

סיכום קליני

המכון הבינלאומי לקוצר ראייה (IMI-International Myopia Institute), דו"ח התערבויות בתחילה והתקדמות קוצר ראייה.

Christine F. Wildsoet, DipAppSci (Optom) BSci (Hons Pharm), PhD
Committee Chair IMI
Berkeley Myopia Research Group, School of Optometry & Vision Science Program, University of
California Berkeley, Berkeley, CA, USA

מבוא

המסמך הלבן של המכון הבינלאומי לקוצר ראייה (IMI) שפורסם בנושא התערבות מייצג סקירה של המחקר על התערבויות הקשורות לקוצר ראייה המאורגנות תחת ארבע קטגוריות: אופטיות, פרמקולוגיות, התנהגותיות וכירורגיות. הראיות ליעילות הטיפול הכלולות במחקרים שפורסמו, הוערכו, הושמעו והומלצו הינן על סמך איכות המחקרים וחוזק הראיות. סקירה כללית של ממצאי המפתח של דוח זה ניתנת כאן.

ממצאי מפתח

התערבות אופטית

לשימוש בעדשות המשקפיים להאטת התקדמות קוצר ראייה יתרונות רבים על פני אפשרויות אופטיות אחרות לילדים, הן קלות להתאמה, פתרון שמתקבל בקלות ונסבלות, מחיר סביר ביותר והן אינן פולשניות. טיפול באמצעות עדשות ראייה כוללות גם עדשות ראייה חד מוקדיות (S.V) סטנדרטיות ובהתאמה אישית, כמו גם עדשות ראייה דו-מוקדיות ומולטיפוקל. ממצאים ממחקרים על בעלי חיים צופים כי תת-תיקון קוצר ראייה עם עדשות חד מוקדיות יאטו את ההתקדמות. עם זאת, מאז שנת 2000, שלושה מחקרים קליניים אקראיים שבדקו את השפעת התת-תיקון (ב- +0.50D ו- +0.75D, לאורך שנה וחצי עד שנתיים) מצאו התקדמות קוצר ראייה מוגברת או כי לא הייתה כל תועלת בהשוואה להתקדמות קוצר ראייה בקרב מרכיבי משקפים חד מוקדיים עם תיקון מלא.

עם זאת, מחקר שנערך לאחרונה בסין, באזור כפרי, אשר בחן את שיעורי התקדמות קוצר ראייה אצל ילדים ללא תיקון או עם תת-תיקון הניב תוצאות סותרות והצביע על גורמים מפתיעים. תת-תיקון מכון מוביל לשינויים התנהגותיים למשל הפחתת פעילויות מחוץ לבית, ושינויים אלו הינם בין ההסברים האפשריים לתוצאות המחקר השונות.

ממצאים אחרים ממחקרים על בעלי חיים מראים עדויות חזקות לתרומה של הרשתית ההיקפית לוויסות צמיחת עיניים ולהתפתחות תשבורת. יש לציין כי מיקוד היפרופי לא מדויק על פריפריה הרשתית עלול להאיץ את צמיחת העיניים, אך טשטוש היקפי מדויק יאט את התקדמות קוצר הראיה. בהתבסס על דיווחים על טשטוש היפרופי בעיניים עם קוצר ראייה שתוקנו עם משקפים חד מוקדדים, משערים כי תת-תיקון מסוג זה עלולות לגרום להתקדמות קוצר ראייה. עם זאת, ניסויים קליניים אקראיים של שלושה עיצובים חדשים בעדשות המשקפיים של חברת NOVAL עם טשטוש היפרופי יחסי בהיקף הניבו תוצאות מאכזבות, ללא ירידה משמעותית מבחינה קלינית בהתקדמות קוצר הראיה. כמו כן, שני ניסויים עדכניים יותר, האחד כולל עיצוב עדשות א-ספריות חיובית (עדשת MyoVision), אצל ילדים יפניים והשני, שילוב של טשטוש היפרופי היקפי ואזור תוספת פרוגרסיבי לקרוב, ללא יתרון לאחד מן השניים.

