

Исследования по замедлению прогрессирования миопии

Что важно и почему? Часть 2

Доктор Кэти Дамблтон, продолжая обсуждение исследований в области замедления прогрессирования миопии (см. Часть 1), описывает дизайн клинических исследований и вопросы оценки результатов клинических исследований по замедлению прогрессирования миопии. (C58366, один пункт дистанционного обучения CET подходит для всех зарегистрированных категорий)

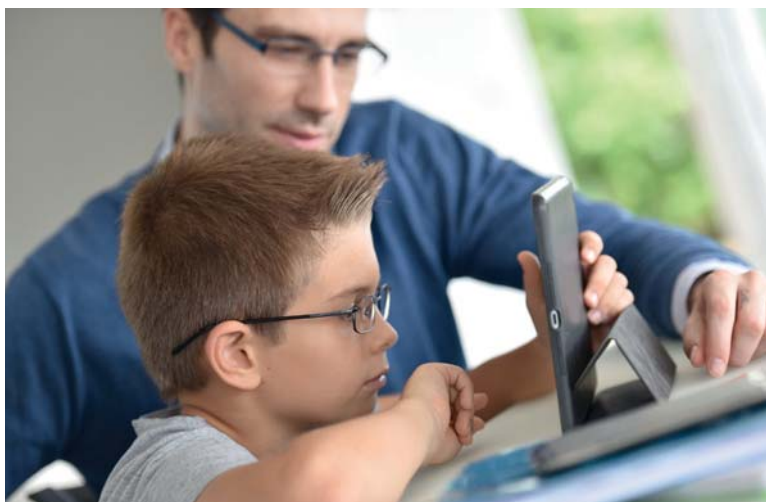


Чтобы принять участие в тестировании CET, пройдите по ссылке cet.opticianonline.net и ответьте на вопросы

Эта вторая часть статьи, подготовленной для клинических специалистов с обзором исследований по замедлению прогрессирования миопии и обсуждением ключевых вопросов дизайна клинических испытаний и применимости их к исследованиям эффективности методов замедления прогрессирования миопии; причем акцент сделан на контактных линзах.

В первой части статьи были рассмотрены такие связанные с миопией темы, как распространенность миопии, оценка результатов клинических исследований, методы замедления прогрессирования и лечения миопии, этические вопросы и методы измерения прогрессирования миопии. Во второй части обсуждаются дизайн клинических исследований и подходы к оценке клинических исследований по замедлению прогрессирования миопии. Обладая этими знаниями, специалисты станут более информированными и смогут лучше оценивать результаты опубликованных клинических исследований по этой важной теме.

Зрительный мир для растущего ребенка изменяется



ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Краеугольным камнем любого клинического исследования является его дизайн (схема проведения).¹ Исследования прогрессирования миопии должны быть перспективными с наблюдением за участниками во время проведения исследования, и они должны позволять сравнивать эффект применения исследуемого метода с действием одного или нескольких других методов. Хотя простые наблюдательные исследования способны дать ценную информацию по замедлению прогрессирования миопии, они могут быть потенциально предвзятыми, особенно при отборе участников, которые получают лечение, что может ограничить качество результатов проведенной работы.

Был проведен ряд перекрестных исследований по замедлению прогрессирования миопии;² однако перекрестный дизайн не подходит для оценки эффектов в течение длительного времени, требуемого для исследования эффективности метода, поскольку кроме необоснованного увеличения продолжительности исследования, ребенок переходит уже на другую стадию своего развития, как в испытуемой группе, так и в контроле. Сравнения с контралатеральным глазом широко используются в исследованиях прогрессирования миопии у животных³, и этот дизайн был применен и в исследованиях с участием детей.⁴ Однако такие исследования сопряжены с риском индуцирования нежелательной анизометропии, и их участники могут случайно перепутать исследуемые и контрольные линзы. Параллельный групповой дизайн является лучшим вариантом для изучения прогрессирования миопии у детей. Краткое описание преимуществ и ограничений каждого из этих дизайнов исследований, применяемых при изучении замедления прогрессирования миопии, приведено в табл.1.

