

DIRECT. Результаты исследования эффективности кандесартана (блокатора рецепторов ангиотензина II) в профилактике развития и прогрессирования диабетической ретинопатии

DIRECT (DIabetic REtinopathy Candersantan Trials) – программа, состоящая из трех многоцентровых, двойных-слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований по оценке влияния кандесартана на частоту развития и прогрессирование диабетической ретинопатии (ДР) у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа (СД 1, СД 2) с нормальным уровнем альбуминурии в сравнении с плацебо. DIRECT является первым крупным проектом по изучению эффективности препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (РАС), в развитии и прогрессировании ДР. В исследовании участвовали более 5000 пациентов из 309 медицинских центров 30 стран Европы, Америки, Африки, Азии и Океании.

ДР – специфическое позднее сосудистое осложнение СД, являющееся основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах. Результаты крупных исследований (DCCT – The Diabetes Control and Complications Trial, UKPDS – UK Prospective Diabetes Study, WESDR – Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy) показали, что оптимальный контроль гликемии и артериального давления (АД) снижает риск прогрессирования ДР как у больных СД 1, так и у больных СД 2, но не предотвращает ее развитие. Исследования DRS (Diabetic Retinopathy Study) и ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) продемонстрировали позитивное влияние лазерфотоконгуляции сетчатки на зрительные функции у пациентов с высоким риском пролиферативной ретинопатии и отеком макулы. Однако этот вид лечения рассматривается как деструктивный по форме и сопряженный с побочными эффектами. Ограниченные возможности современной терапии ДР обусловили активное изучение препаратов, способных включаться в сложные патогенетические механизмы развития и прогрессирования данного осложнения (ингибиторы протеинкиназы С, аналоги соматостатина, тиазолидиндионы, статины, ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), противовоспалительные средства). В этом ряду особое место занимают препараты, блокирующие РАС, как средства первичной и вторичной профилактики ДР.

Последние исследования экспрессии генов ренина, ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) демонстрируют существование независимой интраокулярной РАС. Ангиотензин II (АП), локально продуцируемый, может быть вовлечен в патофизиологический процесс развития ДР. АП и VEGF являются важнейшими медиаторами ангиогенеза и повышения проницаемости сосудов, ассоциированных с пролиферативной ретинопатией и отеком макулы. Блокирование негативных эффектов АП – рациональный подход в решении вопросов профилактики данного осложнения. Ранее был получен многообещающий результат у нормотензивных пациентов с СД 1 при применении ингибитора АПФ лизиноприла в исследовании EUCLID (EUrolab

Controlled trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes). Риск развития ретинопатии был снижен на 30%, а прогрессирование ДР – на 50% у лиц, получавших лизиноприл в сравнении с плацебо. Исследование EUCLID вместе с другими данными показало, что ингибирование РАС может иметь эффекты, независимые от снижения АД. Поскольку важнейшие негативные эффекты АП реализуются посредством влияния на рецепторы АП типа 1 (АТ1), то применение препаратов, осуществляющих селективную блокаду этих рецепторов, представлялось наиболее предпочтительным. Более полную блокаду РАС по сравнению с ИАПФ могут обеспечить блокаторы рецепторов АП (БРА). Поэтому в проекте DIRECT использовался препарат обсуждаемой фармакологической группы – кандесартан, характеризующийся высоко специфичным и продолжительным блокирующим влиянием на АТ1-рецепторы.

Программа DIRECT предполагала рекрутирование и рандомизирование в три исследования следующих групп пациентов:

1. DIRECT-Prevent 1 – пациенты с СД 1 без ДР согласно протоколу ETDRS, с уровнем АД $\leq 130/85$ мм рт. ст.
2. DIRECT-Protect 1 – пациенты с СД 1 с непролиферативной ДР согласно протоколу ETDRS, с уровнем АД $\leq 130/85$ мм рт. ст.
3. DIRECT-Protect 2 – пациенты с СД 2 с непролиферативной ДР согласно протоколу ETDRS с АД $\leq 130/85$ мм рт. ст. без лечения или $\leq 160/90$ мм рт. ст. при антигипертензивной терапии, исключаяющей ингибиторы АПФ и БРА.

