

Долгосрочный эффект контактных линз с двойным фокусом на прогрессирование миопии у детей: шестилетнее многоцентровое клиническое исследование

П. Чемберлен (CooperVision Inc.) и др.

По прогнозам к 2050 г. миопией будет страдать более половины населения мира,¹ растет также и распространенность миопии высокой степени (определяемой как миопическая ошибка рефракции выше -6D)², которая в 2000 г. наблюдалась примерно у 3% миопов и, как ожидается, к 2050 г. достигнет 10%. Сопутствующие патологии сетчатки и особенно макулы (миопическая дегенерация макулы)^{3,4} уже являются ведущими причинами ухудшения зрения европейцев моложе 75 лет⁵ и стали основной причиной слепоты у пожилых людей в Китае.⁶

Хотя распространенность патологий сетчатки, связанных с миопическим ростом глаз, увеличивается в более позднем периоде жизни,⁷ вызывающий миопию чрезмерный рост глаз часто начинается в раннем детстве⁸ и продолжается в подростковом возрасте.⁹ Аномальный рост глаза может продолжаться в течение многих лет¹⁰, и его скорость сильно варьирует — от 0,17 мм до максимально зарегистрированного у европейских детей значения 0,53 мм в год.¹¹ Причем более раннее появление миопии и ее более быстрое прогрессирование обычно приводят к более высоким уровням миопии у взрослых.¹²

Попытки отсрочить начало миопии и замедлить прогрессирование миопии включали в себя изменение зрительной среды ребенка, например, увеличение уровня освещенности,¹³ увеличение времени пребывания вне помещения¹⁴⁻¹⁶ и использование оптики для противодействия изменениям, вызванным внешней средой. Оптические вмешательства, основанные на применении мягких контактных линз, очковых линз и ортокератоло-

гии, разработаны с целью формирования миопического дефокуса, и они демонстрируют хорошие результаты в замедлении роста глаза.¹⁷

Оценка эффективности методов лечения миопии осложняется необходимостью мониторинга роста глаза и аномалий рефракции в течение длительного периода времени,¹⁸ а также значительной корреляцией замедления роста миопического глаза с возрастом.¹² Дополнительное влияние неточности измерений и критериев отбора может уменьшить значимость краткосрочных исследований.¹⁹ Кроме того, краткосрочные исследования не позволяют изучить такие важные вопросы, как устойчивость эффекта лечения и влияние продолжительности лечения и возраста. Напротив, можно ожидать, что продолжительные исследования контроля миопии позволят оценить эффективность длительного лечения с учетом того, что естественное замедление прогрессирования с возрастом продолжается в период наблюдения. Однако оставление без лечения контрольных групп в течение длительного периода времени вызывает этические и практические вопросы.^{20,21} Опубликовано лишь несколько 3-летних рандомизированных контролируемых клинических исследований лечения миопии оптическими методами.²²⁻²⁵ Это первое исследование, в котором представлены данные об эффективности контроля миопии в исследуемой когорте за 6-летний период.

После наблюдаемого в течение первого 3-летнего этапа этого рандомизированного контролируемого исследования среднего уменьшения прогрессирования миопии на -0,73 D,²² контактные линзы с двойным фокусом для контроля миопии получили одобрение агентства FDA США²⁶ для применения с целью замедления прогрессирования миопии у детей. На первом этапе исследования использовались стандартные лечебная и контрольная группы. Однако по этическим сооб-

Перевод статьи P.Chamberlain, A. Bradley, B.Arumugam, D. Hammond, J.McNally, N.S.Logan, D.Jones, Ch.Ngo, S.C.Peixoto-de-Matos, Ch.Hunt and G.Young «Long-term Effect of Dual-focus Contact Lenses on Myopia Progression in Children: A 6-year Multicenter Clinical Trial», опубликованный в журнале «Оптометрия и наука о зрении», март 2022 г.; 99(3):204-212 /Optom Vis Sci 2022; Vol 99(3)/.

ражениям,^{20,21} а также учитывая практически нулевую вероятность влияния эффекта плацебо на данные^{27,28} и риск, что семьи участников контрольной группы захотят просто приобрести имеющиеся в продаже лечебные линзы, все участники контрольной группы первого этапа исследования были переведены на лечебные линзы начиная с 4-го года (2 этап исследования). Это изменение протокола исследования позволило лучше удерживать пациентов. Данные по изменению сферического эквивалента ошибки рефракции и прогрессированию аксиальной длины глаза для обеих групп в течение второго этапа исследования (с 4-го по 6-й год) и данные за полные 6 лет исследования были использованы для проверки следующих гипотез: (1) замедленный рост, наблюдаемый в течение первых трех лет (годы 1-3) в группе лечения, сохранится в течение следующих трех лет (годы 4-6); (2) лечение, полученное в течение первых 3 лет, не приведет к более быстрому прогрессированию по сравнению с группой того же возраста, переведенной на лечебные линзы через 3 года; (3) замедленное прогрессирование миопии происходит и в том случае, когда лечение начинается в группе более старших пациентов; и (4) более быстро растущие глаза испытывают больший эффект замедления роста во время лечения.

Методы

На первом этапе этого многоцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого клинического исследования (код регистрации на ClinicalTrials.gov NCT01729208) сравнивали прогрессирование миопии и рост глаз у детей в возрасте от 8 до 12 лет на момент начала исследования, которым подбирали либо однодневные мягкие контактные линзы с двойным фокусом для контроля миопии (MiSight 1 day, омафилкон А; CooperVision), либо стандартные однодневные монофокальные линзы (Proclear 1 day, омафилкон А; CooperVision, Inc.). Продолжительность первого этапа составила 3 года. Второй этап клинического исследования был открытым исследованием без маскирования или рандомизации, поскольку всем пациентам были подобраны лечебные линзы с двойным фокусом. Участники исследования оставались маскированными относительно их принадлежности к определенной группе на первом этапе. Второй этап продолжался 3 года и был зарегистрирован под тем же кодом. Оба этапа исследования проводились в одних и тех же четырех исследовательских центрах: Университет Минью, Брага, Португалия; Астонский университет, Бирмингем, Соединенное Королевство; Госпиталь Национального Университета, Сингапур; Университет Ватерлоо, Онтарио, Канада. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, рекоменда-

циями Международного Совета по Гармонизации надлежащей клинической практики и всеми действующими местными регуляторными нормами. Это исследование было рассмотрено независимым советом по этике, и соответствует принципам и применимым рекомендациям по защите людей в биомедицинских исследованиях. Чтобы обеспечить согласованность между исследовательскими центрами, во всех центрах использовались стандартизированные измерения в соответствии с одним и тем же протоколом с одинаковыми инструкциями по калибровке оборудования.²² Все пациенты, успешно завершившие первый этап, были приглашены для участия во втором этапе. Первые визиты для второго этапа состоялись сразу после 36-месячного заключительного визита и повторного согласия на участие в исследовании.