Поскольку бывает сложно отделить реальный эффект лечения от естественного прогрессирования миопии, для оценки замедления прогрессирования миопии в клиническом исследовании должна быть одна или несколько групп сравнения. В одной группе (группа лечения) в ходе

ТАБЛИЦА 1 Дизайны исследований по замедлению прогрессирования миопии

Вид дизайна	Описание	Ограничения	Преимущества
Перекрестный	Одна и та же группа участников исследования получает лечение и является контролем	Полное исследование требует длительного времени. Дети будут находиться на разных стадиях развития, что осложняет сравнение. Перенос эффектов может затруднить анализ.	Требуется меньше обследуемых, так как каждый участник является для себя контролем, и это минимизирует влияние посторонних факторов. Больше подходит для исследований с более коротким периодом лечения.
Контралатеральный глаз	Один глаз подвергается лечению, а другой служит контролем.	Обследуемые могут перепутать тестируемые и контрольные линзы. Может привести к анизометропии у детей.	Оба глаза подвергаются одинаковому влиянию внешней среды.
Параллельный групповой	Исследуют две группы: в одной применяется лечение, другая служит контролем.	Требуется больше участников, и группы должны быть близкими по демографическим показателям, включая этническую принадлежность, возраст и т.д.	Меньшая продолжительность исследования, дети во время исследования находятся на одинаковой стадии развития.

исследования применяют тестируемый метод замедления прогрессирования миопии, а в другой группе (контроль) рефракционные ошибки корректируют обычными очками или однофокальными контактными линзами.⁵ При изучении эффекта мягких контактных линз, разработанных для замедления прогрессирования миопии, желательно чтобы для контроля применяли линзы того же дизайна и материала, что и тестируемые линзы. Это необходимо как в целях маскирования (см. ниже), так и для исключения влияния возможных посторонних факторов. Использование двух или более исследуемых групп позволяет оценивать как благоприятные, так и неблагоприятные эффекты лечения.

Распределение участников по группам должно быть случайным, без привлечения в этот процесс участников и исследователей. Это называется «рандомизацией».⁶ Хотя рандомизация не гарантирует, что все группы будут в начале исследования однородны по всем известным и неизвестным факторам риска, имеющим отношение к прогрессированию миопии, при достаточно большом числе участников можно ожидать, что различия будут минимальными; однако анализ должен проводиться сразу после завершения исследования, чтобы это действительно так было. Стратифицированная рандомизация, включающая блочный дизайн, используется в исследованиях по замедлению прогрессирования миопии для достижения лучшего соответствия тестируемой и контрольной групп по таким ключевым характеристикам, как возраст, этническая принадлежность, начальный уровень миопии и клиническое состояние.¹

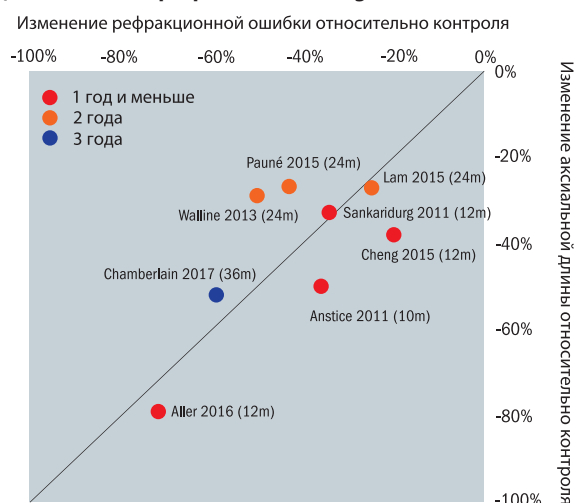
По той же причине участники исследования и сами исследователи должны быть маскированы по отношению к группе, к которой они причислены (двойное маскирование). Хотя знание того, в какой группе они находятся, может не повлиять на объективность измерений, это может повлиять на выполнение требований исследуемого метода, субъективные оценки и желание продолжать исследование. Для маскирования вся идентификационная информация на упаковке контактных линз в идеале должна быть удалена, а если это невозможно, то прикрыва.⁷ В случаях, когда тестируемая группа использует ортокератологические контактные линзы или очки, замаскировать детей невозможно; однако могут быть, если это необходимо, маскированы исследователи,

