

## המכון הבינלאומי לקוצר ראייה (IMI) סיכום 2023

### Professor Padmaja Sankaridurg

PhD

IMI Taskforce Chair

School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia

Latest research from topic areas covered in previous IMI white paper series was reviewed by experts and findings summarized in the IMI 2023 digest.

#### קוצר ראייה - הגדה

למרות שהמאמר הראשון של IMI המגדיר קוצר ראייה קבע ספי תשבורת כ-0.50D לקוצר ראייה ו-6.00D לקוצר ראייה גבוה, המאמר זיהה גם את האתגרים והמגבלות של ספים קבועים והמליץ על התאמת הגדרות כך שיתאימו לאופי המחקר. במקום לקבוע את השימוש בציקלופלגיה, ההגדרה חלה כאשר "האקומודיציה העינית רגועה", מכיוון שלחלק מרופאי עיניים אין גישה לציקלופלגיה בחלקים רבים של העולם. בהתבסס על ספרות עדכנית, ידוע שתוצאות תשבורת שונות עם ובלי ציקלופלגיה וסף גבוה יותר לקוצר ראייה בסקרים לא ציקלופלגיים עשוי להתאים יותר לקוצר ראייה אך לא סף נמוך עבור קוצר ראייה גבוה. שימוש בנוסחאות מתקנות עשוי להיות גם שיטה בר-קיימא לשימוש בהתייחסות להבדלים. עם זאת, ברוב המחקרים האחרונים, היה קונצנזוס לגבי ערכי הסף של -0.50D לקוצר ראייה ו-6.00D לקוצר ראייה גבוה, אך השתנו בשימוש של  $\geq$  או  $>$  במסגרת ההגדרה.

במסמך הלבן המקורי של IMI על הגדרות קוצר ראייה, הוגדרה גם "טרום קוצר ראייה". לאחרונה, יש מספר הולך וגדל של פרסומים המדווחים על טרום קוצר ראייה. זיהוי גורמים מנבאים להופעת קוצר ראייה במהלך השלב הטרום-קוצר ראייה מציע פוטנציאל להתערבות מוקדמת. למרות שדרוש מחקר נוסף, כולל מחקר אורך, כדי להבין את השלב הזה במלואו, בטייוואן ובסין, מדווחים שזהו מצב השבירה הנפוץ ביותר בילדים בגיל הגן ובית הספר היסודי. ניסויים מתמשכים בוחנים התערבויות כמו אטרופין עבור טרום קוצר ראייה, עם תוצאות מבטיחות בניסויים קטנים אך יש צורך במחקר נוסף עם נתונים מניסויים גדולים יותר.

#### מודלים ניסויניים של אמטרופיציה וקוצר ראייה

מודלים של מחקר על בעלי חיים היה מכריע בעיצוב ההבנה שלנו לגבי פיתוח קוצר ראייה ואסטרטגיות טיפול. העדכונים כוללים:

- **מסלולי איתות;** למרות שמפל האיתות מהרשתית לסקלרה אינו מובן במלואו, המחקר ממשיך לאפיין את המסלולים עם מחקרים עדכניים על אפרוחים המצביעים על כך שאינטרלוקין 6 ולומיקן עשויים למלא תפקיד בצמיחת עיניים מונחת ויזואלית.
- **אינטגרציה זמנית של גירויים קוצר ראייה;** תקופות קצרות של ראייה בלתי מוגבלת או חושך במרמוסטים (חיה) יכולים להפחית את צמיחת העיניים קוצר ראייה בתגובה לחוסר מיקוד היפרופי, מה שמדגיש את האופי הלא ליניארי של אינטגרציה של חוסר מיקוד.
- **ירשתית היקפית כמטרה לבקרת קוצר ראייה:** חוסר מיקוד קוצר ראייה בפריפריה הרחוקה, מעבר ל-20° מהפוביה אינו מנחה באופן עקבי את התפתחות השבירה בקופים.
- **יטיפולים פרמקולוגיים;** קפאין מקומי היה יעיל בשליטה בקוצר ראייה בקופי רזוס, אך מחקר שבו נעשה שימוש ב-2% קפאין מקומי בילדים וייטנאמים לא הראה כל השפעה.
- **ישעון ביולוגי, דופמין ועוצמת אור;** מחקרים במודלים שונים של בעלי חיים, כולל אפרוחים ועכברים, תומכים בתפקידו של דופמין בשליטה בקוצר ראייה, עם השלכות אפשריות על טיפול באמצעות שילוב levodopa and carbidopa. בנוסף, ממצאים בעכברים חסרי מלנופסין מצביעים על חשיבותו בהתפתחות השבירה והאטת התקדמות קוצר ראייה, בעוד שמחקרים בקופי רזוס מצביעים על כך שתאורת סביבה מופחתת פוגעת באמטרופיציה.
- **יסטייה כרומטית אורכית (LCA):** ניסויים עם טופאים (חיה) באמצעות LCA, כלומר, שבהם אורכי גל קצרים מתמקדים מול אורכי גל ארוכים יותר, הראו שסימולציה כרומטית של טשטוש קוצר ראייה יכולה לנטרל סביבה קוצר ראייה, ולהדגיש את התפקיד המשמעותי של רמזים כרומטיים באמטרופיציה.
- **תאורת סביבה צרה פס;**

