

КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Доклад IMI о методах лечения при возникновении и прогрессировании миопии

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

ВВЕДЕНИЕ

опубликованная статья IMI представляет собой обзор исследований методов лечения миопии, разделенных на 4 категории: **оптические, фармакологические, поведенческие и хирургические**. Оценены доказательства эффективности лечения, описанного в соответствующих работах, и приведены рекомендации, основанные на качестве проведенных исследований и силе приведенных доказательств. Ниже приведен общий обзор основных результатов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Оптические методы

Использование **очковых линз** для замедления прогрессирования миопии имеет много преимуществ по сравнению с другими оптическими методами лечения миопии у детей – их легко подобрать, они в основном хорошо воспринимаются и переносятся, достаточно доступны по цене и минимально инвазивны. Оптическое лечение очковыми линзами включает в себя как стандартные, так и индивидуальные **монофокальные линзы**, а также **бифокальные и прогрессивные линзы**.

Результаты исследований на животных предсказывают, что неполная коррекция миопии с помощью **монофокальных очков**, когда для зрения вдаль сохраняется остаточная миопия, должно замедлить прогрессирование миопии. Однако, начиная с 2000 года, были проведены три рандомизированных исследования, в которых изучался эффект неполной коррекции (от +0.50 до +0.75 D, в течение от 1.5 до 2.0 лет), и было обнаружено, что прогрессирование миопии или ускорялось, или не было эффекта по сравнению с прогрессирующей миопии с полной коррекцией монофокальными линзами. Вместе с тем, результаты недавнего исследования в сельских районах Китая, в котором исследовалась скорость прогрессирования миопии у детей, которая ненамеренно не корректировалась или не полностью корректировалась, оказались противоречивыми и указали на несколько противоречивых факторов. Одно из возможных объяснений этих различающихся результатов исследования – то, что намеренная неполная коррекция зрения влечет за собой изменения в поведении, включая сниженную активность на воздухе.

Результаты недавнего исследования в сельских районах Китая, в котором исследовалась скорость прогрессирования миопии у детей, которая ненамеренно не корректировалась или полностью корректировалась, оказались противоречивыми и указали на несколько противоречивых факторов.

Другие результаты исследований на животных предоставляют убедительные доказательства того, что периферическая сетчатка играет роль в регулировании роста глаза и в развитии аномалий рефракции. Следует заметить, что создание гиперметропического дефокуса на периферии сетчатки ускоряет рост глаза, в то время как при миопическом дефокусе происходит обратное. На основании сообщений об относительной периферической гиперметропии в миопических глазах, зрение которых было скорректировано очками с монофокальными линзами, предполагалось, что такая гиперметропия может способствовать прогрессированию миопии. Однако, рандомизированные клинические исследования трёх новых конструкций **линз**, целью которых было уменьшение относительной периферической гиперметропии, дали неудовлетворительные результаты - клинически достоверного уменьшения прогрессирования миопии показано не было. Аналогично, в двух исследованиях более позднего времени, в одном из которых изучалась польза ношения очков с положительными асферическими линзами (MyoVision) японскими детьми, а в другом исследовалась комбинация относительного периферического миопического дефокуса с прогрессивной зоной аддидации для близи, пользы от обеих конструкций показано не было.

Использование **бифокальных линз** для контроля миопии имеет долгую историю. Традиционная причина назначения таких линз состоит в том, чтобы уменьшить или устранить задержку аккомодации при длительной зрительной работе вблизи. Задержка аккомодации является источником гиперметропического дефокуса, который, как известно, ускоряет рост глаза в исследованиях на животных. Также изучалась возможность того, что постоянные сокращения цилиарной мышцы могут неблагоприятно повлиять на рост глаза, возможно, через взаимодействие с вышележащей склерой. **Прогрессивные линзы** используются по причинам, сходным с основанием для применения бифокальных линз. В обоих случаях снижение (расслабление) аккомодации путем ношения мультифокальных очков можно быть полезным. Более того, все дизайны мультифокальных линз, включая бифокальные, индуцируют относительный миопический сдвиг периферической рефракции в верхнем сегменте сетчатки. Однако, с несколькими исключениями, результаты клинических исследований на эту тему дали противоречивые результаты: один заключался в том, что изучались бифокальные линзы с призмой основанием внутрь и высоко расположенной горизонтальной границей между оптическими сегментами (high-set executive lenses). Они были выписаны подгруппе пациентов, которые продемонстрировали наилучший контроль над миопией. Такие различия между результатами исследования еще раз указывают на важность поведенческих причин образа жизни, как величины, которая может оказать влияние на результаты. В случае с мультифокальными очками результаты одного исследования зрения японских школьников показали, что дети не всегда пользуются зоной аддидации, когда смотрят на предмет вблизи. Таким образом, ожидается что высоко расположенная граница аддидации улучшает комплаентность как и необходимая призматической коррекции для пациентов с экзофорией вблизи.

