

Влияние фенофибрата на необходимость лазерного лечения диабетической ретинопатии (исследование FIELD): рандомизированное контролируемое исследование

A.C. Keech, P. Mitchell, P.A. Summanen, J. O'Day, T. M.E. Davis, M.S. Moffitt, M-R. Taskinen, R.J. Simes, D.Tse, E. Williamson, A. Merrifield, L.T. Laatikainen, M.C. d'Emden, D.C. Crimet, R. L. OConnell, P.G. Colman, для исследователей исследования FIELD *

Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy: a randomized controlled trial (FIELD)

Резюме

Фоновое лазерное лечение диабетической ретинопатии часто ассоциируется с сужением полей зрения и другими офтальмологическими и побочными явлениями. Нашей целью было оценить, может ли длительное гиполипидемическое лечение фенофибратом уменьшить прогрессию ретинопатии и необходимость лазерного лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Методы. Исследование (FIELD) было мультинациональным рандомизированным исследованием на 9795 пациентах в возрасте от 50 до 75 лет, страдающих сахарным диабетом. Подходящие пациенты были рандомизированы для получения фенофибрата 200 мг/день (n=4895) или соответствующего плацебо (n=4900). На каждом клиническом визите проводился сбор информации, касающейся лазерного лечения диабетической ретинопатии — предопределенной конечной точки основного исследования. Вопросы лазерного лечения макулярного отека, пролиферативной ретинопатии оценивались офтальмологом, не имеющим информации в отношении распределения по группам. В субисследовании на 1012 пациентах проводилось стандартизованное фотографирование сетчатки и фотографии распределялись согласно критериям Исследования Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS) для определения объединенной частоты возникновения диабетической ретинопатии и очагов, являющихся ее компонентами. Анализ проводился у всех рандомизированных пациентов. Это исследование зарегистрировано, как Международное Стандартизованное Рандомизированное Контролируемое Исследование номер ISRCTN64783481.

Результаты. Лазерное лечение требовалось чаще у пациентов с худшей гликемией или с худшим артериальным давлением, чем у пациентов с хорошим контролем над этими факторами. Кроме того, оно требовалось чаще у пациентов с более тяжелым поражением микрососудов, однако, концентрация липидов в плазме не влияла на необходимость такого лечения. Необходимость первого лазерного лечения для всех случаев ретинопатии была значительно меньше в группе фенофибрата в сравнении с группой плацебо (164 [3.4%] пациента в группе фенофибрата против 238 [4.9%] пациентов в группе плацебо; соотношение рисков [HR] 0.69, 95% CI 0.56–0.84; p=0.0002; снижение абсолютного риска 1.5% [0.7–2.3]). В офтальмологическом субисследовании первичная конечная точка, двуступенчатая прогрессия степени ретинопатии, не различалась значительно между двумя группами (46 [9.6%] пациентов в группе фенофибрата в сравнении с 57 [12.3%] в группе плацебо; p=0.19) или в субпопуляции пациентов без ретинопатии в анамнезе (43 [11.4%] против 43 [11.7%]; p=0.87). С другой стороны, среди пациентов, имеющих ретинопатию в анамнезе, значительно меньшее количество пациентов в группе фенофибрата имели двуступенчатую прогрессию в сравнении с таковыми в группе плацебо (три [3.1%] пациента против 14 [14.6%]; p=0.004). Объясняющая составная переменная двуступенчатой прогрессии степени ретинопатии, макулярного отека или лазерного лечения была значительно ниже в группе фенофибрата в сравнении с группой плацебо (HR 0.66, 95% CI 0.47–0.94; p=0.022).

Интерпретация. Лечение фенофибратом лиц с сахарным диабетом 2 типа снижает потребность в лазерном лечении диабетической ретинопатии несмотря на то, что механизм этого эффекта скорее всего не связан с концентрацией липидов в плазме.

Введение

Диабетическая ретинопатия стала ведущей причиной потери зрения и слепоты у взрослых лиц работоспособного возраста как в развитых, так и в развивающихся странах. Потеря зрения возникает, в основном, за счет центрального макулярного отека и, реже, за счет пролиферативной диабетической ретинопатии. Начало диабетической ретинопатии характеризуется вазодилатацией и гиперперфузией, с последующей потерей капилляров и ишемией. Утечка белков и жидкости из поврежденных

капилляров приводит к отеку макулы, фокальному отеку центральной части сетчатки, вместе с отложениями белков и липидов, называемыми твердыми экссудатами. Возникновение этих патологических изменений прочно связано с гипергликемией при сахарном диабете 2 типа [3–4].

В клинических исследованиях было доказано, что лазерное лечение для фотокоагуляции ишемизированной сетчатки и микроаневризм уменьшает или предотвра-

щает дальнейшее снижение зрения при диабетической ретинопатии [2, 5–6]. Несмотря на эффективность, лазерное лечение часто ассоциируется с уменьшением полей зрения и другими глазными побочными эффектами [7], и любое лечение, способное снизить потребность в использовании лазеров, является важной возможностью. Медицинское лечение факторов риска, связанных с диабетической ретинопатией, также является важным в снижении прогрессии заболевания сетчатки [8–10]. Несмотря на то, что имеется ясная связь между диабетической ретинопатией и гликемией, продолжительностью диабета, повышенным артериальным давлением и микроальбуминурией, ни контроль гликемии, ни контроль артериального давления не вызывали полного прекращения прогрессии диабетической ретинопатии, подчеркивая важность лечения других потенциальных факторов риска. Повышенная концентрация холестерина и триглицеридов отмечались в ассоциации как с возникновением, так и с тяжестью диабетической ретинопатии [11–13]. В нескольких исследованиях повышенные концентрации липидов также были связаны с развитием макулярного отека [14–17] или с отложением твердых экссудатов или с пролиферативной ретинопатией [17–20]. Однако имеется неясность относительно положительного эффекта гиполипидемической терапии при лечении диабетической ретинопатии [21–22].

Тем не менее, взаимосвязь между повышенными концентрациями липидов с наличием и степенью тяжести диабетического отека макулы и отложением твердых экссудатов говорит о возможной пользе применения гиполипидемических препаратов. Несмотря на то, что была доказана неэффективность статинов в профилактике диабетической ретинопатии [21], предыдущие исследования агонистов рецепторов активатора пролиферации пероксисом (PPAR), также известных как фибраты, показали положительный эффект на ретинальные [24–27] и макулярные твердые экссудаты [28–29] у небольшого количества пациентов.

Целью исследования (FIELD) было оценить, может ли длительная гиполипидемическая терапия фенофибратом снизить макрососудистый и микрососудистый исход при сахарном диабете 2 типа. Ранее мы обнаружили, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и адекватным контролем над гликемией и артериальным давлением отмечалось значительное относительное снижение количества явлений первого лазерного лечения ретинопатии почти на треть, после, в среднем, 5 лет лечения 200 мг фенофибрата в день [30]. Здесь мы сообщаем в деталях об эффектах лечения фенофибратом ретинопатии и делаем попытку определить подлежащие патологические состояния, на которые направлено лечение у пациентов, получающих лазерное лечение.

МЕТОДЫ

Пациенты

Участники исследования FIELD детально описаны в других публикациях [30–31]. Вкратце, лица считались пригодными для включения, если они были в возрасте от 50 до 75 лет, имели сахарный диабет 2 типа согласно критериям ВОЗ и имели изначальную концентрацию общего холестерина плазмы 3.0–6.5 ммоль/л и соотношение общий холестерин/ЛПВП-холестерин, равное

4.0 или более, или концентрацию триглицеридов от 10–50 ммоль/л, не требуя липид-модифицирующего лечения при вступлении в исследование. Лица, имевшие значительные почечные нарушения (креатинин плазмы >130 мкмоль/л), хронические заболевания печени, симптомное заболевание желчного пузыря или имевшие сердечно-сосудистое явление в течение трех месяцев до отбора, исключались.

Со всех пациентов было получено письменное информированное согласие, а протокол исследования одобрялся местным и национальным этическими комитетами в соответствии с Хельсинкской Декларацией и Надлежащей Клинической Практикой.

