

© Д.Шулман, Р.Ванхолдер, Т.Нива, 2015
УДК [313.053-036.865+613.693]-08.847

Д. Шульман¹, Р. Ванхолдер², Т. Нива³

AST-120: КОНТРОЛЬ НАД ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Медицинский факультет Университета Вандербилта, Нашвилл, Теннесси, США; ²Университетская больница, Гент, Бельгия; ³Выпускник медицинского факультета Университета Нагоя, Нагоя, Япония

G. Schulman¹, R. Vanholder², T. Niwa³

AST-120 FOR THE MANAGEMENT OF PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA; ²University Hospital, Ghent, Belgium; ³Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

РЕФЕРАТ

Уремические токсины, такие как индоксил сульфат, вносят вклад в патогенез хронической болезни почек (ХБП), способствуя развитию гломерулосклероза и интерстициального фиброза с утратой нефронов и повреждением сосудов. AST-120, принимаемый перорально интестинальный сорбент, адсорбирует индол – вещество-предшественник индоксил сульфата, таким образом уменьшая концентрацию индоксил сульфата в сыворотке крови и моче. С 1991 года AST-120 стал доступен в Японии, позднее – в Корее (с 2005 года) и в Республике Филиппины (с 2010 года) в качестве препарата, продлевающего время до начала гемодиализа и облегчающего симптомы уремии у пациентов с ХБП. Для выявления информации о клиническом опыте использования AST-120 для лечения ХБП был произведен поиск по базе данных Medline. Были отобраны проспективные открытые исследования без применения плацебо-контроля, проспективные двойные слепые исследования, а также ретроспективные анализы. И в проспективных исследованиях, и в ретроспективных анализах было показано, что AST-120 продлевает время до начала гемодиализа и замедляет снижение СКФ и повышение уровня сывороточного креатинина. В первом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проводимом в США, была показана достоверная связь приема AST-120 с дозозависимым снижением концентрации индоксил сульфата в сыворотке крови и со снижением ассоциированного с уремией дискомфорта. В Северной и Латинской Америке и Европе предприняты два двойные слепые плацебо-контролируемые исследования для оценки предупреждения прогрессирования ХБП (The Evaluating Prevention of Progression in CKD (EPPIC)), оценивающие эффективность AST-120 для предупреждения прогрессирования ХБП. Результаты этих исследований помогут далее определить роль AST-120 при этом тяжелом состоянии.

Ключевые слова: AST-120, хроническая болезнь почек, гемодиализ, индоксил сульфат, уремические токсины.

ABSTRACT

Uremic toxins such as indoxyl sulfate contribute to the pathogenesis of chronic kidney disease (CKD) by promoting glomerulosclerosis and interstitial fibrosis with loss of nephrons and vascular damage. AST-120, an orally administered intestinal sorbent, adsorbs indole, a precursor of indoxyl sulfate, thereby reducing serum and urinary concentrations of indoxyl sulfate. AST-120 has been available in Japan since 1991, and subsequently Korea (2005), and the Philippines (2010) as an agent to prolong the time to initiation of hemodialysis and for improvement of uremic symptoms in patients with CKD. A Medline search was performed to identify data supporting clinical experience with AST-120 for managing CKD. Prospective open-label and double-blind trials as well as retrospective analyses were included. In prospective trials and retrospective analyses, AST-120 has been shown to prolong the time to initiation of hemodialysis, and slow decline in glomerular filtration rate and the increase serum creatinine. In an initial randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States, AST-120 was associated with a significant dose-dependent reduction in serum indoxyl sulfate levels and a decrease in uremia-related malaise. The Evaluating Prevention of Progression in CKD (EPPIC) trials, two double-blind, placebo-controlled trials undertaken in North America/Latin America and Europe, are evaluating the efficacy of AST-120 for preventing the progression of CKD. The results of the EPPIC trials will further define the role of AST-120 in this debilitating condition.

Key words: AST-120, chronic kidney disease, hemodialysis, indoxyl sulfate, uremic toxin.

ВВЕДЕНИЕ

Для множества пациентов хроническая болезнь почек (ХБП) является прогрессирующим состоянием, характеризующимся снижением почечной

функции, ведущим в итоге к терминальной стадии почечной недостаточности. Имеются данные о наличии ХБП у 15,1% популяции, при этом ХБП

Gerald Schulman. Vanderbilt University School of Medicine, 1211 21st Avenue, Suite 215, Nashville, TN, USA 37212. Tel +1 615 322 6976 Fax +1 615 343 7156. E-mail: gerald.schulman@vanderbilt.edu

Статья переведена на русский язык и публикуется из журнала International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2014;7 49–56 с разрешения авторов, в соответствии с условиями лицензионного соглашения Dove Medical Press Ltd

является в значительной степени тяжелым заболеванием, о чем свидетельствует повышение заболеваемости и смертности, а также ухудшение качества жизни [1–4]. Терапия, направленная на замедление или предотвращение прогрессирования ХБП, сфокусирована преимущественно на лечении заболеваний, ведущих к развитию ХБП, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет, а также на мерах по уменьшению протеинурии и замедлению развития гломерулярного и интерстициального фиброза посредством использования ингибиторов РААС [5]. Однако в настоящее время разрабатываются другие методы терапии, направленные непосредственно на лежащие в основе ХБП патофизиологические процессы, способствующие снижению почечной функции у пациентов с ХБП. К таким препаратам относятся ингибиторы профибротических цитокинов и оксидативного стресса. Кроме того, предупреждение снижения почечного клиренса, следующего за первоначальным повреждением и последующей потерей нефронов, позволит избежать повышения количества всех задерживающихся в кровотоке уремических токсинов.