проводящие измерения рефракционной ошибки и осевой длины глаза (простое маскирование).^{8,9} В исследованиях, изучающих применение для замедления прогрессирования миопии капель (например, атропина), в контрольной группе, возможно, следует использовать капли плацебо для соответствующего маскирования.¹⁰

ЦЕЛИ, ГИПОТЕЗЫ, КРИТЕРИИ И МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЙ

Для всех проспективных рандомизированных клинических исследований необходим подробный протокол. Этот протокол должен быть рассмотрен и одобрен независимым комитетом по этике, который гарантирует, что цели исследования будут достигнуты и что участники не будут подвергаться чрезмерному риску в сравнении с любой ожидаемой выгодой (выгодами).¹¹ Публикации исследований по замедлению прогрессирования миопии должны включать информацию из протокола с четко детализированными целями исследования, гипотезами, критериями оценки и методами измерения. Цели – это вопросы, на которые должно ответить спланированное исследование, и обычно цель исследования метода замедления прогрессирования миопии – определение его эффективности. Гипотезы более конкретны и являются базой для статистической оценки. Также должны быть установлены четкие критерии оценки; например, наиболее важным критерием является прогрессирование миопии. Метод(ы) измерения первичных результатов также должны быть определены, например, изменение аксиальной длины и/или сферического эквивалента рефракционной ошибки по сравнению с исходной величиной. На недавнем проведенном в США семинаре FDA, посвященном замедлению прогрессирования миопии с помощью контактных линз, было рекомендовано использовать в исследованиях в качестве критерия осевую длину глаза, так как этот показатель имеет лучшую повторяемость; однако измерение рефракции с помощью авторефрактометра в условиях циклоплегии по-прежнему рекомендуется в качестве второго критерия оценки.¹² Чрезвычайно важна для всех результатов точность измерений, и лучше всего она достигается путем стандартизации методов измерений, обучения исследователей и автоматизацией процессов. Везде, где это можно, следует проводить объективные измерения и оценки.

РИСУНОК 1 Изменение рефракционной ошибки и аксиальной длины в серии исследований различной длительности (с разрешения Ph Morgan)



ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И КОЛИЧЕСТВО ПОСЕЩЕНИЙ

Большинство проведенных на сегодняшний день исследований применения для замедления прогрессирования миопии бифокальных и мультифокальных контактных линз с аддидацией на периферии имели продолжительность два года или меньше.¹³ Важно исследовать, в течение какого времени и в какой степени сохраняется любое воздействие на прогрессирование миопии; поэтому, чтобы убедиться, что лечебный эффект продолжает накапливаться со временем, рекомендуются исследования, в которых эффект лечения измеряют в период до трех лет, или, по крайней мере, в течение двух лет.¹² На рис. 1 показаны изменения рефракционной ошибки и аксиальной длины глаза, измеренные в серии разных по продолжительности исследований.

Однако следует отметить, что чем дольше продолжается исследование, тем больше будет отсев участников к концу исследования, и это может привести к проблемам, связанным с анализом данных по окончании исследования. Интервал между последующими визитами также имеет значение. Поскольку дети, участвующие в исследованиях, как правило, новички в пользовании контактными линзами, визиты во время периода адаптации, скорее всего, будут более частыми. Однако важно сбалансировать нагрузку от последующих визитов с необходимостью проведения первичных измерений. Интервалы в шесть месяцев идеальны после завершения адаптации и уточнения силы контактной линзы для обеспечения оптимальной коррекции в течение всего периода изучения.