Процедуры

9795 были признаны пригодными для включения и были рандомизированы для получения 200 мг микроинформированного фенофибрата один раз в день (Laboratoire Fournier, Dijon, Франция) или соответствующего плацебо. Пациенты наблюдались на запланированных визитах с интервалами в 4–6 месяцев в течение запланированного 5-летнего периода на фоне обычного наблюдения их врачами. Любая анамнестическая информация, относящаяся к ретинопатии, записывалась в исходном периоде, однако ретинальная фотография не делалась рутинно участникам основного исследования. Все случаи лазерной фотокоагуляции при диабетической ретинопатии затем рутинно записывались на каждом визите наблюдения, и впоследствии требовалась соответствующая документация. Количество эпизодов лазерного лечения по поводу ретинопатии было предопределено как третичная конечная точка основного исследования FIELD. Однако в протоколе исследования не было ограничений относительно лазерного лечения диабетической ретинопатии у участников исследования, которое оставалось на усмотрение обычных лечащих врачей каждого пациента. Таким образом, использование лазерного лечения в исследовании FIELD отражает текущую клиническую практику и вряд ли будет систематически различаться между группами.

Документация, относящаяся к использованию лазерного лечения оценивалась маскировано к получаемому лечению по меньшей мере двумя офтальмологами, привлеченными к исследованию FIELD (PM, PAS), для определения причины каждого эпизода лазерного лечения. Новый эпизод лазерного лечения записывался, когда дата лазерного лечения была минимум через 10 недель после предыдущего курса лечения. Все случаи лазерного лечения классифицировались как лазерное лечение или макулярного отека, или пролиферативной ретинопатии без вовлечения макулы. В случаях, когда вовлечение макулы, как подлежащей патологии, не могло быть достоверно определено из соответствующей документации (только 87 случаев), лечение классифицировалось как лазерное лечение пролиферативной ретинопатии без вовлечения макулы. Участники исследования, у которых лазерное лечение было определено как лечение капсулярных помутнений, разрывов сетчатки, других недиабетических состояний или как иридотомия, исключались из анализа.

В 22 из 63 центров исследования FIELD пациенты также участвовали в офтальмологическом субисследо-

вании, включающим в себя серию ретинальных фотографий. Согласившиеся пациенты считались пригодными, если на двупольных цветных фотографиях глазного дна обоих глаз не было признаков пролиферативной ретинопатии, тяжелой непролиферативной ретинопатии, клинически значимого отека макулы, а также показаний для лазерного лечения или лазерного лечения в анамнезе на скрининговом обследовании, проводимом во время фазы включения. Ряд других глазных патологических состояний или технических проблем также делали пациентов непригодными.

Статус ретинопатии и степень тяжести оценивались на основании двупольной 45° цветной ретинальной фотографии области макулы (стереоскопической) и диска/ назального поля, сделанной в исходном периоде, через 2 года, через 5 лет и в конце периода наблюдения, как часть наблюдения в исследовании FIELD, с целью поиска отдаленных изменений и возможных эффектов лечения. Оценка степени ретинопатии и макулярного отека проводилась офтальмологами исследования (PM, PAS) или обученным оценщиком фотографий (MSM), которые были маскированы к получаемому лечению, в соответствии с адаптированными критериями Исследования Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS) по шкале от 10 до 99 (webtable 1) [5, 32].

Перед фотосъемкой зрачки расширяли 1% раствором тропикамида, который закапывали повторно для получения адекватного расширения зрачка (минимум 6 мм в диаметре). Делались 2-цветные ретинальные фотографии двух полей обоих глаз согласно руководствам исследования EURODIAB с помощью подходящей ретинальной камеры [33]. Макулярное поле фотографировалось таким образом, чтобы диск зрительного нерва находился у назального края поля. Дисковое/назальное поле фотографировалось так, чтобы диск зрительного нерва располагался на один диаметр диска от височного края поля. Также делалась одна фотография любой другой значимой патологии сетчатки. Различные центры использовали собственные фундускамеры, поэтому была некоторая вариабельность угла фотографирования; однако, в одном и том же центре камеры не различались в различных группах. Все центры, кроме двух, предоставляли фотографии в нецифровом формате. После обработки фотопленок слайды были проанализированы в двух оценивающих центрах в Австралии и Финляндии (с исходного периода по окончание исследования), а также была проведена перекрестная проверка оценки 100 пациентов между оценивающими центрами для оценки качества и согласованности, которые были высоки (измеренные k величины были 0.74 для оценки диабетической ретинопатии, 1.0 для наличия макулярного отека).

Макулярный отек характеризовался наличием утолщения сетчатки. Клинически значимый макулярный отек определялся как имеющий один из трех критериев: утолщение сетчатки в или в пределах 500 мкм от центра макулы; твердые экссудаты в или в пределах 500 мкм от центра макулы, ассоциированные с макулярным отеком; зона(ы) утолщения сетчатки размером не менее одной площади диска, любая из частей которой находится на расстоянии менее одного диаметра диска от центра макулы [6]. Макулярный отек оценивался, как: отсутствующий, клинически не значимый (не захватывает фо-

веальный центр) и клинически значимый (захватывает фовеальный центр). Твердые экссудаты оценивались как: есть, и нет, и, в случае, когда есть, оценивались в сравнении со стандартными фотографиями с использованием шкалы для оценки твердых экссудатов модифицированной системы ETDRS (webtable 1) [32].

Главной целью субисследования было оценить эффект лечения на прогрессию диабетической ретинопатии. Он был определен как повышение оценки по ETDRS минимум на 2 ступени после 2-х или более лет наблюдения у всех пациентов и был подразделен на (1) вторичный (2-ступенчатая прогрессия имеющейся ретинопатии у пациентов с оценкой 20 или более) и (2) первичный (2-ступенчатая прогрессия до ретинопатии у пациентов с оценкой в исходном периоде 15 и менее). Вторичные конечные точки включали в себя одноступенчатую прогрессию, появление или прогрессию макулярного отека или твердых экссудатов и лазерное лечение, витректомию и катаракту (включая хирургию), а также снижение остроты зрения на две строчки (таблица Снеллена).

В субисследовании появление новой ретинопатии определялось как оценка 20 или более по классификации ETDRS после 2 или более лет наблюдения у пациентов с оценкой в исходном периоде 15 или менее. Post-hoc объясняющая составная конечная точка, отражающая развитие значительной ретинальной патологии, включала в себя любую 2-ступенчатую прогрессию оценки ретинопатии, новый макулярный отек или лазерное лечение.

Статистический анализ

Все анализы проводились на основе intention-to-treat. Межгрупповые различия исходных характеристик анализировались при помощи χ^2 тестов для категориальных переменных, t -тестов для непрерывных переменных или, если распределение данных было не нормальным, теста Уилкоксона. Анализ пропорциональных рисков Кокса использовался для расчета соотношений рисков (HR) и 95% CI для оценки эффекта от лечения фенофибратом на основании времени до первого явления лазерного лечения. Там, где это требовалось, проводился расчет r -величин при помощи логарифмического рангового критерия. Кумулятивные кривые времени до первого явления лазерного лечения в соответствии с основной подлежащей причиной и исследуемой группой рассчитывались с помощью метода Каплан-Мейера. Для анализа множественных явлений использовалась модель Пуассона на количестве курсов лазерного лечения. Анализ Пуассона дает соотношение плотности возникновения (аналогично HR), отражая относительные изменения количества явлений в единицу времени (в данном случае, в месяц) для группы фенофибрата в сравнении с группой плацебо. В субисследовании у всех пациентов для анализа использовался наиболее тяжело поврежденный глаз в исходном периоде, однако оценивались фотографии обоих глаз. В случае одинаковой тяжести поражения обоих глаз в исходном периоде использовались значения для правого глаза. Для малозначимых явлений использовался кондициональный биномиальный точный критерий. Для анализа, включающего исходы,

измеренные с интервалами, использовались методы цензурирования по интервалам пропорциональных рисков. Все статистические взаимосвязи были получены с двусторонней р-величиной 0.05. Все статистические анализы выполнялись с использованием SAS версии 9.1 или ACCORD (Анализ Цензурированных и Коррелированных Данных).

