



## В фокусе международные исследования

Октябрь - Ноябрь 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](http://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](mailto:research@theisn.org)*

### Оценка риска систематических ошибок:

- R Генерация произвольной последовательности
- A Соккрытие 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

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

ISN Academy: [Transplant](#)

**Физическая активность и диета после трансплантации почки: все еще вызов для исследований**  
Effect of an exercise intervention or combined exercise and diet intervention on health-related quality of life-physical functioning after kidney transplantation: the Active Care after Transplantation (ACT) multi-centre randomised controlled trial

[Knobbe et al., Lancet Healthy Longev. \(2024\).](#)



*Обзор выполнен и переведен Анастасией Зыковой*

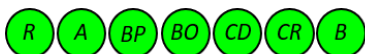
**Об исследовании:** Цель этого многоцентрового исследования - предоставить надежные доказательства того, что диета и физические упражнения улучшают качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL), у реципиентов почечного трансплантата. Двести двадцать один участник был рандомизирован (1:1:1) в группу контроля, физических упражнений или комбинации физических упражнений и диеты. График физических упражнений включал в себя занятия дважды в неделю в течение 3 месяцев (30 минут динамических тренировок на мышечную выносливость, 30 минут аэробных тренировок, 30 минут отдыха и 30 минут

спортивных занятий под наблюдением врача). Коррекция диеты включала 12 консультаций диетологом, специалистом в области питания пациентов с ХБП. На протяжении всего исследования давались рекомендации по образу жизни. Первичным результатом было физическое функционирование по домену HRQoL, оцененное при помощи опросника, состоящего из 36 вопросов, через 15 месяцев. Средний возраст участников составил 52,5 года (стандартное отклонение (СО) 13,5 лет), 62% - мужчины, у 29% была проведена додиализная трансплантация, медиана времени после трансплантации составила 5,5 месяца (ИКР 3,6-8,4), средняя СКФ - 50,4 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (СО 16,6), 89 % участников получали тройную иммуносупрессивную терапию. Через 15 месяцев не было выявлено значительной разницы в домене HRQoL физического функционирования ни в группе физических упражнений (5,3 условных единиц, 95% ДИ -4,2-14,9; p=0,27), ни в группе комбинации упражнений и диеты (5,9 условных единиц, 95% ДИ -4,1-16,0; p=0,25) по сравнению с контрольной группой. Однако через 3 месяца, то есть после периода упражнений под контролем тренера, в группе физических упражнений наблюдалось статистически значимое улучшение в области физического функционирования HRQoL по сравнению с контрольной группой (средняя разница 7,3, 95% ДИ от 1,2 до 13,3; p=0,018), в то время как в группе упражнений и диеты эта межгрупповая разница не была статистически значимой. Вторичные конечные точки, такие как общая мышечная сила, пиковое поглощение кислорода и пиковая мощность при езде на велосипеде, значительно улучшились в группе тренировок по сравнению с контрольной группой. В ходе исследования не было зарегистрировано тяжелых нежелательных явлений.

**Комментарий:** Связь между физической активностью и снижением сердечно-сосудистых и метаболических рисков хорошо известна для общей популяции. Однако реципиенты трансплантата почки подвержены риску низкой физической активности, учитывая их многочисленные проблемы со здоровьем, что приводит к повышению риска смертности. Несмотря на необходимость получения качественных доказательств для обоснования мероприятий по физической активности и диете для лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, проведение крупных исследований среди реципиентов почечного трансплантата сопряжено со значительными трудностями. К ним относятся низкая комплаентность, высокий процент выбывания участников из протокола, трудности с поддержанием уровня активности, разнообразие имеющихся программ упражнений и диетных планов, а также субъективность использования HRQoL. Данное исследование показало изменения в краткосрочной перспективе, которые не сохранились в течение 15 месяцев. Результаты согласуются с исследованиями в других популяциях пациентов с заболеваниями почек. Тем не менее, данная работа дает толчок к пониманию ценности программ физических упражнений и диеты под супервизией врача, но ставит вопрос о реализации длительной программы, результаты которой были бы устойчивыми. Для комплексных поведенческих вмешательств необходимы будущие исследования с привлечением значительного числа специалистов для демонстрации результатов в долгосрочной перспективе с использованием надежной методологии.

