УДК 617.753.2-085

К вопросу об эффективности назначения атропина у детей и подростков с прогрессирующей миопией (обзор литературы)

Мягков А.В., доктор медицинских наук, профессор, директор¹;

Вержанская Т.Ю., кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, руководитель направления ортокератологии и контроля миопии²;

Шибалко Е.В., врач-офтальмолог¹.

¹НОЧУ ДПО «Академия медицинской оптики и оптометрии», Российская Федерация, 125438, Москва, ул. Михалковская, д. 63Б, стр. 4;

²Центр ортокератологии, контроля миопии и сложной коррекции зрения «ИМА Вижн», Российская Федерация, 119049, Москва, Ленинский проспект, дом 2а.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Для цитирования: Мягков А.В., Вержанская Т.Ю., Шибалко Е.В. К вопросу об эффективности назначения атропина у детей и подростков с прогрессирующей миопией (обзор литературы). The EYE Глаз. 2019;2:40-50.

DOI: 10.33791/2222-4408-2019-2-40-50

Актуальность. Тема профилактики или контроля миопии с каждым годом становится все более актуальной. Фундаментально изменились подходы к патогенезу и методам контроля миопии, ломаются привычные стереотипы, гипотезы и многочисленные исследования ложатся в основу серьезных научных разработок. В свою очередь, реальность диктует необходимость интеграции обновленных данных доказательной медицины по контролю миопии в клиническую практику врачей-офтальмологов.

Основная причина, которая вызывает серьезную обеспокоенность профессионального сообщества, – это стремительная распространенность прогрессирующей близорукости среди детей и подростков во всем мире.

Миопия среди взрослого населения стран Европы и США выявляется в 20-50% случаев, тогда как в странах Азии эти показатели достигают 60-90%. В последние годы усилился интерес к использованию консервативных методов лечения для стабилизации

миопии, в том числе и использование фармакологических средств. В обзоре проведен анализ современных публикаций с 1964 г. по сегодняшний день, отражающих результаты исследований тормозящего влияния различных концентраций атропина на процесс прогрессирования близорукости у детей и подростков, с максимальным сроком наблюдения 5 лет.

Заключение. По данным многочисленных исследований, атропин в малых дозах (0,01%) на сегодняшний день является эффективным средством для замедления прогрессирования миопии, оказывающим влияние на стабилизацию рефракции. Кроме того, длительное лечебное использование именно данной концентрации атропина сопровождается минимально возможными отрицательными побочными эффектами.

Ключевые слова: миопия, атропин, торможение прогрессирующей миопии, аксиальная длина, дети и подростки.

Regarding effectiveness of atropine use in children and adolescents with progressive myopia (literature review)

Myagkov A.V., Med.Sc.D., Professor, Director¹;

Verzhanskaya T.Yu., Ph.D., ophthalmologist, Head of Orthokeratology and Control of Myopia Department²;

Shibalko E.V., M.D.¹

¹Academy of Medical Optics and Optometry, 63B, bld. 4, Mikhalkovskaya St., Moscow, 125438, Russian Federation;

²Centre of Orthokeratology, Myopia Control and Complex Vision Correction, "IMA Vision", 2a, Leninsky prospect, Moscow, 119049, Russian Federation.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citation: Myagkov A.V., Verzhanskaya T.Yu., Shibalko E.V. Regarding effectiveness of atropine use in children and adolescents with progressive myopia. The EYE GLAZ. 2019;2:40-50. DOI: 10.33791/2222-4408-2019-2-40-50

The issue of myopia prevention or myopia control is becoming more and more relevant every year. The approaches to myopia pathogenesis and myopia control

have changed fundamentally, stereotypes have been dispelled, hypotheses and numerous studies are becoming the basis of new scientific developments. However, the

reality dictates the necessity to integrate the updated evidence based medicine data regarding myopia control into the clinical ophthalmological practice.

The main reason that concerns the professional community is a growing prevalence of progressive myopia among children and adolescents around the world.

The incidence of myopia among the adult population of European countries and the United States is estimated at 20-50%, whereas in Asian countries it amounts to 60-90%. In recent years, there was an increased interest towards the use of conservative methods of treatment in order to stabilize myopia, including the use of pharmacological agents. The publications from 1964 up until

today were analyzed in the following review. They were focused on the results of studies that showed the effect of different concentrations of atropine on myopia progression in children and adolescents who had been observed during a maximum period of 5 years.

Conclusion. According to numerous studies, low-concentration atropine (0.01%) is an effective mean to slow the progression of myopia and stabilize refraction. In addition, long-term therapeutic use of this particular concentration of atropine is associated with the least frequent occurrence of negative side effects.

Keywords: *myopia, atropine, deceleration of progressive myopia, axial length, children and adolescents.*

Эпидемиология школьной миопии

Оптическим субстратом миопической клинической рефракции является дефокус лучей света относительно сетчатки. При этом главный фокус оптической системы глаза располагается перед сетчаткой: реже – в силу особенностей физической рефракции глаза и чаще – из-за увеличения переднезадней оси (ПЗО). Существенное динамическое увеличение ПЗО является основной причиной прогрессирования миопии и повышает риск возникновения отслойки сетчатки и развития дегенеративных заболеваний последней [1].

Пик роста заболеваемости приходится на школьные годы. Миопия школьного возраста часто развивается в начальной школе или среднем школьном возрасте, за исключением ранней формы миопии высокой степени, которая прочно связана с наследственностью [2]. Аналогично распространенности во взрослом возрасте, распространенность миопии и ее заболеваемость у детей варьируют в разных регионах и странах: в Китае и Тайване ежегодная заболеваемость миопией у детей 7-12 лет составляет 8-18%; для сравнения гораздо более низкий годовой уровень заболеваемости – 2,2% – был зарегистрирован среди детей 12-летнего возраста в Австралии [3].