Исследование FIELD зарегистрировано как Рандомизированное Контролируемое Исследование номер ISRCTN64783481, проводимое по Международным Стандартам.

Роль источника финансирования

Исследование разрабатывалось независимым управляющим комитетом и рабочей группой офтальмологов, и координировалось Центром Клинических Исследований Национального Совета по Здравоохранению и Медицинским Исследованиям, Университет города Сидней, Австралия. Два, не имеющие права голоса, представителя главного спонсора у присутствовали на встречах управляющего комитета. Спонсор исследования не играл никакой роли в сборе данных или в анализе данных. Комитет по письму имел полный доступ ко всем данным исследования. Комитет по письму и управляющий комитет исследования несут финальную ответственность за решение подать публикацию на рассмотрение.

Результаты

Из 9795 участников, отобранных в исследование FIELD, 4895 — были рандомизированы для получения фенюфибрат и 4900 для получения соответствующего плацебо. 8.3% (412 участников в группе плацебо и 402 в группе фенюфибрат) пациентов сами сообщили о диагностированной ретинопатии в анамнезе перед вступлением в исследование, и 91.7% (4488 из них рандомизировано в группу плацебо и 4493 — в группу фенюфибрат) не сообщили о ретинопатии в анамнезе. Исследуемые группы фенюфибрат и плацебо были хорошо сбалансированы в отношении исходных характеристик, как отмечалось ранее [30]. Наблюдение по каким-либо вопросам лазерного лечения ретинопатии было полным к концу исследования для более 99% пациентов, которые оставались живы (рисунок 1).

402 (4.1%) пациента перенесли лазерное лечение диабетической ретинопатии во время периода наблюдения. Почти половина всех пациентов, получавших лазерное лечение во время исследования, требовали несколько курсов терапии (всего 872 курса: от 2 до 12 курсов на одного пациента) (табл. 1). Исходные характеристики и препараты тех, кто требовал лазерного лечения, и тех, кто не требовал, сильно различались (табл. 2). Пациенты, получавшие лазерное лечение во время исследования, чаще всего были мужчинами, имели среднюю продолжительность течения сахарного диабета более 7 лет, имели крайне высокое соотношение талия-бедро, имели артериальное давление выше, в среднем, на 5 мм рт. ст., а также, вероятнее всего, имели инсульт или заболевание периферических сосудов, чем те, кто не требовал лазерного лечения. У них также, вероятнее всего, ранее отмечались микрососудистые осложнения, включая ретинопатию, нейропатию и нефропатию в исходном периоде. Более того, концентрация глюкозы в плазме натощак

и уровни HbA_{1c} были выше у пациентов, требовавших лазерного лечения, чем у тех, кто не требовал (табл. 2), несмотря на более агрессивное лечение их сахарного диабета. Уровни гомоцистеина были значительно выше у пациентов, требовавших лазерного лечения; такие пациенты также, вероятнее всего, имели микроальбинурию или макроальбинурию. Не наблюдалось никаких различий в исходных концентрациях липидов крови, включая общий холестерин, ЛПВП-холестерин, расчетный ЛПНП-холестерин или триглицериды.

Рисунок 1. Профильные испытания. (А) FIELD исследование. (В) Офтальмологическое исследование.



Участники, получавшие лазерное лечение, значительно чаще получали прописанное антитромботическое лекарство (в основном, аспирин), ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и недиетарную гипогликемическую терапию (в основном, метформин, сульфонилмочевину или инсулин), чем те, кто не требовал лазерного лечения (табл. 2), что отражало более длительное течение диабета, худший контроль над гликемией и, следовательно, большее превалирование сосудистых осложнений. В конце исследования, использование этих видов лечения было еще выше у пациентов, получавших лазерное лечение, особенно использование инсулиновой терапии (webtable 3).

465 из 872 курсов лазерного лечения, проведенных за время исследования FIELD, были первым лазерным лечением отека макулы или пролиферативной ретинопатии. Большая часть из этих первых лазерных лечений была по поводу только макулярного отека или вместе с пролиферативной ретинопатией (282; 61% первого лечения), а остальная (183; 39%) была по поводу пролиферативной ретинопатии без вовлечения макулы. Исходные концентрации липидов не различались между теми, кто получал первое лазерное лечение по поводу макулярного отека и теми, кто получал лазерное лечение по поводу пролиферативной ретинопатии (данные не показаны).

Лазерное лечение по поводу любой ретинопатии требовалось значительно реже в группе фенофибрат, чем в группе плацебо (238 [4.9%] пациентов в группе плацебо и 164 [3.4%] пациента в группе фенофибрат; HR 0.69, 95% CI 0.56–0.84; $p=0.0002$), что соответствует снижению абсолютного риска на 1.5% (0.7–2.3). Имелось схожее оцененное относительное снижение количества пациентов, требующих первого лазерного лечения по поводу любой макулопатии (31% снижение в группе фенофибрат, 95% CI 13–46; $p=0.002$), и у пациентов, требующих такого лечения для пролиферативной ретинопатии (30% снижение в группе фенофибрат, 7–48; $p=0.015$), что свидетельствует о снижении абсолютных рисков на 1.1% (0.4–1.7) и 0.7% (0.11.2), соответственно (рис. 2 и рис. 3). Эти эффекты оставались практически идентичными после адаптации для основных исходных характеристик, указывающих на необходимость лазерного лечения (данные не показаны). Для каждой патологии видимое разделение кумулятивных кривых произошло в пределах 8 месяцев

Таблица 1
КОЛИЧЕСТВО КУРСОВ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ПАЦИЕНТА ЗА ВРЕМЯ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ И КУМУЛЯТИВНЫЙ ИТОГ ПО ИССЛЕДУЕМЫМ ГРУППАМ

	Плацебо (n=4900)		Фенофибрат (n=4895)	
	Количество пациентов (%)	Количество лечений	Количество пациентов (%)	Количество лечений
0	4662 (95%)	0	4731 (97%)	0
1	121 (2%)	121	85 (2%)	85
2	48 (1%)	96	38 (0.8%)	76
3	27 (0.6%)	81	17 (0.4%)	51
4	15 (0.3%)	60	9 (0.2%)	36
5	10 (0.2%)	50	8 (0.2%)	40
6-12	17 (0.3%)	127	7 (0.1%)	49
Общий итог	238 (5%)	535	164 (3%)	337*

* $p=0.0003$ для различий в плотности частоты возникновения в зависимости от группы (Пуассонов тест).

Таблица 2
ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ УЧАСТНИКОВ, ТРЕБОВАВШИХ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

	Без лазерного лечения (n=9393)	Лазерное лечение (n=402)	величина p
Общие характеристики			
Пол (мужской)	5864 (62.4%)	274 (68.2%)	0.020
Этническое происхождение (белый)	8728 (92.9%)	365 (90.8%)	0.106
Возраст на 1 визите (лет)	62.3 (6.9)	61.5 (6.7)	0.032
Длительность диабета (лет)	5.0 (2.0-9.0)	12.0 (8.0-16.0)	<0.0001
ИМТ (кг/м ²)	29.8 (26.8-33.5)	29.6 (27.0-33.4)	0.868
Соотношение талия-бедро	0.94 (0.88-0.98)	0.95 (0.91-1.00)	<0.0001
Систолическое артериальное давление (мм рт ст)	140.3 (15.3)	144.9 (16.2)	<0.0001
Диастолическое артериальное давление (мм рт ст)	82.0 (8.5)	83.0 (9.5)	0.024
Курильщик	892 (9.5%)	30 (7.5%)	0.171
Бывший курильщик	4747 (50.5%)	197 (49.0%)	0.547
Анамнез			
Ранее имел сердечно-сосудистое заболевание	2036 (21.7%)	95 (23.6%)	0.352
Инфаркт миокарда	466 (5.0%)	19 (4.7%)	0.832
Инсульт	324 (3.4%)	23 (5.7%)	0.016
Стенокардия	1136 (12.1%)	51 (12.7%)	0.722
Заболевание периферических сосудов	670 (7.1%)	42 (10.4%)	0.012
Коронарная реваскуляризация (АКШ или ЧТКА)	348 (3.7%)	15 (3.7%)	0.978
Гипертензия в анамнезе	5329 (56.7%)	217 (54.0%)	0.275
Любое заболевание микрососудов	1767 (18.8%)	258 (64.2%)	<0.0001
Диабетическая ретинопатия	614 (6.5%)	200 (49.8%)	<0.0001
Диабетическая нейропатия	1238 (13.2%)	157 (39.1%)	<0.0001
Диабетическая нефропатия	243 (2.6%)	36 (9.0%)	<0.0001
Лабораторные данные			
Общий холестерин (ммоль/л)	5.04 (0.70)	5.04 (0.69)	0.862
ЛПНП- холестерин (ммоль/л)	3.07 (0.65)	3.07 (0.68)	0.847
ЛПВП- холестерин (ммоль/л)	1.10 (0.26)	1.10 (0.27)	0.689
Триглицериды (ммоль/л)	1.74 (1.34-2.33)	1.71 (1.33-2.27)	0.642
Глюкоза натощак (ммоль/л)	8.4 (7.0-10.2)	11.0 (8.9-13.0)	<0.0001
HbA _{1c} (%)	6-8% (6.1-7.7)	8.3% (7.2-9.4)	<0.0001
Креатинин (ммоль/л)	77.6 (15.8)	77.3 (16.5)	0.720
Гомоцистеин (ммоль/л)	9.5 (8.0-11.5)	10.1 (8.3-12.4)	0.0001
Дислипидемия	3569 (38.0%)	141 (35.1%)	0.237
Микроальбуминурия	1727 (18.4%)	123 (30.6%)	<0.0001
Макроальбуминурия	257 (2.7%)	56 (13.9%)	<0.0001

