

Применение атропина для лечения прогрессирующей миопии у детей и подростков

Т.Ю. ВЕРЖАНСКАЯ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, Россия, 105062,

Распространенность миопии в мире варьирует в пределах 20—50% среди взрослого населения стран Европы и США, тогда как в странах Азии эти показатели достигают 60—90%. Снижение детской близорукости является очень важной задачей медицины. Среди имеющихся сообщений об использовании консервативных методов лечения для стабилизации миопии в последние годы заслуживает внимание направление использования 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. Также представлены данные о побочных эффектах лечения атропином разных концентраций и анализируется механизм его действия. Обозначена потенциальная опасность для здоровья пациентов, применяющих атропин. Основной вывод: атропин в малых дозах (0,01%) является хорошим компромиссом между потенциально возможными отрицательными побочными эффектами и статистически значимым уменьшением прогрессирования миопии, достигнутым в многочисленных исследованиях. Рекомендуется по крайней мере 2-годовой курс лечения для детей в возрасте 8—13 лет.

Ключевые слова: миопия, атропин, торможение прогрессирующей миопии, длина переднезадней оси, дети и подростки, годовой градиент прогрессирования.

Atropine use for progressive myopia in children and adolescents

T.YU. VERZHANSKAYA

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of Russian Federation, 14/19 Sadovaya-Chernogryzskaya St., Moscow, Russia, 105062

The worldwide prevalence of myopia varies within the range of 20—50% among the adult population of Europe and the United States reaching 60—90% in Asian countries. Reduction of pediatric myopia rates is an important task of medicine. From many reported conservative methods for stabilization of myopia, those that involve pharmaceutical measures are worth paying attention to. This review covers publications dated 1964 or later that contain the results of atropine use at different concentrations in children and adolescents with a minimum follow-up period of 5 years. Atropine mechanisms of action and side effects at different concentrations of the drug are also analyzed. The authors point out potential health hazards for patients on atropine therapy. The principal conclusion: low-dose atropine (0.01%) makes a good compromise between potential negative effects and statistically significant slowing of myopia progression proved in numerous studies. It is recommended that children at the age of 8—13 years undergo at least a 2-year course of atropine therapy.

Keywords: myopia, atropine, slowing of progressive myopia, axial eye length, children and adolescents, annual gradient of progression.

Интенсивные исследования, выполненные за последние десятилетия, показали значительное увеличение числа близоруких, что связывается с генетической предрасположенностью, неблагоприятным влиянием окружающей среды, сидячим образом жизни.

Распространенность миопии варьирует в пределах 20—50% среди взрослого населения стран Европы и США, тогда как в странах Азии этот показатель достигает 60—90% [1]. В отдельных странах распространенность миопии в последние годы стремительно увеличивается. По расчетам некоторых ученых, с такой скоростью распространения к

концу 2050 г. половина населения Земли будет близорукой [2].

Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов, у которых миопия диагностирована в более раннем возрасте, впоследствии чаще возникают ее осложнения, в том числе тяжелые. По данным ВОЗ, миопия — одна из пяти ведущих причин слепоты и слабовидения в мире [3, 4].

Главной целью терапевтического контроля близорукости должно быть замедление прогрессирования миопии в годы наиболее активного роста глаза у детей и подростков, так чтобы в конечном итоге

Для корреспонденции:

Вержанская Татьяна Юрьевна — канд. мед. наук
e-mail: verzt@yandex.ru

снизить степень миопии по сравнению с ее естественным прогрессированием (без лечения). Таким образом, можно уменьшить количество людей с высокой или патологической миопией, которая сопровождается опасными осложнениями.

Зависимость от необходимости постоянного ношения корригирующих оптических средств и прогрессирующее ухудшение зрительных функций у пациентов с тяжелой формой миопии ставят вопрос о стандартах качества жизни последних. В ряде исследований доказано, что качество жизни пациентов с миопией высокой степени ниже такового при миопии слабой и средней степени. Поэтому предотвращение или замедление прогрессирования миопии — важная задача здравоохранения.

Происхождение и развитие миопии

Несмотря на многочисленные усилия ученых и клиницистов за многие годы исследования миопии, ответы на вопросы о том, какова причина возникновения близорукости и какие существуют возможности предотвращения или хотя бы замедления развития близорукости, остаются неясными. При этом нет четкого понимания, каким образом противостоять процессам миопизации населения и стабилизации близорукости при ее возникновении.

Прогрессирование миопии, возникшей в раннем возрасте, обусловлено увеличением переднезадней оси (ПЗО) глаза, которое не компенсируется снижением преломляющей силы роговицы и хрусталика. Начавшаяся в детстве миопия прогрессирует (в возрасте 8—13 лет) в среднем от 0,5 дптр/год у европейцев до 0,8 дптр/год — у азиатских [1].

Поскольку в арсенале современной офтальмологии нет средств, способных устранить структурные изменения при прогрессирующей миопии, за-

дачей исследователей становится поиск эффективных методов замедления и остановки развития миопии у детей с целью предотвратить развитие тяжелых осложнений миопии.

Сравнительная эффективность методов контроля близорукости

Среди имеющихся сообщений об использовании консервативных методов лечения для стабилизации миопии заслуживают внимания два направления: использование фармакологических средств и оптических методов коррекции с воздействием на периферическую рефракцию.

Сравнение результатов различных методов торможения прогрессирующей близорукости по данным J. Cooreg и соавт. [1] показано на рис. 1.

Как видно из представленных данных, наиболее эффективным способом замедления прогрессирования близорукости является использование атропина, затем следует пирензепин и ортокератология и наименее эффективный способ — прогрессивные очки.

