

КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР**Клинические исследования по контролю миопии и разработка инструментария для их анализа**

James S. Wolffsohn, FCOptom PhD
IMI Committee Chair
Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

ВСТУПЛЕНИЕ

В настоящем докладе подробно излагаются основанные на фактических данных рекомендации для составления протоколов клинических исследований и формирования инструментария, который позволит сравнивать результаты различных клинических исследований. Результаты были разделены на первичные (рефракционная ошибка и/или аксиальная длина), вторичные (субъективные выводы пациента и соблюдение режима лечения) и исследовательские (периферическая рефракция, аккомодационные изменения, оценка поверхности глаза, размер зрачка, уровень активности на открытом воздухе/в условиях естественного освещения, визуализация переднего и заднего сегментов и биомеханика тканей).

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

I. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ: Для определения эффективности любого варианта лечения/исследования крайне важна обоснованная методология, позволяющая свести к минимуму вариабельность и предвзятость, а также способная максимизировать возможность сравнения с другими исследованиями. Все протоколы клинических исследований должны соответствовать принципам Хельсинкской декларации и быть одобрены соответствующим местным этическим комитетом; информированное согласие, включающее отчетность о возможных нежелательных событиях, должно быть получено как от родителей (опекунов), так и от детей. Клинические исследования должны быть зарегистрированы в реестре клинических исследований.

- a. **Продолжительность исследования:** Рекомендуемая минимальная продолжительность исследования – три года. Исследования должны оценивать эффективность в течение длительного периода времени за рамками любого первоначального эффекта лечения, учитывая при этом другие аспекты, такие как удержание участников и затраты.
- b. **Критерии отбора участников:** Рекомендации были основаны на 24 актуальных работах из четырех выделяемых категорий клинических исследований: **Категория 1** включала мультифокальные очки и недокоррекцию с помощью монофокальных очков; **Категория 2** включала ортокератологические (ОК) линзы; **Категория 3** включала бифокальные контактные линзы и мультифокальные контактные линзы; **Категория 4** включала лечение атропином. *Исследования, посвященные активному отдыху на свежем воздухе, не были включены, поскольку эти когорты существенно отличались от тех, что были представлены в других четырех категориях.*

i. Рефракционная ошибка:

1. Величина миопии по данным циклоплегической сферической рефракции или сферического эквивалента не менее $-0,75\text{ D}$ с астигматизмом $\leq 1,00\text{ D}$ и анизометропией $\leq 1,50\text{ D}$.

2. Прогрессирование может приниматься во внимание, но при этом трудно поддаваться оценке в случае недостаточности ретроспективных данных.

ii. Возраст: В большинстве исследований минимальный возраст составлял 6 лет, а максимальный – 12 лет.

iii. Критерии исключения: Участники исключались, если ранее уже подвергались контролю миопии, имели глазные патологии и аномалии бинокулярного зрения, такие как косоглазие; при приеме лекарств, способных повлиять на размер зрачка, аккомодацию или воздействовать на поверхность глаза (например, лекарства от аллергии), а также при системных заболеваниях, способных повлиять на зрение, развитие зрения или ношение контактных линз (например, диабет и синдром Дауна). Также важно учитывать предыдущую оптическую коррекцию.

c. **Соответствующая контрольная группа:** Плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором участники не знают, к какой группе принадлежат, обычно считается золотым стандартом. Наиболее подходящая контрольная группа будет зависеть от исследуемого вмешательства, и двойной слепой метод (при котором ни участники испытания, ни исследователи не знают, какое именно вмешательство применяется) должен использоваться при любой возможности, чтобы минимизировать потенциал предвзятости. Параллельная контрольная группа необходима для того, чтобы отличить естественное снижение прогрессирования миопии и сезонные изменения прогрессирования от эффекта лечения. Экспериментальная и контрольная группы в идеале должны быть подобраны с учетом таких факторов, как возраст, начальная рефракционная ошибка, количество времени, проводимое на открытом воздухе, этническая принадлежность и наличие и степень миопии у родителей, поскольку все эти факторы, как известно, влияют на скорость прогрессирования.