השימוש בעדשות **בי-פוקל** לבקרת קוצר ראייה הוא בעל היסטוריה ארוכה, כאשר הרציונל המסורתי לשימוש הוא בכדי להפחית או לבטל פיגור באקומודציה (lags of accommodation) במהלך עבודה ממושכת לקרוב. פיגור אקומודטיבי (lags of accommodation) הוא מקור לטשטוש היפרופי הידוע כגורם המאיץ את צמיחת העיניים במחקרים שבוצעו על בעלי חיים. ישנה אפשרות כי התכווצות מתמשכת של שרירים סיליאריים עשויה להשפיע לרעה על גדילת העיניים, אולי בגלל האינטראקציה עם הסקלרה. עדשות **מולטיפוקל** משמשות עם רציונל דומה למשקפיים דו-מוקדדים. כך או כך, צמצום האקומודציה באמצעות מרשם משקפיים מולטיפוקלים עשוי להועיל. בנוסף, כל עיצובי העדשות המולטי-פוקליות, כולל עדשות בי-פוקל, גורמים לשינויים מיופיים בתשבורת ההיקפית ברשתית העליונה. עם זאת, למעט יוצאים מן הכלל, תוצאות הניסויים הקליניים הניבו תוצאות חד משמעיות, אחת הראשונות שבהן הייתה עם עדשות בי-פוקל אקזקיוטיב עם פריזמה Base-IN שניתנה לתת-קבוצה של נבדקים שהראו גם את השליטה הטובה ביותר בקוצר ראייה.

הבדלים כאלה בתוצאות המחקר מצביעים שוב על חשיבותה של ההתנהגות כמשתנה מבלבל. במקרה של עדשות מולטיפוקליות, תוצאות ממחקר אחד שנערך על ילדים יפניים העלו כי ילדים לא תמיד משתמשים באזור התוספת לקריאה לצורך ראייה לקרוב. לפיכך, תוספות גבוהות לקרוב צפויות לשפר את ההתאמה, כפי שעשויות גם להתאים למרשמי פריזמה המתאימים למטופלים עם אקסופוריה לקרוב. מבחינת **עדשות מגע**, הספרות המכסה את ההשפעות על התקדמות קוצר ראייה בעדשות מגע רכות חד מוקדיות הינה מוגבלת, אם כי דווח על הבדלים משמעותיים התלויים בתכנון בהשפעותיהם על תשבורת היקפיות, הכוללים עלייה בהיפרופיה יחסית בחלקם. שני ניסויים שנערכו לאחרונה עם עדשות קשות חד מוקדיות, אישרו כי השימוש בהם אינו משפיע על התארכות העין, בו בזמן הפכו את הדעה הישנה כי עדשות כאלה מאטות את התקדמות קוצר הראיה; במקום זאת, ניתן היה לראות כי ניתן לייחס השטחת קרנית לבקרת קוצר ראייה. ניסויים של עדשות מגע רכות מולטיפוקליות, ברוב המקרים בשימוש לתיקון תשבורת לפרסביופיים, הניבו תוצאות מבטיחות הרבה יותר. בשמונה מחקרים שפורסמו בשנים 2011-2016, הייתה האטה של 38.0% בהתקדמות קוצר הראיה והאטה של 37.9% בהתארכות העין, בהתבסס על ממוצעים משוקללים של גודל המדגם. הבדלים בפרוטוקולי בדיקה ופרופיל ראייתי של הנבדקים באים לידי ביטוי בהבדלים בתוצאות, לפי מפתח של תשבורת לעומת שינוי אורך עין. לפיכך, כמה מחקרים מדווחים על האטה רבה יותר בהתקדמות קוצר הראיה מאשר בהתארכות העין, בעוד שההפך היה נכון לגבי חלק אחר, ועבור אחרים, שינויים בהתקדמות קוצר הראיה התאימו לשינויים באורך העין. לדוגמה, נראה כי עיצובים טבעתיים מרכזיים מציעים שליטה טובה יותר על התארכות העין מאשר עיצובים פרוגרסיביים (44.4% לעומת 31.6%), ובכל זאת השפעותיהם על התקדמות קוצר הראיה היו דומות (36.3% לעומת 36.4%). מבחינת יעילות הטיפול, תמיד יש לתת משקל רב יותר לתופעות על התארכות העין.

