

Методы стабилизации миопии с позиции медицины, основанной на доказательствах.

XIV международный форум для практикующих оптиков,
оптометристов и офтальмологов
Санкт-Петербург, 2013

Вурдафт А.Е., врач-офтальмолог

Актуально?

Миопия в России:

1,63 млн человек – близорукие (1999 г.)

143 млн человек – население России (2013 г.)

2,3% от глазных заболеваний – дегенеративная миопия

19% в структуре инвалидности среди взрослых - дегенеративная миопия (третья по распространённости причина после глаукомы и травм)

Актуально?

Миопия в США:

41,6% населения от 12 до 54 лет
(+20% за 30 лет!)

Высокая миопия:

1,6% из них – миопия «7,9 Д» и более!
Это в 8 раз больше, чем 30 лет назад.

Актуально?

Миопия в Азии:

Тайвань – 90% среди студентов

Сингапур – 79,3% популяции

Китай – 95,5% среди студентов

Sun J, High prevalence of myopia and high myopia in 5060 Chinese university students in Shanghai (2012)

Chou AC et al., The effectiveness of 0.5% atropine in controlling high myopia in children (1997)

Wu HM et al., Does education explain ethnic differences in myopia prevalence? A population-based study of young adult males in Singapore (2001)

Актуально?

Миопия в Африке:

Конго – 33%

Эфиопия – 31,6%

Нигерия – 39,21%

Южная Африка – 4%

Missotten L. et al., Ocular refraction in Zaire (1996)

Yared AW et al., Prevalence of refractive errors among school children in gondar town, northwest ethiopia (2012)

Adeoti CO et al., Refractive errors in Mercyland Specialist Hospital, Osogbo, Western Nigeria (2008)

Naidoo KS et al., Refractive error and visual impairment in African children in South Africa (2003)

Актуально?

Осложнения миопии и сопутствующие заболевания:

Катаракта (ядерная, заднекортикальная)

Офтальмогипертензия и глаукома (4% всех близоруких и 6-7% больных с высокой близорукостью страдают ПОУГ)

Дегенеративная изменения сетчатки (73,4% от всех пациентов с миопией)

Roger W. Beuerman – Myopia: Animal Models to Clinical Trials (2010)

Сорокин Е.Л., Бушнина Л.В., «Изучение частоты и структуры клинических форм осложнённой миопии у пациентов с миопической рефракцией...» (2013)

Актуально?

Наиболее частые проявления дегенеративной миопии:

Задняя стафилома (35,4%)

Дистрофия сетчатки по типу булыжной мостовой (14,3%)

Отслойка сетчатки (**3,5 - 11,4%**)

Отверстия и разрывы сетчатки (8,1%)

Субретинальная неоваскуляризация (**5,2%**)

Решётчатая дистрофия сетчатки (4,9%)

Пятно Фукса (**3,2%**)