Аккумуляция уремических токсинов, таких как индоксил сульфат и п-крезил сульфат, имеет значение в прогрессировании почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений [6, 7]. Существуют данные о значимом повышении уровня сывороточного индоксил сульфата у пациентов с ХБП о его связи с тяжестью заболевания [7, 8]. Так, например, исследование, включающее в себя 139 пациентов на различных стадиях ХБП, показало, что уровень индоксил сульфата обратно пропорционален СКФ (рис. 1) [8] и прямо пропорционален степени кальцификации аорты и скорости пульсовой волны [8]. Кроме того, повышенный уровень индоксил сульфата был ассоциирован с более высокой смертностью, даже после учета поправки на множественные переменные (возраст, уровень гемоглобина и альбумина, кальцификация аорты, пол, диабетический статус, уровень фосфатов и скорость пульсовой волны) [8].

Повышенное содержание уремических токсинов, таких как индоксил сульфат, ускоряет прогрессирование ХБП через порочный круг, включающий аккумуляцию токсинов и потерю нефронов [6]. Транспортёры органических анионов, находящиеся в проксимальных канальцах, способствуют накоплению индоксил сульфата, который стимулирует трансформирующий фактор роста β -1, профибротический цитокин, в почечной паренхиме, что в итоге ведет к гломерулосклерозу и интерстициаль-

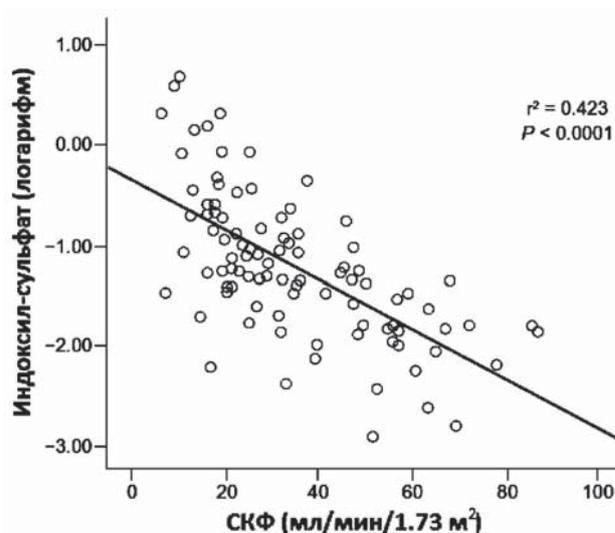


Рис. 1. Взаимосвязь между концентрацией индоксил сульфата в сыворотке крови и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у 95 пациентов с ХБП II–V стадий [8]. Концентрация индоксил сульфата в сыворотке крови ассоциирована с сосудистыми поражениями и смертностью у пациентов с ХБП. Воспроизведено с разрешения из Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S et al; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Serum indoxyl sulfates is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(10):1551–1558.8 © 2009 The American Society of Nephrology.

ному фиброзу [6]. Индоксил сульфат также индуцирует оксидативный стресс посредством стимуляции образования свободных радикалов и уменьшения активности супероксид дисмутазы, что приводит к повреждению эпителия почечных канальцев [6]. Дальнейшие процессы, вовлеченные в повреждение канальцев и снижение почечной функции – это генетически обусловленное внутриклеточное воспаление [9]; эпителиально-мезенхимальная трансформация, приводящая к развитию фиброза в почках [10–13], что может быть связано со стимуляцией РААС [10,14]; активация NF- κ B и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 [15–16]; и сниженной экспрессией гена «Клото» [17, 18]. С учетом этой роли уремических токсинов в патофизиологии прогрессирования ХБП рациональными подходами к замедлению развития ХБП следует считать те, которые понижают уровень уремических токсинов. В этой статье представлен обзор клинических данных о роли AST-120 в снижении скорости прогрессирования ХБП.

Общие сведения об AST-120

AST-120 – пероральный кишечный адсорбент, представляющий собой сферический адсорбирующий уголь, состоящий из пористых угольных частиц по 0,2–0,4 мм в диаметре, нерастворимый в воде и обычных органических растворителях [19].

Он адсорбирует индол, предшественник индоксил сульфата, который образуется под воздействием бактерий в результате метаболизма триптофана в желудочно-кишечном тракте, снижая тем самым аккумуляцию индоксил сульфата у пациентов с ХБП [19]. AST-120 отличается от активированного угля однородностью своей структуры, но при этом его адсорбирующая способность для амилазы, пепсина, липазы и химотрипсина меньше, чем у активированного угля [20].