*ISN Academy: [Glomerular diseases](#)*

### **Аплодисменты: иптакопан в лечении IgA-нефропатии** **Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy** [Perkovic et al., N Engl J Med. \(2024\).](#)



*Обзор выполнен и переведен Анастасией Зыковой*

**Об исследовании:** Иптакопан - пероральный ингибитор фактора В, препарат первый в своем классе, направленный на ингибирование альтернативного пути комплемента путем нарушения образования C3 и C5-конвертаз, что препятствует формированию амплификационных петель и дальнейшему протеканию каскада реакций. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы 443 участника с подтвержденным биопсией IgA-нефропатией и значительной протеинурией (соотношение белка к креатинину мочи за 24 часа >1 г/г), несмотря на поддерживающую терапию, были рандомизированы для приема иптакопана (200 мг в сутки 2 раза в сутки) или плацебо. Первичным исходом было изменение 24-часового содержания белка к креатинину в моче по сравнению с исходным уровнем на 9-м месяце. В этом

промежуточном анализе эффективности, включавшем 250 участников (средний возраст 39 лет, преимущественно мужчины, 51,2% из Азии), группы лечения и контроля были хорошо сбалансированы по основным показателям, включая СКФ ( $62.7 \pm 26,0$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и  $65,5 \pm 26,7$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соответственно), протеинурию (медиана соотношения белка к креатинину в моче за 24 часа 1,81 г/г и 1,87 г/г), использованию иНГЛТ 2 типа (14,4% и 11,2%) и ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (>98% в обеих группах). Через девять месяцев скорректированное среднее геометрическое значение соотношения белка к креатинину за 24 часа было на 38,3% (95% доверительный интервал [ДИ] от 26,0 до 48,6) ниже в группе иптакопана, чем в группе плацебо (двусторонний  $P < 0,001$ ). Наиболее распространенными нежелательными явлениями были инфекции, причем риск их возникновения не был повышен в группе лечения.

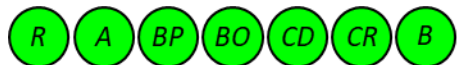
**Комментарий:** IgA-нефропатия - один из самых распространенных гломерулонефритов, приводящий к развитию почечной недостаточности, которая представляет значительный риск для здоровья и ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения. Только за последний год все большее число новых препаратов (атрасентан, атацицепт, спарсентан) показали эффективность в снижении протеинурии при IgA-нефропатии в сочетании с иНГЛТ2 типа и блокадой ренин-ангиотензиновой системы. Блокируя альтернативный путь комплемента проксимально, в отличие от экулизумаба (который используется для лечения других заболеваний, опосредованных комплементом, таких как С3-гломерулопатия и аГУС), иптакопан может быть связан с меньшим риском инфекций, а его пероральный прием более удобен для пациентов. Однако для подтверждения эффективности иптакопана в отношении сохранения функции почек необходимы последующие исследования, в том числе в реальной клинической практике.

ISN Academy: [Dialysis](#)

## Местное применение 5% габапентина в виде крема эффективно в лечении зуда у диализных пациентов

**Effectiveness of topical gabapentin cream in treating pruritus in dialysis patients: A randomized controlled trial**

[Faghihi G, et al. Hemodial Int. \(2024\).](#)



*Обзор выполнен Рупеш Райной, перевод Анастасии Зыковой*

**Об исследовании:** В тройном слепом клиническом исследовании изучалась эффективность и безопасность 5% крема с габапентином для лечения зуда у пациентов, находящихся на диализе. В исследовании приняли участие 80 человек, разделенных на две группы по 40 человек. Группа вмешательства, состоящая из 92,5 % пациентов, находящихся на гемодиализе, получала 5% крем с габапентином, а контрольная группа - плацебо. Обеим группам было предписано наносить крем ежедневно на наиболее пораженные участки в течение 4 недель с повторным применением каждые 2 недели. Интенсивность зуда и его влияние на качество жизни оценивались на исходном уровне, через 1 месяц и 2 месяца после лечения с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и 12-балльной шкалы тяжести зуда (12-PSS). На исходном уровне средние  $\pm$  СО показатели зуда по шкале 12-PSS составили  $12,18 \pm 3,89$  в группе вмешательства и  $12,47 \pm 3,75$  в контрольной группе. Через месяц после начала терапии в группе вмешательства наблюдалось значительное снижение среднего балла зуда до  $7,55 \pm 3,08$  ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой, в которой значительных изменений не наблюдалось. Снижение балла по шкале ВАШ также было значительным в группе вмешательства, уменьшившись с  $7,98 \pm 1,56$  в начале лечения до  $3,98 \pm 1,80$  через 2 месяца ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе, напротив, не наблюдалось значительных изменений ни по одному из показателей. Интенсивность зуда и его влияние на качество жизни значительно улучшились в группе вмешательства.