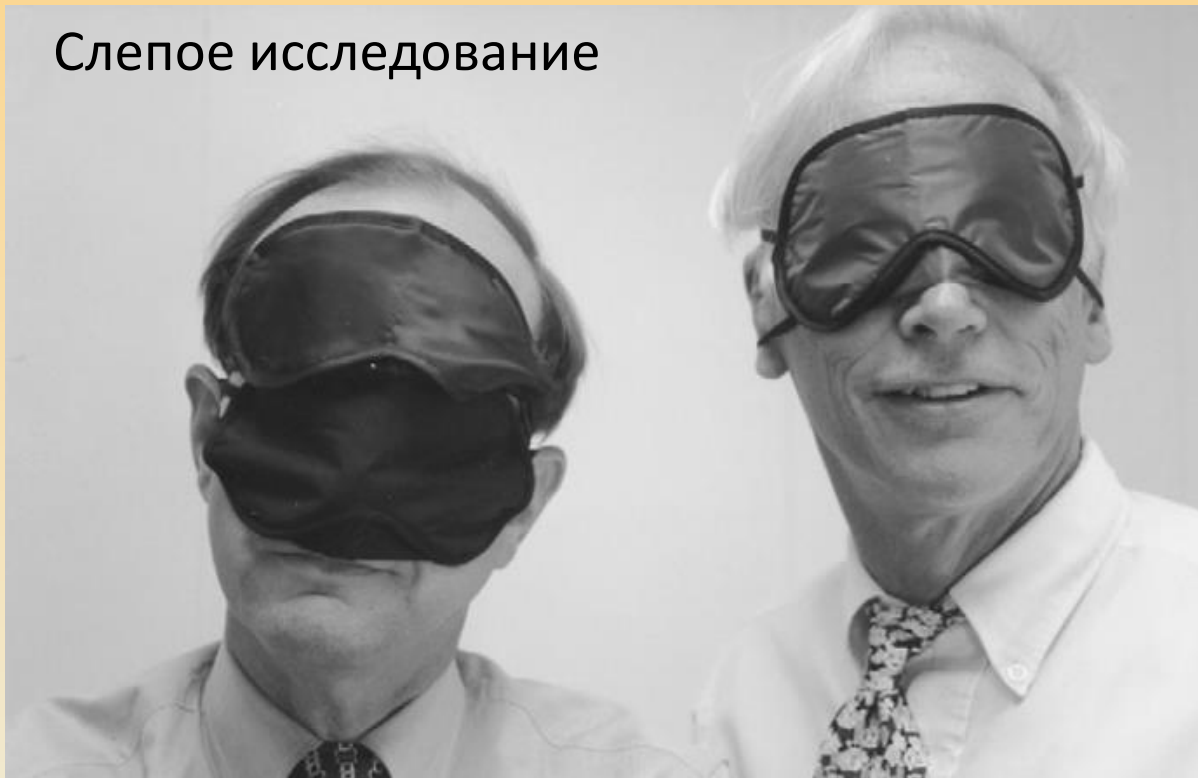
Лаковые трещины (0,6%)

Критерии «правильных» исследований миопии

- Контрольная группа?
- Случайное распределение?
- Слепое ли исследование?
- Есть ли стандарт в оценке результатов?
- Достаточно ли большая была выборка участников?

Критерии «правильных» исследований миопии

Слепое исследование



В чём сложности исследования близорукости?

Годы требуются для оценки результатов.

(У курицы эффекты вмешательства наблюдаются в течение часов!)

Правый и левый глаз – взаимосвязаны. Использование одного глаза в качестве контроля – не идеальный вариант.

Pickett-Seltner RL et al., Experimentally induced myopia in chicks. morphometric and biochemical change. (1988)

Ray WA et al., Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research (1985)

Что пытались доказать

- Очковая коррекция (разные виды и режимы ношения)
- Контактные линзы (мягкие, жёсткие, ортокератологические линзы)
- Влияние периферической рефракции
- Медикаментозное торможение (атропин, пирензепин, глазные гипотензивные препараты)
- Зрительные тренировки, биологическая обратная связь
- Активность ребёнка (зрительная нагрузка, прогулки)

Не исследованные должным образом методики:

- Аппаратное лечение
- Склеропластическое лечение
- Биологически активные добавки

Очки и близорукость

Есть ли реальные доказательства того, что постоянное ношение очков может затормозить миопию?

В большинстве исследований контрольной группой служили дети, использовавшие тот или иной тип коррекции зрения.

Однако в литературе встречаются исследования на животных, показывающие, что глаза, не получающие сфокусированного изображения – склонны к прогрессированию близорукости.

Недокоррекция?

Есть ли реальные доказательства того, что полная коррекция стабилизирует близорукость?

Нет реальных оснований под предложением выписывать очки с недокоррекцией.

Малайзия, 2002 г.

94 близоруких ребёнка 9-14 лет. Слепое РКИ 2 года.

Недокоррекция (+0,75Д) VS Полная коррекция

Результаты: у экспериментальной группы близорукость прогрессировала с большей скоростью, и это было статистически значимо.

Перекоррекция?

Нет надёжных исследований, показывающих позитивное или негативное влияние перекоррекции на прогрессирование близорукости.

