



Intensive Care Med (2022) 48:1796–1798
<https://doi.org/10.1007/s00134-022-06859-y>

WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE

New drugs for acute kidney injury



Peter Pickkers^{1*} , Patrick T. Murray² and Marlies Ostermann³

Новые препараты для лечения острого почечного повреждения

Перевод В.С. Гороховского



Новые препараты для лечения острого почечного повреждения

Peter Pickkers, Patrick T. Murray, Marlies Ostermann

Острое почечное повреждение (ОПП) часто встречается у пациентов в критическом состоянии и связано с серьезными краткосрочными и долгосрочными осложнениями, включая хроническую зависимость от диализа и повышенную смертность [1]. Одобренной фармакологической терапии для предотвращения, лечения или улучшения выздоровления от ОПП не существует. Современные стратегии сосредоточены преимущественно на предотвращении дальнейшего ухудшения почечной функции [2, 3].

Проблемы с определением точного времени, этиологии и фазы ОПП могут объяснить ограниченный прогресс в этой области. Использование дополнительных биомаркеров для определения ОПП может обеспечить детализацию, позволяющую раннее обнаружение проблемы [4, 5]. Тем не менее исследования, посвященные патофизиологии ОПП, выявили потенциальные терапевтические мишени, включая пути, участвующие в гемодинамике и доставке кислорода, воспалении, клеточном метаболизме и окислительном стрессе, апоптозе, репарации клеток и фиброзе [6]. В будущем идентификация различных субфенотипов ОПП, основанная на появлении биомаркеров, чувствительных ко времени и специфичных для фазы ОПП, может способствовать ускоренной и успешной разработке лекарств в этой критической области неудовлетворенных потребностей. В статье мы описываем определенные вещества, которые влияют на известные патофизиологические процессы и были изучены на людях (рис. 1).

Гемодинамика и доставка кислорода

Ангиотензин 2 (AngII), эндогенный вазоконстриктор, преимущественно сужает клубочковые выносящие артериолы, тем самым увеличивая скорость



клубочковой фильтрации. Апостериорный анализ рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) ATHOS-3 показал, что у пациентов с вазодилататорным шоком на фоне заместительной почечной терапии (ЗПТ) в группе AngII, процедура прекращалась раньше (38% против 15% к 7-му дню, $p = 0,007$) и регистрировалась более низкая 28-дневная смертность (30% против 53%, $p = 0,012$ по сравнению с плацебо [7]. Ожидается что исследование ASK-IT (NCT00711789) подтвердит эти данные. Небольшие исследования показали, что вазопрессин может улучшать функцию почек, однако вазопрессин, а также селективный агонист рецептора вазопрессина V1a селепрессин не показали различий в потребности в заместительной почечной терапии по сравнению с норадреналином в более крупных исследованиях [8]. Предполагаемый нефропротекторный эффект инодилатора левосимендана, , может быть опосредован улучшением сердечной функции или гломерулярной вазодилатацией афферентных артериол. Метаанализ 13 исследований с участием кардиохирургических пациентов показал, что левосимендан снижает частоту послеоперационного ОПП [отношение шансов (ОШ) 0,51, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,34–0,76; $p = 0,001$] и использование ЗПТ (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,25–0,76, $p = 0,002$) [9]. Ожидаются дальнейшие результаты [например, исследование LEVOAKI (NCT02531724)]. У пациентов, нуждающихся в вазопрессорной поддержке, оптимальный целевой уровень артериального давления неизвестен. В то время как более высокое целевое артериальное давление было связано с меньшим использованием ЗПТ у пациентов с септическим шоком с установленной артериальной гипертензией (32% против 42%, $p = 0,046$), разницы в смертности не было [8].

Воспаление

ОПП представляет собой воспалительный синдром. Многочисленные противовоспалительные вмешательства были протестированы на разных



когортах пациентов. Релтецимод, миметик рецептора Т-лимфоцитов CD28, который ингибирует ответы Т-клеток, улучшал функцию почек в исследовании фазы 2 [10], но не улучшал значительно разрешение органной дисфункции в намерении лечить когорту участников РКИ фазы 3 у пациентов с сепсисом от некротических инфекций мягких тканей [11]. Два крупных РКИ и последующий метаанализ пришли к выводу, что стероиды не снижают послеоперационный риск ОПП [12]. Однако в ретроспективном анализе дексаметазон ассоциировался со снижением потребности в ЗПТ (относительный риск 0,44; 95% ДИ 0,19–0,96), особенно у пациентов с далеко зашедшими стадиями. Для подтверждения этих выводов необходимы дальнейшие исследования.