אורתוקרטולוגיה (OK), עיצוב מחדש (שיטוח) של הקרנית כדי להפחית קוצר ראייה. המטרה הראשונית של OK הייתה לבטל את הצורך בתיקונים אופטיים בשעות היום ופיתוח של גיאומטריה הפוכה בעדשות מגע קשות בכך שאיפשר עיצוב מחדש של הקרנית באמצעות הרכבה בשעות הלילה. OK הוכח גם כיעיל מאוד בהאטת התארכות העין אצל קצרי ראייה. מכיוון שהשטח הקרנית עם OK מוגבלת במידה רבה לקרנית המרכזית, היא מביאה לשינויים של קוצר ראייה בתשבורת ההיקפית, זה הסבר אחד להשפעת על בקרת קוצר הראייה של העדשות, לא ניתן לשלול עיוותים וסטיות בסדר גודל גבוה. יעילות הטיפול עשויה לקטון באופן יחסי עם הזמן, אם כי הפרשנות של הנתונים מבולבלת בגלל מספר גורמים, כולל האטה מתועדת של התקדמות בקוצר ראייה בגלל גיל. סיום מוקדם של הטיפול ב-OK עשוי להוביל לריבאונד בהתארכות העין לפי תוצאות של כמה מחקרים בקרב ילדים, מגמות דומות אינן ניכרות בתוצאות עבור סטודנטים עם קוצר ראייה פרוגרסיבי שהתחיל בגיל בגרות. שוב מוצעת הערת אזהרה בפרשנות של הבדלים כאלה, שכן מכשירים אופטיים המשמשים לתיקון קוצר ראייה עשויים להשפיע באופן משמעותי על ההתנהגות, במיוחד אצל ילדים.

בקה פרמקולוגית

מבין התרופות שנחקרו לבקרת התקדמות קוצר ראייה, אטרופין שלט הן במחקרים קליניים והן בפרקטיקה הקלינית, שם הוא נמצא כיום בשימוש נרחב. אטרופין הוא אנטגוניסט בלתי-הפיך לא סלקטיבי ואנטי-מוסקריני, כפי שבא לידי ביטוי בהרחבת אישון ממושכת ובציקלופליגיה הנגרמת על ידי טיפה אחת של אטרופין 1%. בכל הקשור לטיפול עיניים, יש לאטרופין

היסטוריה ארוכה של שימוש, כחומר ציקלופלגי להערכת תשבורת אצל ילדים צעירים מאוד וטיפול בעין עצלה; הוא משמש לעיתים גם כמרכיב לטיפול במצבים דלקתיים בלחמית. מבחינת הערכת היעילות של אטרופין כטיפול בבקרת קוצר ראייה, ניתן לטעון כי שינויים באורך העין משקפים בצורה מדויקת יותר את השפעות הטיפול מאשר השפעה על תשבורת, כאשר אין השפעה של ציקלופליגיה. אפילו עם ריכוזים נמוכים של אטרופין, השימוש הכרוני בו עשוי להוביל להצטברות תוך-עינית משמעותית ולכן אין זה מפתיע כי לרוב נבחר שליטה טובה על נתוני תשבורת על פני שליטה טובה באורך העין.