США , 1984 г. Выборка из 36 близоруких детей. Перекоррекция на 0,75Д. Контрольная группа с обычной коррекцией. Темпы прогрессирования близорукости оказались статистически не различимыми.

Режим ношения очков и близорукость

Есть ли реальные доказательства того, что постоянное ношение очков лучше периодического?

Режим ношения очков и близорукость

Данные по одному РКИ: значимой разницы в скорости прогрессирования близорукости у детей, пользующихся очками постоянно и детей, пользующихся очками периодически (т.е., только для дали) - не выявлено.

Данные по другому проспективному исследованию – повторяют выводы первого исследования: значимой разницы в приросте близорукости у детей, пользующихся 3 года постоянной коррекцией, у детей, пользующихся очками только для дали и у детей, не пользующихся очками – не выявлено.

A Klemetti et al., Effect of spectacle use and accommodation on myopic progression: final results of a three-year randomised clinical trial among schoolchildren (1989)

Ong E. et al., Effects of spectacle intervention on the progression of myopia in children (1999)

Бифокальные очки

США, 1987 год. РКИ. 207 детей 6-15 лет. 3 года. 3 группы: монофокальные очки, очки с добавкой +1,0, очки с добавкой +2,0Д. Исследование закончили 124 человека. Статистически значимой разницы между полученной в итоге рефракции не получено.

США, 2000 г. РКИ. 82 близоруких ребёнка с эзофорией вблизи. 2 группы. Контрольная группа получала монофокальную коррекцию. 2,5 года. Результат: дети, использовавшие бифокальные очки, получили статистически значимый меньший суммарный прирост в рефракции (0,99Д против 1,24Д у контрольной группы).

США, 1999 г. Анализ трёх исследований показал, что бифокальные очки могут быть эффективными у детей с эзофорией (выигрыш в торможении миопии примерно 0,2Д/год).

Grosvenor T. et al., Houston Myopia Control Study: a randomized clinical trial. Part II. Final report by the patient care team (1987)
Goss DA et al., Rates of childhood myopia progression with bifocals as a function of nearpoint phoria: consistency of three studies. (1990)
Fulk GW et al., A randomized trial of the effect of single-vision vs. bifocal lenses on myopia progression in children with esophoria (2000)

Бифокальные очки

Выводы:

Адекватными научными исследованиями не подтверждена способность бифокальных очков в режиме постоянного ношения тормозить прогрессирование миопии.

Однако, бифокальные очки могут быть выгодны для детей, имеющих эзофорию вблизи (торможение прогрессирования на 0,2 Д в год)

Прогрессивные очки

Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET, 2003)

мультицентровое рандомизированное
двойное слепое контролируемое исследование

Gwiazda J et al., A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children (2003)

Gwiazda J et al., Five-Year Results From the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET), (2006)

Прогрессивные очки

Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET, 2003)

США, 2003 г. Мультицентровое РКИ. 469 детей. 3 года.
Экспериментальная группа: прогрессивные очки (добавка +2,0Д). Контрольная группа: монофокальные очки. Рецепты корректировались по ходу исследования. Оценивались циклоплегическая рефракция и длина глаза (А-сканирование).

Нюансы: использовали для циклоплегии двукратное закапывание тропикамида 1%.

Прогрессивные очки

Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET, 2003)

Результаты: Прогрессирование в группе с прогрессивными очками **через три года** было меньше на 0.20 ± 0.08 Д, чем в группе с монофокальными очками. Разница была статистически достоверна, но клинически незначима. Длина глаза также различалась статистически значимо (0.11 ± 0.03 мм). В связи с клинически мало значимой итоговой разницей, авторы не считают, что в повседневную практику следует вводить повсеместное выписывание прогрессивных очков близоруким детям.

Прогрессивные очки

Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET, 2003)

Долгосрочный результат использования прогрессивных очков – статистически не значим (5 летний результат сопоставим с контрольной группой).