AST-120 снижает уровень индоксил сульфата в сыворотке крови у пациентов как на диализе, так и с додиализными стадиями ХБП. У пациентов на гемодиализе с повышенным уровнем индоксил сульфата в крови ($n=26$) назначение AST-120 в дозе 6 г в день снижало уровень токсина на 2-, 4-, 8- и 12-й неделях исследования по сравнению с не получавшей препарата контрольной группой ($p<0,05$) [19]. У 22 пациентов с дисфункцией почек, не получавших диализ, лечение AST-120 в дозе 6 г в день в течение 1 мес, привело к снижению по отношению к исходным значениям и уровня сывороточного индоксил сульфата (с $2,52\pm 0,43$ до $1,55\pm 0,33$ мг/дл, $p<0,01$) от исходного уровня, и уровня индоксил сульфата в моче (с $75,3\pm 11,0$ до $40,8\pm 7,2$ мг/день, $p<0,01$) [21]. Контрольной группы в этом исследовании не было [21]. В другом исследовании оценивались результаты применения AST-120 в дозе 6 г/день у 25 пациентов с ХБП, не получавших диализ. Было зарегистрировано достоверное снижение и показателей сывороточного индоксил сульфата (с $2,02\pm 0,28$ до $1,70\pm 0,35$ мг/дл, $p<0,05$ по сравнению с исходным уровнем), и по-

казателей индоксил сульфата в моче (с $66,8\pm 6,2$ до $43,4\pm 9,2$ мг/день, $p<0,05$ по сравнению с исходным уровнем и контрольной группой) [22]. Уровни индоксил сульфата в сыворотке крови и моче у пациентов контрольной группы, напротив, не изменились по отношению к исходным значениям за период эксперимента [22].

AST-120 с 1991 года одобрен для применения в Японии для продления периода до начала терапии гемодиализом, а также для уменьшения выраженности симптомов уремии у пациентов с ХБП. Позднее AST-120 был одобрен в Корее (2005) и Республике Филиппины (2010) для применения по тем же показаниям. В настоящее время AST-120 проходит третью стадию клинических испытаний в Северной и Латинской Америке и Европе в качестве средства предупреждения прогрессирования ХБП.

Клинические данные о AST-120 у пациентов с ХБП

Проспективные клинические исследования

За последние 20 лет применение AST-120 оценивалось у пациентов с ХБП в нескольких проспективных клинических исследованиях (таблица) [23–28]. В открытом рандомизированном исследовании, оценивавшем эффект AST-120 в дозе 6 г/день на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), измерявшейся прямым методом по клиренсу йоталамата, 43 пациента с уровнем СКФ 20–70 мл/мин находились под 12-месячным наблюдением, в течение которого они соблюдали диету и получали антигипертензивную терапию. По результатам этого наблюдения 27 пациентов, у которых СКФ снизилась более чем на 5 мл/мин по окончании периода наблюдения, были включены в следующий 12-месячный период исследования. Из них 13 пациентов (контрольная группа) получали в этот период только антигипертензивную терапию и соблюдали диету, тогда как 14 пациентов в дополнение к базовой терапии получали также AST-120 (группа AST). Изменение среднего значения СКФ в течение 12 мес терапии не имело достоверных различий между AST-120 и контрольной группой (первичный результат). Однако при сравнении изменения средних значений СКФ в период лечения и период наблюдения было отмечено достоверное замедление снижения СКФ в группе AST-120 ($0,12\pm 0,15$ мл/мин/мес в период лечения и $-1,11\pm 0,13$ мл/мин/мес в период наблюдения; $p<0,001$), тогда как в контрольной группе подобного замедления не наблюдалось ($-0,34\pm 0,33$ мл/мин/мес и $-1,33\pm 0,22$ мл/мин/мес в период лечения и период наблюдения соответственно) [23].

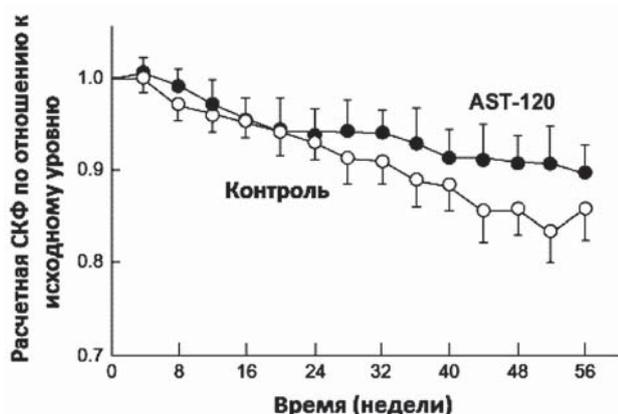


Рис. 2. Расчетная СКФ у пациентов с хронической болезнью почек, получающих AST-120 (6 г/день) в сочетании со стандартной терапией ($n=231$) или только стандартную терапию ($n=229$) в течение 56 нед [26].

Воспроизведено с разрешения из Akizawa T, Asano Y, Morita S, et al; CAP-KD Study Group. Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(3):459–467. [26] © 2009 Elsevier and the National Kidney Foundation, Inc.

В другом исследовании с участием 50 пациентов с ХБП была проведена оценка эффективности применения AST-120 на прогрессирование ХБП на основании изменений уровня протеинурии, концентрации сывороточного креатинина и значения расчетной СКФ [24]. Пациенты без рандомизации были разделены на две группы и либо получали AST-120 в дозе 6 г/день в дополнение к стандартной терапии антигипертензивными, антигиперлипидемическими и антиагрегантными средствами, или получали только стандартную терапию (контрольная группа). Через 12 мес получено достоверное замедление повышения уровня сывороточного креатинина, а также снижение протеинурии, уровня 8-гидрокси-деоксигуанозина в моче, уровня белка, связывающего L-жирные кислоты в моче, и уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$ для всех показателей). Однако разница между концентрациями креатинина в сыворотке крови у пациентов из группы AST-120 и у пациентов группы контроля составила только 0,4 мг/дл после 12 мес терапии. Кроме того, за этот период не было показано достоверного влияния AST-120 на снижение расчетной СКФ в группе AST-120 по сравнению с контрольной группой [24].