אור באורך גל ארוך (אדום ואמבר) נמצאו כגורמים להיפראופיה אצל טופאים וקופי רזוס, אך ההשפעות שלהם משתנות בין מודלים שונים של בעלי חיים, מה שמציב פאזל בהבנת המנגנונים שלהם

- אורך גל קצר; אור כחול הראה פוטנציאל בהאטת התקדמות קוצר ראייה אצל אפרוחים וחזירי ניסיונות, בעוד שתשומת הלב האחרונה עברה לכיוון אור סגול, כאשר מחקרים מרמזים על השפעות אנטי-קוצר ראייה פוטנציאליות שלו המתווכות על ידי נורופסין אופסין (OPN5).
- מסלולי הפעלה וכיבוי: קולטני פוטורצפטורים (מוטות וחורטים) מגיבים לאור על ידי היפרפולריזציה. מסלולי הפעלה וכיבוי חשובים לזיהוי עליות וירידות בהירות. מחקרים אחרונים בעכברים מצביעים על כך שהפרעה במסלול ה-ON-מובילה לליקויים גדולים יותר בתפקוד הראייה ובאותות דופמין מאשר שיבוש במסלול ה-OFF-בנוסף, נוכחותם של תאים דו-קוטביים ON ייעודיים עבור קונוסים באורך גל קצר מרמזת כי אמטרופיזציה עשויה להסתמך יותר על ניגודיות באורך גל קצר המעובד דרך מסלול ה-ON.
- קרוס לינקינג סקלרלי: ככל שהאדם מזדקן, האמטרופיזציה נפסקת בגלל שהסקלרה נעשית נוקשה יותר מקשרי קולגן טבעיים. במודלים של בעלי חיים כמו טופאים וחזירי ניסויים, שיטות להאצת קישור צולב קולגן היו יעילות בשליטה בקוצר ראייה אך היו קשורות לפתולוגיה של הרשתית. הוכח שהשימוש בריבופלבין אור כחול גורם ביעילות לחיבור צולב ללא פתולוגיה בקופים וארנבות, אך היעילות לשליטה בקוצר ראייה לא נבדקה.

### מחקרים קליניים

משתתפים: מספר הניסויים הקליניים הפוטנציאליים בשליטה בקוצר ראייה עולה. חריגה מקריטריונים מומלצים (עמוד 7 בתקציר IMI 2023) תוביל בדרך כלל לכך שהיעילות הנראית לעין של טיפול תהיה יתר על המידה או תחת, כאשר הבדלים בגישות מקשים על ההשוואה בין מחקרים. עיצוב מחקר: מחקרים שפורסמו להיות ארוכים יותר ומורכבים יותר בתכנון, אולם מחקרים מראים יעילות מופחתת לאחר שנה, המדגישים את הצורך בניסויים לטווח ארוך יותר (לפחות שנתיים). עקב דילמות אתיות של הכללת קבוצת ביקורת, קבוצות היסטוריות עשויות להיחשב אם יש התאמה למשתתפים חשובים כמו גיל, מין, עונה (למחקרים קצרים יותר), שגיאת תשבורת, אורך צירי, חשיפה סביבתית, קוצר ראייה הורי וגזע/מוצא אתני. מחקרים גדולים יותר, מרובי אתרים הם נדירים אך עוזרים להגביר את יכולת ההכללה. מדדי תוצאה: אלה מסווגים לראשוני (שגיאת שבירה ואורך צירי), משניים (תוצאות שדווחו על ידי המטופל ותאימות לטיפול), ומדדים חקרניים (כולל תשבורת היקפית ועובי כורואיד). עדכונים אחרונים דוגלים בדיווח הן באחוזים והן על הפחתות מוחלטות בהתקדמות קוצר ראייה, תוך שימת דגש על החשיבות של רווחי סמך וניתוחי תת-קבוצות מתוכננים מראש לפירוש מדויק של התוצאות ויצירת השערות חדשות.