НО:

Дети со слабой аккомодацией (менее 2,56Д при фиксации на 33 см) и эзофорией вблизи – имели значимый долгосрочный терапевтический эффект от таких очков (0.49 ± 0.24 Д)

Прогрессивные очки

Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET, 2003)

Прогрессивные очки выгодны в ношении детям, у которых оба родителя – миопы. Прогрессирование миопии у таких детей происходило медленнее, чем у детей с такими же родителями, носивших обычные очки. Разница за период в 3 года статистически достоверна. (-2.01 D и $-2,59 \pm 0,19$ D соответственно).

Прогрессивные очки не были статистически более выгодными у детей, имевших только одного родителя миопа, или имевших родителей эмметропов.

Мягкие контактные линзы

США, 1999 г. РКИ. 3 года. 175 близоруких детей 11-14 лет. Экспериментальная группа (МКЛ) - прогрессирование на 0,36 Д ежегодно. Контрольная группа (простые очки) прогрессировала на 0,30 Д ежегодно. Статистической разницы не выявлено.

США, 2008 г. РКИ. 3 года. 484 близоруких ребёнка 8-11 лет. Экспериментальная группа - МКЛ (247 чел.). Контрольная группа - очки (237 чел.). Ежегодный контроль рефракции (циклоплегической) и длины глаза (А-скан). Итоговый результат - статистической разницы не обнаружено.

Жёсткие контактные линзы

Сингапур, 2003 г. РКИ. 298 близоруких детей 6-12 лет. 2 года. Экспериментальная группа - жёсткие газопроницаемые контактные линзы (7-8 ч./день). Контрольная группа - очки (постоянное ношение).

Результаты: нет статистической разницы в прогрессировании миопии между жёсткими контактными линзами и очками.

Katz J et al., A randomized trial of rigid gas permeable contact lenses to reduce progression of children's myopia (2003)

Ортокератологические ЛИНЗЫ

Гонконг, 2005 г. Экспериментальная группа - 35 детей (ОК-линзы). Контрольная группа – 35 детей (простые очки). 2 года. Длина глаз в финале исследования претерпела значительно меньше изменений в группе с ОК-линзами ($0,29 \pm 0,27$ против $0,54 \pm 0,27$ мм у контрольной группы).

Ортокератологические ЛИНЗЫ

Япония, 2011 г. Проспективное контролируемое исследование. Экспериментальная группа - 45 детей (ОК-линзы). Контроль – 60 детей (простые очки). 2 года. ПЗО, измеренная в финале исследования – значительно меньше увеличилась в группе с ОК-линзами. Результаты изменений за 2 года: 0.39 ± 0.27 (ОК) и 0.61 ± 0.24 мм (очки). Статистически значимая разница.

Ортокератологические ЛИНЗЫ

Предварительные выводы:

Ортокератологические линзы могут замедлять прогрессирование близорукости примерно на 40%.

Периферический дефокус

Описаны методы, позволяющие исследовать рефракцию зоны 10 градусов от фовеа с помощью авторефрактометров.

Простые (монофокальные) очки - возможно усиливают гиперметрофический дефокус вне центра сетчатки.

Одной из идей является разработка очков и контактных линз со специальным дизайном, корректирующих в том числе периферическую гиперметропию.

Мультифокальные линзы и ортокератологические линзы на сегодня ближе всего к этой идее.

Атропин

Каков механизм действия?

- Блокирование аккомодации
- Влияние на фибробласты склеры
- Влияние на выброс допамина, а через него на сетчатку
- Влияние на уровень гормона роста (системное действие)

Басинский С.Н., «Фармакологические и оптические методы стабилизации миопии с доказанной эффективностью», 2013

Chew, S.J. et al., Muscarinic agents alter epidermal growth factor density in keratocytes and NIH/3T3 fibroblasts (1992)

Атропин

Каков механизм действия?

Канада, 2003 г. Исследование на курицах показало, что из множества антагонистов мускариновых рецепторов, в т.ч. неселективных – на прогрессирование близорукости (депривационной) влияли лишь атропин, пирензепин и оксифенониум. Предполагается возможное воздействие посредством не мускариновых рецепторов.

Атропин

Atropine for the treatment of childhood myopia (ATOM, 2006)

Сингапур, 2006 г. РКИ, двойное-слепое. 400 детей 6-12 лет. Атропин **1%** на ночь ежедневно. 2 года. Контроль – парный глаз (инсталлировали плацебо).