Доступность и механизм действия атропина

Атропин — это М-холиноблокатор, алкалоид содержащийся в красавке (*Atropa belladonna*), белене (*Hyoscyamus niger*), дурмане (*Datura stramonium*), скополии (*Scopolia carniolica*) и других растениях семейства пасленовых (*Solanaceae*).

Единственный производитель в России — Московский эндокринный завод. В офтальмологической практике атропин применяется в виде 1% раствора (глазные капли).

Атропин входит в реестр препаратов, включенных в федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах».

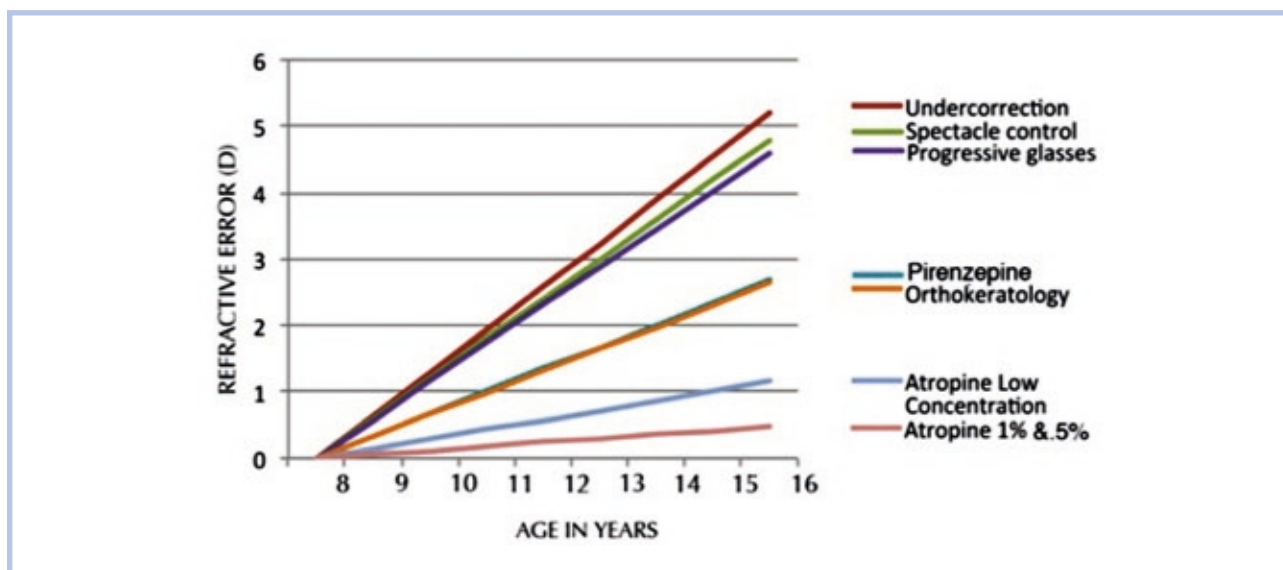


Рис. 1. Результаты сравнения методов торможения прогрессирующей близорукости, по данным [1].

Разные авторы [5.] выделяют несколько механизмов действия атропина:

— во-первых, атропин может блокировать аккомодацию, являясь неспецифическим антагонистом мускариновых рецепторов и, связываясь с таковыми в цилиарной мышце, способен уменьшать возможное влияние чрезмерного напряжения аккомодации на прогрессирование близорукости;

— во-вторых, атропин воздействует на выброс нейротрансмиттера дофамина из клеточных структур и, таким образом, может изменять ретинальные сигналы, влияющие на рост глазного яблока;

— в-третьих, атропин может достигать значимых уровней в кровотоке, оказывая системное воздействие; подавляет секрецию гормона роста из гипофиза, что может нарушать нормальный рост глаза.

В экспериментах на животных при использовании атропина достигалась стабилизация с уменьшением роста ПЗО глаза. Биохимическая основа тормозящего эффекта атропина на увеличение аксиальной длины глазного яблока остается не до конца изученной.

Научные работы последних лет показывают, что атропин замедляет прогрессирование близорукости не посредством аккомодационного механизма.

Исследование на цыплятах, проведенное в Канаде в 2003 г., показало, что из множества антагонистов мускариновых рецепторов, в том числе неселективных, на прогрессирование близорукости (депривационной) влияли лишь атропин, пирензепин и оксифенониум [6]. Возможно, воздействие осуществляется посредством немускариновых рецепторов [7].

Хотя механизм влияния атропина точно не известен, предполагается что он воздействует (прямо или опосредованно) на сетчатую оболочку глаза и склеру, замедляя утончение или растяжение последней и, следовательно, рост глаза. Этот рост, возможно, состоит из серии биохимических процессов, где атропин может замедлять одну или несколько стадий развития, изменяя механизмы обратных связей. Поэтому остановка лечения атропином может вызывать быстрый рост глаза, хотя настоящий механизм действия, по всей вероятности, гораздо более сложный.

Применение атропина при близорукости с целью уменьшения ее прогрессирования

Первые упоминания атропина относятся к XVI веку (экстракт *Beladonna* применялся женщинами для расширения зрачков с целью усиления разительности глаз).

Первое сообщение о лечении близорукости атропином с целью уменьшения ее прогрессирования было сделано в XIX веке Уэллсом [8]. От использования атропина, после его первоначальной

популярности, почти отказались из-за его осложненный: паралича аккомодации и светобоязни.

В **таблице** представлены результаты основных исследований, проведенных с 1964 г. по сегодняшний день, данные о влиянии различных концентраций атропина на процесс торможения прогрессирующей близорукости. Как видно из **таблицы**, результаты проведенных работ неоднородны, колебания тормозящего эффекта значительны.