Щелочная фосфатаза, эндогенный детоксицирующий фермент, дефосфорилирует молекулярные паттерны, связанные с патогенами и повреждениями. Вторая фаза исследования у пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП показало, что рекомбинантная щелочная фосфатаза не улучшала краткосрочную почечную функцию, но значительно улучшала долгосрочную почечную функцию и почти вдвое снижала смертность (14 против 27%, $p = 0,02$) [14]. Продолжается третья фаза исследования (РКИ REVIVAL) у пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП с первичной конечной точкой 28-дневной летальности (NCT04411472).

Клеточный метаболизм и окислительный стресс

Никотинамидадениндинуклеотид (НАД) необходим для выработки энергии и здоровья клеток. Сиртуины представляют собой НАД-зависимые ферменты, участвующие в клеточном энергетическом обмене и поддерживающие неповрежденную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Доклинические данные показывают, что сиртуин SIRT1 защищает почки от повреждения в результате окислительного повреждения. Активность SIRT1 может быть усилена предшественниками NAD^+ . В настоящее время проводится вторая



фаза одноцентрового РКИ у кардиохирургических пациентов для оценки эффективности добавок НАД (NCT04342975).

Апоптоз

Белок-супрессор опухоли, известный как P53, участвует в апоптозе, регуляции клеточного цикла и ангиогенезе, которые вносят свой вклад в патогенез ОПП. Малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК), QPI-1002 (тепрасиран), ингибирует P53 и продемонстрировала достоверное снижение абсолютного риска на 13% (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,37–0,92, $p = 0,02$) частоты ОПП во второй фазе исследования у кардиохирургических пациентов [15], в дополнение к многообещающим результатам фазы 2 для предотвращения отсроченной дисфункции трансплантата после трансплантации почки (NCT00802347). Однако последующие испытания в рамках третьей фазы в кардиохирургии (NCT03510897), а также у пациентов с трансплантацией почки (NCT02610296), как сообщается, дали отрицательные результаты.

Клеточное восстановление и фиброз

Разработано множество препаратов, воздействующих на пути, способствующие восстановлению и регенерации почечных канальцев при ОПП, тем самым уменьшая фиброз и способствуя выздоровлению. Доклинические исследования ОПП продемонстрировали несколько преимуществ терапии мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), включая противовоспалительный, антиапоптотический, антиоксидантный, антифибротический, иммуномодулирующий и проангиогенный эффекты; все это способствует ускоренному восстановлению [16]. Однако вторая фаза РКИ у кардиохирургических больных показало, что введение аллогенных МСК не уменьшало время до восстановления функции почек [17].

Агонист костного морфогенетического протеина-7 THR-184 оказывает противовоспалительное, антифибротическое, антиапоптотическое и



регенеративное действие на каналы, но препарата не смог предотвратить или облегчить ОПП после операции на сердце [18]. Совсем недавно фактор роста гепатоцитов (HGF; ANG-3777) оценивали в клинических испытаниях после трансплантации почки (фаза 3; NCT02474667) и во время операции на сердце (фаза 2; NCT02771509). Оба испытания прекратили набор участников, но результаты не были опубликованы. Планы разработки для обоих показаний пересматриваются в связи с сообщениями об отрицательных первичных конечных точках в обоих исследованиях (www.angion.com). Вместе взятые, широкомасштабная клеточная терапия и специфическая направленная прорегенеративная или антифибротическая терапия не смогли снизить частоту или тяжесть ОПП.