С участием 16 пациентов с диабетической нефропатией было проведено открытое рандомизированное исследование, оценивавшее эффективность добавления AST-120 (6 г/день) к стандартной терапии [25]. До начала лечения было проведено сравнение групп AST-120 и контроля по клиническим данным. Через 12 мес терапии было получено достоверное снижение уровня креатинина в сыворотке крови и индоксил сульфата в моче в группе AST-120 по сравнению с контролем ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). При этом концентрация креатинина в сыворотке крови повысилась более чем на 2 мг/дл у 7 пациентов в контрольной группе и только у 1 пациента в группе AST-120. Кроме того, за период лечения гемодиализ был начат у четырех пациентов из контрольной группы и только у одного пациент из группы AST-120. В целом, полученные результаты подтверждают благоприятные эффекты AST-120 в отношении поддержания почечной функции у пациентов на ранних стадиях диабетической нефропатии [25].

Для оценки эффективности и безопасности AST-120 проводилось рандомизированное исследование эффектов карбонатного перорального адсорбента на прогрессирование ХБП (The Carbopaceous Oral Adsorbent's Effects on Progression of CKD, CAP-KD) с участием 460 пациентов с ХБП,

концентрация креатинина в сыворотке крови которых не превышала 5,0 мг/дл [26]. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа получала AST-120 (6 г/день) в дополнение к базовой терапии (низкобелковая диета в сочетании с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II), тогда как вторая группа (контроль) получала только базовую терапию [26]. За основную комбинированную конечную точку в данном исследовании было принято удвоение концентрации сывороточного креатинина, повышение концентрации сывороточного креатинина $\geq 6,0$ мг/дл, достижение терминальной стадия почечной недостаточности (необходимость диализа или трансплантации почки) или же смерть пациента. Через 56 нед лечения в отношении достижения первичной конечной точки не было отмечено достоверной разницы между группами (42 пациента в AST-группе и 43 пациента в группе контроля). Однако расчетная СКФ снизилась достоверно меньше в группе AST-120 по сравнению с контролем ($p < 0,001$, рис. 2). К тому же в группе AST-120 расчетный клиренс креатинина снижался достоверно меньше по отношению к исходному уровню ($-0,12$ мл/мин/день) по сравнению с контрольной группой ($-0,15$ мл/мин/день, $p < 0,001$) [26].

В Северной Америке было проведено небольшое двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное исследование, оценивавшее влияние AST-120 на маркеры почечной функции у пациентов с легкой стабильной формой ХБП (концентрация креатинина в сыворотке крови 1,5–6,0 мг/дл) [27]. 20 пациентов в течение 7 дней получали AST-120 (9 г/день) или плацебо, после чего следовал 9-дневный период выведения препарата из организма до переключения на альтернативную терапию. В течение исследования пациенты соблюдали установленную диету. Через 7 дней терапии между двумя группами (AST-120 и контроль) не было отмечено достоверной разницы ни в концентрации сывороточного креатинина, ни в количестве креатинина, выделенного за сутки с мочой, ни в значениях клиренса креатинина. Эти данные позволяют предположить, что AST-120 не оказывает быстрого влияния на баланс креатинина, подтверждает допустимость использования этих параметров для оценки функции почек у пациентов, получающих AST-120 [27].

Более масштабное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование было проведено для оценки влияния различных доз AST-120 (2,7; 6,3; 9,0 г/день) на уровень сывороточного индоксил сульфата в течение 12 нед терапии у 157 пациентов

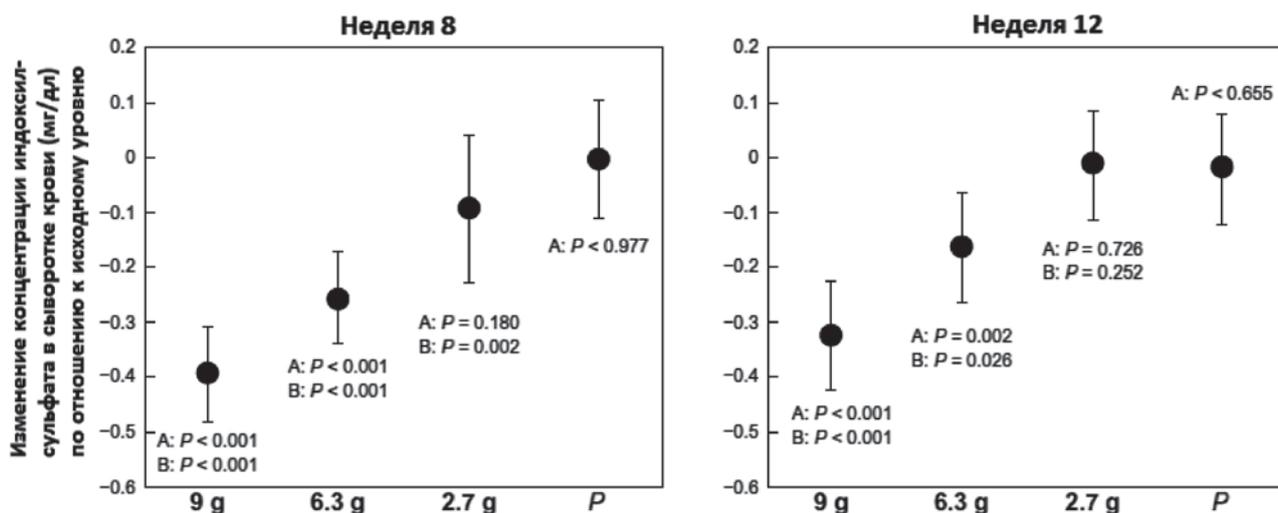


Рис. 3. Изменение средней концентрации индоксил сульфата в сыворотке крови у пациентов ($n=154$), получающих AST-120 в дозах 2,7; 6,3; 9,0 г/день или плацебо (P) [28]. А – по сравнению с исходным уровнем; В – по сравнению с плацебо.