לפיכך, יעילותו של הריכוז הנמוך ביותר, 0.01% שנכלל בסדרת ניסויים קליניים מסינגפור, עורערה לאחרונה בתוצאות ממחקר קצר (12 חודשים) מהונג קונג. עם זאת, ריכוזים גבוהים, למשל 1% כפי שהיו בשימוש במחקרים מוקדמים מאוד, נקשרו לתופעות לוואי גדולות יותר ותופעות ריבאונד לאחר סיום הטיפול הממושך. נתוני הניסוי הקליני מצביעים גם על הבדלים פרטניים בתגובות ושינויים ביעילות הטיפול לאורך זמן. אם כי אין ספק ביעילותו של האטרופין כטיפול בבקרת קוצר ראייה, נותרו שאלות רבות לגבי המינון האופטימלי.

טיפולים פרמקולוגיים אחרים שנבדקו לניסוי קליני לבקרת קוצר ראייה כוללים טיפול ב-מתילקסנטיין-7 (7-Methylxanthine) דרך הפה, אנטגוניסט אדנוזין. השימוש בו מוגבל לדנמרק, אתר הניסוי הקליני היחיד של MX-7 ושם הוא מאושר לשימוש כטבליות מורכבות בבתי מרקחת עם החזר מביטוח הבריאות הלאומי הדני לחולים עד גיל 18. למרות שזה נראה לא יעיל יחסית לאפשרויות טיפול אחרות לבקרת קוצר ראייה, MX-7 כמו גם קפאין, כאשר MX-7 הוא תוצר לוואי מטבולי שלו, הם יעילים של מחקרים קשורים שעדיין לא הסתיימו בקופים.

המלצות לשימוש בתרופות מפחיתות לחץ של העיניים לבקרת קוצר ראייה מופיעות במספר פרסומים מוקדמים, כאשר הנחת היסוד היא כי הורדת הלחץ תוך עיני תפחית את המתח על דופן העין ובכך יפחיתו את התארכות העין. בהקשר זה ישנם דיווחים על תוצאות טיפול חיוביות באפינפרין Labetolol, שילוב של Timolol ו-Pilocarpine ו-Timolol בלבד, אם כי תוצאות של מחקרים קליניים של מתן מינון של Timolol 0.25% פעמיים ביום היו מאכזבות. עם זאת, ממצאים חיוביים שנעשו לאחרונה בשני מחקרים עצמאיים על בעלי חיים, שכללו Latanoprost ו-Brimonidine חידשו את העניין בגישה זו לבקרת קוצר ראייה, עם כושר פוטנציאלי מונע, שכן קוצר ראייה קשור לסיכון מוגבר לגלאוקומה.

השפעות סביבתיות ותפקיד הזמן בחוץ

תוצאות מסדרה של מחקרים מצביעות על חשיבות הזמן בחוץ, שנראה כי השהות בחוץ מעניקה הגנה מפני התפתחות קוצר ראייה, יש עדויות חלשות יותר שקושרות בין זמן מוגבר בחוץ והאטה של התקדמות קוצר ראייה. המנגנון הבסיסי לאפקט של שהייה בחוץ נותר לא ידוע. עוצמה המוגברת של האור הנראה בחוץ עשויה להיות הגורם, מידע זה נתמך על ידי נתונים שהתקבלו ממחקרים על בעלי חיים כבעל השפעה שלילית על קוצר ראייה, הנתונים מועצמים על ידי חשיפה לאור בהיר.

