



В фокусе международные исследования

Июнь - Июль 2024 г

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:

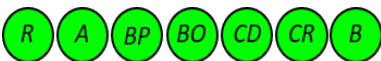
- Генерация произвольной последовательности
- Соккрытие порядка распределения участников
- Заслепленные участники / персонал
- Заслепленные оценки исходов
- Полные данные об исходах
- Полное представление отчетности об исходах
- Нет других источников систематических ошибок

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

ISN Academy: [Хроническая болезнь почек](#)

Исследование FLOW: эффективность семаглутида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ХБП
Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes

[Perkovic et al, NEJM, 2024, July 11;391\(2\):109-121.](#)



Обзор выполнен Микеле Провенцано, перевод Натальи Блащук

Об исследовании: Исследование FLOW оценивало эффективность и безопасность применения семаглутида, агониста глюкагон-подобного пептида-1 (аГПП1) с целью профилактики развития почечной недостаточности, снижения функции почек и смертности от почечных и сердечно-сосудистых причин среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП). В исследовании приняло участие 3533 пациентов (медиана возраста 66,6 лет, 30% женщины, средняя рСКФ 47 мл/мин/1,73м², среднее альбумин-креатининовое соотношение в моче 567,6 мг/г), получавших постоянную терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в максимальных дозах. Пациенты были рандомизированы (1:1) к применению семаглутида еженедельно подкожно (n=1767; начальная доза 0,25 мг в неделю с последующим титрованием дозы каждые 4 недели до максимальной дозы - 1 мг в неделю) или плацебо (n=1766). Среднее время наблюдения составило 3,4 года. Ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2

типа (иНГЛТ2) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (аМКР) были разрешены к применению, рандомизация учитывала применение иНГЛТ2 до начала исследования. Первичная конечная точка включала в себя основные почечные события, такие как формирование почечной недостаточности (стойкое снижение рСКФ менее 15 мл/мин/1,73м² или начало диализа или трансплантацию почки), стойкое снижение рСКФ ≥50%, или смерть из-за почечных или сердечно-сосудистых причин. Вторичные конечные точки включали в себя изменение рСКФ за год (общее снижение рСКФ), основные сердечно-сосудистые события и смерть от любых причин. Риск достижения первичной конечной точки была на 24% ниже в группе семаглутида по сравнению с группой плацебо (331 против 410 событий; отношение рисков [ОР], 0.76; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,66-0,88; P=0,0003). Что касается вторичных конечных точек, семаглутид был эффективнее в отношении снижения рСКФ за год (на 1,16 мл/мин/1,73м² медленнее; P<0,001), риск основных сердечно-сосудистых событий оказался на 18% ниже (ОР 0,82; 95% ДИ, 0,68-0,98; P=0,029), равно как и риск смерти от любых причин (ОР 0,80; 95% ДИ, 0,67-0,95, P=0,01). Другие положительные эффекты включали снижение альбумин-креатининового соотношения в моче – на 38% больше в сравнении с плацебо к 104 неделе исследования, более медленные темпы снижения рСКФ, рассчитанной по уровню цистатина С (3,39 мл/мин/1,73м²), большее среднее снижение массы тела (4,1 кг) в группе семаглутида. Тяжелые побочные эффекты были реже в группе семаглутида по сравнению с группой плацебо (49,6% против 53,8%), однако пациенты чаще завершали лечение (13,2% против 11,9%), в основном из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (4,5% против 1,1%).

Комментарий: Пациенты с сахарным диабетом 2 типа и ХБП имеют высокий риск сердечно-сосудистых событий и смерти. Исследование FLOW, проведенное на большой группе пациентов с ХБП, демонстрирует, что еженедельное применение 1,0 мг семаглутида снижает риск основных почечных событий на 24%, а так же кардиоваскулярных исходов и смерти, замедляя снижение рСКФ. Текущие рекомендации предлагают ингибиторы РААС, иНГЛТ2 и аМКР с целью нефропротекции; семаглутид мог бы стать дополнительным вариантом. Учитывая сроки, дизайн исследования FLOW не предполагал сравнение семаглутида с другими новыми препаратами, включая иНГЛТ2 и нестероидные аМКР. Несмотря на большую выборку, оценить эффективность семаглутида на фоне приема иНГЛТ2 оказалось невозможным. Однако отличий между группами пациентов, принимавших и не принимавших иНГЛТ2, не было выявлено. Необходимы дальнейшие исследования для определения длительности приема и комбинаций препаратов, а также для выявления других побочных эффектов, помимо проблем со стороны желудочно-кишечного тракта и увеличения риска гипогликемии при комбинировании с иНГЛТ2. Механизмы нефропротекции семаглутида изучаются и представляются многофакторными (прямое действие на почку в сочетании с непрямым, направленным на традиционные факторы риска диабетической болезни почек).