Воспроизведено с разрешения из from Schulman G, Agarwal R, Acharya M, Berl T, Blumenthal S, Kopyt N. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. Am J Kidney Dis. 2006;47(4):565–577.28 © 2006 Elsevier and the National Kidney Foundation.

с ХБП умеренной или тяжелой степени [28]. Исходная концентрация сывороточного креатинина у пациентов составляла 3,0–6,0 мг/дл, а концентрация индоксил сульфата в сыворотке крови была не менее 0,50 мг/дл. Пациенты при этом соблюдали адекватную по содержанию белка диету. За первичную конечную точку было принято изменение концентрации индоксил сульфата в сыворотке крови по отношению к исходному уровню, в сочетании со вторичными конечными точками, включающими показатели функции почек (sCr, 1/sCr, протеинурия, экскреция креатинина, клиренс креатинина) и симптомы уремии (недомогание, тошнота, анорексия, зуд, запах изо рта, нейропатия). Концентрация индоксил сульфата дозозависимо уменьшалась в течение 12 нед терапии AST-120 (рис. 3). Для доз AST-120 6,3 и 9,0 г/день выявлено значимое изменение концентрации индоксил сульфата по сравнению с исходным значением и с плацебо-контролем ($p < 0,05$) [28]. На протяжении 12-недельного исследования не было отмечено достоверных изменений в характеристиках функции почек, хотя пациенты, получавшие 6,3 и 9,0 г AST-120 в день, отмечали дозозависимое снижение проявлений почечной дисфункции по сравнению с плацебо-группой [28].

Ретроспективный анализ

Были проведены несколько ретроспективных исследований у пациентов с различными стадиями ХБП [29–33]. Одно из них, с подбором контрольной группы, включало в себя 112 пациентов с ХБП, которые наблюдались до начала гемодиализа [29]. Посредством ретроспективного сравнения снижения уровня расчетной СКФ до и после начала

приема AST-120 было оценено влияние препарата на прогрессирование ХБП и начало гемодиализа. Исходно в контрольной группе уровень протеинурии был выше, а концентрация альбумина в сыворотке была ниже; однако в анализе была сделана поправка на уровень протеинурии. По сравнению с исходным значением не было отмечено достоверной разницы в снижении расчетной СКФ между группами AST-120 и контроля. Однако скорость снижения СКФ была достоверно ниже в группе AST-120 ($-1,041 \pm 1,177$ мл/мин/мес в начале и $-0,338 \pm 0,317$ мл/мин/мес на конец анализируемого периода, $p < 0,001$) [29]. При этом не было отмечено достоверной разницы в уровне снижения расчетной СКФ в контрольной группе до и после начала наблюдения ($-0,722 \pm 0,885$ мл/мин/мес и $-0,859 \pm 0,978$ мл/мин/мес соответственно). Через 24 мес процент пациентов, начавших гемодиализную терапию, был достоверно ниже в группе AST-120 по сравнению с группой контроля (64,3% по сравнению с 94,5%, $p < 0,001$) [29].

Еще один ретроспективный попарный анализ проводился для оценки эффективности AST-120 в дозе 6 г/день в дополнение к базовой терапии для замедления прогрессирования ХБП у пациентов, госпитализированных по поводу ХБП и впоследствии начавших гемодиализ [30]. Проводилось сравнение двух групп по 78 пациентов в каждой. Пациенты первой группы получали AST-120 в дополнение к базовой терапии, пациенты второй группы получали только базовую терапию. Через 24 мес процент пациентов, не начавших гемодиализ, был достоверно выше в первой группе