В 2018 г. О.В. Проскурина с соавт. [4] опубликовали результаты исследования, целью которого было оценить частоту распространения миопии у школьников 1, 5 и 11-х классов в некоторых регионах России путем скрининга рефракции в естественных условиях. В поперечном срезе исследовали рефракцию у 3 659 школьников 1, 5 и 11-х классов, обучающихся в «обычных» общеобразовательных школах, гимназиях, либо лицеях Санкт-Петербурга, Ижевска и Иванова. В работу также включены ранее опубликованные данные о распространенности миопии среди учащихся общеобразовательных школ Южного административного округа Москвы.

По результатам проведенного исследования, число близоруких учеников первого класса в среднем составило 2,4%, у учеников пятых классов близорукость встречалась уже в восемь раз чаще – в 19,7%, а к 11-му классу ее частота еще удвоилась и составила в среднем 38,6%. Значения распространенности

близорукости различались в разных регионах, однако общая тенденция к их увеличению по мере перехода от младших классов к старшим была очевидной во всех регионах.

Механизм действия атропина и его эффективность в контроле прогрессирующей миопии

Растущая распространенность и относительно раннее начало прогрессирующей миопии требуют осуществления эффективных профилактических и терапевтических мер. Не так часто специалисты сталкиваются с возможностью работать с профилактикой возникновения миопии. Значительно чаще возникает необходимость вмешиваться в процесс прогрессирования.

Терапевтический контроль миопии подразумевает сдерживание процесса прогрессирования в годы наиболее активного роста глаза у детей и подростков. Основная задача активного вмешательства в процесс прогрессирования заключается в снижении степени близорукости по сравнению с ее естественным течением (без лечения). А цель контроля миопии – уменьшить число людей с патологической миопией и, как следствие, сократить риск возникновения опасных осложнений.

Единственным эффективным для замедления прогрессирующей миопии фармакологическим препаратом на сегодняшний день является неселективный антагонист м-холинорецепторов – атропин [5-6].

Несмотря на то что атропин является наиболее изученным антимускариновым средством, механизм его действия на прогрессирование миопии остается не до конца изученным и открытым.

Так, Pei-Chang Wu et al. [7] в обзоре о стратегии контроля миопии с помощью атропина выделяют несколько механизмов действия:

1) атропин регулирует мускариновые рецепторы сетчатки и склеры с влиянием на склеральный матрикс;

2) атропин подавляет рост миопии как у млекопитающих, так и у птиц, в глазах которых поперечнополосатая цилиарная мышца иннервируется с помощью никотиновых, а не мускариновых

рецепторов. Таким образом, возможно, что атропин может функционировать в низких дозах через рецепторы M1 / M4 в сетчатке, а не через систему аккомодации;

3) влияние атропина на фибробласты склеры и на немускариновые рецепторы также может способствовать подавлению осевого удлинения глаза.

С.Э. Аветисов с соавт. приводят данные, свидетельствующие о том, что одним из нейромедиаторов сетчатки, вовлеченных в сигнальный каскад, который контролирует рост глаза, является дофамин. В результате исследований McBrien et al. обнаружили, что количество дофамина было снижено в глазах цыплят и млекопитающих с депривационной миопией. Н. Schwahn et al. выявили, что атропин, введенный интравитреально, увеличивал высвобождение дофамина из сетчатки у цыплят с депривационной миопией. Возможно, что определенное значение в механизме влияния атропина на прогрессирование миопии может иметь окись азота (NO) [1].

Проведена попытка исследовать действие 0,1% атропина на миопию с помощью мультифокальной электроретинографии (мф-ЭРГ) на 19 здоровых взрослых добровольцах.

Результаты говорят о том, что одной из точек приложения атропина могут быть периферические отделы сетчатки, а точнее – их внутренние слои. Проведенное исследование выявило, что атропин

усиливает амплитуду IC (переменной составляющей / induced component) при миопии, но не влияет на амплитуду IC при гиперметропии или эметропии (рис. 1). В левой части рисунка представлены показатели центральной зоны сетчатки, в правой – периферической. В центральной зоне не отмечалась разница в амплитуде DC (ответы с фоторецепторов и биполярных клеток, постоянная составляющая) и IC (ответы ганглионарных и амакриновых клеток, переменная составляющая) до и после инстилляции атропина. На периферии после закапывания атропина увеличилась амплитуда тока DC в ответ на дефокус ($p < 0,012$). Для амплитуды IC атропин вызвал значительный рост только при миопии ($p = 0,004$). Опираясь на полученные данные, можно предполагать, что атропин специально нацелен на факторы миопизации глаза, а реакция на гиперметропическую и миопическую рефракцию, возможно, опосредована различными механизмами сетчатки и сосудистой оболочки.

Обнаруженная зависимость влияния атропина при миопии на амплитуду IC позволяет предположить, что комбинированная терапия атропином в сочетании с оптической коррекцией миопического дефокуса может обеспечить более надежный контроль близорукости, чем любая терапия. Данное предположение подтверждают результаты годового рандомизированного контролируемого исследования,

Рис. 1. Изменение амплитуды сигнала МФ-ЭРГ при миопии, эметропии и гиперметропии у 19 пациентов: синий столбец – до атропина; оранжевый – через 24 часа после закапывания 0,1% атропина (объяснения в тексте)

Fig. 1. Changes in the amplitude of mf-ERG (multifocal electroretinogram) signal in cases of myopia, emmetropia and hyperopia in 19 patients. Blue column: before atropine. Orange column: 24 hours after instillation of 0.1% atropine (look for explanations in the text)

которые предполагают суммирующий эффект ортокератологии и атропина в замедлении осевого прогрессирования миопии у детей [7].