Результаты: итоговая близорукость в группе атропина увеличилась на $0,28 \pm 0,92$ Д (от уменьшения на $0,64$ Д до увеличения на $1,2$ Д). В группе плацебо – близорукость увеличилась на $1,20 \pm 0,69$ Д (увеличилась на величину от $0,59$ до $1,89$ Д).

Атропин

Atropine for the treatment of childhood myopia (АТОМ, 2006)

Длина глаза в группе атропина « $-0,02 \pm 0,35$ мм» (от укорочения длины $0,37$ мм до удлинения на $0,33$ мм).

Длина глаза в группе контроля – « $+0,38 \pm 0,38$ мм» (ПЗО увеличивалась на значение от 0 до $0,76$ мм).

Атропин

Atropine for the treatment of childhood myopia (АТОМ, 2006)

Вместо выводов:

При худшем сценарии разница с контролем за 2 года составляла 0,69 Д в пользу атропина. При самом неблагоприятном течении – атропиновая группа за 2 года получала увеличение ПЗО на 0,43 мм меньше, чем группа контроля. Т.о. даже при самом плохом развитии событий эффективность атропина была выше, чем эффективность плацебо – минимум в 2 раза.

Атропин

Исследовались и более слабые концентрации атропина:

- 1%
- 0,5%
- 0,1%
- 0,01%

Атропин

Atropine for the Treatment of Myopia 2 (АТОМ 2, 2012)

Сингапур, 2012 г. 400 детей с близорукостью. Три группы лечения: атропин 0,5%, атропин 0,1% и атропин 0,01%. 2 года.

Доказана эффективность всех трёх групп!

Атропин 0,5% - $-0,30 \pm 0,60$ Д

Атропин 0,1% - $-0,38 \pm 0,60$ Д

Атропин 0,01% - $-0,49 \pm 0,63$ Д

Атропин

Atropine for the Treatment of Myopia 2 (АТОМ 2, 2012)

Сравнение результатов АТОМ1 и АТОМ2:

Атропин 0,5% - $-0,30 \pm 0,60$ Д

Атропин 0,1% - $-0,38 \pm 0,60$ Д

Атропин 0,01% - $-0,49 \pm 0,63$ Д

Атропин 1% - $-0,28 \pm 0,92$ Д

Плацебо - $-1,20 \pm 0,69$ Д.

Атропин

Atropine for the Treatment of Myopia 2 (АТОМ 2, 2012)

Результаты, выводы:

Эффективность атропина 1% и 0,5% практически эквивалентна.

Низкие концентрации имеют меньшее влияние на аккомодацию и диаметр зрачка (статистически достоверно).

Атропин

Что будет после отмены атропина?

Сингапур, 2009 год. 400 детей 6-12 лет. 2 года проводилось лечение атропином 1% (с контрольной группой плацебо). Затем 1 год лечение не проводилось. После отмены атропина близорукость ускоряла своё прогрессирование (в сравнении с контрольной группой, не получавшей атропин), но итоговое значение близорукости по окончании третьего года было достоверно меньшим, чем величина миопии контрольной группы.

Атропин

Кого лечить атропином?

- Дети, у которых близорукость возникла в более раннем возрасте (5-7 лет)
- Дети, имеющие двух близоруких родителей
- Дети, изначально имеющие относительно высокие цифры близорукости

Это доказанные факторы риска возникновения близорукости высокой степени в течение 7 лет по данным РКИ COMET

Дети, имеющие угрожающую тенденцию по ускорению эмметропизации

Атропин

Некоторые нюансы:

Чтение, письмо, домашняя работа и работа в классе)
– НЕ ПРОТИВОПОКАЗАНЫ

Детям с близорукостью менее 1.5 Д – нужны очки для чтения и письма.

Дети, имеющие близорукость более 4,0 Д – пользуются вблизи своими старыми более слабыми очками.

Очки могут быть фотохромными для большего комфорта на улице (так поступали в исследовании АТОМ1).