Современная эра использования атропина была возвращена R. Bedrossian и S. Gostin в 1964 г. (использовались 1% раствор атропина в один глаз в течение 1 года и плацебо — в другой) [9]. Через 1 год глаза, в которые капали атропин, имели среднее снижение близорукости на 0,21 дптр, в то время как в контрольных глазах, наблюдалось прогрессирующая близорукости в среднем на 0,82 дптр.

В 1979 г. R. Bedrossian оценил эффект мази атропина 1%, закладываемой однократно на ночь в один глаз годовалому ребенку с парным глазом в качестве контроля в нерандомизированном исследовании [11]. После 1 года лечения было продолжено на парном глазу. На контрольном глазу определялся существенный рост близорукости. Однако парный глаз не может быть подходящим для контроля, так как на него может быть системное воздействие атропина. Несколько других исследований оценивали местную терапию атропином.

В период с 1973 по 1989 г. были проведены исследования с аналогичными результатами [10—20]. Прогрессирование близорукости в вышеупомянутых исследованиях варьировало от увеличения на 0,22 до уменьшения на 0,58 дптр/год в группах атропина, в то время как в контрольных группах средняя величина прогрессирования миопии выросла от 0,28 до 0,91 дптр/год. Тем не менее все эти исследования были ретроспективными и, к сожалению, имели значительные методологические недостатки, не позволившие сделать обоснованное заключение.

Y. Shih и соавт. в 1999 г. [21] исследовали влияние более низких доз атропина на прогрессирование близорукости. Несмотря на то что 1% атропин эффективно замедляет прогрессирование, это сопровождается неблагоприятными последствиями, такими как светобоязнь, нечеткость зрения вблизи. В проведенном исследовании 186 детей в возрасте от 6 до 13 лет применяли ежедневно по 1 капле на ночь 0,5, 0,25, 0,1% атропин или 0,5% тропикамид для контроля лечения сроком наблюдения до 2 лет. Среднее прогрессирование близорукости составило: $0,04 \pm 0,63$ 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%. Все концентрации атропина показали более выраженный тормозящий эффект, чем в контрольной группе, — $1,06 \pm 0,61$ дптр/год ($p < 0,01$). В группах атро-

Результаты применения атропина для лечения прогрессирующей близорукости

Источник литературы	Концентрация атропина, %	Средняя величина прогрессирования миопии (дптр/год)		Срок наблюдения, годы		
		атропин	плацебо			
R. Bedrossian, S. Gostin, 1964	1	0,21	0,82	1		
H. Gimbel, T. Kelly и соавт., J. Dyer, W. Sampson, R. Bedrossian, E. Gruber, R. Brodstein, R. Brenner и M. Yen, 1973—1989	1	0,22—(–)0,58	0,28—0,91	1		
Y. Shih, C. Chen, A. Chou, T. Ho, L. Lin, P. Hung, 1999	0,5 0,25 0,1	0,04 0,45 0,47	Контроль, 0,5% тропикамид 1,06			
R. Kennedy, J. Dyer, M. Kennedy, S. Parulkar, L. Kurland, D. Herman и соавт., 2000	1	0,05			0,36	3,5
M. Chiang, A. Kouzis, R. Pointer, M. Repka, 2001	1 (1 раз в неделю) + бифокальные очки	0,08			0,23	3,62
Y. Shih, C. Hsiao, C. Chen, C. Chang, P. Hung, L. Lin, 2001	0,5 + мультифокальные очки	0,42	1,19 + мультифокальные очки — 1,40 + монофокальные очки	1,5		
W. Chua, V. Balakrishnan, Y. Chan, L. Tong, Y. Ling, B. Quah и соавт. (ATOM), 2006	1	0,28	1,20	2		
J. Lee, P. Fang, I. Yang, C. Chen, P. Lin, S. Lin и соавт., 2006	0,05	0,28	0,75	4		
P. Lu, J. Chen, 2010	0,1 для лета 0,25 для весны и осени 0,5 для зимы	0,28	1,23	1		
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 и соавт., (ATOM2), 2011, 2012	0,5 0,1 0,01	0,30 0,38 0,49	—	2		
A. Chia, Q. Lu, D. Tan, (продолжение серии ATOM), 2015, 2016	0,01	Раньше 0,5%	1,98 (за 5-летний срок наблюдения)	5		
		Раньше 0,1%	1,83 (за 5-летний срок наблюдения)			
		Раньше 0,01%	1,38 (за 5-летний срок наблюдения)			
J. Polling, R. Kok, J. Tideman, B. Meskat, C. Klaver, 2016	0,5	0,1	1,0	1		

пина 0,5, 0,25 и 0,1% не имели прогрессирования близорукости 61, 49 и 42% детей соответственно.

Тем не менее близорукость у 4% детей в группе атропина 0,5%, у 17% — в группе атропина 0,25% и 33% — в группе атропина 0,1% по-прежнему оставалась быстро прогрессирующей (>1,0 дптр/год), тогда как только у 8% детей в контрольной группе прогрессирование отсутствовало и 44% имели быстро прогрессирующую близорукость. Авторы сделали вывод, что все три концентрации атропина имели значительное влияние на контроль близорукости, тем не менее использование 0,5% раствора атропина является наиболее эффективным.

R. Kennedy и соавт. [22] провели исследование, в котором участвовали 214 детей (штат Миннесота, США) в возрасте от 6 до 15 лет. Лечение 1% раствором атропина продолжалось от 18 нед до 11,5 года (в среднем 3,5 года). Среднее прогрессирование бли-

зорукости было значительно меньше (0,05 дптр/год) по сравнению с таковым в контрольной группе (0,36 дптр/год) ($p < 0,001$).