Несмотря на большое количество слепых зон в механизмах действия атропина на прогрессирующую миопию, интерес к клиническому применению атропина неизменно растет.

Применение атропина при близорукости с целью уменьшения ее прогрессирования

В XIX веке Уэллсом предложил назначать атропин с целью уменьшения прогрессирования близорукости [8]. Но вскоре от использования атропина были вынуждены отказаться из-за сопутствующих осложнений: паралича аккомодации и светобоязни.

Тем не менее терапевтический эффект атропина оставался привлекательным в плане профилактики и лечения миопии. В *табл. 1* представлены данные основных исследований о влиянии различных концентраций атропина на процесс торможения прогрессирующей близорукости. Видно, что результаты работ, проведенных с 1964 г. по сегодняшний день, неоднородны, тормозящий эффект атропина выражен по-разному.

В 1964 г. R. Bedrossian и S. Gostin применили 1% раствор атропина в один глаз в течение 1 года и плацебо – в другой [9]. Через 1 год на глазах, в которые капали атропин, отмечали среднее снижение близорукости на 0,21 дптр, в то время как в парных глазах наблюдали прогрессирование близорукости в среднем на 0,82 дптр.

В 1979 г. R. Bedrossian в нерандомизированном исследовании оценил эффект мази атропина 1%, закладываемой однократно на ночь в один глаз годовалому ребенку, с парным глазом в качестве контроля. На контрольном глазу определили существенный рост близорукости. После 1 года лечение было продолжено на парном глазу [10]. Однако парный глаз не может быть подходящим для контроля, так как нельзя исключить системное воздействие атропина.

В период с 1973 по 1989 гг. были проведены серии исследований со сходными результатами [10–21]. Прогрессирование миопии в группах с атропином варьировало от -0,58 (уменьшение исходной близорукости) до 0,22 дптр/год, в то время как в контрольных группах наблюдали рост миопии от 0,28 до 0,91 дптр/год. К сожалению, эти исследования были ретроспективными и из-за значительных методологических недочетов не позволили сделать обоснованное заключение.

В 1999 г. Y. Shih et al. [21] исследовали влияние более низких доз атропина на прогрессирование близорукости у 186 детей в возрасте от 6 до 13 лет. В течение 2 лет ежедневно на ночь закапывали по 1 капле 0,5%, 0,25%, 0,1% атропин или 0,5% тропикамид. Средние величины прогрессирования близорукости составили: $0,04 \pm 0,63$ дптр/год в группе атропина 0,5%; $0,45 \pm 0,55$ дптр/год в группе атропина 0,25% и $0,47 \pm 0,91$ дптр/год в группе атропина 0,1%.

При этом назначение атропина дало более выраженный тормозящий эффект, чем в контрольной группе, – $1,06 \pm 0,61$ дптр/год ($p < 0,01$). Среди получавших атропин 0,5%, 0,25% и 0,1% не имели прогрессирования близорукости 61, 49 и 42% детей соответственно.

Несмотря на эффективность методики, близорукость прогрессировала более чем на 1,0 дптр/год у 4% детей в группе атропина 0,5%, у 17% – в группе атропина 0,25% и 33% – в группе атропина 0,1%. В контрольной группе у 8% детей прогрессирование отсутствовало и 44% имели быстро прогрессирующую близорукость. По мнению авторов, все три концентрации атропина оказывают значительное влияние на контроль близорукости, но наиболее эффективным является использование 0,5% раствора атропина.

Несмотря на то что 1% атропин эффективно замедляет прогрессирование миопии, его назначение сопровождается рядом негативных эффектов, таких как светобоязнь, нечеткость зрения вблизи.

В связи с поиском методов лечения, которые позволили бы избежать негативных последствий лечения близорукости атропином, M. Chiang et al. [22] предположили, что препараты из группы антагонистов мускариновых рецепторов в сочетании с ношением бифокальных очков могут затормозить прогрессирование близорукости у детей. Они выполнили исследования в США у 706 детей с миопией (296 мальчиков и 410 девочек в возрасте 6–16 лет). После полной циклоплегии всем детям назначали очки с фотохромными линзами и полной коррекцией, для чтения добавляли +2,25 дптр на каждый глаз. Закапывали 1% раствор атропина 1 раз в неделю. Ежегодно проводили контрольный осмотр. Было выявлено, что 496 (70%) детей из 706 под контролем родителей строго следовали врачебным назначениям; 210 (30%) пациентов выполняли их не в полном объеме. Средняя длительность лечения составила 3,62 года (диапазон 21 день–10,1 года). У детей, которые четко выполняли требования врача (закапывание атропина и ношение бифокальных очков), средняя величина прогрессирования миопии была значительно меньше ($0,08$ дптр в год, $p < 0,001$), чем у пациентов, которые частично выполняли назначения ($0,23$ дптр в год). Средняя степень прогрессирования близорукости во всех группах была значительно меньше ($p < 0,05$), чем ежегодная степень прогрессирования у близоруких детей, не получавших подобной терапии. Никаких серьезных побочных эффектов, связанных с применением атропина, авторы не наблюдали.