Резюме по клиническим данным рандомизированных исследований AST-120

Источники	Исследование	Пациенты	N	Лечение	Параметры	Результаты
Shoji et al. [23]	Открытое, 12-месячный период наблюдения, за которым следовал 12-месячный период терапии	Умеренная ХБП (исходный уровень СКФ 20–70 мл/мин, СКФ снизилась более чем на 5 мл/мин за 12 месяцев наблюдения)	43	Базовая терапия (диета, антигипертензивная терапия [n=13]) AST-120 (по 6 г/день) + базовая терапия (n=14)	Первичная конечная точка: среднее изменение СКФ	Не отмечено достоверной разницы между AST-120 и только базовой терапией в отношении достижения конечной точки Среднее изменение СКФ достоверно отличалось в результате 12-месячного приема AST-120 по сравнению с 12-месячным периодом наблюдения
Nakamura et al. [24]		ХБП	50	Базовая терапия AST-120 (по 6 г/день) + базовая терапия	Концентрация креатинина в сыворотке крови, протеинурия, расчетная СКФ	Спустя 12 мес AST-120 достоверно ингибирует повышение концентрации сывороточного креатинина и достоверно снижает протеинурию по сравнению с базовой терапией. Не отмечено достоверных различий в снижении расчетной СКФ между группами
Konishi et al. [25]	Открытое	Диабетическая нефропатия на ранних стадиях	16	Базовая терапия AST-120 (по 6 г/день) + базовая терапия	Концентрация креатинина в сыворотке крови, содержание индоксил сульфата в моче	Через 12 месяцев AST-120 достоверно снижает концентрацию креатинина в сыворотке крови и концентрацию индоксил сульфата в моче в сравнении с применением только базовой терапии.
Akizava et al. [26]	Рандомизированное, с группой контроля	ХБП (исходная концентрация креатинина в крови ниже 5,0 мг/дл)	460	Базовая терапия AST-120 (по 6 г/день) + базовая терапия	Первичная конечная точка: удвоение концентрации креатинина в крови, возрастание концентрации креатинина в крови более 6,0 мг/дл, терминальная стадия ХБП, смерть	Через 56 нед не было отмечено достоверной разницы между AST-120 и базовой терапией в отношении достижения конечной точки (42 и 43 пациента соответственно). Расчетная СКФ снизилась достоверно меньше при применении AST-120 по сравнению с группой контроля. Клиренс креатинина снизился достоверно меньше при применении AST-120 по сравнению с группой контроля
Marier et al. [27]	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное, 7 дней терапии, 9 дней – период выведения препарата	Стабильная ХБП легкой степени (исходная концентрация креатинина в крови 1,5–6,0 мг/дл)	20	Плацебо + базовая терапия AST-120 (по 9 г/день) + базовая терапия	Концентрация сывороточного креатинина, суточное количество креатинина в моче, клиренс креатинина, клиренс азота мочевины, безопасность	Не отмечено достоверной разницы для концентрации сывороточного креатинина, суточного количества креатинина в моче, клиренса креатинина, клиренса азота мочевины. Большинство побочных эффектов были незначительными или умеренными и преимущественно относились к ЖКТ. Пациенты не исключались из исследования в результате возникновения побочных эффектов
Shulman et al. [28]	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 12-месячный период терапии	Умеренная или тяжелая степень ХБП (исходный уровень сывороточного креатинина 3,0–6,0 мг/дл)	157	Плацебо + адекватная по содержанию белка диета AST-120 (2,7; 6,3; 9,0 г/день) + адекватная по содержанию белка диета	Первичная конечная точка: изменение концентрации индоксил сульфата в сыворотке крови по сравнению с исходным значением	Средняя концентрация индоксил сульфата в сыворотке крови достоверно снизилась по отношению к исходному при приеме 6,3 и 9 г/день AST-120 к 12-й неделе

по сравнению с контрольной (21,8 и 1,3% соответственно, $p < 0,001$). Период, в течение которого как минимум 50% пациентов не получали диализ, также был дольше в группе AST-120 (9,0 мес) по сравнению с группой контроля (4,1 мес). Подобное же положительное влияние AST-120 на показатели

длительности бездиализного периода и показатели бездиализного периода у 50% пациентов были получены по результатам аналогичного сравнения пациентов, страдающих сахарным диабетом, и пациентов, не имеющих этого диагноза. Отметим, что положительное влияние было выражено на

ранних стадиях ХБП: количество пациентов с начальным уровнем сывороточного креатинина < 3 мг/дл, 24-месячный бездиализный период было значительно больше в группе AST-120 по сравнению с контролем (57,1 и 7,7% соответственно, $p < 0,001$) [30]. Более половины пациентов группы AST-120 не начали диализ спустя 24 мес. Напротив, более половины пациентов контрольной группы были на гемодиализе через 16,2 мес [30]. Эти результаты предполагают положительный эффект (замедление прогрессирования болезни) раннего присоединения AST-120 к базовой терапии ХБП для замедления прогрессирования болезни. Однако отсутствие четких критериев для начала гемодиализа могло привести к отклонениям результатов. В дополнение отметим, что доля пациентов с первоначальным уровнем сывороточного креатинина менее 3,0 мг/дл, начавших гемодиализ через два года, была относительно высока (почти 50%) [30].

В другом исследовании анализировали, оказывает ли влияние назначение AST-120 до начала гемодиализа на течение ХБП после его начала [31]. В этом анализе сравнивались причины смерти и выживаемость 101 пациента, получавших AST-120, и 91 пациента, не получавших его. Уровень пятилетней выживаемости в группе AST-120 составил 72,6%, тогда как в группе контроля – 52,6% ($p = 0,018$), что указывает на более высокий (1,9-кратный) риск смертельного исхода в контрольной группе. Более того, общее количество смертельных исходов было достоверно ниже в группе AST-120 в сравнении с контрольной группой (22 и 32 соответственно, $p = 0,036$) [31].

В ретроспективном анализе 100 клинических случаев пациентов с ХБП, не получавших ранее гемодиализа, 12-месячная терапия AST-120 (6 г/день) улучшила средний наклон кривой $1/sCr$ от $-0,012 \pm 0,013$ до начала лечения до $-0,006 \pm 0,006$ по окончании лечения ($p < 0,001$) [32]. Эффективность препарата изучалась вне зависимости от первопричины почечной дисфункции, возраста, исходной концентрации сывороточного креатинина, и наибольшая польза была получена у пациентов, принимавших AST-120 максимально долго [32]. Потенциальная ошибка неконтролируемых исследований, основанных на показателях sCr или $1/sCr$, связана с тем, что кажущееся улучшение почечной функции в течение периода наблюдения может быть связано в большей степени с потерей мышечной массы за этот период, чем с сохранностью функции почек.