### התערבויות לשליטה בקוצר ראייה

- יש מספר גדול והולך של מוצרים אופטיים מיוחדים לניהול קוצר ראייה ויש גם יותר נתונים על יעילות של מוצרים ושילובים קיימים. עדויות ממחקרים קליניים מבוקרים אקראיים חושפות:
  - נתונים ממחקרים רב-שנתיים עם משקפיים לבקרת קוצר ראייה ועדשות מגע עם מיקוד כפול מראים יעילות מתמשכת לאורך תקופות ניסוי ארוכות יותר (מעל שנה) ועם ילדים גדולים יותר (עד גיל 15).
  - חדות הראייה (VA) ותפקוד הראייה נותרים לא מושפעים במידה רבה מהטיפולים. חדות ראייה מרכזית עם עדשות מגע (מרשם למרחק במרכז), משקפי DIMS ו-HAL ומינונים שונים של אטרופין ניתנים להשוואה לקבוצות ביקורת. כאשר מביטים דרך אזור ה"טיפול" ההיקפי של משקפי שליטה בקוצר ראייה, הפחתת חדות הראייה היא פחות משורה אחת.
  - עבור אורתוקרטולוגיה (OK), אזורי טיפול קטנים יותר (כלומר קוטר אזור אופטי אחורי קטן יותר) מראים יעילות טובה יותר של בקרת קוצר ראייה. אורתוקרטולוגיה עשויה להיות אופציה מועילה יותר עבור אלו עם אניסומטרופיה מכיוון שמתרחשת יותר שליטה בקוצר ראייה בעין עם קוצר הראייה הגבוה יותר.
  - ל-OK בשילוב עם 0.01% לאטרופין יש יעילות גדולה יותר בהשוואה ל-OK בלבד, אך לאטרופין בשילוב עם עדשות מגע מולטיפוקליות אין יעילות נוספת.
  - טיפול באור אדום צובר פופולריות בסין ומחקרים מראים יעילות גבוהה, אך יש לבסס את הבטיחות. נראה שלאור סגול יש השפעה מועטה על בקרת קוצר ראייה כפי שנצפה במחקר אחד.
  - טיפולים אחרים בדרך כלל נראים בטוחים אך יש צורך בניסויים לטווח ארוך יותר.

### שיקולים אתיים ותעשייה

בטיחות: מהעדויות הנוכחיות, נראה שלילדים אין סיכון גבוה יותר ממבוגרים לסיבוכים הקשורים לעדשות מגע. בעוד שמשקפיים עשויים להיות בטוחים יותר מנקודת מבט של זיהום, תפקודי ראייה, למשל. יש לקחת בחשבון רגישות לניגודיות היקפית, תפיסה עצמית ושביעות רצון מהחיים. ידוע כי אטרופין גורם לציקלופגיה ופוטופוביה בריכוזים גבוהים יותר. ביחס לטיפול האור כיום, קיים חוסר בנתונים מקיפים ובסקירת בטיחות. יעילות: התארכות צירית היא מדד התוצאה העיקרי המועדף עקב מתאם חזק יותר עם ליקוי ראייה, דיוק, חסינות בפני אקומודציה ושינויים בקרנית הנגרמים על ידי אורתו-קיי בן לילה. מצב רגולטורי: תהליך האישור הרגולטורי עבור אינדיקציה לבקרת קוצר ראייה משתנה ברחבי העולם. ה-FDA בדרך כלל דורש נתונים של 3 שנים מניסוי קליני אקראי מבוקר, עם מעקב של שנה אחת לאחר הפסקת הטיפול כדי להעריך ריבאונד. תחומי שיפוט אחרים משתנים בהערכתם או בקבלה של צורות ראיות. מגוון המוצרים שאושרו להאטת התקדמות קוצר ראייה ומשווקים במדינות שונות גדל מאז דוחות IMI לשנת 2019.