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, известном как «Atropine for the Treatment of Childhood Myopia» (ATOM), W. Chua et al. в 2006 г. [23] обследовали 400 азиатских детей в возрасте от 6 до 12 лет с рефракцией по сферическому эквиваленту от -1,00 до -6,00 дптр и астигматизмом -1,50 дптр или меньше. Средний срок наблюдения составил 2 года, в течение которых оценивали эффективность

Таблица 1. Результаты применения атропина для лечения прогрессирующей близорукости по данным исследований**Table 1. The results of atropine use as the treatment of progressive myopia according to the research data**

Источник литературы Literature Source	Концентрация атропина, % Atropine concentration, %	Средняя величина прогрессирования миопии (дптр/год) / Average gradient of progression (D/year)		Срок наблю- дения, годы Observation period, years
		атропин atropine	плацебо / placebo	
R. Bedrossian, S. Gostin, 1964	1,0	0,21	0,82	1
H. Gimbel, T. Kelly et al., J. Dyer, W. Sampson, R. Bedrossian, E. Gruber, R. Brodstein, R. Brenner, M. Yen, 1973—1989	1,0	0,22–(–)0,58	0,28–0,91	1
Y. Shih, C. Chen, A. Chou, T. Ho, L. Lin, P. Hung, 1999	0,5	0,04	контроль, 0,5% тропикамид, 1,06 control, 0,5% tropicamide, 1,06	
	0,25	0,45		
	0,1	0,47		
R. Kennedy, J. Dyer, M. Kennedy, S. Parulkar, L. Kurland, D. Herman et al., 2000	1,0	0,05	0,36	3,5
M. Chiang, A. Kouzis, R. Pointer, M. Repka, 2001	1,0 1 раз в неделю + бифокальные очки 1 time per week + bifocal spectacles	0,08	0,23	3,62
Y. Shih, C. Hsiao, C. Chen, C. Chang, P. Hung, L. Lin, 2001	0,5 + мультифокальные очки multifocal spectacles	0,42	1,19 + мультифокальные очки / multifocal spectacles 1,40 + монофокальные очки single vision spectacles	1,5
W. Chua, V. Balakrishnan, Y. Chan, L. Tong, Y. Ling, B. Quah et al. (ATOM), 2006	1,0	0,28	1,20	2
J. Lee, P. Fang, I. Yang, C. Chen, P. Lin, S. Lin et al., 2006	0,05	0,28	0,75	4
P. Lu, J. Chen, 2010	0,1 для лета for summer	0,28	1,23	1
	0,25 для весны и осени for spring and autumn			
	0,5 для зимы / for winter			
P. Fang, M. Chung, H. Yu., P. Wu, 2010	0,025	0,14	0,58	1
A. Chia, W. Chua, Y. Cheung, W. Wong, A. Lingham, A. Fong et al., (ATOM2), 2011, 2012	0,5	0,30	–	2
	0,1	0,38		
	0,01	0,49		
	0,01	раньше 0,5% / 0,5% earlier	1,98 за 5-летний срок наблюдения / 1,98 over a 5-year observation period	5
A. Chia, Q. Lu, D. Tan, (продолжение серии ATOM / continue ATOM), 2015, 2016		раньше 0,1% / 0,1% earlier	1,83 за 5-летний срок наблюдения / 1,83 over a 5-year observation period	
		раньше 0,01% / 0,01% earlier	1,38 за 5-летний срок наблюдения / 1,38 over a 5-year observation period	
J. Polling, R. Kok, J. Tideman, B. Meskat, C. Klaver, 2016	0,5	0,1	1,0	1

1% раствора атропина, для лечения путем рандомизации был выбран только 1 глаз каждого ребенка. Завершили 2-летнее исследование 346 (86,5%) детей. В результате за 2 года прогрессирование близорукости и удлинение аксиальной длины глаза в группе плацебо и контрольной группе составили $-1,20 \pm 0,69$ дптр и $0,38 \pm 0,38$ мм соответственно. В группе 1% атропина прогрессирование близорукости составило только $-0,28 \pm 0,92$ дптр, в то время как аксиальная длина осталась практически неизменной по сравнению с исходной величиной ($0,02 \pm 0,35$ мм). Различия в прогрессировании миопии и осевого удлинения между 2 группами были $-0,92$ дптр (95% доверительный интервал $-1,10$ – $-0,77$ дптр; $p < 0,001$) и $0,40$ мм (95% доверительный интервал $0,35$ – $0,45$ мм; $p < 0,001$) соответственно. Данных о серьезных побочных эффектах, связанных с применением атропина, представлено не было. Авторы считают, что 1% раствор атропина эффективен для терапевтического контроля близорукости слабой и средней степеней у азиатских детей.

В продолжение предыдущей работы по изучению использования атропина для лечения близорукости (АТОМ), где назначение 1% раствора атропина замедляло развитие близорукости, но при этом отмечали побочные эффекты, обусловленные мидриазом, A. Chia et al. в 2012 г. [24] сравнили эффективность и побочные эффекты трех более низких доз атропина – 0,5%, 0,1% и 0,01%. Были обследованы 400 детей в возрасте 6–12 лет с миопией слабой степени $-2,0$ дптр и астигматизмом $-1,50$ дптр или меньше. Разделение детей на группы проводили случайным образом в соотношении 2:2:1. На протяжении 2 лет в оба глаза закапывали 1 раз каждую ночь 0,5%, 0,1% и 0,01% раствор атропина соответственно. К концу исследования средняя скорость прогрессирования составила $-0,30 \pm 0,60$; $-0,38 \pm 0,60$ и $-0,49 \pm 0,63$ дптр/год в группах атропина 0,5%, 0,1%, 0,01% соответственно ($p = 0,02$ между концентрациями 0,01% и 0,5%, между другими концентрациями $p > 0,05$). Для сравнения: прогрессирование близорукости в АТОМ составило $-1,20 \pm 0,69$ дптр в группе плацебо и $-0,28 \pm 0,92$ дптр в группе 1% атропина. Среднее увеличение осевой длины было $0,27 \pm 0,25$; $0,28 \pm 0,28$ и $0,41 \pm 0,32$ мм в группах 0,5%, 0,1% и 0,01% атропина соответственно ($p < 0,01$ между концентрациями 0,01% и 0,1% и между 0,01% и 0,5%). Тем не менее различия в прогрессировании близорукости ($0,19$ дптр) и изменении осевой длины ($0,14$ мм) между группами были небольшими и клинически незначительными. При назначении атропина 0,01% мидриаз был минимальным и не страдала острота зрения вблизи. Аллергические конъюнктивит и дерматит отметили в 16 случаях в группах 0,1% и 0,5% атропина и не отметили в группе 0,01%. Таким образом, применение 0,01% раствора атропина дает минимальные побочные эффекты по сравнению с атропином более высоких концентраций (от 0,1% до 0,5%) и сохраняет сопоставимую эффективность в контроле прогрессирования миопии.