**Комментарий:** Побочные эффекты, включая головокружение, сонливость, атаксию и усталость, часто сдерживают пероральный прием габапентина, при этом имеются сведения о том, что кремы с габапентином могут быть столь же эффективны, как и пероральные препараты. Учитывая, что габапентин выводится исключительно почками, пациенты на программном диализе, подвергаются повышенному риску токсичности, однако количество исследований по использованию кремов с габапентином для лечения зуда

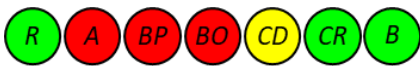
ограничено. В данном исследовании оценивалась эффективность кольд-крема, содержащего 5% габапентина, для лечения зуда у пациентов на программном гемодиализе. Исследование показало, что применение 5% крема с габапентином в течение четырех недель значительно уменьшило выраженность зуда у таких пациентов. Значимое снижение баллов по ВАШ и интенсивности зуда сохранялось и через месяц после окончания лечения, и никто из пациентов не сообщил о каких-либо побочных эффектах. Как отмечают авторы, хотя данное исследование проводилось в относительно небольшой когорте, оно, тем не менее, дает ценные сведения о малоизученной области исследования качества жизни. Будущие исследования, проведенные в более крупных когортах и на протяжении более длительного времени, улучшат обобщаемость полученных результатов.

ISN Academy: [Dialysis](#)

## Оценка эффективности применения циклосиликата натрия циркония в снижении частоты сердечных аритмий у пациентов на гемодиализе

### Effects of dialysate potassium concentration of 3.0mEq/l with sodium zirconium cyclosilicate on dialysis-free days versus dialysate potassium concentration of 2.0mEq/l alone on rates of cardiac arrhythmias in hemodialysis patients with hyperkalemia

[Charytan DM et al. Kidney Int. \(2024\).](#)



Обзор выполнен Киарой Руотоло, перевод Наталья Блащук

**Об исследовании:** Данное проспективное открытое перекрестное исследование ставило перед собой цель изучить стратегии поддержания гомеостаза калия среди пациентов на гемодиализе для предотвращения нарушений ритма. Восемьдесят восемь участников, получающих постоянный гемодиализ, с гиперкалиемией в анамнезе (додиализный уровень калия сыворотки [сК<sup>+</sup>] 5,1-6,5 мЭкв/л) были случайным образом разделены на группы: первая группа получала в течение 8 недель гемодиализ с калием 3,0 мЭкв/л в диализате в сочетании с циклосиликатом натрия циркония (ЦНЦ), пероральным калий-связывающим препаратом, во внедиализные дни для поддержания додиализного уровня калия в диапазоне 4,0-5,5 мЭкв/л (3,0К<sup>+</sup>/ЦНЦ), в то время как вторая группа в течение 8 недель получала гемодиализ с калием 2,0 мЭкв/л в диализате и без ЦНЦ (2,0К<sup>+</sup>/безЦНЦ). У всех участников был имплантирован петлевой регистратор для оценки любых нарушений ритма в этот период времени. Средний возраст участников составил 57,1 лет и 51% были мужчинами. Средний додиализный уровень калия изначально был 5,5 мЭкв/л, у 8,0% была фибрилляция предсердий (ФП) в анамнезе. Было выявлено, что 3,0К<sup>+</sup>/ЦНЦ значительно снижал частоту эпизодов ФП (длительностью  $\geq 2$  минут) по сравнению с 2,0К<sup>+</sup>/безЦНЦ. Нескорректированный среднегодовой показатель заболеваемости (95% ДИ) ФП составил 9,8 (от 8,0 до 11,5) при 3,0К<sup>+</sup>/ЦНЦ и 13,4 (от 11,4 до 15,5) при 2,0К<sup>+</sup>/безЦНЦ. Смоделированное отношение частот (СОЧ), рассчитанное с использованием квази-пуассоновской модели, составило 0,52 (0,41–0,65;  $P < 0,001$ ). Было также выявлено меньшее количество эпизодов клинически значимых аритмий в экспериментальной группе со среднегодовым уровнем заболеваемости 6,8 против 10,2 (СОЧ 0,47;  $P < 0,001$ ). Кроме того, применение 3,0К<sup>+</sup>/ЦНЦ снизило вероятность выхода сК<sup>+</sup> за пределы оптимального диапазона; смоделированное отношение шансов (0,27; 0,21 к 0,35). Постдиализная гипокалиемия так же была более редкой в экспериментальной группе (33 участника) по сравнению с контрольной (58 участников).