Таблица 1. Демографические показатели в начале 2-го этапа для групп Т6 (6 лет лечения) и Т3 (исходная контрольная группа, переведенная на MiSight 1 day на период 4-6 лет)

Параметры	Группа Т3	Группа Т6	P
Пациенты (n)	56	52	
Глаза (n)	112	104	
Возраст в начале 2-го этапа (лет)			
Среднее значение	13.0	13.2	.60
SD	1.5	1.3	
Диапазон	11 ... 15	11 ... 16	
Возрастной диапазон, n (%)			
11-12 лет	25 (45)	18 (35)	
≥13 лет	31 (55)	34 (65)	
Пол, n (%)			
Мужской	27 (48)	28 (54)	.57
Женский	29 (52)	24 (46)	
Этническая принадлежность пациента, n (%)			
Европеец	34 (61)	28 (54)	.94
Восточный азиат	9 (16)	11 (21)	
Южный азиат	6 (11)	5 (10)	
Другие	2 (4)	2 (4)	
Смешанный	5 (9)	6 (12)	
Циклоплегическая ошибка сферического эквивалента рефракции (D)			
Средняя	-3.45	-2.52	<.001
Медианная	-3.40	-2.50	
SD	1.14	0.98	
Диапазон	-1.31 ... -6.88	-0.19 ... -4.93	
Аксиальная длина глаза (мм)			
Средняя	25.07	24.76	.002
Медианная	25.13	24.77	
SD	0.74	0.66	
Диапазон	23.2 ... 26.8	23.2 ... 27.2	

Значения, выделенные жирным шрифтом, являются значимыми.
SD - стандартное отклонение

Эти визиты были завершены в период с декабря 2015 г. по февраль 2017 г. Документ о согласии был объяснен, прочитан и подписан каждым потенциальным пациентом перед отбором на каждый этап исследования. Аналогичным образом документ об информированном согласии был объяснен, прочитан, понят и подписан родителем или законным опекуном пациента до включения его в исследование.

В течение первого 3-летнего этапа когорты были определены как «контрольная» и «лечебная» группы и обследовались каждые 6 месяцев, как сообщалось ранее.²² Однако на втором этапе обе когорты из первого этапа получили лечебные линзы. Эти две когорты обозначаются как Т6 (дети, которые в течение 6 лет носили линзы с двойным фокусом для замедления прогрессирования миопии) и Т3 (первоначальная контрольная группа, дети из которой позднее получили лечебные линзы с двойным фокусом для замедления прогрессирования миопии и проходили лечение ими в течение 3 лет в более позднем возрасте). Пациенты в ходе второго этапа наблюдались на визитах через 42, 48, 54, 60, 66 и 72 месяца. Повторный подбор линз для когорты Т3 (ранее не получавшие лечение дети) был произведен в соответствии с их субъективной рефракцией через 36 месяцев, и была подтверждена приемлемая посадка линз. Первичные результаты измерений в условиях циклоплегии сферического эквивалента

ются как Т6 (дети, которые в течение 6 лет носили линзы с двойным фокусом для замедления прогрессирования миопии) и Т3 (первоначальная контрольная группа, дети из которой позднее получили лечебные линзы с двойным фокусом для замедления прогрессирования миопии и проходили лечение ими в течение 3 лет в более позднем возрасте). Пациенты в ходе второго этапа наблюдались на визитах через 42, 48, 54, 60, 66 и 72 месяца. Повторный подбор линз для когорты Т3 (ранее не получавшие лечение дети) был произведен в соответствии с их субъективной рефракцией через 36 месяцев, и была подтверждена приемлемая посадка линз. Первичные результаты измерений в условиях циклоплегии сферического эквивалента