Недавно был проведен масштабный ретроспективный попарный анализ с участием 560 пациен-

тов, стратифицированных в зависимости от того, принимали ли они AST-120 до начала гемодиализа или нет [33]. В результате были отмечены достоверные различия в показателях 12-месячного и 24-месячного бездиализного периода между группой AST-120 и контрольной группой (25,0 и 10,5% соответственно для 12-месячного срока и 13,7 и 5,7% соответственно для 24-месячного срока, $p < 0,001$). В дополнение к этому анализ подгрупп показал, что показатели 12-месячного и 24-месячного бездиализных периодов были выше в группе AST-120, вне зависимости от наличия у пациентов диабетической нефропатии или сердечно-сосудистых заболеваний. Однако сравнение 3-, 5- и 10-летних уровней выживаемости не показало достоверной разницы в выживаемости пациентов, получавших AST-120 и не получавших его [33].

Безопасность и переносимость AST-120

Большинство побочных эффектов, ассоциированных с приемом AST-120, как и ожидалось, возникают со стороны желудочно-кишечного тракта, и, например, обстипация, вздутие живота, тошнота, метеоризм, диарея, имеют преимущественно легкую или среднюю степень тяжести [26–28]. В целом, количество возникающих побочных эффектов, не относящихся к желудочно-кишечному тракту, отмеченных в плацебо-контролируемых исследованиях, не отличается в группе AST-120 и группе контроля [26–28]. В одном из исследований было показано, что AST-120 не имеет достоверного влияния на абсорбцию жирорастворимых витаминов (например, витаминов D и K) [28]. Прекращение лечения из-за развития побочных эффектов было отмечено в одном исследовании (как для группы AST-120, так и для плацебо-группы) [28], но ни в одном другом исследовании указаний на их прерывание в связи с приемом AST-120 не было [23, 27].

Ограничения и перспективы

Проведенные к настоящему времени исследования имеют ряд ограничений. Открытые исследования и ретроспективные анализы имеют ряд методологических недостатков, в частности, они не являются слепыми и/или не имеют плацебо-контроля. Основным недостатком самого масштабного рандомизированного двойного слепого исследования, проведенного в Японии (CAP-KD), явилось то, что лишь небольшая часть пациентов в обеих группах достигли конечной точки [26]. Имеются и другие ограничения CAP-KD, это – небольшая длительность, ниже ожидаемого процент пациентов с диабетической нефропатией, низкий

процент пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [26]. Кроме того, первое рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное в США, не подразумевало оценку клинических результатов, так как за конечную точку принималось изменение концентрации индоксил сульфата в сыворотке крови по сравнению с исходной [28].

Ограничение терапии AST-120 заключается в необходимости приема 30 капсул ежедневно. К сожалению, данные о приверженности лечению отсутствовали в большинстве клинических исследований, оценивавших эффективность и безопасность AST-120. По этой причине сложно оценить влияние на приверженность к терапии количество принимаемых пациентом таблеток AST-120. Уровень образования пациента может быть важным параметром для установления комплаентности к терапии AST-120 в клинической практике.

На основе обнадеживающих результатов начальных испытаний и необходимости получения более определенной информации по клиническим исходам, для оценки эффективности AST-120 для предупреждения прогрессирования ХБП было начато масштабное исследование в Северной и Латинской Америке и Европе. В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (The Evaluating Prevention of Progression in CKD, EPPIC), оценивали эффективность AST-120 для предупреждения прогрессирования ХБП у пациентов с умеренным или тяжелым течением заболевания, которые не планировали начало диализа или трансплантацию в течение 6 мес с момента включения в исследование. С использованием рандомизации пациенты были распределены на две группы: получающие AST-120 перорально в дозе 9 г/день в виде 30 капсул или плацебо. Первичной конечной точкой этого исследования было принято время до достижения тройной комплексной конечной точки, включающей в себя удвоение концентрации креатинина в сыворотке крови, начало гемодиализа или трансплантация почки. В исследование было вовлечено более 2000 пациентов, и полученная информация в настоящее время обрабатывается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

AST-120 имеет длительную историю применения у пациентов с ХБП в Японии и Азии с целью продления периода до начала гемодиализа и облегчения уремических симптомов. Эффективность препарата подтверждается результатами клинических испытаний, в которых показано, что AST-120 дозозависимо снижает концентрацию индоксил сульфата в сыворотке крови, замедляет снижение

почечной функции и облегчает, по крайней мере, некоторые симптомы уремии.

Благодарности

Редакционная помощь, предоставленная ApotheCom (Yardley, PA, USA), была спонсирована Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation.