בעוד שמחקר אחד מסין דיווח על הפחתה בקוצר ראייה שנה לאחר העלאת רמות האור בכיתות בית הספר מכ-100 עד 500 לוקס, יש לציין כי רמת האור הגבוהה נמצאת הרבה מתחת לזו המשמשת בדרך כלל במחקרים על בעלי חיים. עם זאת, רמת האור הראשונית (100 לוקס) נמוכה יחסית גם בסטנדרטים מודרניים, יחד עם התפיסה כי אור עמום הוא גורם לקוצר ראייה... מחקר אחר דיווח על קשר בין השימוש תאורת פלורסנט לבין קוצר ראייה, הוא לא פוקח עקב מצב חברתי - כלכלי. עד כה לא נערכו מחקרים קשורים להשפעות, אם בכלל, של מקורות אור חדשים יותר, כמו תאורת לד(LED). מלבד ההשפעה הפוטנציאלית של ההבדלים בסוגי הפעילויות המתבצעות בסביבות פנים וחוץ, הם גם בעלי רלוונטיות אפשרית להשפעה של חשיפה בחוץ בהבדלים בפרופיל התמונה המתקבלת ברשתית (מרחבית, זמנית ופוקוס). מחקרים שהצביעו על התפקיד של פעילות חיצונית עוררו עניין גם בקשר האפשרי בין מחסור בוויטמין D לקוצר ראייה, כסינתזה של ויטמין D בעור, התורם באופן משמעותי לרמות הסרום, מומרץ על ידי קרינה אולטרה סגולה ולכן תלוי בחשיפה לאור השמש. עם זאת, נתונים עדכניים נוטים להתווכח כנגד קשר סיבתי בין חסר בוויטמין D לקוצר ראייה; במקום זאת, ככל הנראה רמות ויטמין D בסרום מייצגות רמת חשיפה לסביבה חיצונית.

התערבויות כירורגיות

נהלים לייצוב הסקלרה, בדרך של מניעה או האטה של התארכות העין נוספת בעיניים מיופיות במיוחד בכדי לצמצם או לבטל סיבוכים רשתיים וקרווידיים קשורים. התערבויות מתחלקות לשלוש קטגוריות עיקריות: ניתוח אבזם (מעטפת) סקלרלי, טיפולים על בסיס הזרקה ישירות לסקלרה וקרוס לינקינג של קולגן לסקלרה. רק הראשונה מבין האפשרויות הללו הציגה תוצאה משמעותית במרפאה, כאשר שתי האחרות נותרו ברובן ניסיוניות בשלב זה. בפתרון הראשון, הניתוחים הוגבלו לרוב לעיניים לא יציבות, קוצר ראייה גבוה, ואבזם סקלריאלי אחורי, בו מושתלים רקמות סקלרליות בלשכה האחורית. עד כה פורסמו שנים-עשר מחקרים קשורים, לרוב מעורבים מקרים רטרופקטיביים או מקרים מבוקרים, עם תוצאות חיוביות בדרך כלל, אם כי פרסומים רבים חסרים פרטים כירורגיים מרכזיים.

סיכום

כרגע ישנם מספר דרכים להתערבות בכל הקטגוריות, כאשר האפשרויות בכל קטגוריה ממשיכות לצמוח. עם זאת, נכון לעכשיו, אין שום טיפול אחד המתאים לכל למניעה או האטה של התקדמות קוצר ראייה ורוב האפשרויות אינן מצליחות להשיג יעילות של 100%, לפחות לאורך תקופה ממושכת. מחקר נוסף הוא קריטי להבנת המנגנונים העומדים בבסיס והגורמים התורמים לשונות כזו, והוא גם הכרחי לפיתוח המלצות מבוססות ראיות לטיפולים ושילובים שלהם. התפתחויות במרחב זה ניתן לראות במידה רבה ככל שהן מצטברות ובכך יש גם מקום וגם צורך במחקר על גישות חדשות יותר לשליטה בקוצר ראייה.

Reference: Wildsoet CF, Chia A, Cho P, Guggenheim JA, Polling JR, Read S, et al. IMI - Interventions Myopia Institute: Interventions for Controlling Myopia Onset and Progression Report. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(3):M106-M31.

Acknowledgment

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Interventions for Myopia Onset and Progression report, and the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Dr Maria Markoulli for her professional assistance in this summary. The publication and translation costs of the clinical summary was supported by donations from the Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon and Vision Impact Institute.

Correspondence

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