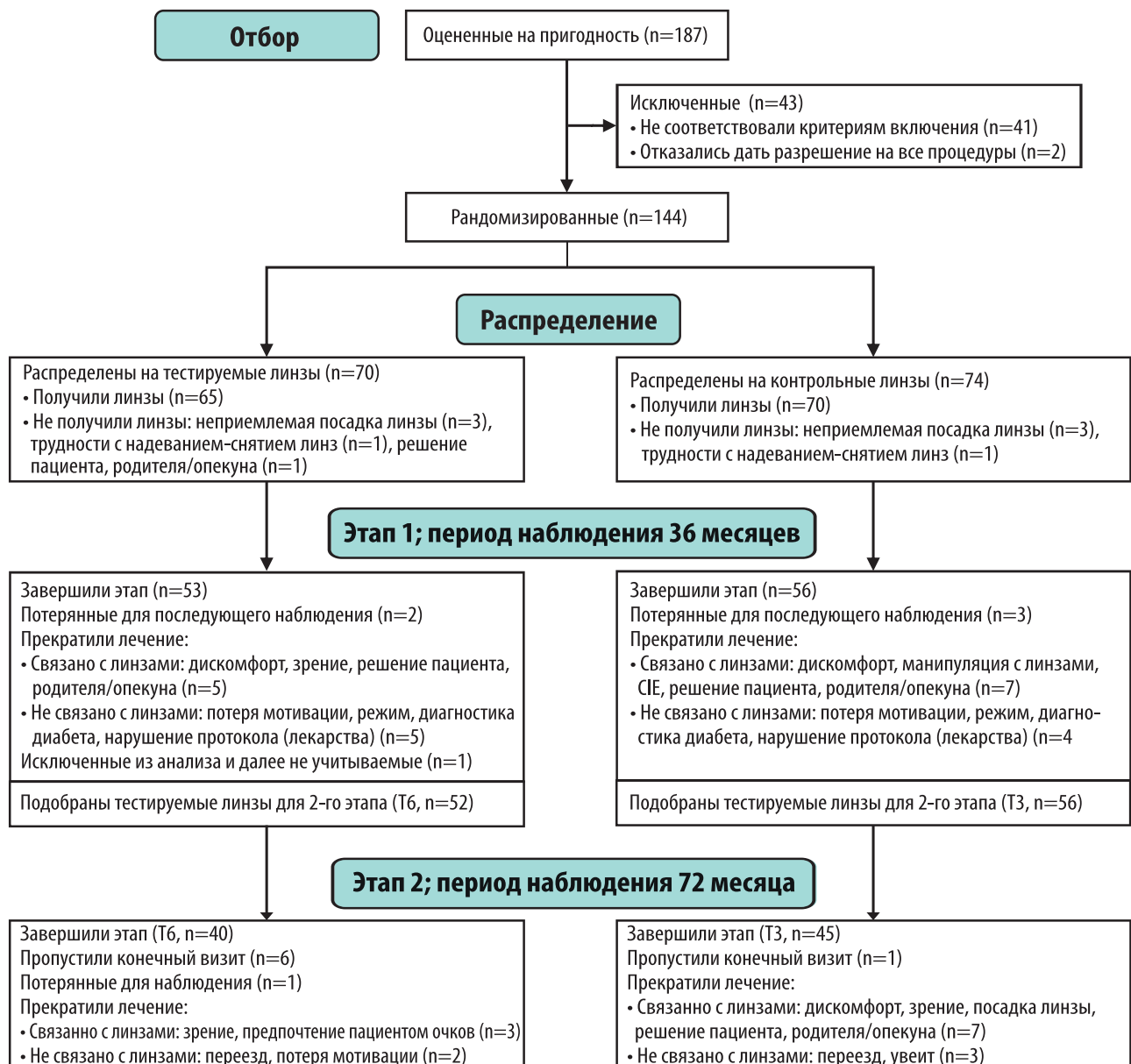


Рис. 1. Блок-схема, показывающая ход лечения и число пациентов на 1-м и 2-м этапах исследования. Описаны случаи прекращения лечения, как связанного с линзами, так и не связанного с линзами, а также потерянные для последующего наблюдения.

ошибки рефракции и аксиальной длины глаза методом оптической интерферометрии проводились в начале исследования и ежегодно в течение 6-летнего исследования с использованием бинокулярного авторефрактометра/кератометра Grand Seiko WR-5100 K или WAM-5500 (Grand Seiko Co., Хиросима, Япония) и IOLMaster (Carl Zeiss Meditec, Дублин, Калифорния), соответственно.

Все протоколы измерений, использованные на первом этапе, были сохранены на втором этапе исследования.²² Другие дополнительные результаты, собранные в ходе исследования, но не рассмотренные в этой статье, включали анкеты участников и родителей, данные по овер-рефракции контактных линз и оценку подбора линз.

Статистический анализ

Основными целями данного исследования по оценке эффективности были две: (1) сравнить прогрессирование миопии на первом и втором этапах в обеих группах (Гипотезы 1 и 3) и (2) сравнить скорость прогрессирования миопии между двумя исследуемыми группами во время второго этапа и таким образом оценить влияние истории лечения (Гипотеза 2).

Демографические данные для когорт Т6 и Т3 были оценены с помощью t-теста для двух выборок (непрерывные данные), U-теста Манна-Уитни (категориальные данные) или точного критерия Фишера (номинальные данные). Нескорректированные данные о прогрессировании миопии представлены в виде средних значений по популяции со стандартным отклонением. Модели смешанных эффектов, используемые для анализа изменений аксиальной длины глаза и сферического эквивалента ошибки рефракции, включали в качестве фиксированных факторов груп-

Таблица 2. Средний сферический эквивалент ошибки рефракции (диоптрии) и аксиальная длина глаза (мм) со стандартным отклонением (SD) для когорт Т6 (6 лет лечения) и Т3 (в начале контроля, затем лечение в течение 4-6 лет).

Период исследования	Группа	Кол-во (n)	Изменение сферического эквивалента ошибки рефракции, среднее $\pm$ SD (D)	Изменение аксиальной длины глаза, среднее $\pm$ SD (мм)
От начала исследования до 36 мес. (1-й этап)	Т6	104	-0.51 ± 0.64	$+0.30 \pm 0.28$
	Т3	112	-1.24 ± 0.61	$+0.62 \pm 0.30$
От 36 до 72 мес. (2-й этап)	Т6	80	-0.45 ± 0.41	$+0.22 \pm 0.17$
	Т3	90	-0.29 ± 0.52	$+0.18 \pm 0.23$
От начала исследования до 72 мес. (1-й и 2-й этапы вместе)	Т6	80	-0.92 ± 0.87	$+0.49 \pm 0.39$
	Т3	90	-1.55 ± 0.81	$+0.81 \pm 0.43$

Прогрессирование в течение 1-го, 2-го этапа и 1-го и 2-го вместе.
SD – стандартное отклонение.

пу, визит, этап исследования, центр исследования, а также взаимосвязь группы с местом проведения исследования, группы с визитом, группы с этапом и группы с этапом и визитом; в качестве фиксированных ковариат были включены возраст в начале этапа 1, миопия в начале первого этапа (сферический эквивалент ошибки рефракции или аксиальная длина глаза) и этническая принадлежность; исследуемый (в центре исследования) и глаз (пациента) были включены в качестве случайных эффектов.

Модель использовалась для оценки для каждой исследуемой группы среднего изменения измеряемых параметров при визитах во время второго этапа относительно базовых значений на первом этапе (методом наименьших квадратов; стандартная ошибка среднего значения), а также их разницы.