Атропин

Это что, детям каждый день в течение нескольких лет закапывали атропин? Как с этим можно жить?.. (с)

Атропин

Побочные эффекты длительной атропинизации

Светобоязнь – преходящее явление (на 3 месяца лечения дети переставали жаловаться). Легко обходится ношением фотохромных очков на улице.

На сетчатку попадает в 25 раз больше солнечной энергии, когда зрачки полностью расширены.

Нет никаких указаний на то, что сетчатка повреждается при длительной атропинизации (требуется исследование возможных отсроченных эффектов длительной атропинизации).

Chou AC et al., The effectiveness of 0.5% atropine in controlling high myopia in children (1997)

Атропин

Побочные эффекты длительной атропинизации

Не происходит увеличения ВГД!

Тайвань, 2012 г. 3 года. 489 близоруких детей, проходящих лечение атропином + контрольная группа из 132 близоруких (референсная группа).

Статистической разницы между ВГД у контроля и у проходивших лечение не получено.

Атропин

...Да, но атропин же – ЯД! (с)

Атропин

Побочные эффекты длительной атропинизации

Из АТОМ1:

Аллергические или гиперчувствительные реакции или дискомфорт (4,5%)

Светочувствительность (1,5%)

Затуманенность зрения вблизи (1%)

Атропин:

остаются вопросы

Как ведёт себя «злокачественная» близорукость при длительной атропинизации?

Каков на самом деле механизм действия атропина?

Что происходит в долгосрочной перспективе после отмены атропина?

Атропин: остаются вопросы

Как ведёт себя «злокачественная» близорукость при длительной атропинизации?

Китай, 1997 год. Исследование на маленькой выборке из 20 детей 7-14 лет – высоких миопов ($>6,0\text{Д}$). 5 лет. 0,5% атропин на ночь ежедневно. Полная коррекция с добавкой для близи $+2,0\text{Д}$. Прогрессирование близорукости максимум $0,48\pm 0,72$ Д/год. Группа контроля – дети с высокой близорукостью, не получавшие лечения. Их миопия увеличивалась на $1,68\pm 0,84$ Д/год. Т.е., практически в 3,5 раза быстрее, чем в экспериментальной группе.

Chou AC et al., The effectiveness of 0.5% atropine in controlling high myopia in children (1997)

Пирензепин

Преимущества и досада.

Относительно селективный M1-холиноблокатор

Используется в некоторых странах как лекарство при пептических язвах

Прошёл начальные фазы исследований

Использовался в виде геля 1 или 2% 2 раза в день

Вторая фаза клинических исследований показала, что пирензепин на 50% замедляет темпы прогрессирования миопии

Циклопентолат

Китай, 1989 г. 1 год. РКИ. Группа циклопентолата, группа атропина 1%, группа контроля – плацебо. Показано, что цикломед также эффективен в торможении близорукости, но его эффективность более чем в 2 раза ниже, чем эффективность атропина 1%.

Прогулки на открытом воздухе

Сингапур, 2009 г. 1249 детей. Больше количество часов, проведённых на улице, значительно уменьшало итоговую степень миопии (обратная зависимость) и длину глаза (ПЗО). Статистически достоверно.

Тропикамид и близорукость

В настоящее время сколь-нибудь надёжных исследований, подтверждающих эффективность тропикамида в торможении прогрессирования близорукости – нет.

Фенилэфрин и близорукость

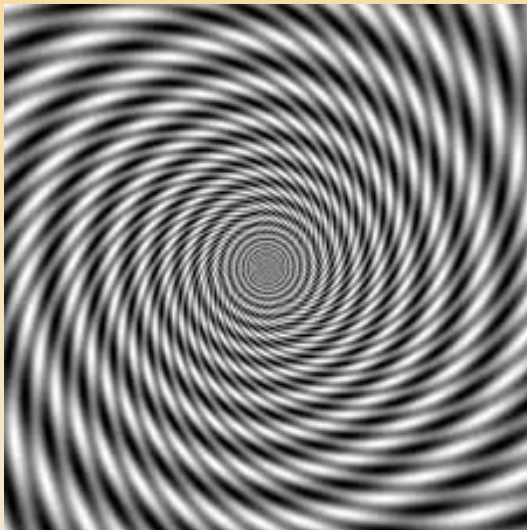
В настоящее время сколь-нибудь надёжных исследований, подтверждающих эффективность фенилэфрина в торможении прогрессирования близорукости – нет.