В случае с **контактными линзами** литература, в которой рассматривается влияние обычных монофокальных мягких контактных линз на прогрессирование миопии, ограничена, хотя имеются сведения о существенных различиях влияния линз разных дизайнов на периферическую (вне осевую) рефракцию, при этом в некоторых случаях увеличивалась относительная гиперметропия. В двух недавних исследованиях монофокальных газопроницаемых линз было подтверждено, что их использование не оказывает негативного влияния на удлинение оси, в то же самое время опровергая старое представление о том, такие линзы замедляют прогрессирование миопии; вместо этого предполагалось, что индуцированное уплощение роговицы приводит к контролю над миопией. Исследования мультифокальных мягких контактных линз, во многих случаях, представляющих собой пресбиопическую коррекцию «off-label» (не по инструкциям), дали гораздо более обещающие результаты. В 8 исследованиях, опубликованных за период 2011-2016 гг., было показано замедление прогрессирования миопии в 38.0% процентах случаев, замедление удлинения оси в 37.9% процентах случаев, на основе средних значений средневзвешенных по размерам выборок. Различия между исследованиями в протоколах измерений и профили зрения субъектов исследований отражены в результатах, проиндексированных степенью рефракции на фоне изменений в длине оси. Таким образом, в некоторых исследованиях имеются сведения о большем замедлении прогрессирования миопии, чем удлинения оси глаза, в то время, как обратная ситуация, наблюдалась в других исследованиях, а в иных исследованиях изменения в прогрессировании миопии были приблизительно равносильны изменениям в удлинении оси. Например, дизайн концентрические кольца – лучшая конструкция для лучшего контроля удлинения оси, чем конструкция прогрессивных линз (44.4 против 31.6%), тем не менее, их эффект на прогрессирование миопии был близким по значению (36.3

Различия между исследованиями в протоколах измерений и профили зрения субъектов исследований отражены в результатах, проиндексированных степенью рефракции на фоне изменений в длине оси.

против 36.4%). В смысле эффективности лечения воздействие ношения линз на удлинение оси более весомо.

Ортокератология (ОК) - это изменение формы (уплощение) роговицы с целью уменьшения миопической рефракции. Изначальная цель ОК состояла в том, чтобы устранить необходимость оптической коррекции в дневное время, а разработка газопроницаемых жестких линз с обратной геометрией произвело революцию в ортокератологии, обеспечив достаточное изменение формы роговицы за счет ночного ношения линз. ОК оказалась очень эффективной для замедления осевого удлинения глаз у миопов. Поскольку уплощение роговицы при ОК сильно ограничено центральной зоной роговицы, оно также вызывает относительный миопический сдвиг в периферической рефракции, соответственно объяснению его влияния на контроль миопии, хотя нельзя исключить роль изменений аберраций высшего порядка. Было высказано предположение, что относительная эффективность лечения может со временем снижаться, хотя интерпретация длительных наблюдений осложняется рядом факторов, включая хорошо документированное замедление прогрессирования миопии с возрастом. Также высказывается предположение на основании результатов некоторых исследований зрения детей, что досрочное окончание лечения ОК может приводить к обратному ускорению удлинения оси, хотя подобные тенденции не очевидны в результатах для студентов университетов с прогрессирующей миопией, начавшейся во взрослом возрасте. И опять предлагается интерпретировать такие различия с осторожностью, поскольку оптические устройства, которые применяются для коррекции миопии, скорее всего, оказывают значительное воздействие на поведение пациентов (зрительные привычки, образ жизни), особенно детского возраста.