M. Chiang и соавт. [23] в связи с поиском методов лечения, которые позволили бы избежать негативных последствий лечения близорукости атропином, провели исследование, в результате которого предположили, что препараты из группы антагонистов мускариновых рецепторов в сочетании с ношением бифокальных очков могут затормозить прогрессирование близорукости у детей. Такие исследования были проведены 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. Контроль проводился каждый

год. Оценка выполнения указаний врача показала, что 496 (70%) детей из 706 под контролем родителей строго следовали назначениям; 210 (30%) пациентов выполняли их не в полном объеме. Средняя длительность лечения составила 3,62 года (диапазон 21 день—10,1 года). Средняя величина прогрессирования миопии была значительно меньше (0,08 дптр в год) ($p < 0,001$) у детей, которые четко выполняли требования врача (закапывание атропина и ношение бифокальных очков), по сравнению с пациентами, которые частично выполняли назначения (0,23 дптр в год). Никаких серьезных неблагоприятных эффектов атропина выявлено не было. Для каждой группы лечения средняя степень прогрессирования близорукости 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.

Y. Shih и соавт. в 2001 г. [24] провели клиническое исследование с участием 227 детей от 6 до 13 лет, оценивая эффекты лечения атропином с ношением мульти/монофокальных очков в снижении скорости прогрессирования близорукости у детей, которые были разделены случайным образом в зависимости от пола, возраста и исходной степени близорукости на 3 группы лечения: 0,5% атропин + мульти/монофокальные очки. Средний срок наблюдения 18 мес, по истечении которого средняя скорость прогрессирования близорукости в группе атропина с мультифокальными очками составила 0,42 дптр/год, что значительно меньше по сравнению с 1,19 и 1,40 дптр/год ($p < 0,0001$) у детей, использовавших плацебо-капли с ношением мульти/монофокальных очков соответственно. Так как прогрессирование миопии достоверно коррелировало с увеличением длины аксиальной оси глаза, авторы сделали вывод, что тормозящий эффект прогрессирования связан исключительно с применением 0,5% раствора атропина, а не с мульти/монофокальной очковой коррекцией.

W. Chua и соавт. в 2006 г. [25] провели проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, известное как «Atropine for the Treatment of Childhood Myopia» (АТОМ), с участием 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 которого оценивалась эффективность 1% раствора атропина, причем только 1 глаз каждого субъекта был выбран путем рандомизации для лечения. В результате 346 (86,5%) детей завершили 2-летнее исследование. После 2 лет среднее прогрессирование близорукости и удлинение ПЗО в группе плацебо и контрольной группе составили

(-)1,20±0,69 дптр и 0,38±0,38 мм соответственно. В группе 1% атропина прогрессирование близорукости составило только (-)0,28±0,92 дптр, в то время как длина ПЗО осталась практически неизменной по сравнению с исходной величиной (0,02±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. Никаких сообщений о серьезных побочных эффектах, связанных с применением атропина, представлено не было, из чего авторы сделали вывод, что 1% раствор атропина хорошо переносился и был эффективным в торможении прогрессирования близорукости слабой и средней степени у азиатских детей.

J. Lee и соавт. в 2006 г. [26] провели ретроспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности 0,05% раствора атропина для контроля прогрессирования миопии у детей школьного возраста. Дети наблюдались (Тайвань) с 2001 по 2004 г. Группа состояла из 57 детей (30 мальчиков и 27 девочек в возрасте 6—12 лет), которые использовали глазные капли 0,05% раствора атропина каждый вечер. Контрольную группу составили 36 детей (18 мальчиков, 18 девочек), которые не получали лечения. Среднее прогрессирование миопии в группе пациентов, получавших 0,05% раствор атропина, было (-)0,28±0,26 дптр/год, что значительно ниже, чем в контрольной группе, — (-)0,75±0,35 дптр/год ($n=36$, $p < 0,001$). Результаты этого исследования показывают, что регулярное использование 0,05% раствора атропина является эффективным для контроля прогрессирования близорукости у большинства детей школьного возраста, по крайней мере в течение 1 года.

P. Lu и соавт. в 2010 г. [27] провели исследование влияния разных концентраций атропина (0,1% раствора для лета, 0,25% — для весны и осени, 0,5% — для зимы) на эффективность замедления прогрессирования миопии в зависимости от сезона. Концентрацию атропина меняли в зависимости от сезона, интенсивности солнечного света и тяжести близорукости. Были набраны 120 детей (240 глаз) школьного возраста (Тайвань). Группа лечения состояла из 63 детей (126 глаз), которые закапывали атропин ежедневно в течение одного года. В контрольную группу вошли 57 детей (114 глаз) без лечения. Средний возраст пациентов составил 9,1±2,8 года в группе атропина и 9,3±2,8 года в контрольной группе ($p=0,88$). По окончании годового срока наблюдения среднее прогрессирование миопии составило 0,28±0,75 дптр в группе атропина против 1,23±0,44 дптр в контрольной группе ($p < 0,001$). Авторы заключили, что изменение концентрации атропина в зависимости от сезона представляется эффективным и приемлемым

методом контроля прогрессирования миопии у детей школьного возраста.