ISN Academy: [Дуализ](#)

Лечение депрессии у пациентов на программном гемодиализе при помощи сертралина The efficacy and safety of sertraline in maintenance hemodialysis patients with depression: A randomized controlled study

[Zhang et al, J Affect Disord, 2024 May, 1:353:60-66](#)



Обзор выполнен Маримар Контрерас Ниэвес, перевод Натальи Блащук

Об исследовании: В исследовании оценивались эффективность и безопасность сертралина среди 125 пациентов с депрессией на программном гемодиализе; критерием включения было 8 и более баллов по Шкале Гамильтона для Оценки Депрессии (HDRS). Участники были случайным образом разделены на две равные группы, где экспериментальная группа получала сертралин, начиная с 25-50 мг в сутки с последующим титрованием дозы, и контрольная группа, участники которой не получали антидепрессанты. Параметры, по которым осуществлялось сравнение через 12 недель, включали в себя HDRS, Шкалу Оценки Приверженности Терапии-5 (MARS-5), Краткий Опросник Оценки Качества Питания (MNA-SF) и оценку по шкале Качества Жизни при Болезнях Почек (KDQOL-36), а также клинические и лабораторные показатели и побочные эффекты лекарственных препаратов. На начало исследования в группах не отмечалось существенных демографических или клинических различий. Двенадцать недель спустя в группе лечения результаты HDRS снизились (эффективность 96.8%, z=-6.8, p<0.001) и оказались ниже, чем в контрольной группе (z=-6.2, p<0.001). Оценки по KDQOL-36, MARS-5 и MNA-SF значительно улучшились по сравнению с уровнем до начала терапии и были выше по сравнению с показателями контрольной группы. Уровни альбумина и гемоглобина в группе лечения значимо увеличились, в то время как С-реактивный белок

снизился. Двенадцать пациентов из экспериментальной группы испытывали легкую тошноту, а один пациент страдал от сомнамбулизма, однако большинство пациентов все же смогли продолжить лечение после коррекции дозы.

Комментарий: Депрессия является самым распространенным расстройством психического здоровья среди пациентов на программном гемодиализе, оказывающим серьезное влияние на качество жизни повышая сердечно-сосудистый риск и смертность. В настоящее время недостаточно научно обоснованных фармакологических и нефармакологических методов лечения депрессии у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Это исследование дополняет имеющиеся данные о применении сертралина у этой группы пациентов, демонстрируя эффективность в отношении повышения качества жизни, приверженности лечению, нутритивного статуса, хронического воспаления и анемии. Однако учитывая небольшую выборку пациентов и короткий период наблюдения, для подтверждения полученных данных нужны более крупные многоцентровые исследования.

ISN Academy: [Гипертензия](#)

Исследование TARGET: новый способ коррекции резистентной гипертензии Effect of Alcohol-Mediated Renal Denervation on Blood Pressure in the Presence of Antihypertensive Medications: Primary Results From the TARGET BP I Randomized Clinical Trial

[Kandzari et al, Circulation, 2024 Jun 11;149\(24\):1875-1884](#)