Фармакологический контроль

Из всех лекарственных средств, которые испытывались на предмет контроля над прогрессированием миопии, в настоящее время **атропин**, применяемый местно, доминирует как в клинических исследованиях, так и в клинической практике, где он широко используется, в основном «off-label» (не по инструкции). Атропин – это неселективный необратимый антагонист антимиокарина (nonselective irreversible antimuscarinic antagonist), что выражается в продолжительном мидриаза и циклоплегии после местного закапывания одной капли 1% атропина. В офтальмологии, атропин имеет долгую историю использования, как циклоплегическое средство для оценки аномалий рефракции у очень маленьких детей и «пенализации» ведущего глаза при терапии амблиопии; также он иногда используется как элемент терапии при лечении воспалительных заболеваний глазного яблока.

Говоря об оценке эффективности местно применяемого атропина, как метода контроля миопии, пожалуй, изменения в длине оси более точно отражают эффект лечения, чем данные рефракции; при этом здесь нет двойственного эффекта циклоплегии. Даже при низких концентрациях атропина его постоянное использование может привести к существенному накоплению лекарства внутри глаза и тем самым со временем к циклоплегии, поэтому неудивительно, что данные о состоянии рефракции говорят о лучшем контроле, чем равнозначные данные о длине оси глаза. Таким образом, эффективность самой низкой - 0.01% - концентрации, включенной в серию клинических исследований АТОМ из Сингапура, недавно была подвергнута сомнению благодаря результатам краткосрочного (12 месяцев) исследования дозирования атропина в Гонконге. Тем не менее, ученые соотносят высокие концентрации атропина, например, 1%, которые использовались в самых ранних исследованиях, с большим количеством побочных и «рикошетных» эффектов после окончания длительного лечения. Данные клинических исследований также указывают на индивидуальные различия в отклике на лечение и изменения в эффективности лечения с течением времени. Таким образом, хотя эффективность местного применения атропина в качестве контроля миопии практически не вызывает сомнения, многие вопросы относительно оптимальных режимов дозирования по-прежнему остаются открытыми.

Тем не менее, высокие концентрации атропина, например, 1%, используемые в самых ранних исследованиях, были связаны с большим количеством побочных и «рикошетных» эффектов после прекращения длительного лечения.

Другие фармакологические средства, которые изучались в клинических исследованиях на предмет контроля миопии, включают в себя **7-метилксантин (7-MX)**, антагонист аденозина, назначаемый перорально. Лекарство используется только в Дании, где было проведено единственное исследование 7-MX и где оно теперь одобрено к использованию в виде таблеток, готовящихся в аптеках, стоимость которых возвращается потребителю до 18 лет Национальной системой медицинского страхования Дании. Хотя средство оказывается относительно неэффективным по сравнению с другими средствами контроля

миопии, 7-MX, так же, как и кофеин, побочным продуктом метаболизма которого и является 7-MX, остается объектом продолжающихся исследований на приматах.

Рекомендации использования лекарств, снижающих внутриглазное давление в целях контроля миопии, можно найти в ряде ранних публикаций, основанных на идее, что снижение внутриглазного давления должно уменьшить давление на стенки глаза и таким образом замедлить удлинение глаза. В этом контексте существуют сообщения о положительных результатах применения таких средств, как эпинефрин, лабеталол, комбинация пилокарпина и тимолола и отдельно тимолол, хотя результаты крупного рандомизированного клинического исследования 0.25% тимолола, неселективного бета-адреноблокатора, который применялся местно два раза в день, оказались неудовлетворительными. Однако, недавние положительные результаты двух независимых исследований на животных, в которых изучался латанопрост, аналог простагландина, и бримонидин, альфа2-адренергический агонист, вернули интерес к данному виду контроля миопии с потенциальным профилактическим действием, так как миопия связана с повышенным риском появления глаукомы.