P. Fang и соавт. в 2010 г. [28] в ретроспективном когортном исследовании оценили эффективность 0,025% раствора атропина для профилактики возникновения близорукости у детей. В исследование были включены 50 пациентов, из них 24 (средний возраст 7,6 года) — в группу атропина 0,025%, а 26 (средний возраст 8,2 года) — в контрольную группу. Среднее прогрессирование близорукости в группе атропина 0,025% составило $(-0,14 \pm 0,24)$ дптр/год, что значительно ниже, чем в контрольной группе, — $(-0,58 \pm 0,34)$ дптр/год ($p < 0,0001$). Как отмечают авторы, следует обратить внимание на то, что не было никакой разницы между 2 группами в отношении симптомов светобоязни (16% против 8%, $p = 0,409$), ни один ребенок в обеих группах не жаловался на затуманенное зрение. Был сделан вывод, что регулярное местное применение 0,025% раствора атропина может предотвратить начало развития близорукости у детей школьного возраста за период 1 год.

A. Chia и соавт. в 2012 г. [29] провели исследование в продолжение предыдущей работы по изучению использования атропина для лечения близорукости (АТОМ), где было продемонстрировано, что 1% раствор атропина в виде глазных капель был эффективным в борьбе с прогрессированием близорукости, но присутствовали побочные эффекты, обусловленные мидриазом. Целью следующего исследования было сравнение эффективности и побочных эффектов трех, более низких доз атропина — 0,5, 0,1 и 0,01%. В общей сложности обследованы 400 детей в возрасте 6—12 лет с миопией по крайней мере $(-2,0)$ дптр и астигматизмом $(-1,50)$ дптр или меньше. Детям, разделенным случайным образом в соотношении 2:2:1, закапывали 0,5, 0,1 и 0,01% раствор атропина соответственно, 1 раз каждую ночь, в оба глаза на протяжении 2 лет. По окончании данного срока наблюдения 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 составляло $(-1,20 \pm 0,69)$ 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%). Однако различия в прогрессировании близорукости (0,19 дптр) и изменении осевой длины (0,14 мм) между группами были небольшими и клинически незначительными. Атропин 0,01% имел незначительное влияние на размер зрачка, а также не влиял на остроту зрения вблизи. Аллергические конъюнктивит и дерматит были наиболее частыми побоч-

ными эффектами, они отмечались в 16 случаях в группах 0,1 и 0,5% атропина и не отмечались в группе 0,01%. Авторы пришли к выводу, что применение 0,01% раствора атропина дает минимальные побочные эффекты по сравнению с атропином более высоких концентраций (от 0,1 до 0,5%) и сохраняет сравнимую эффективность в контроле прогрессирования миопии.

A. Chia и соавт. (2015, 2016, продолжение исследований АТОМ и АТОМ1) [30] опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого клинического исследования, в котором сравнивали эффективность и безопасность разных концентраций атропина для контроля прогрессирования миопии в течение 5 лет.

Исследование проводилось в несколько этапов (результаты последнего этапа еще не опубликованы). Первый этап (фаза 1) продолжался 24 мес, затем следовал 12-месячный перерыв (второй этап, или фаза 2). На третьем этапе исследования принимали участие только те дети, у которых за время перерыва миопия прогрессировала на $(-0,5)$ дптр и более, по крайней мере на 1 глазу; они возобновили закапывание 0,01% раствора атропина в течение следующих 24 мес (фаза 3). В исследовании участвовало около 400 (91%) детей (китайцы), которые были разделены на 3 группы, получавшие соответственно 0,5, 0,1 и 0,01% растворы атропина в оба глаза ежедневно.

Прогрессирование миопии оценивалось по результатам измерения ПЗО глазного яблока (в мм) и сферическому эквиваленту (в дптр). Данные исследования показали, что чем выше доза атропина, тем выше тормозящий эффект прогрессирования миопии; атропин 1,0, 0,5, 0,1 и 0,01% замедляет прогрессирование миопии на 80, 75, 70 и 60% соответственно.

Более высокие дозы атропина (1% раствор) могут вызвать усиление местных (например, мидриаз, светобоязнь, нечеткость зрения) и системных (аллергический дерматит) эффектов.

Более низкие дозы атропина (0,5, 0,25, 0,1 и 0,01%) переносились лучше.

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 после высоких доз атропина отмечалось большее усиление миопии. В группе с 1%