Для итоговой оценки эффективности исследования использовали данные всех подлежащих оценке пациентов, которым были выданы линзы через 36 месяцев, и которые не имели отклонений от протокола, делавшие их данные непригодными для включения в анализ. Итоговая безопасность оценивалась для всех глаз во время контрольных визитов, включая внеплановые визиты, начиная с визита распределения линз на первом этапе и до визита через 72 месяца.

При сравнении темпов роста глаз отдельных пациентов Т3 в период от 36 до 72 месяцев относительно роста на первом этапе от базового уровня до 36-го месяца использовались регрессия Деминга и кластерный анализ (Гипотеза 4).

Результаты

На первом этапе в исследование было зачислено 144 участника, 135 получили линзы, 109 пациентов завершили 36-месячный визит.²² Из них 108 пациентов продолжили участие во втором этапе, и им подобрали терапевтические линзы с двойным фокусом (52 из первоначальной тестовой группы [Т6] и 56 из первоначальной контрольной группы [Т3]). Восемьдесят пять (85) участников завершили второй этап с соответствующими контрольными визитами, 45 в группе Т3 и 40 в группе Т6. Один участник в группе Т3 и шесть в группе Т6 пришли на последний визит, но их данные не были включены в окончательный анализ, поскольку эти визиты были совершены вне предусмотренного временного окна посещений.

В таблице 1 суммированы демографические данные всех пациентов, продолживших участие во втором этапе. Поскольку большинство пациентов завершили первый этап, две когорты на втором этапе по-прежнему хорошо соответствовали друг другу по возрасту, полу и этнической принадлежности. Из-за различий в прогрессировании миопии на первом

этапе у пациентов группы Т3 миопия была в среднем примерно на одну диоптрию больше, чем у пациентов Т6 в начале второго этапа; аксиальная длина глаза также была больше ($P < 0,001$ и $P = 0,002$, соответственно).

Возрастной диапазон пациентов, принимавших участие во 2-м этапе исследования, составлял от 11 до 16 лет, поэтому более половины (60%) участников 2-го этапа была старше, чем любой участник, начавший лечение на 1-м этапе (т.е. 60% были старше 13 лет).

Учет участников

На рис.1 показано изменение числа участников на протяжении всего клинического исследования от набора на 1-й этап до завершения 2-го этапа исследования.

Из 108 подходящих для исследования участников, давших согласие и зачисленных на второй этап, 18 были в Португалии, 23 в Соединенном Королевстве, 18 в Сингапуре и 49 в Канаде. Девяносто два пациента пришли на завершающий 72-месячный визит. Из них семь участников (Т6, 6; Т3, 1) опоздали на 33 или более дней на 72-месячный визит (в основном из-за проблем в графике) и были исключены из анализа эффективности. Таким образом, 85 пациентов совершили завершающий визит, 45 в группе Т3 и 40 в группе Т6.

Во время 2-го этапа 16 пациентов прервали участие: 6 в группе Т6 и 10 в группе Т3. Из этих 16 пациентов 7 прервали участие во время или вскоре после первого визита (Т6, 2; Т3, 5). Основными причинами прекращения лечения были неудовлетворенность

зрением (4), предпочтение очков (3) и переезд (3). В целом, процент удержания тех участников, которые были включены в исследование и которым были подобраны линзы на каждом этапе исследования, составил 81% (109 из 135) для 1-го этапа и 85% (92 из 108) для 2-го этапа.

Указанная в анкетах длительность ежедневного ношения линз в будние дни была постоянной и высокой на протяжении всех 6 лет исследования: среднее число часов $\pm$ стандартное отклонение на 6-й месяц 1-го этапа составили $12,9 \pm 1,3$ часа для группы Т3 и $12,8 \pm 1,2$ часа для группы Т6; через 72 месяца длительность ношения немного увеличилась, достигнув $13,9 \pm 1,4$ часа и $13,9 \pm 1,7$ часа для групп Т3 и Т6, соответственно. Указанные для выходных дней среднее число часов ношения $\pm$ стандартное отклонение были немного ниже: через 72 месяца – $12,9 \pm 2,4$ и $12,5 \pm 1,3$ часов в сутки для групп Т3 и Т6, соответственно. Не было существенных различий между группами лечения по времени ношения в будние или выходные дни ни на одном из этапов исследования ($P = 0,19$). Однако на 2-м этапе наблюдалось статистически значимая большая длительность ношения по сравнению с 1-м этапом ($P < 0,001$). Во время 2-го этапа пациенты обеих групп сообщили, что они носили линзы не менее 6,5 дней в неделю.

Прогрессирование миопии

Для количественной оценки изменения миопии рассчитывали разницу между сферическим эквивалентом ошибки рефракции и аксиальной длиной глаза, измеренными на базовом уровне 1-го этапа, и их значениями через каждый следующий год. Такое представление результатов описывает прогрессирование миопии в течение всего периода исследования (табл.2, рис.2). За 6 лет наблюдения миопия в группе Т3 (не получавшей лечения на 1-м этапе) увеличилась в среднем на $-1,55 \pm 0,81D$. Прогрессирование в группе Т6 за этот же период в среднем составило $-0,92 \pm 0,87D$. В группе Т6 23% глаз не показали клинически значимых изменений сферического эквивалента ошибки рефракции (определяемой как $-0,25D$ или менее) в течение всех 6 лет лечения.