(Продолжение на следующей странице)

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ УЧАСТНИКОВ, ТРЕБОВАВШИХ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

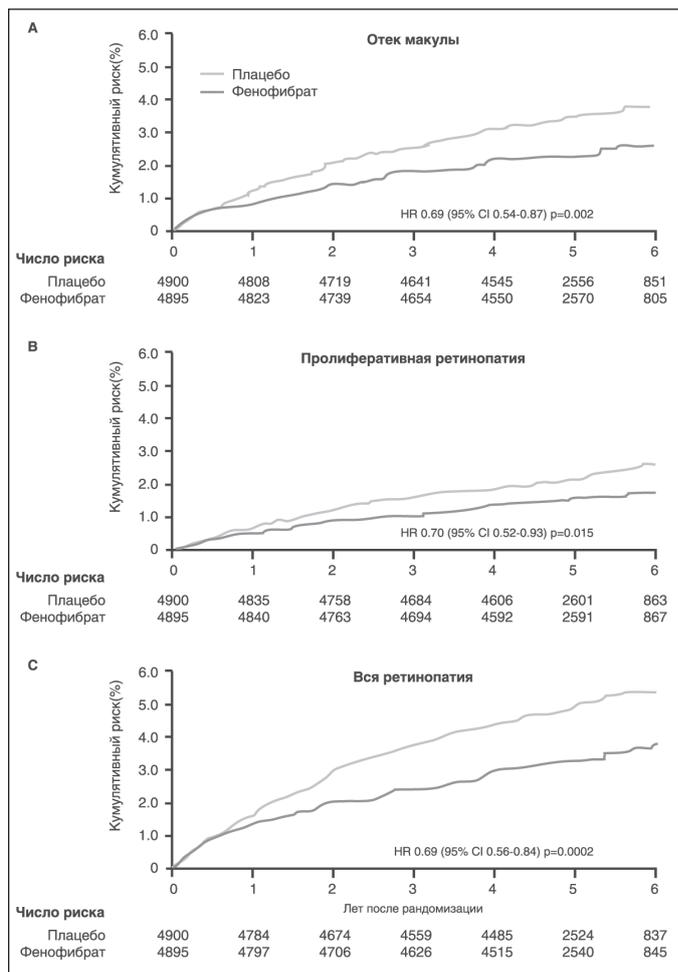
Таблица 2

(Продолжение с предыдущей страницы)

Исходный сердечно-сосудистый препарат			
Антитромботические	2923 (31.1%)	145 (36.1%)	0.036
Аспирин	2695 (28.7%)	134 (33.3%)	0.044
Антитромботические (кроме аспирина)	292 (3.1%)	16 (4.0%)	0.327
Ингибиторы АПФ	3127 (33.3%)	154 (38.3%)	0.037
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	504 (5.4%)	18 (4.5%)	0.438
β-блокаторы	1368 (14.6%)	54 (13.4%)	0.528
Антагонисты кальция	1813 (19.3%)	79 (19.7%)	0.862
Нитраты	525 (5.6%)	25 (6.2%)	0.591
Диуретики	1424 (15.2%)	61 (15.2%)	0.994
Исходный гипогликемический препарат			
Только диета	2602 (28.1%)	6 (1.7%)	<0.0001
Только метформин	1699 (18.1%)	22 (5.5%)	<0.0001
Только сульфонилмочевина	1568 (16.7%)	43 (10.7%)	0.001
Метформин + сульфонилмочевина	2173 (23.1%)	147 (36.6%)	<0.0001
Другие пероральные агенты	19 (0.2%)	0 (0.0%)	0.367
Метформин и/или сульфонилмочевина + другой агент	155 (1.7%)	15 (3.7%)	0.002
Только инсулин	529 (5.6%)	78 (19.4%)	<0.0001
Инсулин + пероральный агент	648 (6.9%)	91 (22.6%)	<0.0001

Примечание: n (%); среднее (СО) или медиана (IQR); ИМТ — индекс массы тела; АКШ — аорто-коронарное шунтирование; ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Рисунок 2 Кривые кумулятивного риска, отражающие время до первого лазерного лечения по исследуемым группам.



«Макулярный отек» отражает лазерное лечение по поводу макулярного отека; «пролиферативная ретинопатия» отражает случаи без вовлечения макулы; «вся ретинопатия» отражает все лазерное лечение по поводу ретинопатии.

от начала лечения фенофибратом, с постепенным накоплением пользы с течением времени (рисунок 2).

Относительные эффекты фенофибрата казались больше у пациентов без (39% снижение, 95% CI 18–54; p=0.0008), чем у пациентов с наличием ретинопатии (23% снижение, от -1 до 42; p=0.06) в анамнезе, однако, различия не были статистически значимыми (p-величина для гетерогенности 0.30; рис. 3). Риск первого лазерного лечения в группе плацебо в течение среднего периода в 5 лет был около 3% у пациентов без ретинопатии в анамнезе и 27% у пациентов с таким анамнезом (рис. 3); следовательно, снижение абсолютного риска было намного больше у пациентов с ретинопатией в анамнезе: если лечением был фенофибрат, то наблюдалось на 5.8 меньше первых лазерных лечений на 100 пациентов (количество, которое нужно пролечить [NNT] 17), имевших ретинопатию в анамнезе, в сравнении с меньшим на 1.1 количеством первых лазерных лечений на 100 леченых пациентов (NNT 90) без ретинопатии в анамнезе.

Из общей суммы, равной 872 курсам лазерного лечения, 535 получили 238 (4.9%) пациентов в группе плацебо и 337 получили 164 (3.4%) пациента в группе фенофибрата (относительное снижение в группе фенофибрата — 37%, 95% CI 19–51; p=0.0003; рис. 3). При использовании фенофибрата относительное снижение необходимости лазерного лечения составило 36% (95% CI 14–52; p=0.003) у пациентов с макулопатией и 38% (11–57; p=0.009) — у пациентов с пролиферативной ретинопатией (рис. 3). Несмотря на то, что относительные эффекты фенофибрата казались больше у пациентов без ретинопатии в анамнезе (49% снижение, 95% CI 27–64, p=0.0002), чем у пациентов с (24% снижение, от -5 до 45; p=0.10) наличием ретинопатии в анамнезе, эти различия не были статистически значимыми (p-величина для гетерогенности 0.1). Эти различия отражают, в среднем, на 2.8 явления меньше на 100 пациентов, леченных фенофибратом в течение 5 лет, без ретинопатии в анамнезе, в сравнении с меньшим на 16.2 количеством явлений на 100 пациентов, леченных фенофибратом в течение 5 лет, с наличием ретинопатии в анамнезе.