В продолжение исследований АТОМ и АТОМ1 A. Chia et al. (2015, 2016,) [26] опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого клинического исследования АТОМ2, в котором сравнивали эффективность и безопасность разных концентраций атропина для контроля прогрессирования миопии в течение 5 лет. Среднее изменение осевой длины глаза через два года составило $0,27 \pm 0,25$, $0,28 \pm 0,28$ и $0,41 \pm 0,32$ мм в группах 0,5%, 0,1%, и 0,01% атропина соответственно ($p < 0,001$ при сравнении 0,01% с 0,1% и 0,5% растворами). Однако через 1 год ситуация поменялась. В группе 0,01% атропина отмечен наименьший рост осевой длины глаза ($0,19 \pm 0,13$ мм) по сравнению с группами 0,5% и 0,1% атропина ($0,35 \pm 0,20$ и $0,33 \pm 0,18$ мм соответственно, $p < 0,001$). Более медленный прирост осевой длины сохранялся в группе 0,01% атропина и в течение 3 фазы исследования: $0,19 \pm 0,18$ мм; в группе 0,1% атропина – $0,24 \pm 0,21$ мм ($p = 0,042$); в группе 0,5% атропина – $0,26 \pm 0,23$ мм ($p = 0,013$). Через 5 лет после начала исследования статистически значимой разницы прироста осевой длины в трех группах не было ($0,75 \pm 0,48$, $0,85 \pm 0,83$, $0,87 \pm 0,49$ мм; $p = 0,185$).

Главные итоги исследований представлены на рис. 2, куда включены также результаты предыдущих исследований по применению 1% раствора атропина.

Как видно на рис. 2, более высокая доза атропина изначально приводит к более значительному замедлению роста миопии: $1 > 0,5 > 0,1 > 0,05 > 0,01\%$. Однако к концу 2-летнего периода применения разница была не столь существенной: $-0,30$ дптр (0,5%), $-0,38$ дптр (0,1%), $-0,49$ дптр (0,01%).

После 12-месячного прерывания лечения прогрессирование близорукости увеличилось во всех группах, причем наблюдался дозозависимый эффект усиления миопии. Так в группе с 1% атропином близорукость практически достигла уровня группы плацебо.

Третья фаза испытаний показала значительное преимущество 0,01% раствора атропина перед растворами других концентраций. За 5 лет в группе, использовавшей 0,01% раствор атропина, прогрессирование миопии было минимальным и сопоставимым с 2,5 годами в группе плацебо. Низкая концентрация атропина также привела к минимальному расширению зрачка (на 0,8 мм), минимальной потере аккомодации (на 2–3 дптр) и минимальному нарушению зрительных функций вблизи по сравнению с действием более высоких доз. Но следует отметить, что атропин не всегда воздействует на близорукость: у 9% детей из группы 0,01% атропина она увеличилась более чем на 1,5 дптр за первые 2 года лечения.

На фоне столь вдохновляющих результатов эффективности и безопасности применения 0,01% атропина письмо редактору журнала «Jama Ophthalmology» «Low-Dose Atropine for Myopia Control: Considering All the Data» от M.A. Bullimore и D.A. Berntsen, опубликованное в 2018 году, привлекло к себе повышенный интерес специалистов по контролю

Рис. 2. Результаты исследований ATOM1 и ATOM2: изменения в сферическом эквиваленте (СЭ) в трех стадиях, по данным [30] (А – атропин)

Fig. 2. The results of ATOM1 and ATOM2 studies: spherical equivalent (SE) changes in three stages, according to the data [30] (A – atropine)

миопии [26]. Авторы обращения выражают свое несогласие с интерпретацией результатов метаанализа Gong et al. [27] По мнению A. Bullimore et al., данный анализ и его заключения не принимают во внимание все доступные данные о низких дозах атропина, а это обстоятельство может искажать важные факты.

Gong et al. определяют низкую дозу атропина как 0,01%. В публикации цитируются 2 исследования применения 0,01% атропина: ретроспективное случай-контроль исследование и рандомизированное проспективное исследование, однако данные предоставляются только из первого [28-29]. Исследователи отмечают, что они не оценивали изменения осевой длины во всех подгруппах с применением различных доз атропина, обосновывая этот факт тем, что эти данные были доступны только для групп, в которых применяли высокие дозы атропина. Такое впечатление, что данные 2-летнего двойного слепого рандомизированного исследования 355 детей с применением 0,01%, 0,1% и 0,5% атропина и его воздействия на изменение аксиальной длины вовсе не принимали во внимание. Авторы обсуждаемого метаанализа используют данные исследования 346 детей, в котором сравнивали 1% атропин и плацебо, проведенного значительно раньше [30]. Данные обоих исследований были опубликованы параллельно [31].

Два указанных исследования включают более 700 детей и указывают на то, что эффективность

влияния на изменение рефракции (сферозэквивалент) атропина в дозах 1%, 0,5%, 0,1% и 0,01% составила 77, 75, 68 и 59% соответственно.

Другими словами, авторы пытаются донести идею о том, что эффективность мало зависит от концентрации. А вот данные по изменению аксиальной длины совсем иные. Так, 1% атропин продемонстрировал 105% эффективность, 0,5% – уже 29%, и 0,1% – 25%. Более того, 0,01% концентрация атропина не действовала на замедление роста аксиальной длины – минус 8% против 59% эффективности с точки зрения влияния на изменение рефракции.