Группа Т6 показала сходное прогрессирование сферического эквивалента ошибки рефракции в течение каждого из последовательных 3-летних периодов, на первом и втором этапах; прогрессирование в течение каждого этапа в среднем составило $-0,51 \pm 0,64D$ и $-0,45 \pm 0,41D$, соответственно. На 2-м этапе, во время которого обе группы получали лечение линзой с двойным фокусом, средняя скорость прогрессирования $\pm$ стандартное отклонение для групп Т6 и Т3 составила $-0,45 \pm 0,41D$ и $-0,29 \pm 0,52D$, соответственно. В группе Т3 наблюдалось значительное замедление

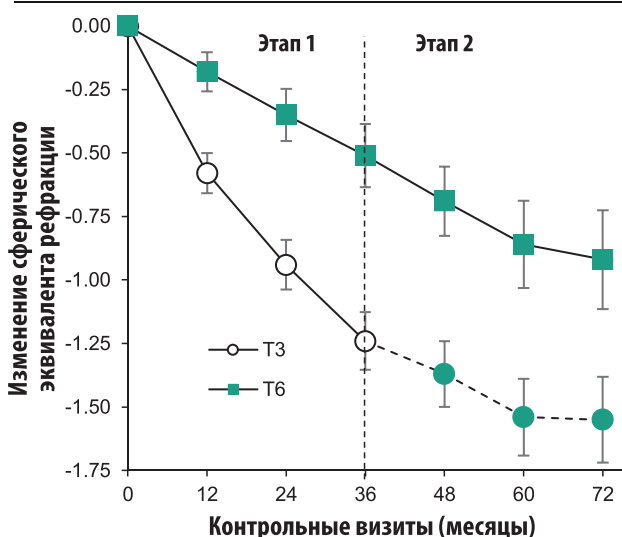


Рис.2. Среднее изменение по сравнению с началом исследования циклоплегического сферического эквивалента ошибки рефракции с 95% доверительными интервалами. Включены только пациенты, участвующие во 2-м этапе. Незакрашенные символы – контрольная группа, зеленые символы – испытуемые, получающие лечение.

Таблица 3. Сравнение прогрессирования среднего циклоплегического сферического эквивалента ошибки рефракции, рассчитанного методом наименьших квадратов, на 1-м и 2-м этапах и между группами Т3 и Т6 во время 2-го этапа

Сравнение	Сферический эквивалент ошибки рефракции, LSM (SEM) (D)	95% CI	Средняя разница	95% CI разницы	P
Группа Т6					
Этап 1	-0.52 (0.076)	от -0.67 до -0.37	0.01 (0.075)	от -0.14 до 0.16	.87
Этап 2	-0.51 (0.076)	от -0.66 до -0.36			
Группа Т3					
Этап 1	-1.32 (0.077)	от -1.47 до -1.17	0.98 (0.071)	от 0.84 до 1.12	<.001
Этап 2	-0.34 (0.077)	от -0.49 до -0.19			
Т6 vs Т3 (Этап 2)					
Т6	-0.51 (0.076)	от -0.66 до -0.36	-0.17 (0.094)	от -0.35 до 0.02	.08
Т3	-0.34 (0.077)	от -0.49 до -0.19			

CI - доверительный интервал; LSM – метод наименьших квадратов; SEM – стандартная ошибка среднего.

прогрессирования на 2-м этапе: от средней скорости прогрессирования -1,24D во время 1-го этапа до -0,29D во время 2-го этапа.

После поправки на влияние потенциальных ковариационных переменных, указанных в плане статистического анализа, методом наименьших квадратов было рассчитано прогрессирование сферического эквивалента ошибки рефракции. На 2-м этапе не наблюдалось существенной разницы в скорости прогрессирования между двумя группами во время любого последующего визита. Различия в скорости прогрессирования рефракции, рассчитанной методом наименьших квадратов, на 1-м и 2-м этапах не были значимыми для группы Т6, но очень заметными для группы Т3 (таблица 3).

В таблице 2 и на рис.3 представлены средние значения

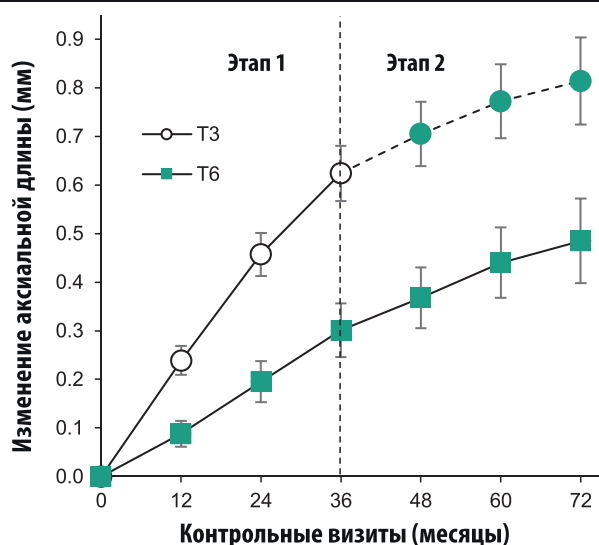


Рис.3. Среднее изменение длины оси относительно исходного уровня с 95% доверительными интервалами. Включены только пациенты, участвующие во 2-м этапе. Незакрашенные символы – контрольная группа, зеленые символы – пациенты, получающие лечение.

прогрессирования аксиальной длины глаза для обеих когорт. За 6 лет наблюдения аксиальная длина глаза в группе Т3 увеличилась в среднем на $0,81 \pm 0,43$ мм, тогда как аксиальная длина глаза в группе Т6 увеличилась в среднем на $0,49 \pm 0,39$ мм.

Рост аксиальной длины глаза в группе Т6 замедлился с 0,30 мм на 1-м этапе до 0,22 мм на 2-м. Это контрастирует с гораздо более сильным замедлением, наблюдаемым в группе Т3 с момента, когда они были переведены с контрольных линз на лечебные (с 0,62 мм на этапе 1 до 0,18 мм на этапе 2). Во время этапа 2 анализ методом наименьших квадратов не выявил существенной разницы в увеличении аксиальной длины глаза между двумя группами (табл.4). При сравнении роста аксиальной длины глаза на 1-м и 2-м этапах в группе Т3 наблюдалось среднее замедление роста на 0,46 мм ($P < 0,0001$), тогда как в группе Т6 замедление составило всего 0,05 мм ($P = 0,13$; табл.4).

Анализ изменений длины оси глаз участников, перешедших с контрольных линз на лечебные (группа Т3)

Продление исследования на 3-летний 2-й этап без контрольной группы не позволило провести дальнейшее сравнение лечения с контролем, использованное для определения эффективности 1-го этапа. Однако переключение группы Т3 с монофокальных линз на линзы с двойным фокусом предоставило уникальную возможность для продольного анализа роста глаз и развития миопии у отдельных детей, сменивших статус «без лечения» на «получивших лечение».