Для диагностики ДР согласно протоколу DIRECT использовалась 11-уровневая шкала ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy study) при 7-польном стереофотографировании глазного дна (табл. 1).

В исследование не включались пациенты с катарактой, закрытоугольной глаукомой, наличием или анамнестическими данными отека макулы, предшествующей фотоконгуляцией сетчатки, другими проблемами сетчатки (окклюзия вен сетчатки), альбуминурией ≥ 20 мг/л при двух последующих определениях, беременностью или лактацией, необходимостью приема ингибиторов АПФ, по мнению

Таблица 1

Классификация диабетической ретинопатии (по ETDRS)	
Уровень (баллы)	Проявления
10	Отсутствие ДР
20	Только МА
35	Начальная НПДР
43	Умеренная НПДР
47	Значимая НПДР
53	Выраженная НПДР
61, 65, 71, 75, 81	Пролиферативная ДР

МА – микроаневризмы

НПДР – непролиферативная ДР

исследователя, гемодинамически значимым аортальным или митральным стенозом, стенозом почечных артерий, трансплантацией почки.

Первичные цели исследования:

- DIRECT-Prevent 1: оценить частоту развития ДР;
- DIRECT-Protect 1 и DIRECT-Protect 2: оценить частоту прогрессирования ДР;
- оценить частоту развития микроальбуминурии (МАУ) у пациентов всех трех исследований.

Вторичные цели исследования:

- оценить частоту регрессии ДР по сравнению с базовыми данными при рандомизации, подтвержденной двумя последующими съемками глазного дна (согласно протоколу ETDRS) у пациентов, включенных в исследования DIRECT-Protect 1 и DIRECT-Protect 2;
- оценить частоту развития отека макулы и/или пролиферативной ДР.

Другие цели исследования:

- оценить динамику гликированного гемоглобина (HbA_{1c});
- оценить динамику липидов;
- оценить динамику АД;
- оценить зрительные функции.

Период включения (run-in) составил 4–14 недель, в течение которого все пациенты получали плацебо. В последующем пациенты были рандомизированы в двойное слепое лечение кандесартаном 16 мг или плацебо. Соотношение пациентов в группах 1:1. После 1 месяца лечения доза исследуемого препарата была удвоена. Период наблюдения составил, по меньшей мере, 4 года.

Базовые характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 2.

Была определена значимая корреляция выраженности ДР с длительностью диабета ($p < 0,0001$), HbA_{1c} ($p < 0,001$), систолическим АД ($p = 0,003$) у больных СД 1 и СД 2. Диастолическое АД значимо коррелировало с ДР только у больных СД 1 ($p = 0,001$).

В течение исследования при подъеме АД или развитии МАУ пациенты должны были получать адекватную терапию. При снижении АД – развитии симптоматической гипотонии – было предусмотрено снижение дозы исследуемого препарата до 16 или 8 мг по необходимости. В течение исследования могла возникнуть необходимость проведения лазерфотоконгуляции сетчатки. При росте калия более 5,5 ммоль/л и повышении уровня креатинина более, чем на 50% от базового, доза также редуцировалась или прекращался прием препарата.

Результаты исследований проекта DIRECT были доложены 11 сентября 2008 г. на 44 Конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), проходившем в Риме. Полученные данные в целом показали выраженную положительную тенденцию по снижению частоты развития ДР у больных СД 1 при применении кандесартана. У больных СД 2 на фоне приема кандесартана было отмечено статистически значимое повышение частоты регрессии ДР. Подробно были продемонстрированы результаты каждого исследования.

DIRECT-Prevent 1:

- относительный риск развития ДР (2 уровень по ETDRS) в группе кандесартана к риску в группе плацебо составил 0,82 ($p = 0,0508$);
- этот же показатель для ДР 3 уровня по ETDRS составил 0,65 ($p = 0,0034$).

DIRECT-Protect 1:

- относительный риск прогрессирования ДР в группе кандесартана к риску в группе плацебо составил 1,02; частота прогрессирования ДР в обеих группах была сопоставимой (13%).

DIRECT-Protect 2:

- относительный риск прогрессирования ДР в группе кандесартана к риску в группе плацебо составил 0,87. Различия в группах были статистически незначимыми ($p = 0,20$);
- относительный риск регрессии ДР в группе кандесартана к риску в группе плацебо составил 1,34; $p = 0,009$). Это явление на 34% чаще регистрировалось в группе лечения.