В качестве резюме авторы письма прямо указывают на необходимость учитывать изменения аксиальной длины в исследованиях по контролю миопии.

Еще больше внимания привлекает ответ Q. Gong, M. Janowski, L. Liu [27].

В качестве контраргумента на точку зрения A. Bullimore авторы публикации указывают на следующий факт: анализ «атропинового отскока» аксиальной длины в период вымывания в течение 36 месяцев не выявил клинически значимой разницы в исследуемых группах с различными концентрациями атропина. Кроме того, в ответе говорится, что предопределяющим фактором близорукости в настоящее время является рефракционная ошибка, а не аксиальная длина.

Неожиданно обнаруженное различие между данными динамики в рефракционной ошибке и аксиальной длины авторы с осторожностью предлагают

Рис. 3. Изменение сферического эквивалента в группах в процессе исследования (LAMP)

Fig. 3. Spherical Equivalent changes in the groups during research (LAMP)

трактовать как результат воздействия атропина на форму и оптическую силу роговицы [32], несмотря на ожидаемую стабильность роговичных параметров в школьном возрасте.

Ответчики напоминают, что в настоящее время один из предполагаемых механизмов действия атропина – воздействие на выброс нейротрансмиттера дофамина из клеточных структур [33]. Более того, авторы выдвигают смелую гипотезу о том, что 0,01% атропин прежде всего воздействует на роговицу, ссылаясь на исследования, подтверждающие наличие в роговицах кроликов и крупного рогатого скота дофаминэргических рецепторов [34, 35].

Косвенным подтверждением предположения о низкой эффективности 0,01% атропина с точки зрения воздействия на аксиальную длину являются данные первой фазы Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP Study) исследования эффективности атропина в низких концентрациях при прогрессировании близорукости. C.Y. Jason et al., разрабатывая дизайн рандомизированного, плацебо контролируемого, двойного слепого исследования с низкой концентрацией атропина для прогрессирования миопии [36], обозначили три ключевых вопроса:

1. Предотвращает ли атропин с низкой концентрацией прогрессирование миопии по сравнению с группой, принимавшей плацебо?

2. Изменяется ли эффект в зависимости от концентрации?

3. Какая оптимальная концентрация обеспечивает наилучшую эффективность и безопасность?

Запланировано четыре фазы исследования, опубликованы результаты первой фазы.

Были проведены исследования 0,05%, 0,025% и 0,01% по сравнению с плацебо в течение 1 года [37]. Всего в исследовании приняли участие 438 детей в возрасте от 4 до 12 лет с близорукостью не менее -1,0 дптр и астигматизмом -2,5 дптр или менее.

Выявлено, что прогрессирование близорукости зависело от концентрации атропина во всех группах (рис. 3 и 4). К концу исследования изменение сферического эквивалента составило $-0,27 \pm 0,61$, $-0,46 \pm 0,45$, $-0,59 \pm 0,61$ и $-0,81 \pm 0,53$ дптр в группах с 0,05%, 0,025%, 0,01% атропином и плацебо соответственно, при этом статистически значимых различий между группами не было выявлено ($p < 0,001$). Изменение осевой длины глаза максимально продемонстрировала группа плацебо ($0,41 \pm 0,22$ мм).

В группах, где был назначен атропин, прирост зависел от концентрации: 0,05% ($0,20 \pm 0,25$ мм), 0,025% ($0,29 \pm 0,20$ мм) и 0,01% ($0,36 \pm 0,29$ мм) ($p < 0,001$), причем разница изменения осевой длины между группами 0,01% атропина и плацебо не была статистически значимой ($p = 0,18$).

Авторы отмечают, что зрение и качество жизни детей, получавших атропин 0,05%, 0,025% и 0,01%, были такими же, как у детей, получавших плацебо.

Таким образом, LAMP исследования предоставили новые доказательства, подтверждающие, что 0,05%, 0,025% и 0,01% атропин снижает прогрессирование миопии в зависимости от концентрации. Все концентрации атропина хорошо переносились

Рис. 4. Изменение переднезадней оси глаза в группах (LAMP)

Fig. 4. Axial length changes in the groups (LAMP)

без явного неблагоприятного воздействия на качество жизни. Из трех использованных концентраций 0,05% атропин был наиболее эффективным в контроле прогрессирования по сферозэквиваленту и осевому удлинению в течение 1 года.

Это первое плацебо контролируемое исследование с низкими дозами атропина, которое позволило выявить дозозависимый эффект. Далее исследование будет продолжаться с дозами 0,05%, 0,025%, 0,01% атропина для оценки эффективности и безопасности этих концентраций.

Заключение

По данным многочисленных исследований, атропин в малых дозах (0,01%) на сегодняшний день является эффективным средством для замедления прогрессирования миопии, оказывая влияние на стабилизацию рефракции. Кроме того, длительное

лечебное использование именно данной концентрации атропина сопровождается минимально возможными отрицательными побочными эффектами. Однако существуют объективные обстоятельства, требующие продолжения исследований, касающихся использования атропина с целью выработки единого и четкого алгоритма его длительного лечебного применения для контроля прогрессирования миопии. Авторы считают, что несмотря на колоссальное количество исследований по эффективности атропина в профилактике прогрессирующей близорукости, научное и профессиональное сообщество находится в самом начале длинного и увлекательного пути.

Концепция и дизайн исследования: Мягков А.В., Вержанская Т.Ю., Шибалко Е.В.

Сбор и обработка материала, написание текста: Вержанская Т.Ю., Шибалко Е.В.

Редактирование: Мягков А.В.