Местные гипотензивные препараты

Дания, 1991 г. РКИ эффективности тимолола 0,25 % в сравнении с ношением очков у 150 датских детей не показал никакого существенного различия в степени прогрессирования близорукости в этих двух группах (-0.59 D в год в группе с тимололом и -0.57 D в год группе носившей очки) после 2 лет наблюдения.

Зрительные тренировки

Зрительные тренировки способны повышать остроту зрения, но не способны повлиять на поведение близорукости. Рефракция не менялась, миопия не ослабевала.



Зрительные тренировки и биологическая обратная связь (biofeedback)



Зрительные тренировки и биологическая обратная связь (biofeedback)

Италия, 1996 г. Контролируемое проспективное исследование. 55 близоруких детей. 1 год наблюдений. Исследовались острота зрения (по классическим оптотипам и компьютерным оптотипам), манифестная и циклоплегическая. Результаты: некоторое увеличение остроты зрения по классическим оптотипам, не подтверждённое компьютерными оптотипами; отсутствие разницы по скорости прогрессирования близорукости.

Зрительные тренировки и биологическая обратная связь (biofeedback)

Выводы:

Нет надёжных данных, указывающих, что зрительные тренировки с биологической обратной связью могут уменьшить величину близорукости или притормозить её прогрессирование.

Склеропластика

Scleral reinforcement surgery

MEDLINE содержит обилие ссылок на статьи 1960-х годов о склеропластике от авторов из разных стран.

К 90-м годам прошлого века (по MEDLINE) количество упоминаний склеропластики прогрессивно уменьшилось. В лидерах по количеству статей о склеропластике на конец 90-х – страны СНГ и Китай.

В поисковой базе MEDLINE не найдено ни одного контролируемого исследования операций по укреплению склеры для лечения прогрессирующей близорукости.

В тоже время нельзя назвать склеропластику абсолютно безопасной процедурой (описаны осложнения в виде увеитов, нарушений глазодвижений, окклюзии задних цилиарных сосудов, отслойки сетчатки).

Enculescu A., Posterior scleral reinforcement in myopia - a harmless intervention? (1991)