Данные об аксиальном росте на 1-м и 2-м этапах в группе Т3 использовались для того, чтобы оценить существует ли в этой группе детей какая-либо общая тенденция замедления роста глаза для всего наблюдаемого на 1-м этапе диапазона скорости роста аксиальной длины глаза. В частности, вызвало ли лечение фиксированную величину замедления¹⁹ для каждого глаза независимо от его роста до лечения

Таблица 4. Сравнение прогрессирования средней аксиальной длины глаза, рассчитанной методом наименьших квадратов, на 1-м и 2-м этапах и между группами Т3 и Т6 во время 2-го этапа

Сравнение	Аксиальная длина, LSM (SEM) (мм)	95% CI	Средняя разница	95% CI разницы	P
Группа Т6					
Этап 1	0.28 (0.033)	0.22–0.34	–0.05 (0.033)	от –0.11 до 0.01	.13
Этап 2	0.23 (0.033)	0.17–0.30			
Группа Т3					
Этап 1	0.64 (0.033)	0.58–0.71	–0.46 (0.031)	от –0.52 до –0.40	<.001
Этап 2	0.18 (0.033)	0.12–0.25			
Т6 vs Т3 (Этап 2)					
Т6	0.23 (0.033)	0.17–0.30	0.05 (0.040)	от –0.03 до 0.13	.25
Т3	0.18 (0.033)	0.12–0.25			

CI – доверительный интервал; LSM – метод наименьших квадратов; SEM – стандартная ошибка среднего.

или степень замедления зависела от роста глаза до лечения (т.е. имел ли место пропорциональный лечебный эффект, при котором глаза, которые до лечения росли быстрее, испытали наибольшее снижение темпов роста)?²⁹

На рис. 4 показано сравнение роста аксиальной

длины глаза в группе Т3 на 1-м и 2-м этапах. Регрессия Деминга для полной выборки из 90 глаз дала оценку наклона линейной аппроксимации +0,32 и точку пересечения с осью ординат –0,03 с 95% доверительными интервалами (ДИ) от 0,06 до 0,59 и от –0,19 до 0,14, соответственно. Однопараметрическая

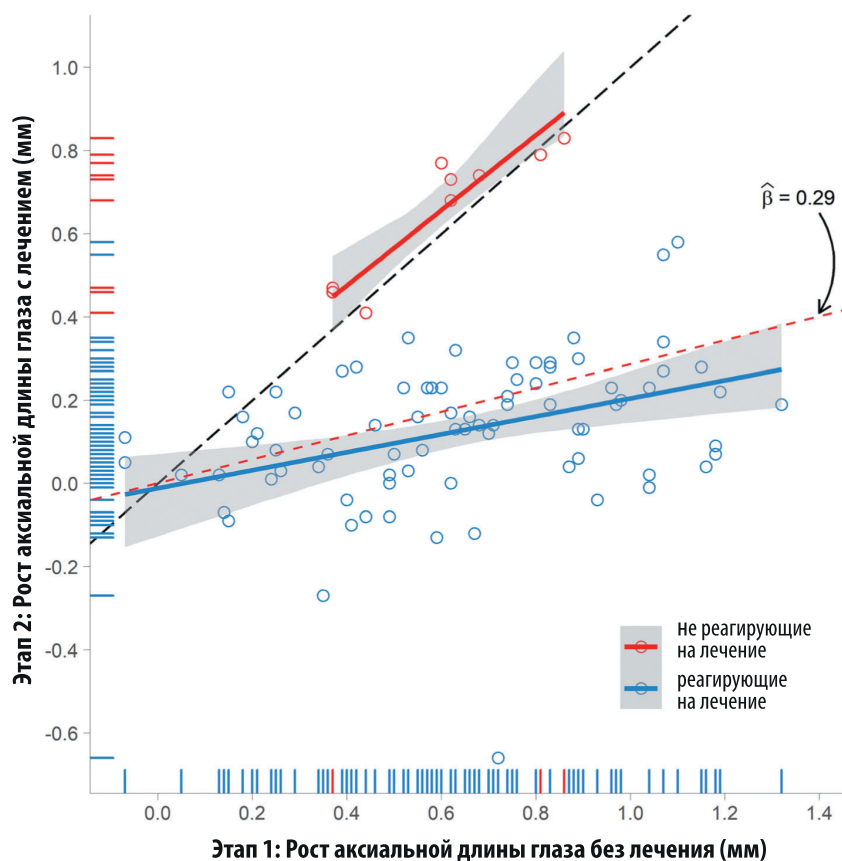


Рис.4. Зависимость роста аксиальной длины глаз группы Т3, наблюдаемого в течение 3 лет лечения 2-го этапа (ось Y) от роста, наблюдаемого в течение 3-летнего периода без лечения на 1-м этапе (ось X). Красная пунктирная линия представляет собой линейную аппроксимацию с помощью однопараметрической модели с наклоном $\beta = 0,29$. Символами обозначены данные отдельных глаз, синие – основная подгруппа (81 глаз) и красные – выявленная подгруппа «не реагирующих на лечение глаз» (9 глаз). Сплошные красные и синие линии представляют собой наилучшую аппроксимацию методом Деминга для каждой подгруппы, серые заштрихованные области показывают диапазон изменения наклона линий аппроксимации в пределах 95% доверительного интервала, а черная пунктирная линия представляет значения $Y = X$ (лечение не оказывает эффекта). Красные и синие метки на осях показывают распределение роста AL во время 1-го и 2-го этапов. AL – аксиальная длина глаза.

модель с точкой пересечения в 0 дала наклон $\beta + 0,29$ с 95% ДИ от 0,21 до 0,37. Важно отметить, что ни один из методов описания полученных данных не согласуется с моделью фиксированного эффекта лечения ($Y = X - k$). Однопараметрическая модель указывает на замедление роста глаз на 2-м этапе на 71% для группы Т3.