Литература

1. Аветисов С.Э., Фисенко В.П., Журавлев А.С., Аветисов К.С. Применение атропина для контроля прогрессирования миопии. Вестник офтальмологии. 2018;134(4): 84-90. <https://doi.org/10.17116/oftalma2018;13404184>
2. Morgan I., Rose K. How genetic is school myopia? Prog. Retin. Eye Res. 2005;24:1-38.
3. Wu P.-C., Chuang M.-N., Choi J., Chen H., Wu G., Ohno-Matsui K., Jonas J.B., Gemmy C., Cheung M. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. Eye (Lond). 2018. Jun 11. doi: 10.1038/s41433-018-0139-7

References

1. Avetisov S.E., Fisenko V.P., Zhuravlev A.S., Avetisov K.S. Atropine use for the prevention of myopia progression. Vestn Oftalmol. 2018;134(4):84-90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2018;13404184>
2. Morgan I., Rose K. How genetic is school myopia? Prog. Retin. Eye Res. 2005;24:1-38.
3. Wu P.-C., Chuang M.-N., Choi J., Chen H., Wu G., Ohno-Matsui K., Jonas J.B., Gemmy C., Cheung M. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. Eye (Lond). 2018. Jun 11. doi: 10.1038/s41433-018-0139-7.

4. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л., Ефимова М.Н., Хватова Н.В., Слышало-ва Н.Н., Егорова А.В. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России. Офтальмология. 2018;15(3):348-353. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353>
5. Walline J.J., Lindsley K., Vedula S.S. et al. Interventions to slow progression of myopia in children. Cochrane Database Syst. Rev 2011:CD004916.
6. Huang J., Wen D., Wang Q. et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: a network metaanalysis. Ophthalmology. 2016;123:697-708.
7. Khanal S., Turnbull P.R.K., Lee N., Phillips J.R. The effect of atropine on human global flash mfERG responses to retinal defocus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60:218-225. <https://doi.org/10.1167/iov.18-24600>
8. Kennedy R.H., Dyer J.A., Kennedy M.A., Parulkar S., Kurland L.T., Herman D.C. et al. Reducing the progression of myopia with atropine: a long term cohort study of Olmsted County students. Binocul Vis Strabismus Q. 2000;15(3 Suppl):281-304.
9. Bedrossian R.H. Review of the development and treatment of myopia – Cooper Eye Care. Ann Ophthalmol. 1989;21(5):180-182,187.
10. Bedrossian R.H. The effect of atropine on myopia. Ophthalmology. 1979;86(5):713-719.
11. Bedrossian R.H. The effect of atropine on myopia. Ann Ophthalmol. 1971;3(8):891-897.
12. Gimbel H.V. The control of myopia with atropine. Can J Ophthalmol. 1973;8(4):527-532.
13. Kelly T.S., Chatfield C., Tustin G. Clinical assessment of the arrest of myopia. Br J Ophthalmol. 1975;59(10):529-538.
14. Dyer J.A. Role of cyclopegics in progressive myopia. Ophthalmology. 1979;86(5):692-694.
15. Sampson W.G. Role of cycloplegia in the management of functional myopia. Ophthalmology. 1979;86(5):695-697.
16. Bedrossian R.H. The treatment of myopia with atropine and bifocals: a long-term prospective study. Ophthalmology. 1985;92(5):716.
17. Gruber E. Treatment of myopia with atropine and bifocals. Ophthalmology. 1985;92(7):985.
18. Brodstein R.S., Brodstein D.E., Olson R.J., Hunt S.C., Williams R.R. The treatment of myopia with atropine and bifocals. A long-term prospective study. Ophthalmology. 1984;91(11):1373-1379.
19. Brenner R.L. Further observations on use of atropine in the treatment of myopia. Ann Ophthalmol. 1985;17(2):137-140.
20. Yen M.Y., Liu J.H., Kao S.C., Shiao C.H. Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. Ann Ophthalmol. 1989;21(5):180-182,187.
21. Shih Y.F., Chen C.H., Chou A.C., Ho T.C., Lin L.L., Hung P.T. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. J Ocul Pharmacol Ther. 1999;15(1):85-90.
22. Chiang M.F., Kouzis A., Pointer R.W., Repka M.X. Treatment of childhood myopia with atropine eye-drops and bifocal spectacles. Binocul Vis Strabismus Q. 2001;21(3):209-216.
4. Proskurina O.P., Markova E.Y., Brzheskij V.V., Efimova E.L., Efimova M.N., Chvatova N.N., Slychalova N.N., Egorova A.V. The prevalence of myopia in schoolchildren in some regions of Russia. Ophthalmology. 2018;15(3):348-353. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353>
5. Walline J.J., Lindsley K., Vedula S.S. et al. Interventions to slow progression of myopia in children. Cochrane Database Syst. Rev 2011:CD004916.
6. Huang J., Wen D., Wang Q. et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: a network metaanalysis. Ophthalmology. 2016;123:697-708.
7. Khanal S., Turnbull P.R.K., Lee N., Phillips J.R. The effect of atropine on human global flash mfERG responses to retinal defocus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60:218-225. <https://doi.org/10.1167/iov.18-24600>
8. Kennedy R.H., Dyer J.A., Kennedy M.A., Parulkar S., Kurland L.T., Herman D.C. et al. Reducing the progression of myopia with atropine: a long term cohort study of Olmsted County students. Binocul Vis Strabismus Q. 2000;15(3 Suppl):281-304.
19. Bedrossian R.H. Review of the development and treatment of myopia – Cooper Eye Care. Ann Ophthalmol. 1989;21(5):180-182,187.
10. Bedrossian R.H. The effect of atropine on myopia. Ophthalmology. 1979;86(5):713-719.
11. Bedrossian R.H. The effect of atropine on myopia. Ann Ophthalmol. 1971;3(8):891-897.
12. Gimbel H.V. The control of myopia with atropine. Can J Ophthalmol. 1973;8(4):527-532.
13. Kelly T.S., Chatfield C., Tustin G. Clinical assessment of the arrest of myopia. Br J Ophthalmol. 1975;59(10):529-538.
14. Dyer J.A. Role of cyclopegics in progressive myopia. Ophthalmology. 1979;86(5):692-694.
15. Sampson W.G. Role of cycloplegia in the management of functional myopia. Ophthalmology. 1979;86(5):695-697.
16. Bedrossian R.H. The treatment of myopia with atropine and bifocals: a long-term prospective study. Ophthalmology. 1985;92(5):716.
17. Gruber E. Treatment of myopia with atropine and bifocals. Ophthalmology. 1985;92(7):985.
18. Brodstein R.S., Brodstein D.E., Olson R.J., Hunt S.C., Williams R.R. The treatment of myopia with atropine and bifocals. A long-term prospective study. Ophthalmology. 1984;91(11):1373-1379.
19. Brenner R.L. Further observations on use of atropine in the treatment of myopia. Ann Ophthalmol. 1985;17(2):137-140.
20. Yen M.Y., Liu J.H., Kao S.C., Shiao C.H. Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. Ann Ophthalmol. 1989;21(5):180-182,187.
21. Shih Y.F., Chen C.H., Chou A.C., Ho T.C., Lin L.L., Hung P.T. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. J Ocul Pharmacol Ther. 1999;15(1):85-90.
22. Chiang M.F., Kouzis A., Pointer R.W., Repka M.X. Treatment of childhood myopia with atropine eye-drops and bifocal spectacles. Binocul Vis Strabismus Q. 2001;21(3):209-216.