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ И КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/ИСКЛЮЧЕНИЯ УЧАСТНИКОВ

Особенно важно, чтобы дети, принимающие участие в исследовании, репрезентативно представляли целевые группы, для которых предназначается тестируемый метод. Для исследования замедления прогрессирования

миопии идеально подходят дети с низкой степенью миопии в возрасте от 7 или 8 до 12 лет, так как в этом возрасте миопия прогрессирует максимально быстро.^{12,14,15} Дети, которые ранее или в настоящее время пользуются ЖТП и/или Орто-К линзами, а также те, кто ранее уже применял для замедления прогрессирования миопии очки, контактные линзы или фармакологические средства, должны быть исключены из всех исследований по замедлению прогрессирования миопии. Поскольку ряд предрасполагающих факторов (генетика, окружающая среда и стиль жизни) вовлечены в развитие и прогрессирование миопии,¹⁶⁻¹⁹ предпочтительно набирать детей с как можно более широким демографическим охватом. Это можно также решить с помощью многоцентровых исследований (см. ниже). Документирование демографических данных (включая этническую принадлежность), видов активности участвующих в исследовании детей, и если возможно, рефракционного статуса их биологических родителей, также важно для последующего анализа и интерпретации результатов, полученных в ходе исследования.

ЧИСЛО И МЕСТО НАХОЖДЕНИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ЦЕНТРОВ

При проведении клинических испытаний желательно привлекать участников на как можно более короткие периоды времени, чтобы промежуточные и конечный анализы могли быть проведены максимально быстро, как только все участники доходят до определенных этапов исследования. Многоцентровые исследования содействуют достижению этой цели, позволяя также набирать большее число участников из различных географических мест с широким охватом разных популяционных групп. Они также обеспечивают возможность сравнивать результаты между центрами. Все эти факторы увеличивают генерализацию результатов исследования, что особенно важно для изучения прогрессирования миопии. Также важно, чтобы исследование проводилось по единому протоколу и одинаковым образом во всех центрах; для исследования следует привлекать только те центры, которые способны тщательно выполнять рекомендуемые инструкции.

ТАБЛИЦА 2 Набор участников в группы для исследований по замедлению прогрессирования миопии

Слишком мало участников	Достаточное число участников	Слишком много участников
Необходима высокая эффективность метода для выявления разницы в тестируемой группе и контроле.	Позволяет исследовать клинически значимые величины эффекта	Могут быть обнаружены не имеющие клинического значения различия между группами
Статистически значимые различия не могут быть выявлены независимо от того, есть они или нет.	Статистически значимые различия должны выявляться	Трудоемкий процесс и повышенные расходы
Риск неудачи ниже значимости из-за малочисленности	Риски ограничены	Большое количество участников подвергается возможным рискам

Особенно важно, чтобы дети, принимающие участие в исследовании, репрезентативно представляли целевую группу, для которой предназначен исследуемый метод замедления прогрессирования миопии