**Комментарий:** В течение длительного времени основным способом предотвращения гиперкалиемии среди пациентов на гемодиализе было применение диализата с низким уровнем калия (дК<sup>+</sup>) для его максимального удаления. Однако быстрое удаление электролитов при помощи низкого дК<sup>+</sup> может увеличить риск перидиализной гипокалиемии и связанной с ней аритмией. Ненормальные концентрации калия, как низкие, так и высокие, повышают риск внезапной смерти и аритмий, таких как фибрилляция предсердий. Возможность поддержания сывороточного калия в рамках физиологического диапазона между процедурами гемодиализа является ключевым вопросом. Препараты, связывающие калий, могут помочь предотвратить его накопление в междиализные интервалы, тем самым снижая потребность в его быстром удалении на

диализе и позволяя применять более высокий дК+, потенциально снижая риск провоцируемых гипокалиемией аритмий. Это исследование демонстрирует, что применение диализирующего раствора с калием 3.0 мЭкв/л и ЦНЦ (который связывает калий в кишечнике), оттитрованным до целевого додиализного сК+, может быть безопасно. Ограничения включают малую выборку пациентов, короткий период наблюдения (8 недель) и назначение терапии без заслепления. В дополнение, молодой возраст участников (средний возраст 57 лет) и редкие случаи ФП (только 9 из 88 участников) еще больше ограничили возможность выявить разницу в клинических конечных точках. Более длительное по времени исследование с бóльшим количеством участников требуется для оценки эффективности 3,0К+/ЦНЦ в снижении заболеваемости и смертности.

ISN Academy: [Chronic Kidney Disease](#)

## Семаглутид уменьшал альбумин-креатининовое соотношение у пациентов с ХБП и ожирением или избыточным весом, но без сахарного диабета

### Semaglutide in patients with overweight or obesity and chronic kidney disease without diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial

[Apperloo EM, et al. Nat Med. \(2024\).](#)



Обзор выполнен Николиной Базич-Юкич, перевод Натальи Блащук

**Об исследовании:** Данное двойное плацебо-контролируемое исследование включало в себя пациентов с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>) и недиабетической хронической болезнью почек (ХБП; рСКФ  $\geq 25$  мл/мин/1.73м<sup>2</sup> и альбумин-креатининовое соотношение в моче (АКСМ) в диапазоне между 30 и <3500 мг/г). Из 125 участников 101 был рандомизирован для применения семаглутида (2,4 мг 1 раз в неделю подкожно, n = 51) или плацебо (n = 50) на 24 недели. Группы были хорошо сбалансированы по основным показателям (средний возраст 56 лет, преимущественно европеоиды и мужчины, средняя рСКФ 65 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, среднее АКСМ 251 мг/г, средний ИМТ 36,2 кг/м<sup>2</sup>; 86% применяли ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, и 19% применяли ИГЛТ2). На 24 неделе при сравнении с плацебо лечение семаглутидом снижало АКСМ на 52,1% (ДИ 95% от -65,5 до -33,4; P<0,0001). Не было выявлено существенной разницы расчетной по креатинину СКФ между двумя группами через 24 недели (средняя разница между семаглутидом и плацебо -1,1 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>; ДИ 95% от -4,8 до 2,6; P=0,57). Семаглутид также привел с поправкой на плацебо к изменению массы тела на -9,1 кг (ДИ 95% от -11,0 до -,2; P<0,0001) и -4,4 см в окружности талии (ДИ 95% от -8,4 до -0,3; P=0,04) от исходного уровня. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта были наиболее частыми во время терапии семаглутидом.