Профили безопасности фенофибрата и соответствующего плацебо были очень похожи в течение 5-летнего периода наблюдения, с небольшим повышением, наблюдавшимся.30 Повышение концен-

Рисунок 3. Влияние фенофибрата на первое и все явления лазерного лечения

	Плацебо (n=4900)		Фенофибрат (n=4895)		HR (95% ДИ)	p	p для взаимосвязи
	n	%	n	%			
Первое явление							
Любая макулопатия	167	3.4	115	2.4	0.69 (0.54-0.87)	0.002	
Пролиферативная ретинопатия*	108	2.2	7.5	1.5	0.70 (0.52-0.93)	0.015	
Вся ретинопатия							
Нет ретинопатии в анамнезе	125	2.8	77	1.7	0.61 (0.46-0.82)	0.0008	0.30
Ретинопатии в анамнезе	113	27.4	87	21.6	0.77 (0.58-1.01)	0.06	
Все пациенты	238	4.9	164	3.4	0.69 (0.56-0.84)	0.0002	
Все явления							
Любая макулопатия	342		218		0.64 (0.48-0.86)	0.003	
Пролиферативная ретинопатия*	193		119		0.62 (0.43-0.89)	0.009	
Вся ретинопатия							
Нет ретинопатии в анамнезе	257		131		0.51 (0.36-0.73)	0.0002	0.1
Ретинопатии в анамнезе	278		206		0.76 (0.55-1.05)	0.1	
Все пациенты	535		337		0.63 (0.49-0.81)	0.0003	

Показаны значения для каждой подлежащей патологии; для первых явлений пациент считался только один раз для каждого патологического состояния; для всех явлений перечислены все курсы лазерного лечения для каждого типа патологии (метод Пуассона). *Без вовлечения макулы.

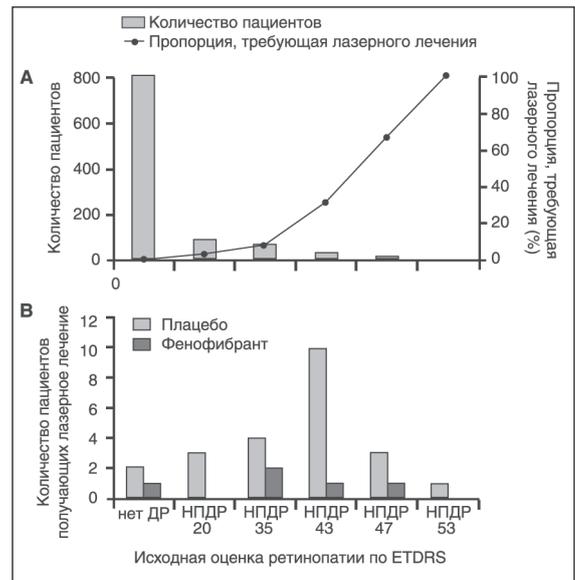
траций креатинина плазмы (в среднем, на 15% за год) и гомоцистеина плазмы (в среднем, на 41% за год) наблюдались вскоре после начала активного лечения, однако, уровни обоих вскоре снизились через 6–8 недель после прекращения приема лекарства в конце исследования [30].

1012 (10.3% от общей популяции исследования) участников, отобранных из 22 участвовавших в исследовании центров, подписали согласие и были признаны пригодными для участия в офтальмологическом субисследовании. Пациенты, отобранные в исследование, были такими же, как и не участвовавшие в нем (данные не показаны), в том числе и в отношении исходных концентраций липидов крови. Участники имели несколько меньшее количество предыдущих сердечно-сосудистых заболеваний (16% против 22%) и меньше ретинопатии в анамнезе (4.5% против 8.7%) в сравнении с пациентами, не участвовавшими в субисследовании.

Из участников субисследования 850 (84%; 421 рандомизированы в группу плацебо, 429 — в группу фенофибрата) находились под наблюдением с детальным обследованием глаз в конце исследования (рис. 1). 127 (12.5%) пациентов не имели данных о наблюдении в конце исследования, включая 67 (6.6%), не имеющих данных по какой-либо из временных точек субисследования.

Из 1012 пациентов, отобранных в исследование, около 80% не имели или имели сомнительную диабетическую ретинопатию в исходном периоде (оценка по ETDRS — 10, 14 или 15) и небольшой риск лазерного лечения впоследствии (<3%; табл. 3). ETDRS оценки в исходном периоде были хорошо сбалансированы между двумя группами (табл. 3). Риск необходимости лазерного лечения возрастал с повышением оценки ретинопатии по ETDRS в исходном периоде (табл. 3 и рис. 4). 28 пациентов в субисследовании требовали первого лазерного вмешательства по поводу диабетической болезни глаза, большая часть из которых имели не пролиферативную

Рисунок 4. Офтальмологическое исследование (А) нет перевода с английского; (В) нет перевода с английского.



диабетическую ретинопатию от минимальной до умеренно-тяжелой степени тяжести (оценки по ETDRS от 20–47). Использование лекарственных терапий, включая и гипотензивную, антидиабетическую терапию и использование статинов, было или схожим, или большим в группе плацебо в сравнении с группой фенофибрата в конце исследования.

Первичная конечная точка, двуступенчатая прогрессия оценки ретинопатии, не различалась значительно между двумя группами (табл. 4). Однако среди пациентов с ретинопатией в анамнезе, значительно меньшее количество пациентов из группы фенофибрата имели двуступенчатую прогрессию в сравнении с группой плацебо (три [3.1%] пациента в группе фенофибрата против 14 [14.6%] пациентов в группе плацебо; $p=0.004$). С другой стороны, количество пациентов без ретинопатии в анамнезе, имевших двуступенчатую прогрессию, было одинаковым в обеих группах (43 [11.4%] против 43 [11.7%]; $p=0.87$). Эффект от лечения в этих двух основных подгруппах различался значительно (тест на взаимодействие $p=0.019$).

23 пациента в группе плацебо и пять в группе фенофибрата получили одно или более лазерное лечение за время исследования (HR 0.21, 95% CI 0.08–0.54; $p=0.0004$; табл. 3 и рис. 4). Частота возникновения новой ретинопатии не снижалась при использовании фенофибрата, равно как и частота возникновения и прогрессия твердых экссудатов (табл. 4). Снижение остроты зрения не различалось значительно между группами (табл. 4), равно как и цифры, показывающие эквивалентное улучшение. В группе фенофибрата было меньшее количество макулярных отеков в сравнении с группой плацебо ($p=0.09$). Риск составной конечной точки — двуступенчатой прогрессии оценки ретинопатии, появления макулярного отека или одно, или более, лазерное лечение (любой глаз) — был значительно ниже в группе фенофибрата, в сравнении с группой плацебо (HR 0.66, 95% CI 0.47–0.94; $p=0.022$; табл. 4).

Обсуждение

Наши результаты показывают, что лечение микронизированным фенофибратом, в дополнение к лечению гипергликемии и других факторов риска ретинопатии, снижает потребность в лазерном лечении диабетической ретинопатии у лиц с сахарным диабетом 2 типа. Это снижение было, в основном, связано с меньшей частотой возникновения макулярного отека, как подлежащей причины диабетической ретинопатии, однако, необходимость лазерного лечения диабетической ретинопатии без вовлечения макулы снижалась в равной степени. Эти находки поддерживаются меньшей прогрессией имеющейся в исходном периоде ретинопатии при использовании фенофибрата и предположением об уменьшении макулярного отека в офтальмологическом субисследовании, в котором объясняющая составная конечная точка — прогрессия, макулярный отек и лазерное лечение, была на треть меньше в группе фенофибрата в сравнении с группой плацебо.

Интересно, что положительный эффект от лечения в субисследовании наблюдался, в основном, у пациентов с ретинопатией в анамнезе, и, что у пациентов без ретинопатии в анамнезе значительного снижения двухступенчатой прогрессии оценки ретинопатии не было. В субисследовании не наблюдалось никаких различий в отношении снижения остроты зрения или возникновения/ прогрессии твердых экссудатов, однако, отобранные пациенты были выборкой с малым риском, что говорит о малой информативности этих результатов, к тому же количество явлений с субисследовании было малым.