Конфликт интересов

Gerald Schulman получил гранты на исследования от Chromagen, Керух, KUREHA Corporation, и Outsuka; получил гонорар за консультации от KUREHA Corporation и Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation; получил авторское вознаграждение от KUREHA Corporation; а также входит в совет директоров Network 8 и the Tennessee Kidney Foundation. Raymond Vanholder получил гранты на исследования от Amgen, Baxter Health Care, Fresenius Medical Care, Fujisawa, Gambro, и Hoffman La Roche; получил гонорар за консультации от Baxter Health Care, Bellco, Johnson & Johnson, и Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation; а также является Президентом the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). Toshimitsu Niwa получил грант на исследования от KUREHA Corporation. Авторы сообщают об отсутствии какой-либо другой личной заинтересованности в этой работе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mujais SK, Story K, Brouillette J, et al. Health-related quality of life in CKD patients: correlates and evolution over time. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(8):1293–1301
2. US Renal Data System. *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2011
3. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073–2081
4. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. European Uremic Toxin Work Group. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(6):1048–1056
5. KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2 Suppl 2):S12–S154
6. Niwa T. Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin. *J Ren Nutr*. 2010;20(Suppl 5):S2–S6
7. Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med*. 1994;124(1):96–104
8. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, et al; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1551–1558
9. Sun CY, Hsu HH, Wu MS. p-Cresol sulfate and indoxyl sulfate induce similar cellular inflammatory gene expressions in cultured proximal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):70–78
10. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS*

One. 2012;7(3):e34026

11. Kim SH, Yu MA, Ryu ES et al. Indoxyl sulfate-induced epithelial-to-mesenchymal transition and apoptosis of renal tubular cells as novel mechanisms of progression of renal disease. *Lab Invest.* 2012;92(4):488–498

12. Bolati D, Shimizu H, Higashiyama Y et al. Indoxyl sulfate induces epithelial-to-mesenchymal transition in rat kidneys and human proximal tubular cells. *Am J Nephrol.* 2011;34(4):318–323

13. Bolati D, Shimizu H, Niwa T. AST-120 ameliorates epithelial-to-mesenchymal transition and interstitial fibrosis in the kidneys of chronic kidney disease rats. *J Ren Nutr.* 2012;22(1):176–180

14. Shimizu H, Hirose Y, Goto S, et al. Indoxyl sulfate enhances angiotensin II signaling through upregulation of epidermal growth factor receptor expression in vascular smooth muscle cells. *Life Sci.* 2012;91(5–6):172–177

15. Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, et al. NF- κ B plays an important role in indoxyl sulfate-induced cellular senescence, fibrotic gene expression and inhibition of proliferation in proximal tubular cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;301(5):C1201–C1212

16. Masai N, Tatebe J, Yoshino G, Morita T. Indoxyl sulfate stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in human umbilical vein endothelial cells by inducing oxidative stress through activation of the NADPH oxidase-nuclear factor- κ B. *Circ J.* 2010;74(10):2216–2224

17. Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, et al. Indoxyl sulfate downregulates renal expression of Klotho through production of ROS and activation of nuclear factor- κ B. *Am J Nephrol.* 2011;33(4):319–324

18. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int.* 2012;81(7):640–650

19. Niwa T, Emoto Y, Maeda K et al. Oral sorbent suppresses accumulation of albumin-bound indoxyl sulphate in serum of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6(2):105–109

20. Kanai F, Takahama T, Yamazaki Z et al. Effects of oral adsorbent on experimental uremic rats. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1986;28(9):1249–1259

21. Niwa T, Tsukushi S, Ise M, et al. Indoxyl sulfate and progression of renal failure: effects of a low-protein diet and oral sorbent on indoxyl sulfate production in uremic rats and undialyzed uremic patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1997;23(3–6):179–184

22. Niwa T, Nomura T, Sugiyama S et al. The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: an oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int Suppl.* 1997;62:S23–S28

23. Shoji T, Wada A, Inoue K, et al. Prospective randomized study evaluating the efficacy of the spherical adsorptive carbon

AST-120 in chronic kidney disease patients with moderate decrease in renal function. *Nephron Clin Pract.* 2007;105(3):c99–c107

24. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Oral adsorbent AST-120 ameliorates tubular injury in chronic renal failure patients by reducing proteinuria and oxidative stress generation. *Metabolism.* 2011;60(2):260–264

25. Konishi K, Nakano S, Tsuda S et al. AST-120 (Kremezin) initiated in early stage chronic kidney disease stunts the progression of renal dysfunction in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(3):310–315

26. Akizawa T, Asano Y, Morita S, et al; CAP-KD Study Group. Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(3):459–467

27. Marier JF, Lee J, Kambhampati SR, et al. Effect of repeated oral administrations of the oral adsorbent AST-120 on serum creatinine and other markers of renal function. A randomized controlled study in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2006;26(2):136–141

28. Schulman G, Agarwal R, Acharya M et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(4):565–577

29. Maeda K, Hamada C, Hayashi T, et al. Efficacy of adsorbent in delaying dialysis initiation among chronic kidney disease patients. *Dial Transplant.* 2011;40(5):212–216

30. Ueda H, Shibahara N, Takagi S et al. AST-120, an oral adsorbent, delays the initiation of dialysis in patients with chronic kidney diseases. *Ther Apher Dial.* 2007;11(3):189–195

31. Ueda H, Shibahara N, Takagi S et al. AST-120 treatment in pre-dialysis period affects the prognosis in patients on hemodialysis. *Ren Fail.* 2008;30(9):856–860

32. Maeda K, Hamada C, Hayashi T, et al. Long-term effects of the oral adsorbent, AST-120, in patients with chronic renal failure. *J Int Med Res.* 2009;37(1):205–213

33. Hatakeyama S, Yamamoto H, Okamoto A, et al. Effect of an oral adsorbent, AST-120, on dialysis initiation and survival in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol.* 2012;2012:376128

Перевод А.Мосикян

Редакция перевода Б.Г.Лукичѐв

Поступила в редакцию: 20.05.2014 г.

Принята в печать: 02.12.2014 г.