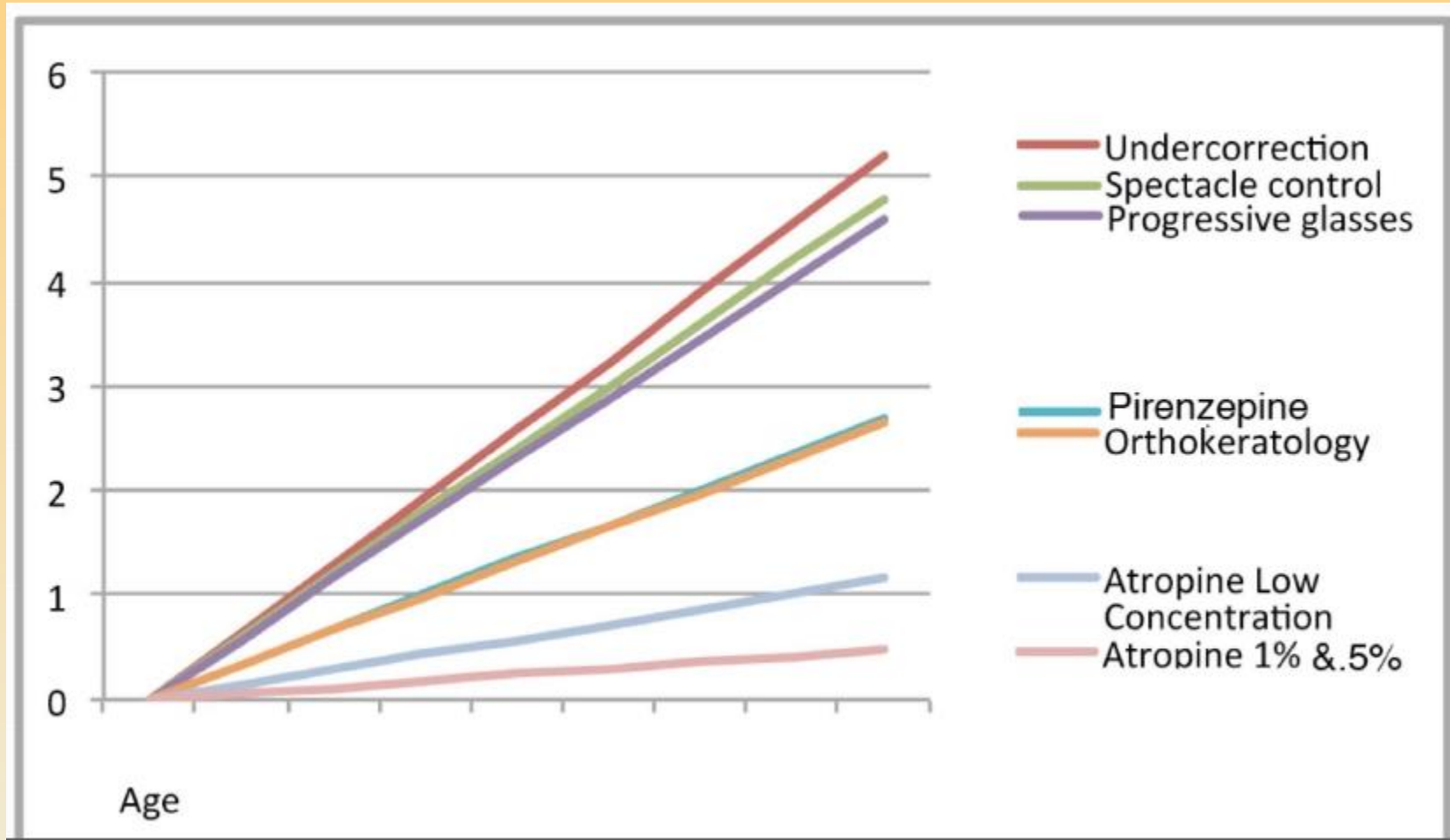
Curtin BG et al., Long-term results of scleral reinforcement surgery (1987)

Биологически активные добавки (БАД)

Существуют исследования, показывающие, что плотность макулярного пигмента способна увеличиваться при приёме внутрь биологически активных добавок с лютеином. Этот эффект был замечен у детей с близорукостью, не превышающей 4 Д.

Но нет ни одного рандомизированного контролируемого исследования, которое бы показало, что мероприятия по повышению плотности макулярного пигмента способны влиять на темпы прогрессирования близорукости.

Сравнение результатов



Что мы можем сделать? (Ключевые тезисы)

- 1) Проведение адекватной циклоплегии каждому ребёнку с подозрением на близорукость или её прогрессирование
- 2) В арсенале у офтальмолога имеются очковая коррекция (простые или мультифокальные), ортокератология и атропинизация.
- 3) На сегодня нет метода эффективнее длительной атропинизации
- 4) Могут быть полезны прогрессивные или бифокальные очки, в случае, если анамнез ребёнка отягощён, либо имеется эзофория вблизи.
- 5) Методы можно комбинировать.

Обзоры по методам стабилизации миопии

- **Басинский С.Н., "Фармакологические и оптические методы стабилизации миопии с доказанной эффективностью" (Сборник научных трудов XII Всероссийской школы офтальмолога. М., 2013, с.230-238).**
- **Jeffrey Cooper, O.D. et al., "Current Status on the Development and Treatment of Myopia", Optometry, 2012, May**
- **Jacob Sivak, O.D., "The cause(s) of myopia and the efforts that have been made to prevent it", Clin Exp Optom, 2012 Nov**

Спасибо за внимание

Южно-Африканский художник Philip Barlow в своих картинах изображает мир таким, каким видят его близорукие люди