Несколько большее снижение относительного риска лазерного лечения наблюдалось, когда оценивались все явления лазерного лечения, что говорит о сохранении положительного эффекта после первого лечения. Возможно, наиболее сильным было быстрое возрастание положительного действия от лечения фенофибратом с расхождением в необходимости лазерного лечения, наблюдавшееся в течение первых 8 месяцев после рандомизации. Снижение относительного риска лазерного лечения при использовании фенофибрата казалось более выраженным у пациентов без диабетической болезни глаз в анамнезе, однако, это может быть связано с недиагностированной ретинопатией у многих из этих пациентов, перенесших впоследствии лазерное лечение. Впоследствии

Таблица 3
СТАДИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ (ОЦЕНКА ПО ETDRS) В ИСХОДНОМ ПЕРИОДЕ ХУДШЕГО ГЛАЗА У ПАЦИЕНТОВ, ТРЕБУЮЩИХ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ, В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОМ СУБИСЛЕДОВАНИИ

	Оценка по ETDRS	Плацебо: количество, требующее лазерное лечение/ количество в группе (%)*	Фенофибрат: количество, требующее лазерное лечение/ количество в группе (%)*
Отсутствует	10	1/357 (0.28%)	1/363 (0.28%)
Под вопросом	14 и 15	1/40 (2.5%)	0/44 (0%)
Минимальная, непролиферативная	20	3/52 (5.8%)	0/41 (0%)
Легкая, непролиферативная	35	4/26 (15.3%)	2/47 (4.3%)
Умеренная, непролиферативная	43	10/21 (47.6%)	1/14 (7.1%)
Умеренно тяжелая непролиферативная или хуже	47-99	4/4 (100%)	1/3 (33.3%)
Итого		23/500 (4.6%)	5/512 † (1.0%)

*Каждый процент отражает количество пациентов, требующих лазерного лечения, как соотношения общего количества с оценкой по Исследованию раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS) в исходном периоде. † Меньшее количество первых случаев лазерного лечения у пациентов, рандомизированных в группу фенофибрата, в сравнении с пациентами в группе плацебо, p = 0.0004.

Таблица 4
ОСНОВНЫЕ ИСХОДЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОМ СУБИСЛЕДОВАНИИ

	Группа плацебо (n=500)	Группа фенофибрата (n=512)	p-величина
Интеркуррентные явления			
Лазерное лечение (одно или более) по поводу диабетической ретинопатии	23 (4.6%)	5 (1.0%)	0.0004
Витректомия	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0.73
Катаракта или хирургия катаракты	28 (5.6%)	37 (7.2%)	0.29
Двухступенчатая прогрессия ретинопатии (первичная конечная точка)			
Все пациенты	57 (12.3%)	46 (9.6%)	0.19
Без ретинопатии в анамнезе	43 (11.7%)	43 (11.4%)	0.87*
Ретинопатия в анамнезе	14 (4.6%)	3 (3.1%)	0.004*
Другие исходы, диагностируемые на плановых глазных визитах (2 года, 5 лет, конец исследования)			
1-ступенчатая прогрессия оценки ретинопатии	106 (22.9%)	104 (21.8%)	0.69
Возникновение новой ретинопатии	45 (12.3%)	46 (12.1%)	0.96
Возникновение новых твердых экссудатов	14 (3.1%)	16 (3.5%)	0.78
Любая прогрессия твердых экссудатов	2 (14.3%)	2 (13.3%)	0.99
Ухудшение остроты зрения на 2 строчки (таблица Снеллена)	90 (29.1%)	97 (30.7%)	0.67
Возникновение нового макулярного отека	10 (2.2%)	4 (0.8%)	0.09
Сочетанные исходы или значительная патология сетчатки			
Любая 2-ступенчатая прогрессия оценки ретинопатии, макулярного отека или лазерное лечение (любой глаз)	75 (16.1%)	53 (11.1%)	0.022

Данные: n(%). *p-величина для взаимодействия между эффектами от лечения у пациентов с ретинопатией в анамнезе и без нее = 0.019

вычисленное снижение абсолютного риска было больше у пациентов с диабетической болезнью глаз в анамнезе.

Механизм действия фенофибрата, ответственный за достижение отмеченных положительных эффектов, остается неясным. Фенофибрат является липидмодифицирующим агентом и через четыре месяца лечения снижал концентрации общего холестерина на 11%, ЛПНП-холестерина на 12%, триглицеридов на 29% и повышал концентрации ЛПВП-холестерина на 5% [30]. Однако влияние на отдельные параметры липидов снижалось за время курса лечения и к концу исследования клинически значимых различий между группами не было [30]. Кроме того, ни одна из этих концентраций липидов не влияла на вероятность развития ретинопатии, требующей лазерного лечения, несмотря на небольшие исследования фибратов и статинов, показавшие улучшение глазных находок [24–29, 34–37]. Тем не менее, возможно, что интравитреальный транспорт липидов является более важным в патогенезе диабетической ретинопатии, нежели концентрации липидов в сыворотке. [38]

Хотя необходимость лазерного лечения в течение 5 лет была тесно связана с более высокими показателями глюкозы натощак и HbA_{1c} , фенофибрат не снижал ни одного из этих маркеров контроля диабета [30]. Также фенофибрат не снижал значительно артериальное давление (разница <2 мм рт. ст. с группой плацебо), которое также тесно связано с необходимостью лазерного лечения, как сообщалось в исследовании периндоприла и индапамида (снижение на 5–6 мм рт. ст.) при диабете ADVANCE, в котором уменьшение количества глазных явлений не было статистически значимым [39]. Более того, положительный эффект, полученный в исследовании FIELD, был достигнут вместе с фоновым лечением, включавшим в себя ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II более, чем у 60% пациентов в обеих группах, причем все классы антигипертензивных препаратов с течением времени чаще использовались в группе плацебо, чем в группе фенофибрата [30]. Кроме того, с течением времени в группе плацебо использовалось значительно большее количество статинов, чем в группе фенофибрата [30].

Эти находки позволяют предположить, что механизмы положительного влияния фенофибрата на диабетическую ретинопатию должны выходить за пределы эффектов этого препарата на концентрации липидов или снижение артериального давления и должны быть опосредованы другими вещами. Если это так, то это может свидетельствовать о механизме действия, который работает, даже когда концентрации липидов эффективно контролируются статинами, а артериальное давление — гипотензивной терапией.

Прогрессирующая микрососудистая ишемия с экссудативной, возникающей в ишемизированной сетчатке, или в более тяжелых случаях, пролиферация новых сосудов и их последствия являются основными характеристиками диабетической ретинопатии. Макулярный отек, однако, является наиболее частой причиной потери зрения [40]. Механизмы, благодаря которым фенофибрат может улучшать микрососудистые исходы, до сих пор полностью не выяснены.

Сообщалось, что агонисты PPAR α угнетают путь фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), являющийся важным в ангиогенезе, воспалении и миграции клеток [41], которые все играют роль в прогрессии диабетической ретинопатии. Было показано, что фенофибрат регулирует выживаемость эндотелиальных клеток в сетчатке и предотвращает апоптотическую клеточную гибель [42]. Также было показано, что препарат стимулирует экспрессию VEGF мРНК в сетчатке посредством пути трансдукции сигнала АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК). VEGF может рано повышаться при развитии диабетической ретинопатии для поддержания прочности эндотелиального сосудистого ложа [43]. Также было показано, что фенофибрат улучшает эндотелий-зависимую реактивность сосудов [41]. Все вместе эти исследования предполагают, что фенофибрат может предотвращать необходимость в лазерном лечении при диабетической ретинопатии путем угнетения апоптоза эндотелиальных клеток в сетчатке, клеточной миграции и угнетения локального воспалительного процесса за счет влияния на патологический процесс, например, на повышение проницаемости сосудов.