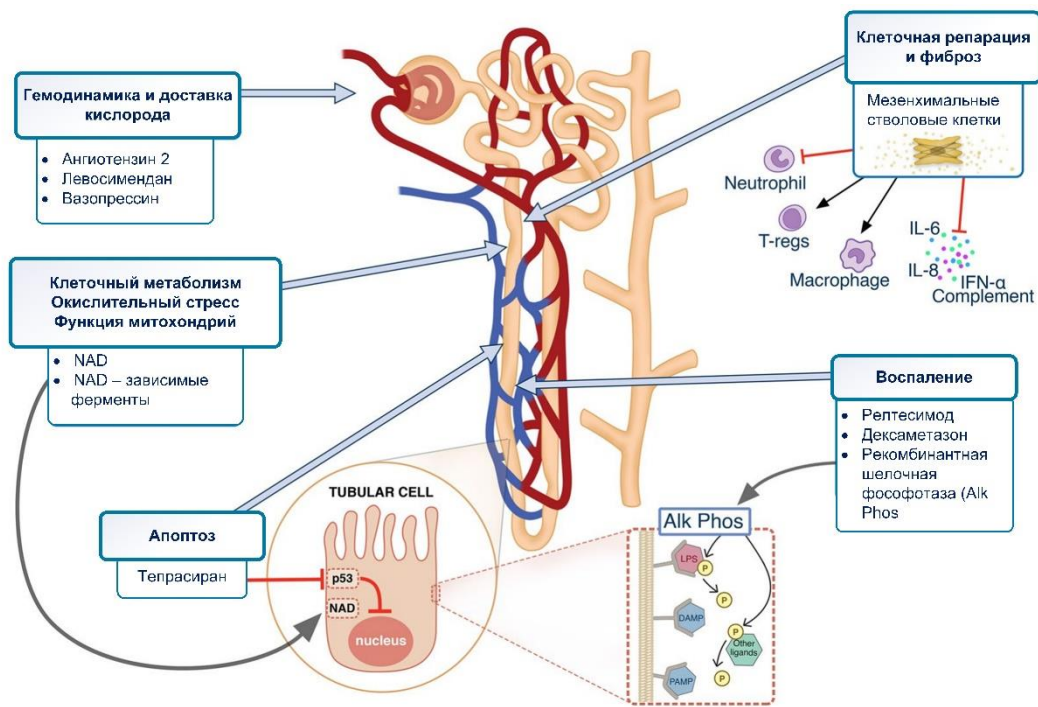


Рисунок 1. Отдельные соединения, влияющие на известные патофизиологические процессы и изученные на людях. щелочная фосфатаза Alk Phos; Молекулярный паттерн, связанный с повреждением DAMP; IL интерлейкин; IFN-α интерферон альфа; липополисахарид ЛПС; НАД никотинамидадениндинуклеотид; T-регуляторные T-клетки; Молекулярный паттерн, ассоциированный с патогеном PAMP

Мысли с собой

ОПП представляет собой серьезное бремя как для пациента, так и для общества, но до сих пор отсутствует специальное лечение, что, вероятно,



связано с его многофакторным характером и нашей текущей неспособностью идентифицировать фенотипы ОПП. Тем не менее, благодаря недавним достижениям в понимании его патогенеза и прогрессу в дизайне исследований, появляется спектр целевых терапевтических вмешательств, которые могут повлиять на прогноз пациентов с ОПП.

Литература:

1. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL (2014) Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 371(1):58–66
2. KDIGO (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. KDIGO AKI Work Group 2:1–138
3. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Bellomo R et al (2017) The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med* 43(9):1198–1209
4. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R et al (2020) Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement. *JAMA Netw Open* 3(10):e2019209
5. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M et al (2021) Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med* 47(8):835–850
6. Côté JM, Murray PT, Rosner MH (2020) New drugs for acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 26(6):525–535
7. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, Ostermann M, Busse LW, Ham KR et al (2018) Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II. *Crit Care Med* 46(6):949–957
8. Busse LW, Ostermann M (2019) Vasopressor therapy and blood pressure management in the setting of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 39(5):462–472
9. Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B (2016) Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 67(3):408–416
10. Bulger EM, Maier RV, Sperry J, Joshi M, Henry S, Moore FA et al (2014) A novel drug for treatment of necrotizing soft-tissue infections: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 149(6):528–536
11. Bulger EM, May AK, Robinson BRH, Evans DC, Henry S, Green JM et al (2020) A novel immune modulator for patients with necrotizing soft tissue infections (NSTI): results of a multicenter, phase 3 randomized controlled trial of reltecimod (AB 103). *Ann Surg* 272(3):469–478
12. Dvirnik N, Belley-Cote EP, Hanif H, Devereaux PJ, Lamy A, Dieleman JM et al (2018) Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 120(4):657–667
13. Jacob KA, Leaf DE, Dieleman JM, van Dijk D, Nierich AP, Rosseel PM et al (2015) Intraoperative high-dose dexamethasone and severe AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 26(12):2947–2951
14. Pickkers P, Mehta RL, Murray PT, Joannidis M, Molitoris BA, Kellum JA et al (2018) Effect of human recombinant alkaline phosphatase on 7-day creatinine clearance in patients with sepsis-associated acute kidney injury: a randomized clinical trial. *JAMA* 320(19):1998–2009
15. Thielmann M, Corteville D, Szabo G, Swaminathan M, Lamy A, Lehner LJ et al (2021) Teprasiran, a small interfering RNA, for the prevention of acute kidney injury in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical study. *Circulation* 144(14):1133–1144
16. Sávio-Silva C, Soinski-Sousa PE, Balby-Rocha MTA, Lira AO, Rangel EB (2020) Mesenchymal stem cell therapy in acute kidney injury (AKI): review and perspectives. *Rev Assoc Med Bras* 66(Suppl 1):s45–s54
17. Swaminathan M, Stafford-Smith M, Chertow GM, Warnock DG, Paragomian V, Brenner RM et al (2018) Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 29(1):260–267
18. Himmelfarb J, Chertow GM, McCullough PA, Mesana T, Shaw AD, Sundt TM et al (2018) Perioperative THR-184 and AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 29(2):670–679