Подгруппа из девяти глаз была определена, основываясь на статистических критериях выявления «выбросов» и путем применения нескольких неконтролируемых алгоритмов обучения для полного набора данных $N = 90$ (рис.4). Было обнаружено хорошее соответствие между решениями наилучшего соответствия, полученными с помощью двумерной оценки плотности ядра, модели смеси Гаусса и метода кластерного анализа К-средних. Стоит отметить, что большинство этих данных (6 глаз из 9) были статистически классифицированы как «выпадающие» значения³⁰ только для периода лечения; то есть эти точки были больше, чем верхний квартиль плюс 1,5 межквартильного интервала. Отдельная регрессия Деминга для двух подгрупп дала наклон 0,22 (95% ДИ от 0,08 до 0,35) и пересечение в точке -0,01 (95% ДИ -0,10 до 0,08) для основной группы из 81 глаза (90%) и наилучший наклон 0,90 (95% ДИ от 0,56 до 1,24) и точку пересечения 0,11 (95% ДИ от -0,09 до 0,32) для подгруппы из 9 глаз. Таким образом, оценки параметров модели, описывающей данные основной группы (81 глаз), согласуются с пропорциональным эффектом лечения ($Y = kX$), тогда как оценки модели, описывающей малую подгруппу (9 глаз), несовместимы с замедленным ростом («не реагирующие на лечение» глаза описываются зависимостью $Y = X$). Восемь из девяти глаз, классифицированных как «не реагирующие на лечение», представляли собой пары правый-левый у четырех пациентов. Два глаза одного пациента в основной группе через 3 года лечения стали значительно короче (значения Y : наклон -0,27, точка пересечения -0,66 мм). Это уменьшение аксиальной длины глаза аккумулировалось с каждым годом в течение 3-х лет лечения. Скорости роста (период 4–6 лет к периоду 1–3 годы) сильно коррелировали для правого и левого глаза ($R = 0,89$; 95% ДИ 0,81–0,94).

Дополнительные результаты

Острота зрения

В ходе 2-го этапа исследования средняя острота зрения вдаль ($\pm$ стандартное отклонение) в единицах logMAR на момент подбора линз в группах Т3 и Т6 составила $-0,02 \pm 0,07$ и $-0,03 \pm 0,07$, соответственно. На последнем контрольном визите через 72 месяца острота зрения составила $-0,02 \pm 0,08$ и $-0,02 \pm 0,10$, соответственно без существенных различий между группами для всех промежуточных контрольных визитов ($P = 0,34$).

Частота нежелательных явлений и результаты биомикроскопии

Вопросы безопасности (частота нежелательных явлений и результаты биомикроскопии со степенью тяжести >1 степени, зарегистрированные во время визитов) подробно были обсуждены в недавней публикации.³¹

Обсуждение

Продemonстрированная эффективность терапевтических линз с двойным фокусом в течение первых 3-х лет 6-летнего исследования сформировала этические и практические причины для перехода от дизайна с двумя группами и рандомизированным контролем к схеме, в которой все участники носили лечебные линзы с 4 по 6 год исследования. Это изменение исключило возможность сравнения лечения с контролем, результаты которого были основными показателями эффективности 1-го этапа исследования, но продемонстрировало три ключевых результата: (1) устойчивость скорости замедления роста глаза и прогрессирования миопии у детей, которые ранее уже прошли 3-летнее лечение, и (2) скорость прогрессирования миопии в группе детей, которым однодневные контактные линзы MiSight 1day были назначены в более старшем возрасте, аналогична скорости в группе Т6, которые уже прошли 3 года лечения. Исключено предположение, что более длительное лечение приведет к более быстрому прогрессированию (и, следовательно, оно снизит эффективность) по сравнению с группой детей того же возраста, недавно начавших лечение, и (3) в группе детей, которые были переведены на MiSight 1 day, значительно снизилось прогрессирование миопии по сравнению с тем, что наблюдалось в течение предыдущего 3-летнего использования обычных однодневных контактных линз.

Для когорты Т6, получавшей лечение с самого начала, разница между средними значениями прогрессирования миопии, рассчитанными методом наименьших квадратов, на 1-м и 2-м этапах была незначительной (средняя разница 0,01 D и 0,05 мм). Это говорит о том, что замедление прогрессирования миопии с помощью контактных линз с двойным фокусом показывает устойчивое с течением времени замедление роста глаза и подтверждает важность длительного лечения в детском и подростковом возрасте. Однако это устойчивое замедление роста глаз нельзя считать чистой эффективностью, учитывая, что причиной замедления роста глаза в глазах, не получающих лечение, может быть более старший возраст. В ходе 2-го этапа в группе Т3, где детям впервые подобрали MiSight 1 day, наблюдалось несколько более медленное прогрессирование (статистически недостоверное от-

личие), чем в демографически сопоставимой группе Т6, что позволяет предположить, что предшествующее лечение не оказывает существенного влияния на эффективность лечения. Кроме того, это одинаковое прогрессирование в группе Т3 наблюдалось у детей, несмотря на их в целом более высокие уровни миопии и большую аксиальную длину глаза из-за отсутствия лечения на 1-м этапе.

Прогрессирование средней величины сферического эквивалента ошибки рефракции в когорте Т3 замедлилась почти на диоптрию (0,98 D) на 2-м этапе, а рост аксиальной длины глаза уменьшился на 0,46 мм. Такое значительное замедление роста глаза наблюдалось для всех глаз детей, которым были впервые подобраны линзы MiSight 1 day на 2-м этапе, кроме девяти, которые были старше (возраст от 13 до 15 лет), чем возрастной диапазон пациентов, включенных в 1-й этап (от 8 до 12 лет). В целом, эти результаты подтвердили эффективность лечения детей, которые были в среднем на 3 года старше тех, кто был набран в лечебную когорту в самом начале исследования.

Сравнение роста отдельных глаз во время и до лечения в когорте Т3 (рис. 4) соответствует пропорциональному эффекту контроля миопии во всем диапазоне прогрессирования, и показывает темпы роста на 2-м этапе, которые в среднем составляли 29% от темпов, наблюдавшихся на 1-м этапе. Результат 29% нельзя интерпретировать как 71% эффект лечения, поскольку увеличение возраста само по себе приводит к определенному замедлению роста глаза во время 2-го этапа. Анализ с использованием опубликованных моделей роста глаз¹⁰ показывает, что без лечения миопии рост аксиальной длины глаза в старшем возрастном диапазоне составляет в среднем примерно 76% от того, что наблюдается у детей на 3 года младше (в исходной контрольной группе, участвующей в 1-м этапе). Другими словами, примерно одна треть замедления роста глаз, наблюдаемого в ходе 2-го этапа, может быть объяснена увеличением возраста.