Имелись предположения, что воспаление может быть вовлечено в развитие диабетической ретинопатии. Концентрация цитокина RANTES является повышенной у лиц с тяжелой непролиферативной диабетической ретинопатией в сравнении с таковыми с менее тяжелой непролиферативной ретинопатией [44]. Более того, регуляция белка-хемоаттрактанта моноцитов 1 (MCP1) и молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1) повышена в ткани сетчатки при развитой диабетической ретинопатии [41]. Было показано, что в гепатоцитах фенофибрат угнетает продукцию белка, вызванную фактором некроза опухоли альфа (ФНО α) и экспрессию мРНК RANTES [45]. В двойном слепом контролируемом клиническом исследовании на пациентах с гипертриглицеридемией и различными компонентами метаболического синдрома, фенофибрат (160 мг/день) снижал тощачковые концентрации растворимого ICAM1 натощак и после еды [46]. Фенофибрат обладает свойством угнетать миграцию эндотелиальных клеток путем угнетения VEGF-опосредованного фосфорилирования протеин-киназы B [47].

Также есть данные, что провоспалительный интерлейкин 1 β и TNF α повышены в сыворотке и стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией в сравнении со здоровым контролем [48]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 12 недель лечения фенофибратом снижали концентрации провоспалительных TNF α , интерлейкина 6 и интерлейкина β в плазме, равно как и маркеров эндотелиальной дисфункции [49], однако для подтверждения этих находок требуются результаты других исследований. Фенофибрат также может играть защитную роль в прогрессии диабетической ретинопатии путем угнетения оксидативного стресса.

Малоновый диальдегид является липидным пероксидом, образующимся в результате повышения концентраций реактивных форм кислорода. Малоновый диальдегид повышен у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с ретинопатией [50]. Одно исследование показало, что лечение фенофибратом (200 мг в день в течение 3 месяцев) снижало концентрацию малонового диальдегида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [51]. В последнее время считается, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты оказывают протективный эффект на гипоксическую ретинопатию [52], но имеющиеся данные не показывают, что фенофибрат повышает концентрации омега-3 у человека [53].

Результаты исследования FIELD демонстрируют явное снижение необходимости лазерного лечения и возможное уменьшение развития макулярного отека при использовании гиполипидемического препарата при сахарном диабете 2 типа; эти находки особенно важны с точки зрения объема сахарного диабета 2 типа по всему миру [54], и разочарования от недавних исследований медицинского лечения диабетической ретинопатии [39, 55–57]. Фенофибрат может препятствовать гибели сетчатки глаза, оказывать противовоспалительный и антиоксидативный эффекты и может также улучшать сосудистую реактивность, снижая тем самым прогрессию диабетической ретинопатии и необходимость лазерного лечения. Дополнительные исследования оксидативного стресса у пациентов в FIELD будут важны для дальнейшего определения механизмов, лежащих в основе

положительного действия на микрососуды, и могут также помочь в разработке стратегий для развития новых препаратов.

Офтальмологические находки, связанные с исследованием FIELD имеют ряд сильных сторон и ограничений. Влияние терапии на лазерное лечение является явным и прочным как в основном исследовании, так и в субисследовании. Ограничения в исследовании включают в себя то, что лазерное лечение было одним из ряда третичных исходов в основном исследовании, и данные о причине лазерного лечения собирались ретроспективно у 10% пациентов, получавших лазерное лечение, и было 127 (12.5%) пациентов без данных о наблюдении в конце субисследования, включая 67 (6.6%) без каких-либо данных о наблюдении во время субисследования. Другим ограничением является то, что только пациентам в небольшом субисследовании делались ретинальные фотографии, по которым можно было бы оценить степень ретинопатии перед лазерным лечением.

Более того, эффекты фенофибрат в субисследовании были, в основном, за счет пациентов с заболеванием в анамнезе, хотя, парадоксальным образом, относительное снижение лазерного лечения в основном исследовании казалось больше у таковых без заболевания глаз в анамнезе. Эта находка может, вероятно, быть связана с недиагностированной ретинопатией в исходном периоде у многих из пациентов, которым впоследствии проводили лазерное лечение, но они не входили в субисследование. Таким образом, хотя эффекты на лазерное лечение очевидны, определение стадии заболевания, на которой следует проводить вмешательство, следует считать требующим изучения. Последующие данные из текущих исследований, таких как ACCORD [58], могут принести подтверждающую информацию в этом отношении.

Очевидный положительный эффект от фенофибрат на необходимость лазерного лечения диабетической ретинопатии является дополнительным к положительным эффектам от четкого контроля глюкозы крови и артериального давления при лечении сахарного диабета 2 типа и проявляется быстро после начала лечения. Положительные эффекты на сетчатку требуют внимания к использованию фенофибрат в лечении диабетической болезни глаз, и их следует учитывать в контексте других положительных эффектов, отмечавшихся при использовании фенофибрат в исследовании FIELD [30].

Авторы и соавторы

Комитет по письму — A C Keech, P Mitchell, P A Summanen, J O'Day, T M E Davis, M S Moffitt, M R Taskinen, R J Simes, D Tse, E Williamson, A Merrifield, L T Laatikainen, M C d'Emden, D C Crimet, R L O'Connell и P G Colman.

Управляющий комитет — P Barter, J Best, P G Colman, M C d'Emden, T M E Davis, P Drury, C Ehnholm, P Glasziou, D Hunt, A C Keech (председатель исследователя и главный исследователь), Y A Kesaniemi, M Laakso, R Scott, R J Simes, D Sullivan, M-R Taskinen, M Whiting; представители спонсора, не имеющие права голоса: J C Ansquer, B Fraitaq.

Диагностические центры офтальмологического субисследования — Centre for Vision Research, Westmead Millennium Institute, University of Sydney, Сидней,

Австралия (PM, MM); Eye Hospital, Helsinki University Central Hospital, Хельсинки, Финляндия (PS).

Клинические центры офтальмологического субисследования — Австралия: Box Hill Hospital, Canberra Hospital, Concord Hospital, Goulburn Valley Hospital, Gold Coast Hospital, Illawarra Area Health Wollongong, Liverpool Hospital, Lyell McEwin Health Service, Nowra DHL Medical Services, Royal Adelaide Hospital, Royal Hobart Hospital, Royal Melbourne Hospital, Royal North Shore Hospital, St Vincent's Hospital, Westmead Hospital; Финляндия: Helsinki City Hospital, Jyväskylä Hospital, Lahti Hospital, University of Tampere; New Zealand: Christchurch Hospital, Hawkes Bay Hospital, Wellington Hospital. Retinal photography was done by: John Beaumont, Michael Branley, David Erlich, Leanne Gardner, Ina Goibina, Anthony Hall, Wendy Holland, Sirpa Ischenko, Erja Kokki, Allan Luckie, Tuija Mard, Keith Maslin, Parn McKvoy, James Muecke, Justin O'Dea, Paula Parkkinen, Ray Proust, Peter Rose, Anne Salo, Kieran Sindau, Andre Thron.

Outcomes Assessment Committee — N Anderson, G Hankey, D Hunt (chairman), S Lehto, S Mann, M Romo, I.P Li (outcomes officer, in attendance).

Safely and Data Monitoring Committee — C Hennekens, S MacMahon (chairman), S Pocock, A Tonkin, L Wilhelmsen; P Forder (unblinded statistician, in attendance).

SHMRC Clinical Trials Centre staff — C Anderson, S Blakesmith, A Cropper, V Cebski, S Healey, E Kiernan, L Li, A Pillai, R Pike. A full list of all FIELD study collaborators can be found in: The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–61.

Conflict of interest statement

Some members of the writing committee (ACK, PM, PAS, JO'D, TMED, M-RT, RJS, LTL, McDE, PGC) have had the costs of participation in scientific meetings and/or contributions to advisory boards, or doing other research reimbursed by the pharmaceutical industry. ACK has a listed applicant on a patent application in relation to some of the findings contained in this scientific report. DCC is an employee of the study sponsor. MSM, EW, AM, RLO, C. and DT have no conflict of interest to declare.

Acknowledgments

This study was supported by a grant from Laboratoires Fourrier SA, Dijon, France, and by the National Health and Medical Research Council of Australia and was coordinated independently by the National Health and Medical Research Council Clinical Trials Centre, University of Sydney Sydney Australia, and overseen by the study management committee. We thank the National Heart Foundation of Australia, Diabetes Australia, Diabetes New Zealand, and the Finnish Diabetes Association for endorsing the study. We also thank R Pike for her expert assistance, J C Ansquer, P Aubonnel, C Foucher, and K Le Malicol (Laboratoires Hournier SCA) for their helpful comments with the preparation of this manuscript, and the many patients who participated in the FIELD study.

