого риска

IL-6 inhibition with clazakizumab in patients receiving maintenance dialysis: a randomized phase 2b trial

[Chertow et al., Nature Medicine, 2024, August; 30: 2328–2336.](#)



Обзор выполнен Меган Боркум, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: Фаза 2b исследования POSIBIL6 была направлена на оценку безопасности и эффективности клазакизумаба, ингибитора ИЛ-6, в снижении концентрации биомаркеров воспаления у взрослых пациентов, находящихся на поддерживающем гемодиализе. Чтобы попасть в исследование, у потенциального участника должно было быть сердечно-сосудистое заболевание или диабет, гемодиализ не менее 12 недель и концентрация высокочувствительного СРБ (СРБвч) ≥ 2 мг/л. Пациенты были рандомизированы в равные группы для получения клазакизумаба в дозах 2,5 мг, 5 мг или 10 мг или плацебо в виде внутривенного болюсного введения каждые четыре недели в течение шести доз. Первичной конечной точкой было среднее геометрическое отношение концентрации СРБвч в сыворотке крови на 12-й неделе. Группа из 127 пациентов была рандомизирована, из них 32 пациента в группе клазакизумаба и 31 пациент, получавший плацебо. Средний возраст пациентов составил 62,4 года, 33 % - женщины, 46 % - небелые, 71 % - с диабетом в качестве причины почечной недостаточности, а средний исходный уровень СРБ вч составил 8,3 мг/л. Результаты показали, что клазакизумаб снизил уровень СРБвч к 12-й неделе на 86 %, 90 % и 92 % по сравнению с плацебо в группах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг соответственно ($P < 0,0001$). Ни один из пациентов, принимавших плацебо, не достиг уровня СРБвч < 2 мг/л, тогда как в группах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг этого показателя достигли 79 %, 82 % и 79 % соответственно. Дальнейший анализ вторичных конечных точек выявил улучшение показателей биомаркеров активности ИЛ-6 и повышение уровня сывороточного альбумина. Данные по безопасности не выявили случаев устойчивой тромбоцитопении или нейтропении 3 или 4 степени, а инфекции встречались с одинаковой частотой в группах клазакизумаба и плацебо. В ходе исследования было зарегистрировано шесть смертей, равномерно распределенных по всем группам, и ни одна из них не была связана с применением клазакизумаба.

Комментарий: В этом исследовании изучалась эффективность клазакизумаба в уменьшении выраженности воспаления в группе пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний или диабета, находящихся на диализе, где воспаление играет критическую роль в ухудшении исхода. Многообещающие результаты могут проложить путь к новым терапевтическим подходам для улучшения прогноза пациентов в этой уязвимой группе. К достоинствам исследования относятся

рандомизированный дизайн, несколько групп дозирования, а также всесторонний анализ эффективности и безопасности. Однако небольшой размер выборки, короткая продолжительность и ограниченное долгосрочное исследование безопасности лимитируют обобщение полученных результатов. Несмотря на отсутствие значительных проблем с безопасностью, для подтверждения долгосрочных преимуществ и рисков, особенно сердечно-сосудистых (гипотеза, которая будет оцениваться в фазе 3 протокола POSIBIL6), необходимы дальнейшие исследования с более крупными выборками и более длительным наблюдением.

ISN Academy: Acute Kidney Injury

Перitoneальный диализ или гемодиализ: что более эффективно в терапии острого почечного повреждения?

Lower-Dosage Acute Peritoneal Dialysis versus Acute Intermittent Hemodialysis in Acute Kidney Injury. A Randomized Controlled Trial

[Parapiboon, W et al., Clin J Am Soc Nephrol. 2024 Aug 1;19\(8\):970-977.](#)



Обзор выполнен Кьярай Руотоло, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: В многоцентровом открытом исследовании сравнивалась эффективность низких доз перitoneального диализа (ПД) и гемодиализа (ГД) в лечении острого повреждения почек (ОПП). В исследование были включены пациенты с диагнозом ОПП согласно критериям Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), которым по рекомендациям нефролога требовалась заместительная почечная терапия (ЗПТ) по общепринятым показаниям (метаболический ацидоз, перегрузка объемом, гиперкалиемия и/или уремия). Критериями исключения были противопоказания к установке катетера ПД (анатомические причины или перитонит) или затрудненный сосудистый доступ для установки гемодиализного катетера. Исключались участники с исходным показателем СКФ <60 мл/мин на 1,73 м², угрожающим жизни осложнением ОАК (трудноизлечимая гиперкалиемия с содержанием калия в сыворотке крови ≥7 мэкв/л), тяжелым метаболическим ацидозом (рН артериальной крови ≤7,0) или перегрузкой объемом с нарушением дыхания. Когорта из 157 участников была случайным образом распределена на две группы: 80 пациентов в группе ПД и 77 пациентов в группе ГД. Исходные характеристики (возраст, пол, индекс массы тела, причина ОПП) были сопоставимы между двумя группами. Наиболее частой причиной ОПП был сепсис (68 %). Большинство пациентов находились в критическом состоянии (75 % требовались инотропные препараты, 77 % получали респираторную поддержку). Тремя основными показаниями для начала ЗПТ были высокий уровень азота мочевины крови, олигурия и рефрактерный метаболический ацидоз. ГД проводился 2-3 раза в неделю, а ПД начинался сразу после установки чрескожного катетера у постели больного с различной концентрацией глюкозы для повышения ультрафильтрации. Первичный результат, 28-дневная смертность, был одинаковым в между группами ПД и ГД как при анализе по принципу намерения лечить (50% против 49%, разница рисков 0,60, 95% ДИ -15,0-16,3), так и при анализе по протоколу (49% против 48%, разница рисков 1,4, 95% ДИ -14,5-17,2). Вторичные результаты, включая 28-дневную выживаемость без диализа (42% против 37%, разница в риске 4,6, 95% ДИ -11,1-20,3) и восстановление почек (39% против 26%, разница в риске 12,7, 95% ДИ -2,8-28,2), не показали существенных различий. Средний недельный Kt/Vurea составил 2,11 в группе ПД и 2,87 в группе ГД, при сопоставимом метаболическом контроле и балансе чистой жидкости после 7 дней диализа.

Комментарий: В этом многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с ОПП и нуждающихся в ЗПТ, сравнивались более низкие дозы ПД и ГД, назначаемого три раза в неделю. Исследование не выявило существенной разницы в 28-дневной смертности между двумя группами, хотя наблюдалась тенденция к более быстрому восстановлению почек в группе ПД. Большинство пациентов, получавших ПД, достигли целевого уровня Kt/Умочевина, в то время как в группе ГД этот показатель был ниже, однако показатели смертности были сопоставимы. Гипокалиемия в группе ПД подчеркивает необходимость добавления калия. Частота перитонита при

ПД была ниже, чем в предыдущих исследованиях. Достоинствами данного исследования являются то, что это многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, в котором строго соблюдался протокол; кроме того, каждый центр был либо крупным госпиталем третьего уровня, либо имел аффилиированную медицинскую школу, имеющую опыт применения экстренного ПД у пациентов с ОПП. К ограничениям относятся исключение пациентов с ХБП, отсутствие данных о балансе жидкости до рандомизации и использование ИВЛ у пациентов с нестабильной гемодинамикой, когда непрерывный диализ мог бы быть более целесообразным. Несмотря на то, что ПД является перспективным экономически эффективным вариантом, необходимо дальнейшее подтверждение этих данных в более крупных исследованиях.

Редакция Меган Боркум, Ниру Агарвэл, Мохмад Элрджал, Микеле Провенцано и Анастасия Зыкова