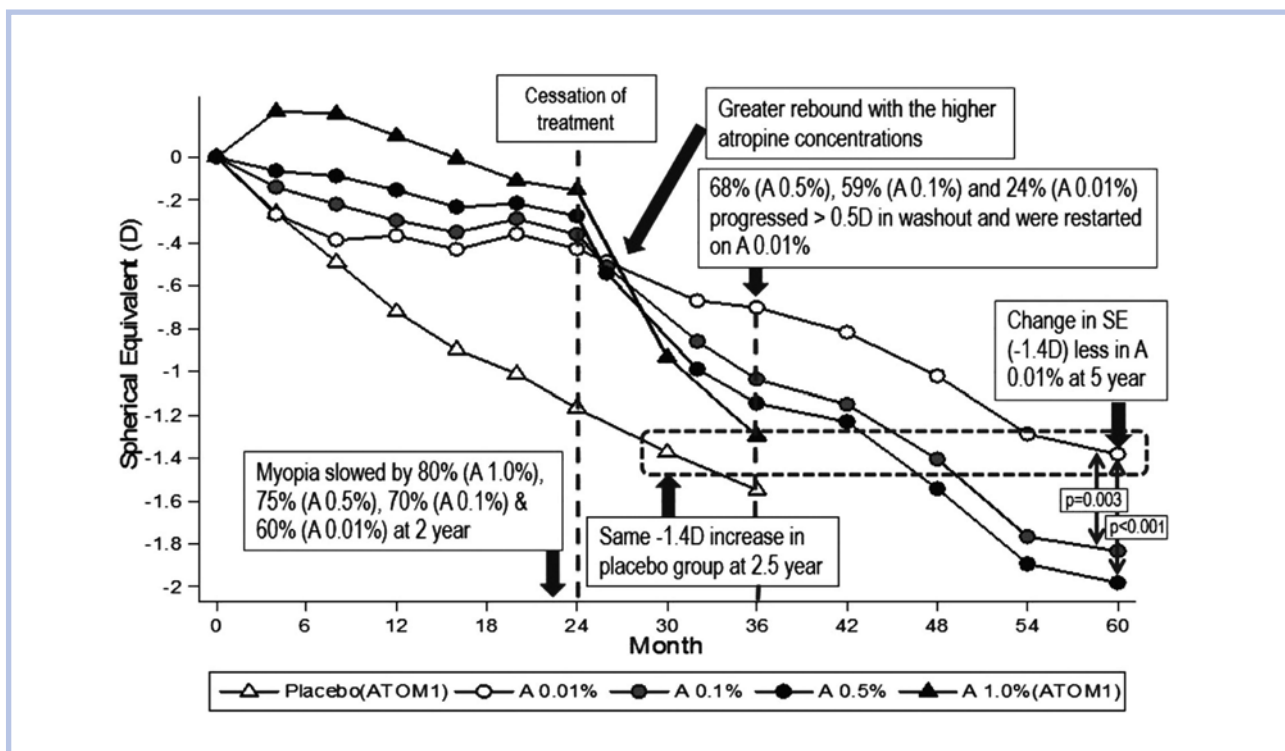


Рис. 2. Результаты исследований АТОМ1 и АТОМ2: изменения в сферическом эквиваленте (SE) в трех стадиях, по данным [31].

атропином близорукость увеличилась настолько значительно, что почти достигла уровня группы плацебо.

Третья фаза испытаний, где применяли только 0,01% раствор атропина, показала его значительное преимущество перед растворами других концентраций.

Авторы этой серии исследований отмечают, 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.

В целом (за 5 лет) прогрессирование миопии было минимальным в группе, использовавшей 0,01% раствор атропина. Близорукость в этой группе после 5 лет была такая же, как после 2,5 года в группе плацебо. Минимальная доза атропина также привела к минимальному расширению зрачка (на 0,8 мм), минимальной потере аккомодации (на 2—3 дптр) и минимальному нарушению зрения вблизи по сравнению с действием более высоких доз.

J. Polling и соавт. в 2016 г. [31] получили похожие результаты в недавнем исследовании, проведенном в Роттердаме у европейских детей (53 из 77). В исследовании участвовали дети со средним значением сферического эквивалента, равным или меньше (-)3,0 дптр и скоростью прогрессирования миопии, равной или больше 1,0 дптр. Раствор атропина 0,5% закапывали ежедневно перед сном в оба глаза. Применение атропина привело к значительному умень-

шению прогрессирования миопии: с $1,0 \pm 0,7$ до $0,1 \pm 0,7$ дптр/год.

Главные результаты исследования представлены на рис. 3.

Хотя механизм влияния атропина точно не известен, предполагается что он воздействует (прямо или опосредованно) на сетчатую оболочку глаза и склеру, замедляя утончение или растяжение последней и, следовательно, рост глаза. Этот рост, возможно, состоит из серии биохимических процессов, где атропин может замедлять одну или несколько стадий развития, изменяя механизмы обратных связей. Поэтому остановка применения атропина может вызывать быстрый рост глаза, хотя настоящий механизм действия, по всей вероятности, гораздо более сложный.

L. Tong и соавт. [32] также волновал вопрос, как будет проходить процесс прогрессирования миопии после прекращения местного лечения атропином. Они провели плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором участвовали 400 детей в возрасте от 6 до 12 лет с рефракцией по сферэквиваленту от (-)1,00 до (-)6,00 дптр и астигматизмом (-)1,50 дптр или меньше. Детей наблюдали в течение 12 мес после прекращения лечения, которое состояло либо из 1% раствора атропина, либо из плацебо, каждую ночь в течение 2 лет. Только 1 глаз каждого пациента выбирали путем рандомизации для лечения. После прекращения лечения атропином среднее прогрессирование близорукости составило $(-)0,38 \pm 0,39$ дптр в течение