Таблица 2

Базовые характеристики пациентов исследований DIRECT (% , M (SD))			
Показатели	DIRECT-Prevent 1	DIRECT-Protect 1	DIRECT-Protect 2
N	1421	1905	1905
Возраст (годы)	30 (8,1)	32 (8,5)	57 (7,8)
Мужчины/женщины (%)	57/43	57/43	50/50
Европеоиды (%)	97	98	96
Длительность диабета (годы)	6,7 (3,9)	11,0 (4,3)	8,8 (4,9)
Инсулинотерапия (%)	100	100	37
Антигипертензивная терапия (%)	0	0	63
Курение (%)	26	26	15
Инфаркт миокарда в анамнезе (%)	0,1	0,1	5,2
Инсульт в анамнезе (%)	0,1	0,2	1,4
Транзиторная ишемическая атака (%)	0	0,1	0,8
Систолическое АД (мм рт. ст.)	116 (9,6)	117 (9,8)	133 (13,6)
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	72 (7,1)	74 (6,7)	78 (7,0)
Частота сердечных сокращений	78 (10,8)	79 (10,7)	77 (10,5)
ИМТ (кг/м ²)	24 (3,4)	24,7 (3,6)	29,4 (4,7)
Талия/бедро			
мужчины	0,87 (0,08)	0,89 (0,08)	0,97 (0,07)
женщины	0,78 (0,09)	0,79 (0,07)	0,88 (0,08)
Креатинин сыворотки (мкмоль/л)	62,8 (14,0)	63,5 (13,7)	62,9 (15,9)
Калий сыворотки (моль/л)	4,5 (0,4)	4,5 (0,4)	4,5 (0,4)
Холестерин сыворотки (ммоль/л)	4,7 (1,0)	4,8 (0,4)	5,3 (1,1)
ЛПВП (моль/л)	1,7 (0,4)	1,7 (0,4)	1,4 (0,3)
HbA _{1c} (%)	8,1 (1,7)	8,5 (1,6)	8,2 (1,6)
Альбуминурия мг/мин (Ме 25% ; 75%)	4,5 (3,0; 6,5)	5,0 (3,5; 7,5)	5,5 (3,5; 8,5)

Уровень ДР в период завершения представлялся более предпочтительным у пациентов на фоне приема кандесартана по сравнению с плацебо во всех трех исследованиях.

Результаты трех исследований позволили впервые оценить в столь крупномасштабном клиническом исследовании влияние блокады РАС у нормотензивных нормоальбуминурических пациентов на развитие МАУ. Объединенный анализ данных пациентов всех групп не выявил значимого влияния терапии кандесартаном на частоту развития МАУ в сравнении с плацебо (относительный риск 0,95; $p=0,5958$).

Регуляция АД оказывала некоторое влияние на результаты, однако не меняла общую картину воздействия кандесартана на ДР, независимо от его гипотензивного эффекта, поскольку уровень систолического и диастолического АД во всех трех исследованиях был сопоставим.

Около 80% пациентов в группах активного лечения получали кандесартан в дозе 32 мг в течение 4–6 лет. Эта доза хорошо переносилась нормотензивными пациентами и пациентами, получавшими дополнительные антигипертензивные препараты. Частота побочных эффектов была сопоставима в группах кандесартана и плацебо.

Таким образом, представленные результаты исследований проекта DIRECT подтвердили актуальность длительно открытого вопроса о необходимости фармакологической блокады РАС наряду со строгим контролем гликемии и АД для профилактики ДР, начиная с диагностики заболевания. Полученный в ходе исследований положительный ответ на этот вопрос дополняет наши возможности по первичной профилактике ДР у больных СД 1 и индуцированию регрессии ДР у больных СД 2, что имеет важное клиническое и социально-экономическое значение.

Литература

1. Sjolie A.K., Porta M., Parving HH., Bilous R., Klein R. The Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *JRAAS* 2005; 6(1): 25–32.
2. Sjolie A.K. Prospects for angiotensin receptor blockers in diabetic retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 76(1): S31–S39.
3. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic colour fundus photographs – an extension of the Modified Airlie House classification. ETDRS Report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98:786–806.
4. www.DIRECT-results.org