КОЛИЧЕСТВО УЧАСТНИКОВ И РАСЧЕТ РАЗМЕРА ВЫБОРКИ

Количество детей, участвующих в исследовании, в котором изучается прогрессирование миопии, имеет решающее значение для интерпретации его результатов. Индивидуальные реакции на применение методов замедления прогрессирования миопии могут серьезно варьировать. Если слишком мало детей привлечено в исследование, то клинически важное различие в прогрессировании между группами может быть выявлено, но оно не будет статистически значимым. Чтобы избежать этого, расчет размера выборки следует выполнить на этапе разработки дизайна исследования.²⁰ В этих расчетах следует принять во внимание минимальный эффект лечения (например, среднее снижение прогрессирования на 0,25 D в год в тестируемой группе по сравнению с контрольной) и стандартное отклонение ожидаемого эффекта, основываясь на аналогичных проведенных ранее исследованиях. Исследователи должны информировать, как они рассчитали количество участников, необходимое для проведения исследования, включая планируемую «силу» исследования, т.е. вероятность того, что выявленное различие будет статистически значимо, если оно действительно есть; для клинических испытаний такого рода обычно устанавливается сила от 80% до 90%. Также должен быть указан выбранный уровень значимости выявленной разницы в эффекте, т.е. риск ошибочности заключения, что разница есть, когда на самом деле ее нет. Обычно выбирается уровень $p = 0,05$ (здесь 5% – это вероятность того, что разница обнаружена, хотя в реальности ее нет). При проведении таких расчетов следует учитывать отказ участников от продолжения исследования («отсев») по различным причинам, основываясь на ранее проведенных подобных исследованиях.

Чтобы избежать получения по окончании исследования неубедительных результатов, исследователи

могут захотеть привлечь большое число участников. Однако это может оказаться не только очень дорого, но и быть неэтичным, особенно если участие в исследовании подвергает детей повышенному риску. Следовательно, необходимо соблюдать баланс между необходимым и чрезмерным привлечением участников в исследование. В таблице 2 характеризуются различные по объему группы детей для исследований по замедлению прогрессирования миопии.

БЕЗОПАСНОСТЬ И НЕГАТИВНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Данные по безопасности не всегда бывают представлены в исследованиях по замедлению прогрессирования миопии; однако, если эти данные имеются, специалистам следует тщательно оценить частоту и типы негативных явлений, чтобы определить соотношение риска и пользы от лечения.²¹ Это обсуждалось в 1-й части статьи.

ВЫПОЛНЕНИЕ УСЛОВИЙ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность любого лечения определяется готовностью пациента выполнять инструкции по лечению. В случае исследования по замедлению прогрессирования миопии с помощью контактных линз большое значение имеет длительность их ношения (количество часов в день и дней в неделю), так как можно предположить, что когда дети не носят контактные линзы, они либо возвращаются к ношению очков или обходятся совсем без средств коррекции зрения, и эта практика может уменьшить или до некоторой степени сделать даже негативным терапевтический эффект.

Для проведения исследования необходимо минимальное время ношения, и его можно контролировать путем проведения во время исследования анкетирования, и при публикации результатов работы следует указывать время ношения для тестируемой и контрольной групп. В недавнем исследовании было установлено значительное снижение прогрессирования миопии у тех пользователей контактных линз, разработанных для замедления прогрессирования миопии, кто тщательно выполнял инструкции по длительности ношения этих линз.²² Соблюдение требований также важно в исследованиях по замедлению прогрессирования миопии с помощью атропина.

ОБРАБОТКА ДАННЫХ И ПОДГОТОВКА ОТЧЕТА

В исследованиях по замедлению прогрессирования миопии статистический анализ для проверки гипотезы, как правило, выполняется только для тех участников, кто успешно завершил исследование («по протоколу»), а не для всех начавших исследование участников, так как исследование проводится для выявления эффекта при применении какого-либо метода лечения. Несмотря на это, важно сообщить о численности участников, указав число отказавшихся продолжать исследование и причины отказа. Если

есть заметные различия в частоте «отсева» между тестируемой группой и контролем, это должно учитываться как при анализе, так и при публикации данных, чтобы минимизировать искажение результатов.

Представляя данные по изменению сферического эквивалента рефракционной ошибки и аксиальной длины глаза, для оцениваемых эффектов следует указывать доверительные интервалы (CI), а не только значения *p*. Обычно, предоставляя информацию о верхней и нижней границах исследуемого эффекта, используют 95% CI (в 95 случаев из 100 эффект будет лежать в этом интервале). Ценность доверительных интервалов в том, что они показывают специалисту диапазон, в котором может находиться реальный эффект, полученный в результате лечения. Это особенно важно в исследованиях по замедлению прогрессирования миопии, так как индивидуальные реакции пациентов на лечение могут сильно варьировать.