Обзор выполнен Меган Боркум, перевод Натальи Блащук

Об исследовании: Исследование TARGET BP I оценивало эффективность и безопасность нового метода денервации почек с использованием дегидратированного (абсолютного) спирта. Оно включало 301 взрослого пациента с неконтролируемой или резистентной к терапии гипертензией (офисное систолическое АД 150-180 мм рт ст, офисное диастолическое ≥ 90 мм рт ст, среднее суточное АД в амбулаторных условиях 135-170 мм рт ст, несмотря на терапию 2-5 антигипертензивными препаратами, включая диуретики). Участники были разделены случайным образом на 2 равные группы: одной группе была проведена почечная денервация, другой – фиктивная процедура. Первичной конечной точкой являлось изменение среднесуточного амбулаторного АД относительно изначального уровня через 3 месяца. Вторичные конечные точки включали среднее изменение офисного и амбулаторного АД между группами в разное время. Для оценки приверженности антигипертензивной терапии выполнялись анализы крови и мочи. Медиана возраста исследуемой выборки составила 56,1 лет, примерно 74% из них – мужчины, и большинство получали изначально 3 и более антигипертензивных препарата. По сравнению с контрольной группой, почечная денервация привела к значительному снижению суточного амбулаторного систолического АД через 3 месяца со снижением АД в среднем на -10 мм рт.ст, в то время как среди получивших фиктивную процедуру снижение составило -6,8 мм рт.ст.; таким образом разница составила 3,2 мм рт.ст. (95% ДИ, от -6.3 до 0; $P=0,0487$). Через 3 месяца среднее изменение офисного систолического АД составило -12,7 мм рт ст против -9,7 мм рт ст. В экспериментальной и контрольной группах, соответственно, со статистически незначимой разницей -3 мм рт ст (95% ДИ, от -7 до 1; $P=0,173$). В ходе исследования не было выявлено значительных различий между показателями офисного и амбулаторного диастолического АД, изменениями схем лечения или приверженности пациентов терапии. Через 6 месяцев неблагоприятные события, представляющие опасность, наблюдались редко, за исключением одного случая диссекции добавочной почечной артерии в экспериментальной группе.

Комментарий: На сегодняшний день это крупнейшее исследование, оценивающее денервацию почек с использованием спирта у пациентов с резистентной гипертензией. Данный метод приводил к снижению суточного амбулаторного систолического АД через 3 месяца, что соответствует первичной конечной точке исследования. Однако существенных различий между двумя группами в отношении систолического и диастолического офисного АД через 3 месяца не было выявлено, т.к. среди участников группы фиктивной процедуры так же было отмечено значительное снижение офисного АД. Исследователи предполагают, что, как и в предыдущих исследованиях по денервации почек, все участники начинали более тщательно соблюдать режим приема антигипертензивных препаратов после включения в протокол, что может объяснять улучшение. Несмотря на то, что данный метод продемонстрировал безопасность, в настоящее время проводится более длительное изучение эффекта стойкого снижения АД в группе почечной денервации и возможного ускользания терапевтического эффекта в группе фиктивной процедуры. Необходимо также проведение исследования среди более разнообразной и многочисленной популяции.

“Архитектура выбора” в нефрологии: способствует ли электронная система помощи коррекции АД у пациентов с ХБП и неконтролируемой гипертензией

Clinical Decision Support for Hypertension Management in Chronic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial

[Samal et al., JAMA Intern Med. 2024 May 1;184\(5\):484-492](#)



Обзор выполнен и переведен Анастасией Зыковой

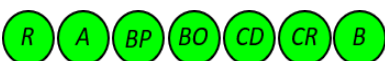
Об исследовании: В данном исследовании 174 практикующих врача первичной медико-санитарной помощи были рандомизированы для участия в компьютеризированной системе поддержки принятия клинических решений, которая предоставляла индивидуальные рекомендации для пациентов с ХБП и неконтролируемой гипертензией, основанные на доказательной медицине. Критериями включения в исследование были пациенты с ХБП 3-4 стадии и неконтролируемой артериальной гипертензией, определяемой как систолическое артериальное давление (САД) >140 мм рт. ст. на исходном уровне и по крайней мере 1 амбулаторное посещение, подтверждающее САД > 140 мм рт. ст. в течение двух лет, предшествовавших исследованию. Система поддержки принятия клинических решений состояла из набора 5 рекомендаций согласно передовому опыту, встроенных в программное обеспечение, используемое в клиниках. Когда пациенты соответствовали определенным критериям, например, низкая доза ингибитора АПФ в списке лекарств, лечащему врачу отправлялось специальное предупреждение с объяснением и советом скорректировать дозу препарата, назначить дополнительные анализы и рассмотреть возможность направления к нефрологу. Еще одним “помогающим” элементом соблюдения рекомендации электронной системы была обязанность врача написать обоснование, в случае невыполнения данной подсказки. Через 180 дней изменение среднего САД, первичной конечной точки, было значительнее в группе вмешательства, чем в группе обычного лечения (-14,6 мм рт. ст. против -11,7 мм рт. ст., $p=0,005$). Однако общий процент пациентов, достигших контроля АД, определяемого как <140/90 мм рт. ст. через 180 дней, был одинаковым в обеих группах. При этом в группе вмешательства в соответствии с рекомендациями наблюдался более высокий уровень новых назначений антигипертензивных препаратов и корректировок дозы по сравнению с контрольной группой. Примечательно, что через 180 дней рСКФ была проверена только у 68% пациентов, а альбумин-креатининовое соотношение в моче — у 11% пациентов.