Экологический фактор и роль времени, проводимого на открытом воздухе

Результаты ряда интересных исследований указывают на важность времени, проводимого на **открытом воздухе**, снижающего риск развития миопии, при этом не было четко доказано, что увеличение времени, проводимого на открытом воздухе, замедляет прогрессирование миопии. Лежащий в основе этого механизм влияния прогулок и занятий на свежем воздухе остается нераскрытым. то что увеличенная интенсивность видимого света на открытом воздухе может быть фактором воздействия, подтверждается данными исследований на животных, в которых изучалась депривационная миопия, сдерживаемая ярким светом. Однако результаты исследований с миопией, индуцированной линзами, менее убедительны.

В то время как в одном исследовании из Китая сообщается об уменьшении распространенности впервые выявленной миопии через год после **повышения уровня освещенности** классных комнат от приблизительно 100 до 500 люкс. Следует отметить, что более высокий уровень освещенности намного ниже, чем тот, который использовался в исследованиях на животных. Однако, начальный уровень освещенности (100 люкс) также сравнительно низок по современным стандартам, что соответствует пониманию того, что тусклый свет способствует возникновению миопии. Хотя в другом исследовании сообщалось о связи между использованием флуоресцентных настольных ламп и развитием миопии, но в нем не было контроля социально-экономического статуса. В настоящее время не появилось исследований влияния новых источников света, таких как светодиодные лампы. Кроме возможного воздействия различий между видами двигательной активности внутри и снаружи помещений, потенциально важны для превентивного эффекта занятий на открытом воздухе различия в профилях изображения на сетчатке (пространственный профиль, временной профиль и дефокус).

Исследования, указывающие на защитную роль времени, проводимого на открытом воздухе, также вызвали интерес к возможной связи между низким уровнем **витамина D** и миопией, поскольку синтез витамина D в коже, который вносит существенный вклад в уровни сыворотки, катализируется ультрафиолетовым излучением, и поэтому он зависит от времени, проведенного на солнце. Однако, современные данные предоставляют противоречивые доказательства причинно-следственной связи между дефицитом витамина D и миопией; вместо этого, уровни сывороточного витамина D с большей вероятностью представляют собой суррогатный маркер времени, проводимого на открытом воздухе.

Хирургическое вмешательство

Процедуры стабилизации склеры путем предотвращения или замедления дальнейшего удлинения оси в глазах с высокой миопией нацелены на уменьшение или устранение связанных с этим патологических осложнений сетчатки или хориоидеи. Хирургические вмешательства делятся на три категории: склеральное вдавливание, лечение склеры, основанное на инъекциях, и поперечная сшивка склеры коллагеном (scleral collagen cross-linking). В клинике постоянно используется только первый вариант, в то время как остальные два остаются в настоящее время экспериментальными методами. В первом случае хирургический метод обычно применяется к глазам с прогрессирующей высокой миопией, когда производится заднее склеральное вдавливание, при котором донорская ткань склеры имплантируется за задним полюсом глазного яблока. В настоящее время

В настоящее время опубликованы 12 исследований, в основном ретроспективные случаи и серии контроля, в целом с положительными результатами, хотя во многих публикациях не раскрываются основные хирургические детали.

опубликованы 12 относящихся к этому исследований, в основном ретроспективные случаи и серии контроля, в целом с положительными результатами, хотя во многих публикациях не раскрываются основные хирургические детали.

ВЫВОДЫ

В настоящее время существует множество способов контроля миопии во всех категориях, причем возможности в рамках каждой категории продолжают расширяться. Однако в настоящее время не существует универсального (“one size fits all”) вмешательства для предотвращения или замедления прогрессирования миопии, и большинство вариантов не достигают 100% эффекта, по крайней мере, в течение длительного периода. Дальнейшие исследования имеют решающее значение для понимания основных механизмов. Они тоже имеют фундаментальное значение для разработки на базе научно обоснованных фактов по рекомендации по лечению и их комбинаций.

В настоящее время можно рассматривать разработки в этой области как дополнительные поэтому вправе ожидать что есть место и необходимость в исследованиях более новых подходов к контролю миопии.

Ссылка: 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.

Благодарность

Список членов Комитета IMI, в частности, тех, кто составил IMI Interventions for Myopia Onset and Progression report, и саму статью можно найти на сайте <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Выражаем благодарность доктору Марии Маркулли (Maria Markoulli) за профессиональную помощь в составлении этого обзора. Публикация осуществлялась за счет пожертвований 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