**Комментарий:** Рост показателей избыточного веса и ожирения по всему миру представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения, увеличивая риски сахарного диабета 2 типа, ХБП, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Ингибиторы НГЛТ2 стали революционным средством лечения пациентов с кардио-почечно-метаболическим синдромом, что подтверждается обширными доказательствами рандомизированных исследований в различных популяциях, включая пациентов с сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2 типа и ХБП. Однако, несмотря на преимущества ингибиторов НГЛТ2 в снижении риска заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы, риск прогрессирования снижения функции почек остается у многих пациентов, что часто связано с повышенной альбуминурией. Это подчеркивает необходимость в дополнительных методах лечения, таких как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1), которые могут одновременно снижать массу тела и альбуминурию. Настоящее исследование выявило, что семаглутид (АР ГПП-1) значительно снижает АКСМ в сравнении с плацебо у пациентов с недиабетической ХБП, подчеркивая потенциальную пользу семаглутида во всем спектре сердечно-сосудистых, почечных и метаболических заболеваний. Однако преобладание представителей европеоидной расы ограничивает возможность обобщения результатов. Более того, поскольку первичные результаты являются суррогатными маркерами функции почек, для

определения долгосрочных преимуществ семаглутида для пациентов с избыточной массой тела или ожирением и с ХБП необходимы дальнейшие исследования с более длительным периодом наблюдения.

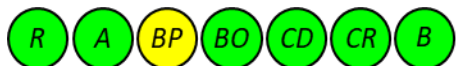
---

ISN Academy: [Dialysis](#)

## Сравнение клинической и основанной на ультразвуке оценок объема ультрафильтрации у пациентов с ОПП, требующего проведения диализа

Does lung ultrasound-guided ultrafiltration lead to better outcomes in acute kidney injury requiring intermittent hemodialysis: A randomized control trial

[Zachariah VK et al. Hemodial Int. \(2024\).](#)



Обзор выполнен Ахадом Кайюмом, перевод Натальи Блащук

**Об исследовании:** В это одноцентровое одностороннее слепое исследование с параллельными группами было включено 74 пациента с острым повреждением почек (ОПП), нуждающихся в гемодиализе, для сравнения эффективности назначения объема ультрафильтрации по клинической оценке врачом-нефрологом и назначения его по результатам УЗИ легких. Пациенты, включенные в исследование, не были на респираторной или инотропной поддержке и не имели значимых сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность, декомпенсированные болезни печени или почечная недостаточность, требующая постоянного гемодиализа. Всем участникам объем ультрафильтрации назначался нефрологом на основании клинической оценки, и перед каждым сеансом диализа проводилось ультразвуковое исследование легких в 28 точках для оценки показателей В-линии. Участники затем были рандомизированы в 2 группы: в группе вмешательства назначение диализа определялось с применением скользящей шкалы, основанной на оценке В-линии до диализа, в то время как в контрольной группе объем ультрафильтрации определялся осложнениями в ходе процедуры гемодиализа. Ультразвуковое исследование легких проводилось также после диализа с целью определения количества пациентов, достигших 5 баллов по шкале оценки В-линии (первичная конечная точка). После завершения первого сеанса гемодиализа не было выявлено различий в оценке В-линии среди группы вмешательства и контрольной группы (91,8% против 83,8%;  $P=0,28$ ). Однако в контрольной группе оказалось больше осложнений в течение процедуры (32,4%) в сравнении с группой вмешательства (10,8%;  $P=0,024$ ).

**Комментарий:** Данное исследование демонстрирует потенциальную ценность УЗИ легких с точки зрения интрадиализных неблагоприятных событий у пациентов с ОПП, нуждающихся в гемодиализе, хотя первичная конечная точка не отличалась между группами. Интеграция результатов УЗИ легких с клинической оценкой объема сводит к минимуму такие интрадиализные события, как падение систолического давления, судороги и необходимость изменения параметров диализа. Однако одноцентровой дизайн и небольшой размер выборки ограничили возможность выявления не только разницы в первичном результате, но и разницы в смертности между группами исследования. Кроме того, опыт проведения УЗИ легких у разных операторов может отличаться. В будущем следует провести более крупные исследования, чтобы изучить частоту нежелательных явления во время процедуры диализа и улучшение выживаемости при применении режимов ультрафильтрации, параметры которых были бы скорректированы результатам ультразвука у пациентов с ОПП и потребностью в экстракорпоральных методах коррекции.

---

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