Комментарий: Осведомленность о ХБП растет среди практикующих врачей, однако прогнозы остаются неудовлетворительными. Согласно известному исследованию [GBD](#), к 2040 году ХБП станет пятой по значимости причиной смерти в мире. Между тем, большинство пациентов получает помощь врачей первичного звена, которые могут испытывать сложности с протоколами лечения ХБП. Исследования компьютеризированных систем показали неоднозначные результаты, поэтому до сих пор трудно сделать вывод, как такое, возможно, дорогостоящее изменение может повлиять на клинически значимые результаты, такие как снижение рСКФ или серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Хотя в этом исследовании первичная конечная точка и была достигнута, среднее изменение САД не было клинически значимым, а процент пациентов, достигших адекватного контроля (<140/80 мм рт. ст.) был сопоставим между группами. Еще один интересный момент заключается в том, что, несмотря на все усилия, мы еще не достигли желаемой частоты назначения рСКФ и альбумин-креатининового соотношения, поэтому вопрос «а хватает ли у нас строительного материала для архитектуры выбора?» все еще открыт.

От удобрения до медицины: неорганические нитраты улучшают почечные и кардиологические исходы после коронарной ангиографии

Inorganic nitrate benefits contrast-induced nephropathy after coronary angiography for acute coronary syndromes: the NITRATE-CIN trial

[Jones et al, Eur Heart J, 2024 May, 13;45\(18\)1647-1658](#)



Обзор выполнен Кейт Бротерон и Педро Франка Гоус, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: В исследовании NITRATE-CIN оценивалась эффективность пероральных неорганических нитратов в профилактике контраст-индуцированной нефропатии (КИН). Всего было рандомизировано 640 участников, которым проводилась коронарография по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и которые считались подверженными риску развития КИН, в том числе с установленной ХБП (рСКФ >20 мл/мин/1,73 м²). Группа вмешательства (n=319) ежедневно получала капсулы нитрата калия (12 ммоль) в течение 5 дней перед ангиографией, а группа плацебо (n=321) получала капсулы хлорида калия по той же схеме. Средний возраст участников составил 71 год, из них 73% мужчин и 75% европеоидной расы; у 46% был диабет, а у 56% - ХБП. Неорганические нитраты значительно снижали частоту развития КИН по сравнению с плацебо (9,1% против 30,5%, p<0,001). Эта разница сохранялась после поправки на исходную концентрацию креатинина и статус диабета (ОШ 0,21; 95% ДИ от 0,13 до 0,34). В целом, у 20% наблюдалась КИН, ОПП 1 стадии было наиболее распространенным (91,9%), с частотой 8,3% в группе вмешательства по сравнению с 28% в группе плацебо. Вмешательство также хорошо переносилось: наблюдалось улучшение функции почек через 3 месяца (изменение рСКФ между группами 5,17; 95% ДИ 2,94–7,39, P<0,001), снижение количества серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года (9,1% против 18,1%, P= 0,001) и снижение основных неблагоприятных событий со стороны почек в течение 1 года, определяемых как смертность от всех причин, впервые возникшая потребность в заместительной почечной терапии или стойкое ухудшение почечной дисфункции (10,7% против 28,4%, ОШ 0,30; 95% ДИ 0,20–0,46, P<0,001), по сравнению с плацебо.

Комментарий: Исследование NITRATE-CIN продемонстрировало убедительные результаты эффективности неорганических нитратов в снижении риска КИН. Выбор неорганического нитрата в качестве вмешательства был основан на его способности влиять на окислительный стресс, ключевой фактор в патофизиологии КИН, и подтверждается предыдущими исследованиями, проведенными этой исследовательской группой. Неизвестно, предотвратило ли вмешательство в ходе исследования основные исходы со стороны сердца и почек через 3 месяца и 1 год, поскольку другие факторы, связанные с пациентами во время наблюдения, такие как протеинурия, госпитализации или рецидивирующие ОПП, не оценивались. Тем не менее, простота, экономическая эффективность и безопасность вмешательства обеспечивают основу для его внедрения в клиническую практику. Это также может стимулировать будущие исследования по изучению долгосрочных результатов и более широкому применению неорганических нитратов в исследованиях с некоронарным контрастированием.