References

- Porta M, Allione A. Current approaches and perspectives in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Pharmacol Ther* 2004; 103:167–77.
- Neubauer AS, Ulbig MW. Laser treatment in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2007; 221: 95–102.
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
- Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156–63.
- ETDRS Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98: 766–85.
- ETDRS Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1796–806.
- Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136:122–35.
- Fong DS, Aiello LM, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2540–53.
- DCCT Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45:1289–98.
- UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
- Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1079–84.
- Davis MD, Fisher MR, Canganon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #1S. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:233–52.
- Ferris FL, Chew EY, Hoogwerf B. Serum lipids and diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1996;19:1291–93.
- Chowdhury TA, Hopkins D, Dodson PM, Vafidis GC. The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy: is there a place for lipid lowering therapy? *Eye* 2002; 16: 689–93.
- Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Visc Sci* 2004; 45: 910–18.
- Ucgun N1, Yildirim Z, Kilic N, Gursel E. The importance of serum lipids in exudative diabetic macular edema in type 2 diabetic patients. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1100: 213–17.
- Miljanovic B, Glynn Rf, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2883–92.
- Dornan TL, Carter RD, Bran AJ, Turner RC, Mann JI. Low density lipoprotein cholesterol; an association with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1982; 22: 167–70.
- Dodson PM, Gibson JM. Long-term follow-up of and underlying medical conditions in patients with diabetic exudative maculopathy. *Eye* 1991; 5:699–703.
- van Leiden HA, Dekker [M, Moll AC, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2002; 25:1320–25.
- Mohamed Q, Gillies M, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 902–16.
- Leung H, Wang J, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Dyslipidaemia and microvascular disease in the retina. *Eye* 2005; 19: 861–68.
- Zhang J, McGwin G. Association of Statin use with the risk of developing diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:1096–99.
- Dome PA. Exudative diabetic retinopathy. The use of doxofibrate in the treatment of hard exudates using a reduced but prolonged dosage over several years. *Am J Ophthalmol* 1977; 37: 393–400.
- Harrold BP, Marmion VJ, Cough KR. A double-blind controlled trial of doxofibrate in the treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1969;18: 285–91.
- Rencova E, Novak J, Saic E, Kalinova M. Objective evaluation of the success of treatment in exudative diabetic maculopathy. *Cesk Oftalmol* 1992; 48: 37–41 (in Czech).
- Freyberger H, Schifferdecker E, Schatz H. Regression of hard exudates in diabetic background retinopathy in therapy with etofibrate antilipemic agent. *Med Klin* 1994; 89: 594–97 (in German).
- Cullen JF, Ireland JT, Oliver MF. A controlled trial of atromid therapy in exudative diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1964;84:281–95.
- Duncan LJ, Cullen J F, Ireland JT, Noland J, Clarke BE, Oliver MF. A three year trial of atromid therapy and exudative diabetic retinopathy. *Diabetes* 1968; 17: 458–67.
- The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366: 1849–61.
- FIELD study investigators. The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study (FIELD): baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate. *J Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 13.
- ETDRS Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs- an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991;98:786–806.
- Aldington SJ, Kohner EM, Meurer S, Klein R, Sjolie AK. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1995; 38: 437–44.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 361: 2005–16.
- Cordon B, Chang S, Kavanagh M, et al. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 385–91.
- Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 675–82.
- Ozkiris A, Erkilic K, Kos A, Mistik S. Effect of atorvastatin on ocular blood flow velocities in patients with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 6973.
- Tserenloodol N, Gordiyenko NV, Pascual I, Lee W, Pliesler SJ, Rodriguez IR. Intraretinal lipid transport is dependent on high density lipoprotein-like particles and class B scavenger receptors. *Mot Vis* 2006; 12: 1319–33.
- Palel A, for the ADVANCE study group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: S29–40.
- Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr Drug Target* 2005; 6: 511–24.
- Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol* 2001; 280: C1358–66.
- Kim J, Aim JH, Kim JH, et al. Fenofibrate regulates retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway. *Exp Eye Res* 2007; 84: 886–93.
- Malik J, Melenovsky V, Widlerle D, et al. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidemia (fenofibrate versus atorvastatin trial-FAT). *Cardiovasc Res* 2001; 52: 290–98.

44. Meleth AD, Agron E, Chan C. et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 4295–301.

45. Hirano F, Kobayashi A, Makino I. Inhibition of TNF- α -induced RANTES expression in human hepatocyte-derived cells by fibrates, the hypolipidemic drugs. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 225–32.

46. Rosenson RS, Wolff DA, Huskin AL, Helenowski IB, Rademaker AW. Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinemia, oxidative stress, and the inflammatory response in subjects with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 17:31–55.

47. Goetze S, Filers F, Bungeislock A. et al. PPAR activators inhibit endothelial cell migration by targeting Akt. *Biochem Biophys Res Comm* 2002; 293: 1431–37

48. Demircau N, Safran 8, Soylu M, Ozcan AA, Sizmaz S. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 2006; 20:1366–69.

49. Ryan KE, McCance DR, Powell L, McMahon R, Trimble ER. Fenofibrate and pioglitazone improve endothelial function and reduce arterial stiffness in obese glucose tolerant men. *Atherosclerosis* 2007; 194: e123–30.

50. Losada M, Alio JL. Malondialdehyde serum concentration in type 1 diabetic with and without retinopathy. *Doc Ophthalmol* 1997; 93: 223–29.

51. Skrlia J, Stulc T, Hilgertova J, Weiserova H, Kvaisnicka J, Ceska R. Effect of simvastatin and fenofibrate on endothelium in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol* 2004; 493:183–89.

52. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C. et al. Increased dietary intake of -3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007; 13: 868–73.

53. de Lorgeril M, Salen P, Guiraud A, Zoghichi S, Boucher F, de Leiris P. Lipid-lowering drugs and essential omega-6 and omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease. *Nutr Uetah Cardiovasc Dis* 2005; 15: 36–41.

54. Cameron AJ, Shaw E, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351–75.

55. Aiello LP, Davis MD, Girach. et al. Effect of ruboxilaurin in patients with diabetic macular edema; thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 318–24.

56. PKC-DRS study group. The effect of ruboxilaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DKS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005; 54: 2188–97.

57. Aiello LP, Davis MD, for die PKC-DRS2 study group. Effect of ruboxilaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113: 2221–30.

58. Chew EY, Ambrosius WT, Howard LT, et al. Rationale, design and methods of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye, Study (ACCORD-EYE). *Am J Cardiol* 2007; 99 (12A): I03i-111.

Опубликовано Online 6 ноября 2007 DOI:10.1016/S0140-6736(07)61607-9

см. страницу Комментарии
1667

*Представлена в конце статьи

NHMRC Clinical Trials Centre (Prof A C Keech FRACP Prof RJ Simes FRACP, DTse PhD, E Williamson PhD, A Mem'field PhD, R LO'Connell MMedStat), Royal Prince Alfred Hospital (Prof A C Keech, Prof RJ Simes), Офтальмологическое отделение (Prof P Mitchell FRANZCO) и Millennium Institute (M S Moffitt DipTc), University of Sydney, NSW, Австралия; Eye Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland (P A Summanen FEBO); Офтальмологическое отделение (J O'Day FRANZCO) и Royal Melbourne Hospital (Prof PGC Colman FRACP), University of Melbourne, VIC, Австралия; School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia Fremantle, WA, Австралия (Prof T M E Davis MRCP); Медицинский отдел (Prof M-RTaskinen MD) и офтальмологический отдел (Prof LT Laatikainen FEBO), University of Helsinki, Хельсинки, Финляндия; Royal Brisbane and Women's Hospital, QLD, Australia (M d'Emden FRACP); и Лаборатории Fournier SCA, Дийон, Франция (D C Crimet MD)

При согласовании с: A C Keech, исследование FIELD, NHMRC Clinical Trials Centre, University of Sydney, Building F 88 Mallet Street, Camperdown, NSW 2050, Австралия.