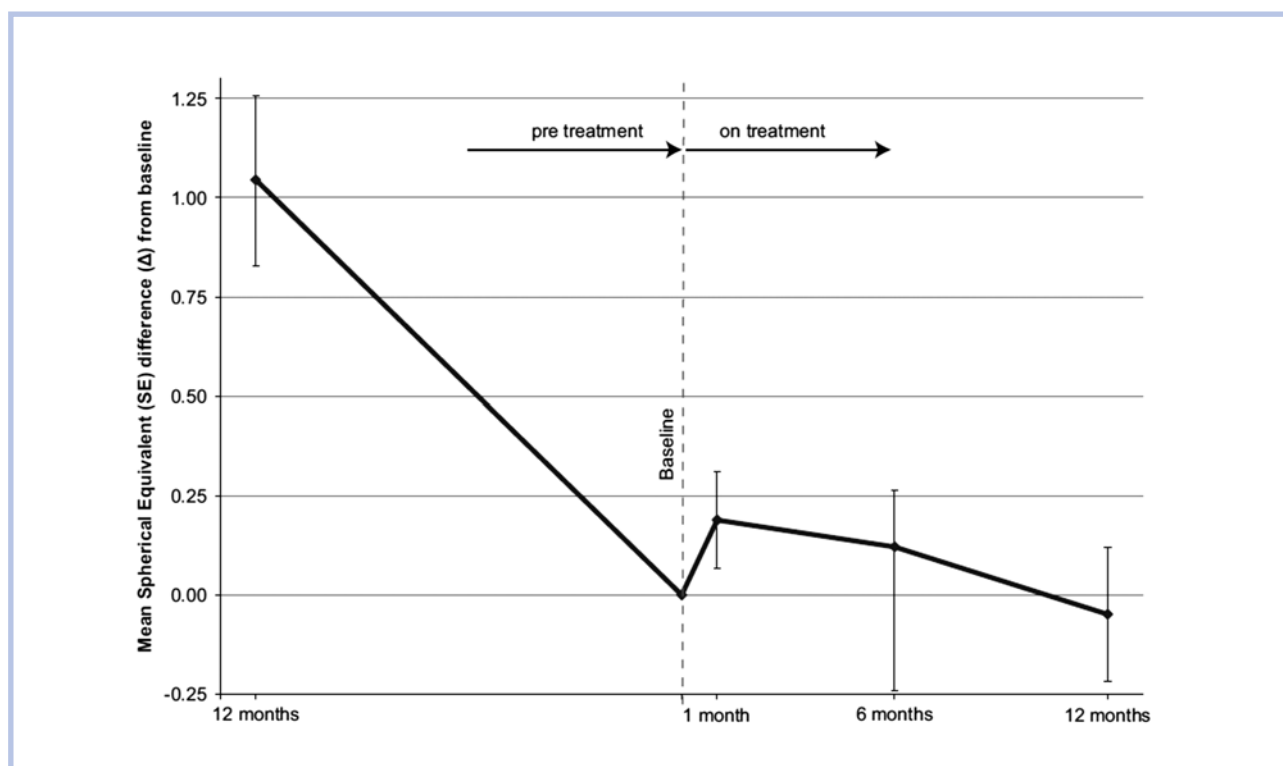


Рис. 3. Среднее изменение в сферическом эквиваленте (SE) до и в процессе лечения атропином. Доверительный интервал 95%, по данным [31].

1 года, в то время как прогрессирование миопии в группе плацебо было $(-1,14 \pm 0,80)$ дптр ($p < 0,0001$). Тем не менее после 3 лет наблюдения (со 2-го года возобновлялось лечение атропином) глаза, при лечении которых использовали атропин имели менее выраженное среднее прогрессирование близорукости, чем другие глаза. Сферический эквивалент составил $(-4,29 \pm 1,67)$ дптр в группе атропина по сравнению с $(-5,22 \pm 1,38)$ дптр в группе плацебо ($p < 0,0001$). На протяжении 3 лет наблюдения увеличение ПЗО глаза в группе атропина было $0,29 \pm 0,37$ мм по сравнению с $0,52 \pm 0,45$ мм в группе плацебо ($p < 0,0001$). После прерывания лечения атропином величина аккомодации и острота зрения вблизи вернулись к исходному уровню. Авторы заключили, что после прекращения использования атропина глаза в группе атропина продемонстрировали более высокие темпы прогрессирования близорукости по сравнению с глазами из группы плацебо. Однако прогрессирование миопии, регресс рефракции после 3 лет наблюдения были значительно ниже в группе атропина по сравнению с аналогичными показателями в группе плацебо.

Побочные эффекты

Ученых и врачей всего мира всегда интересуют долгосрочные эффекты использования любого лекарства.

К побочным эффектам длительной атропинизации можно отнести следующие осложнения:

- циклоплегию — затруднения при чтении;
- светобоязнь — проходящее явление (на 3-м месяце лечения дети прекращали жаловаться), необходимость ношения фотохромных очков на улице [23];
- на сетчатку попадает в 25 раз больше солнечной энергии, когда зрачки полностью расширены, хотя нет никаких указаний на то, что сетчатка повреждается при длительной атропинизации (требуются исследования возможных отсроченных эффектов длительной атропинизации) [33].

С. Луи и соавт. [33] провели оценку функции сетчатки с помощью мультифокальной электроретинографии (mfERG) у 48 детей, применяющих атропин для лечения близорукости 1 раз в день в течение 2 лет, и у 57 детей, получавших плацебо в течение аналогичного времени. Авторы пришли к выводу, что ежедневное использование атропина в течение 2 лет для лечения близорукости не оказывает существенного влияния на функцию сетчатки глаза, как показано на записи mfERG.

Y. Shin и соавт. в 1999 г. [21] сообщили, что неблагоприятные эффекты в группе детей, а именно 78% из применявших 0,5% атропин, отсутствовали и они не предъявляли никаких жалоб, а 15% детей выпали из исследования.

Следует отметить, что при длительной атропинизации не происходит повышения внутриглазного

давления (ВГД) [27, 34], статистической разницы ВГД в основной и контрольной группах получено не было. Тем не менее безопасность длительного применения атропина все еще требует дальнейшего изучения. Клиницисты должны быть осторожны и с особенной тщательностью отслеживать изменения уровня ВГД среди близоруких детей позднего пубертатного периода или детей с более высокой близорукостью.

Среди побочных эффектов применения 0,01% раствора атропина наблюдаются существенно менее выраженные осложнения [4, 21, 29, 30]:

- аллергические реакции или реакции гиперчувствительности, дискомфорт (4,5%);
- светочувствительность (1,5%);
- затуманенность зрения вблизи (1%).

Ряд авторов в своей работе [35] отметили, что внутривенное введение малых доз атропина (1 мг) 12 взрослым пациентам с болезнью Альцгеймера (БА), Паркинсона (с деменцией и без), мультифакторной деменцией и лицам контрольной группы с нормальными показателями памяти по шкале Векслера не влияло на ориентацию, визуальное воспроизведе-

ние, ассоциативное обучение. С другой стороны, краткосрочная память на цифры и логическая память выборочно были ослаблены атропином у пациентов в группе с БА.