23. Chua W.H., Balakrishnan V., Chan Y.H., Tong L., Ling Y., Quah B.L. et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2285-2291.
24. Chia A., Chua W.H., Cheung Y.B., Wong W.L., Lingham A., Fong A. et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0,5%, 0,1%, and 0,01% Doses (ATOM2). *Ophthalmology*. 2012;119; 347-354.
25. Chia A., Lu Q.S., Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eye drops. *Ophthalmology*. 2016;123(2):391-399. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2015.07.004>
26. Bullimore M., Berntsen D. Low-dose atropine for myopia control: considering all the data. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:303.
27. Gong Q., Janowski M., Luo M. et al. Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia: a meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):624-630.
28. Clark T.Y., Clark R.A. Atropine 0.01% eyedrops significantly reduce the progression of childhood myopia. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(9):541-545.
29. Chia A., Chua W.H., Cheung Y.B. et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*. 2012;119(2):347-354.
30. Chua W.H., Balakrishnan V., Chan Y.H. et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2285-2291.
31. Chia A., Chua W.H., Wen L., Fong A., Goon Y.Y., Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):451-457.e1.
32. Bergen M.A., Park H.N., Chakraborty R. et al. Altered refractive development in mice with reduced levels of retinal dopamine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(10):4412-4419.
33. Schwahn H.N., Kaymak H., Schaeffel F. Effects of atropine on refractive development, dopamine release, and slow retinal potentials in the chick. *Vis Neurosci*. 2000;17(2):165-176.
34. Cavallotti C., Pescosolido N., Artico M., Feher J. Localization of dopamine receptors in the rabbit cornea. *Cornea*. 1999;18(6):721-728.
35. Grüb M., Mielke J., Rohrbach M., Schlote T. Dopamine receptors of the corneal epithelium and endothelium [in German]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229(8):822-825.
36. Yam J.C., Jiang Y., Tang S.M. et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control. *Ophthalmol*. 2019;126:113-124.
23. Chua W.H., Balakrishnan V., Chan Y.H., Tong L., Ling Y., Quah B.L. et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2285-2291.
24. Chia A., Chua W.H., Cheung Y.B., Wong W.L., Lingham A., Fong A. et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0,5%, 0,1%, and 0,01% Doses (ATOM2). *Ophthalmology*. 2012;119; 347-354.
25. Chia A., Lu Q.S., Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops. *Ophthalmology*. 2016;123(2):391-399. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2015.07.004>
26. Bullimore M., Berntsen D. Low-dose atropine for myopia control: considering all the data. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:303.
27. Gong Q., Janowski M., Luo M. et al. Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia: a meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):624-630.
28. Clark T.Y., Clark R.A. Atropine 0.01% eyedrops significantly reduce the progression of childhood myopia. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(9):541-545.
29. Chia A., Chua W.H., Cheung Y.B. et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*. 2012;119(2):347-354.
30. Chua W.H., Balakrishnan V., Chan Y.H. et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2285-2291.
31. Chia A., Chua W.H., Wen L., Fong A., Goon Y.Y., Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):451-457.e1.
32. Bergen M.A., Park H.N., Chakraborty R. et al. Altered refractive development in mice with reduced levels of retinal dopamine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(10):4412-4419.
33. Schwahn H.N., Kaymak H., Schaeffel F. Effects of atropine on refractive development, dopamine release, and slow retinal potentials in the chick. *Vis Neurosci*. 2000;17(2):165-176.
34. Cavallotti C., Pescosolido N., Artico M., Feher J. Localization of dopamine receptors in the rabbit cornea. *Cornea*. 1999;18(6):721-728.
35. Grüb M., Mielke J., Rohrbach M., Schlote T. Dopamine receptors of the corneal epithelium and endothelium [in German]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229(8):822-825.
36. Yam J.C., Jiang Y., Tang S.M. et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control. *Ophthalmol*. 2019;126:113-124.

Поступила / Received / 06.05.2019

Для контактов:

Мягков Александр Владимирович, e-mail: 6425908@mail.ru