i. **Фармацевтические исследования:** Рекомендуемое плацебо – это носитель, используемый в качестве активного лечебного вмешательства, не содержащий действующего фармацевтического агента, который оценивается в группе воздействия

ii. **Исследования контактных и ортокератологических линз:** Выбор контрольной группы зависит от оцениваемых линз. Например, контрольная группа в исследовании мягких контактных линз в идеале должна пользоваться мягкими контактными линзами из того же материала, и оптика не должна изменять периферическую расфокусировку. В исследованиях лечения ОК линзами невозможно использовать двойную маскировку, а в качестве контрольной группы ранее использовались монофокальные очки.

iii. **Исследования мультифокальных очков:** В контрольных группах обычно использовали монофокальные очки. Невозможно замаскировать использование бифокальных очков.

d. **Рандомизация и стратификация:** Рандомизация является ключевой частью клинического исследования, которая распределяет исходные характеристики, потенциально искажающие результаты (как известные, так и неизвестные) между группами исследования и контроля. Рандомизация должна проводиться **после** того, как исследователь подтвердил пригодность участника к включению в клиническое исследование, и должна быть организована посредством использования онлайн-портала, который требует проверку правомочности для раскрытия кода рандомизации. Следует рассмотреть возможность стратификации рандомизации по ключевым факторам, влияющим на прогрессирование миопии, таким как возраст и этническая принадлежность. При анализе данных следует руководствоваться **ITT-подходом** (анализом по назначенному лечению), предполагающим проведение анализа в соответствии с исходно назначенным лечением.

e. **Маскировка:** При любой возможности следует применять двойную маскировку.

- f. **Циклоплегия:** Циклоплегическая рефракция должна использоваться при измерении первичных результатов в исследованиях прогрессирования миопии для повышения точности. Рекомендуемый режим в клинических исследованиях: исследование исходной рефракции проводят после двукратной инстилляцией (с интервалом в 5 минут) 1% раствора тропикамида и измерением через 30 минут после первого закапывания (однако следует учитывать этническую принадлежность/цвет радужки).
- g. **Оценка «отскока» (обратного действия):** Ускорение роста глаз после прекращения лечения называется «отскоком». Исследования, предназначенные для оценки потенциального отскока, должны иметь минимум 1 год наблюдения после прекращения лечения, когда все участники переключаются на контрольное лечение, но при этом также следует учитывать этические аспекты.
- h. **Безопасность.**
- i. **Стандартизированная отчетность о нежелательных событиях:** **Нежелательное событие** – это «любое неблагоприятное медицинское происшествие у пациента или участника клинического исследования», принимавшего лекарственное средство или использовавшего медицинское изделие, которое «не должно иметь причинно-следственной связи» и может быть любым неблагоприятным и непреднамеренным признаком, симптомом или заболеванием, связанным с использованием медицинского изделия или лекарственного средства. Сообщения о неблагоприятных явлениях должны представляться уполномоченным органам в стандартизированном порядке и в установленные сроки.
- ii. **Здоровье глаз:** При базовом (исходном) визите каждого исследования необходимо провести детальную оценку переднего и заднего сегментов, включая оценку бинокулярного зрения. При каждом последующем визите оценка глазного дна полезна для выявления периферических изменений сетчатки.
- iii. **Зрение:** Для оценки безопасности и любого воздействия оптических, фармацевтических или экологических изменений как во время, так и после лечения должна использоваться острота зрения по шкале LogMAR. Скорость чтения может быть полезна, поскольку она лучше коррелирует с качеством жизни, связанным со зрением (удовлетворенность **функциональным зрением**), чем высокая контрастная острота зрения.
- iv. **Дисфотопсия:** Дисфотопсия, такая как блики, представляет интерес в стратегиях контроля миопии, которые влияют на уровень освещенности, изменяют спектр света, поступающего в глаз, расширяют зрачок или создают оптические переходы (например, оптические зоны МКЛ различной или переменной оптической силы) внутри зрачка.
- i. **Клинически значимый эффект:** Определение и сообщение о клинически значимом эффекте имеет важное значение в исследованиях клинических результатов. Следует также сообщать о среднем и стандартном отклонении разницы в прогрессии между группами, а также составлять подробное описание групп и любых совпадающих значений P и 95% доверительных интервалов. Если вы сообщаете о процентном снижении прогрессирования миопии, следует также включить продолжительность лечения, выборку участников исследования и дизайн исследования. Другие способы сообщения об эффективности более подробно описаны в полном отчете.

II. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И СООТВЕТСТВУЮЩИЙ ИНСТРУМЕНТАРИЙ

a. Первичные результаты: изменение аксиальной длины и рефракционной ошибки

- i. **Осевая длина:** Она определяется как осевое расстояние от передней роговицы до сетчатки вдоль зрительной оси. Развитие и прогрессирование миопии имеет тенденцию быть осевым, и существует сильная корреляция между прогрессированием миопии и изменениями осевой длины. **Измерения осевой длины** могут быть выполнены контактными методами, такими

как ультразвуковая биометрия, и бесконтактными методами, такими как оптическая частичная когерентная интерферометрия (ОЧКВ) и оптическая когерентная томография (ОКТ). Рекомендуются использование ОЧКВ и ОКТ как более точные и повторяемые методы, чем ультразвуковая биометрия. При разработке протокола следует учитывать влияние суточных вариаций, аккомодации и изменения внутриглазного давления на измерение осевой длины.

ii. **Измерение рефракционной ошибки:** Следует использовать данные объективной рефракции с использованием авторефрактометра и одновременным контролем аккомодации. Авторефрактометры характеризуются повторяемостью $\sim \pm 0,21 D$, что может охватывать значимый процент целевого эффекта лечения от 0,30 до 0,50 D в год, кроме этого авторефрактометры демонстрируют более высокую точность и минимизируют невольную предвзятость исследователя. Авторефрактометры открытого поля рекомендуются для минимизации вариабельности, возникающей из-за остаточной аккомодации и приборной близорукости. Приборы должны регулярно проверяться и калиброваться. Поскольку стандартная клиническая рефракция предназначена для создания одной конечной точки, можно ошибочно предположить, что глаз имеет одно рефракционное состояние, но из-за глазных аберраций состояние рефракции может значительно варьироваться по всему зрачку. Поэтому предпочтительны методы оценки рефракции с фиксированным расположением зрачка, повторяющимся во времени.

- b. **Вторичные результаты:** Следует оценить **субъективную информацию** об опыте ношения ребенком медицинского изделия и эффективности лечения или понимании лечения. Соблюдение режима лечения является важным аспектом, влияющим на исход и достоверность результатов любого клинического исследования. Комплаентность может быть повышена с помощью текстовых сообщений и геймификации (процесса добавления игр или игровых элементов, например, с целью поощрения участия), сбора данных о внеучебной деятельности с помощью опросного листа/дневника (например, заполняемого ежевечерне или еженедельно между визитами, предусмотренными исследованием), а также электронных методов контроля, которые ещё более увеличивают комплаентность. Комплаентность также может обеспечиваться и с помощью соответствующих письменных **форм согласия. Носимые технологии и устройства** также могут быть использованы для сбора поведенческих/экологических данных.
- c. **Исследовательские результаты:** Результаты исследования, такие как **периферическая рефракция, изменения аккомодации с помощью оптических приборов, пупиллометрия, визуализация переднего и заднего сегментов глаза, активность на открытом воздухе, уровень освещенности, биомеханика склеры и роговицы** используются для помощи в прогнозировании эффективности лечения для отдельных исследуемых, а также лучшего понимания механизма контроля миопии или исследования аспектов, связанных с обеспечением безопасности.

Ожидаемый минимальный набор данных для каждого вида лечения

Вариант лечения	Острота зрения вдаль	Острота зрения вблизи	Размер зрачка	Циклоплегическая рефракция	Аксиальная длина	Амплитуда аккомодации	Контрастная чувствительность	Центрация линзы	Время ношения	Соблюдение требований
Очки	x	x	x	x	x	x	x	-	x	-
Мультифокальные МКЛ	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-
Ортокератология	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-
Фармацевтика	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x

Ссылка: Wolffsohn JS, Kollbaum PS, Berntsen DA, et al. IMI - Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60(3): M132-M60. <https://iovs.arvojournals.org/issues.aspx?issueid=937872#issueid=937872>

Благодарность

Список членов Комитета IMI, в частности, тех, кто составил настоящий отчет о клинических исследованиях по контролю миопии и разработке инструментария для их анализа, а также сам отчет можно найти на сайте <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Выражаем благодарность доктору Правину Бандела (Praveen Bandela) за профессиональную помощь в составлении этого обзора. Выражаем благодарность профессору Александру Мягкову (Alexander Myagkov) за перевод и редактирование русской версии данной статьи. Публикация была поддержана пожертвованиями от Института зрения Брайена Холдена (Brien Holden Vision Institute), ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon and Vision Impact Institute.

Переписка

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
imi@bhvi.org