### הנחיות לניהול קליני

השוואת יעילות טיפול: קיים ויכוח הולך וגובר לגבי השיטה המתאימה ביותר לדיווח ולהשוואה של תוצאות הטיפול בין התערבויות שונות. שינויים במאפייני קבוצת הביקורת, משך המחקר וזמן ההרכבה הופכים את נתוני קבוצת הביקורת ללא ברי השוואה בין המחקרים. כתוצאה מכך, הדיווח על אחוזי היעילות, שהוא יחסית לבקרה, עשוי להניב מסקנות מטעות בהשוואת ניסויים. רק מספר מצומצם של מחקרים השוו ישירות בין שיטות טיפול שונות באותו ניסוי, תוך שימוש בקבוצות ביקורת זהות. מחקרים השוואתיים אלה חשפו רמות יעילות דומות בין הטיפולים.

בניגוד לאחוז היעילות, המוגבלת על ידי גורמי מחקר כמו משך ומאפייני המשתתפים, הפחתה מוחלטת מצטברת באורך צירית (CARE) מודדת את ההפחתה המוחלטת בצמיחה הצירית, ומאפשרת השוואה בין מחקרים מגוונים. תוך שימוש בממד זה, סקירה השוואת תוצאות יעילות מוחלטות של משקפיים, עדשות מגע רכות רב-מוקדיות (MFSCLS) ואורתוקרטולוגיה, ולא גילתה טיפול עילאי. ניסויים אחרונים תמכו בכך, והראו קוצר ראייה דומה

בין MFSCls ו-OK כמו גם בין MFSCls ועדשות מגע עם עומק מיקוד מורחב. בנוסף ליעילות, מטפלי עיניים צריכים לקחת בחשבון את מערך המיומנויות שלהם, זמינות הטיפולים, העדפות וקיבולת המטופל וההורה וכן שיקולים רגולטוריים בבחירת תוכנית טיפול למטופל.

מקסום תוצאות: זמן הרכבה ו/או תאימות נמצאו כפוטנציאל למיקסום תוצאות הטיפול עם יתרונות גדולים יותר עם זמני הרכבה ארוכים יותר. אסטרטגיות שילוב מציעות שיטה נוספת לשיפור היעילות של טיפולי בקרת קוצר ראייה קיימים, אך התוצאות התערבבו וחלקן מצביעות על תועלת בעוד שאחרות לא מצאו תועלת לשילוב טיפולים. מומלץ טיפול פרואקטיבי בכל קצרי הראייה הצעירים, במיוחד אלה מתחת לגיל 12 שנים.

#### סיכום

מחקר קוצר ראייה מתרחב במהירות. הגדרות IMI זוכות לאימוץ נרחב וממשיכות להיות מעודכנות ומותאמות. מחקרים בבעלי חיים שופכים אור על מנגנוני משוב חזותי ומסלולי איתות המשפיעים על צמיחת העיניים, בעוד ניסויים קליניים בבני אדם בוחנים טיפולים חדשים ומבטיחים. למרות שדרוש מחקר נוסף כדי לבסס יעילות ובטיחות ארוכת טווח, עדויות עדכניות תומכות בקרת קוצר ראייה פרואקטיבית בפרקטיקה הקלינית.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This IMI White Paper was summarised by IMI Program Director Dr Nina Tahhan PhD, MPH, BOptom and translated by Oded Zvibach B.Optom EAOO. A full list of the IMI taskforce members and the complete IMI white papers can be found at [myopiainstitute.org](http://myopiainstitute.org). The publication and translation costs of the clinical summary was supported by donations from BHVI, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon, HOYA, Théa, and Oculus.

#### REFERENCE

Padmaja Sankaridurg, David A. Berntsen, Mark A. Bullimore, Pauline Cho, Ian Flitcroft, Timothy J. Gawne, Kate L. Gifford, Monica Jong, Pauline Kang, Lisa A. Ostrin, Jacinto Santodomingo-Rubido, Christine Wildsoet, James S. Wolffsohn; IMI 2023 Digest. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2023;64(6):7. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.64.6.7>.

#### 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](mailto:imi@bhvi.org)