ISN Academy: [Трансплантация](#)

Эффекты спиронолактона на почечную функцию у реципиентов почечного трансплантата Effect of Spironolactone on Kidney Function in Kidney Transplant Recipients (the SPIREN trial): A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial

[Mortensen et al, Clin J Am Soc Nephrol, 2024 Jun 1;19\(6\)755-766](#)



Обзор выполнен Рупеш Райна, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: Данное исследование, известное как исследование SPIREN, проводилось для оценки влияния спиронолактона на функцию почек у реципиентов почечного трансплантата. Из 950 обследованных пациентов 180 были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо спиронолактона (начальная доза 25 мг в день с постепенным увеличением в зависимости от переносимости), либо плацебо. Исследование продолжалось 3 года, при этом основным результатом было изменение рСКФ. Почечный фиброз по данным биопсии был оценен у 60 пациентов и у 48 в последующем. Вторичные исходы включали 24-часовую протеинурию, фиброз аллотрансплантата и сердечно-сосудистые события. Основные результаты исследования были связаны с тем, что в группе спиронолактона наблюдалось значительное первоначальное снижение рСКФ на 7,6 мл/мин (95% ДИ от -10,9 до -4,3) по сравнению с группой плацебо. Это снижение не зависело от времени, прошедшего после трансплантации, и артериального давления, не проявляя долгосрочного влияния на кривую функции почек на протяжении всего исследования. Хотя через год наблюдалось временное снижение 24-часовой протеинурии в группе спиронолактона, этот эффект не сохранялся в последующие годы. Кроме того, не было выявлено существенного влияния на прогрессирование интерстициального фиброза при биопсии аллотрансплантата почки между двумя группами. Изменение фиброза от исходного уровня до 2 лет существенно не отличалось: в группе спиронолактона изменение составило -0,52 (95% ДИ от -5,22 до 4,18) по сравнению с -3,08 (95% ДИ от -8,44

до 2,28) в группе плацебо (P = 0,47). Что касается сердечно-сосудистых исходов, между группами не наблюдалось существенных различий, при этом в обеих группах наблюдалась одинаковая частота нежелательных явлений.

Комментарий: Нефротоксичность ингибиторов кальциневрина у реципиентов почечного трансплантата, характеризующаяся артериолярным гиалинозом, интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев, приводит к воспалению и ишемии почек. Хотя антагонисты минералокортикоидов, такие как спиронолактон, эффективны при сердечной недостаточности и хронической болезни почек, их эффективность у пациентов, перенесших трансплантацию почки, не так хорошо исследована. Результаты исследования SPIREN показали, что спиронолактон безопасен для пациентов, перенесших трансплантацию почки, однако он не улучшал долгосрочную функцию почек, протеинурию или интерстициальный фиброз в течение 3 лет. Авторы отмечают несколько ограничений, главным образом то, что для выявления незначительного положительного эффекта спиронолактона у пациентов со стабильной функцией почек может потребоваться период наблюдения более 3 лет. Кроме того, несмотря на сопоставимую СКФ в двух группах, в группе спиронолактона было почечных аллотрансплантатов от доноров более старшего возраста, что может влиять на хронические изменения, менее восприимчивые к эффектам спиронолактона. Более того оценка фиброза могла быть не достаточной статистически мощной, ввиду малой выборки, несмотря на [использование количественного стереологического метода](#). Это исследование имеет ценность, поскольку исследователи добились включения многоцентровой национальной когорты. Таким образом, спиронолактон может оказаться неэффективным для улучшения результатов трансплантации почки в стандартных условиях терапии. Тем не менее, эти результаты открывают потенциальные будущие направления исследований, давая надежду на будущий прогресс с другими лекарственными агентами такими как [эплеренон](#) и [финеренон](#).

Редакция: Ниру Агарвэл, Меган Боркум, Мохамед Элргал, Микеле Провенцано и Анастасия Зыкова