Большинство наблюдаемых в исследованиях [25, 29, 32, 33] результатов авторы приписывают фармакологическому эффекту атропина на активно растущий миопический глаз у детей.

Заключение

Уменьшение детской близорукости является очень важной задачей медицины. Атропин в малых дозах (0,01%) является хорошим компромиссом между потенциально возможными отрицательными побочными эффектами и статистически значимым уменьшением прогрессирования миопии, достигнутым в многочисленных исследованиях. Рекомендуется, по крайней мере, 2-годовалый курс лечения для детей в возрасте 8—13 лет.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cooper J, Schulman E, Jamal N. Current status on the development and treatment of myopia. *Optometry*. 2012;83(5):179-199.
2. Takahiro Hiraoka, Tetsuhiko Kakita, Fumiki Okamoto et al. Long-Term Effect of Overnight Orthokeratology on Axial Length Elongation in Childhood Myopia: A 5-Year Follow-Up Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(7):3913-3919.
3. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036-1042. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
4. Pararajasegaram R. VISION 2020 — the right to sight: from strategies to action. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:359-360.
5. Chew SJ et al. Muscarinic antagonists for myopia control. Myopia updates. The 6th International Conference on Myopia, Tokio. 1998.
6. Luft WA, Ming Y, Stell WK. Variable effects of previously untested muscarinic receptor antagonists on experimental myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(3):1330-1338.
7. Smith EL, 3rd, Huang J, Hung LF, Blasdel TL, Humbird TL, Blockhorst KH. Hemiretinal form deprivation: evidence for local control of eye growth and refractive development in infant monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(11):5057-5069.
8. Kennedy RH, Dyer JA, Kennedy MA, Parulkar S, Kurland LT, Herman DC 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 RH. Review of the Development and Treatment of Myopia — Cooper Eye Care. *Ann Ophthalmol*. 1989;21(5):180-182,187.
10. Bedrossian RH. The effect of atropine on myopia. *Ann Ophthalmol*. 1971;3(8):891-897.
11. Bedrossian RH. The effect of atropine on myopia. *Ophthalmology*. 1979;86(5):713-719.
12. Gimbel HV. The control of myopia with atropine. *Can J Ophthalmol*. 1973;8(4):527-532.
13. Kelly TS, Chatfield C, Tustin G. Clinical assessment of the arrest of myopia. *Br J Ophthalmol*. 1975;59(10):529-538.
14. Dyer JA. Role of cycloplegics in progressive myopia. *Ophthalmology*. 1979;86(5):692-694.
15. Sampson WG. Role of cycloplegia in the management of functional myopia. *Ophthalmology*. 1979;86(5):695-697.
16. Bedrossian RH. 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 RS, Brodstein DE, Olson RJ, Hunt SC, Williams RR. The treatment of myopia with atropine and bifocals. A long-term prospective study. *Ophthalmology*. 1984;91(11):1373-1379.
19. Brenner RL. Further observations on use of atropine in the treatment of myopia. *Ann Ophthalmol*. 1985;17(2):137-140.
20. Yen MY, Liu JH, Kao SC, Shiao CH. Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. *Ann Ophthalmol*. 1989;21(5):180-182,187.
21. Shih YF, Chen CH, Chou AC, Ho TC, Lin LL, Hung PT. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999;15(1):85-90.
22. Kennedy RH, Dyer JA, Kennedy MA, Parulkar S, Kurland LT, Herman DC, McIntire D, Jacobs D, Luepker RV. 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.
23. Chiang MF, Kouzis A, Pointer RW, Repka MX. Treatment of childhood myopia with atropine eyedrops and bifocal spectacles. *Binocul Vis Strabismus Q*. 2001;21(3):209-216.
24. Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, Chang CW, Hung PT, Lin LL. An intervention trial on efficacy of atropine and multi-focal glasses in controlling myopic progression. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(3):233-236.
25. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2285-2291.
26. Lee JJ, Fang PC, Yang IH, Chen CH, Lin PW, Lin SA, Kuo HK, Wu PC. Prevention of myopia progression with 0.05% atropine solution. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22(1):41-46.
27. Lu PC, Chen JC. Retarding progression of myopia with seasonal modification of topical atropine. *J Ophthalmic Vis Res*. 2010;5(2):75-81.
28. Fang PC, Chung MY, Yu HJ, Wu PC. Prevention of myopia onset with 0.025% atropine in premyopic children. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(4):341-345. <https://doi.org/10.1089/jop.2009.0135>

29. Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, 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.
30. Chia A, Lu QS, 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.ophtha.2015.07.004>
31. Polling JR, Kok RG, Tideman JW, Meskat B, Klaver CC. Effectiveness study of atropine for progressive myopia in Europeans. *Eye (Lond)*. 2016;30:998-1004.
32. Tong L, Huang XL, Koh AL, Zhang X, Tan DT, Chua WH. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology*. 2009;116(3):572-579. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.10.020>
33. Luu CD, Lau AM, Koh AH, Tan D. Multifocal electroretinogram in children on atropine treatment for myopia. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(2):151-153.
34. Wu TE, Yang CC, Chen HS. Does atropine use increase intraocular pressure in myopic children? *Optom Vis Sci*. 2012;89(2):E161-E167.
35. Inzelberg R, Shapira T, Korczyn A. Effects of atropine on learning and memory functions in dementia. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13(3):241-247.

Поступила 29.10.16