ЧТО ПРОИСХОДИТ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ?

По завершении исследований по замедлению прогрессирования миопии дети обычно возвращаются под наблюдение за состоянием рефракции и здоровья глаз к своим специалистам. Следует рассмотреть вопрос, стоит ли и с помощью какого метода продолжить замедлять прогрессирование миопии; и здесь возникают вопросы этики и доступности продуктов, поскольку метод, применяемый в исследовании, может быть пока недоступен для широкого применения. В одной работе по замедлению прогрессирования миопии с помощью мягких контактных линз с положительными сферическими аберрациями была использована схема исследования с фазой, во время которой все участники носили контрольные однофокальные мягкие линзы, и никакого «отскока» эффекта не было зафиксировано.²³ Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной длительности применения методов и эффекта «отскока».

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЯГКИХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ

Всесторонний обзор исследований методов замедления прогрессирования миопии выходит за рамки данной статьи. Обзор исследований по применению мягких контактных линз различной конструкции для замедления прогрессирования миопии у детей школьного возраста предоставлен в публикации Li et al.¹³ Авторы провели мета-анализ восьми исследований, пять из которых были рандомизированными контролируемые^{2,24-27} и три когортными.²⁸⁻³⁰ Хотя как бифокальные с концентрическими зонами/двухфокусные мягкие контактные линзы, так и мультифокальные мягкие контактные линзы с аддидацией на периферии показали свою эффективность в замедлении прогрессирования миопии (до 38% по рефракционной ошибке и до 50% для аксиального удлинения), бифокальный с

концентрическими зонами/двухфокусный оптический дизайн продемонстрировал больший эффект. Важно понимать, что результаты этих исследований переменны: в трех исследованиях^{2,24,29} было выявлено заметное изменение в прогрессировании миопии и осевом удлинении глаза, а в других работах сообщалось о несущественных изменениях этих параметров.^{25-28,30} Несмотря на то, что результаты этих исследований были многообещающими, ни одно из них не было проведено с использованием продаваемых в настоящее время линз, специально разработанных для замедления прогрессирования миопии, и их максимальная продолжительность составила всего два года.

Недавно было проведено трехлетнее клиническое исследование количественной оценки эффективности однодневных мягких контактных линз с двойным фокусом, имеющих сертификат CE, (MiSight, CooperVision Inc) по замедлению прогрессирования ювенильной миопии.³¹ Сто сорок четыре ребенка с миопией в возрасте от 8 до 12 лет, не имевшие ранее опыта ношения контактных линз, участвовали в исследовании, проведенном в Великобритании, Канаде, Португалии и Сингапуре. Детей случайным образом распределяли для ношения либо однодневных мягких двухфокусных контактных линз, либо однодневных сферических линз Proclear 1day. Результаты трехлетнего исследования были представлены на конференции Британской ассоциации по контактным линзам (BCLA) в 2017 году. Исследование показало, что мягкие контактные линзы MiSight замедляют прогрессирование миопии: на 59% по сферическому эквиваленту рефракционной ошибки и на 52% по аксиальному удлинению.

ПЕРЕХОД ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Замедление прогрессирования миопии быстро становится основным компонентом повседневной клинической практики для многих специалистов по коррекции зрения. Объединяя представленные в литературе данные с личным клиническим опытом, специалисты по коррекции зрения приобретают знания, которые позволят им правильно выбрать наиболее подходящий для их юных пациентов метод замедления прогрессирования миопии.

Доктор Кэти Дамблтон (Kathy Dumbleton) является клиническим исследователем и консультантом в Беркли, штат Калифорния, где она также является клиническим адъюнкт-профессором Школы оптометрии Калифорнийского университета, Беркли.

- Статья написана при поддержке компании CooperVision
- Список литературы приведен в первой части статьи.