Сравнение роста аксиальной длины на 1-м и 2-м этапах в когорте Т3 также дало возможность выявить любые потенциальные «не реагирующие на лечение глаза», что стало возможным благодаря переходу группы Т3, у которой прогрессирование миопии до лечения было точно оценено, на лечебные линзы. Не реагирующие глаза не могли быть идентифицированы на 1-м этапе, потому что более быстрые «прогрессоры» в группе лечения, возможно, прогрессировали быстрее, чем группа в среднем, потому что они либо не реагировали на лечение, либо они в действительности реагировали на лечение, но их темпы роста, если бы их не лечили, были бы еще выше. Применение статистических методов обнаружения выбросов в данных показало, что 10% (9 из 90) глаз принадлежат

к подгруппе, для которых лечебные линзы не замедлили рост глаза.

Хотя анализ с помощью регрессии Деминга подгруппы большинства (рис. 4) показывает, что рост во время лечения составил в среднем 22% от роста до лечения, у многих пациентов рост во время лечения был приблизительно нулевым, в то время как у других рост достигал 30-50% от роста до лечения. Хотя полученные данные поддерживают модель пропорционального лечебного эффекта, а не модель, согласно которой лечение замедляет рост глаз у всех детей до низкого уровня (т.е. эффект не зависит от роста до лечения), для подгруппы «реагирующих на лечение» доверительные интервалы для регрессии Деминга перекрываются с интервалами для модели $Y = \text{константа}$ в значительном диапазоне темпов роста аксиальной длины глаза без лечения (рис.4). Данные не подтверждают фиксированный эффект лечения, при котором замедление прогрессирования происходит на фиксированное число миллиметров независимо от скорости прогрессирования на 1-м этапе.

Наконец, следует отметить, что данное исследование представляет собой одно из самых длительных проспективных интервенционных исследований ношения лечебных мягких контактных линз. Поэтому клинические и, в особенности, результирующие оценки безопасности заслуживают внимания. Доложенная ранее низкая частота значимых биомикроскопических проявлений³¹ дополнительно иллюстрирует минимальное влияние на физиологию глаз этой популяции молодых постоянного ношения однодневных контактных линз и является важным результатом для офтальмологов, рассматривающих возможность рекомендации детям контроля миопии с помощью контактных линз.

В заключение следует отметить, что 6-летние данные убедительно свидетельствуют о накопительном характере эффекта замедления прогрессирования миопии с помощью контактных линз с двойным фокусом линз по мере увеличения продолжительности лечения и о благоприятном воздействии лечения даже в том случае, если оно начато в более старшем возрасте. Данные, полученные для когорты Т3, соответствуют гипотезе, что эффект лечения пропорционален скорости роста до лечения и, следовательно, он больше для быстрорастущих глаз. Таким образом, этот результат подчеркивает дополнительную ценность лечения для быстрых «прогрессоров», которые подвержены наибольшему риску развития в будущем макулопатии.⁴

Список литературы

1. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal

Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016;123:1036–42.

2. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, et al. IMI—Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:M20–30.

3. Tideman JW, Snabel MC, Tedja MS, et al. Association of Axial Length with Risk of Uncorrectable Visual Impairment for Europeans with Myopia. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:1355–63.

4. Flitcroft DI. The Complex Interactions of Retinal, Optical and Environmental Factors in Myopia Aetiology. *Prog Retin Eye Res* 2012;31:622–60.

5. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, et al. Age-specific Prevalence and Causes of Blindness and Visual Impairment in an Older Population: The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:653–8.

6. Tang Y, Wang X, Wang J, et al. Prevalence and Causes of Visual Impairment in a Chinese Adult Population: The Taizhou Eye Study. *Ophthalmology* 2015;122:1480–8.

7. Xiao O, Guo X, Wang D, et al. Distribution and Severity of Myopic Maculopathy among Highly Myopic Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:4880–5.

8. Chua SY, Ikram MK, Tan CS, et al. Relative Contribution of Risk Factors for Early-onset Myopia in Young Asian Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:8101–7.

9. COMET Group. Myopia Stabilization and Associated Factors among Participants in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7871–84.

10. Jones LA, Mitchell GL, Mutti DO, et al. Comparison of Ocular Component Growth Curves among Refractive Error Groups in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2317–27.

11. Tideman JL, Polling JR, Vingerling JR, et al. Axial Length Growth and the Risk of Developing Myopia in European Children. *Acta Ophthalmol* 2018;96:301–9.

12. Chua SY, Sabanayagam C, Cheung YB, et al. Age of Onset of Myopia Predicts Risk of High Myopia in Later Childhood in Myopic Singapore Children. *Ophthalmic Physiol Opt* 2016;36:388–94.

13. Zhou Z, Chen T, Wang M, et al. Pilot Study of a Novel Classroom Designed to Prevent Myopia by Increasing Children's Exposure to Outdoor Light. *PLoS One* 2017; 12:e0181772.

14. Wu PC, Chen CT, Lin KK, et al. Myopia Prevention and Outdoor Light Intensity in a School-based Cluster Randomized Trial. *Ophthalmology* 2018;125:1239–50.

15. He M, Xiang F, Zeng Y, et al. Effect of Time Spent Outdoors at School on the Development of Myopia among Children in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:1142–8.

16. Xiong S, Sankaridurg P, Naduvilath T, et al. Time

Spent in Outdoor Activities in Relation to Myopia Prevention and Control: A Meta-analysis and Systematic Review. *Acta Ophthalmol* 2017;95:551–66.

17. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, et al. Interventions to Slow Progression of Myopia in Children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD004916.

18. Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, et al. Refractive Error, Axial Length, and Relative Peripheral Refractive Error Before and After the Onset of Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2510–9.

19. Brennan NA, Toubouti YM, Cheng X, et al. Efficacy in Myopia Control. *Prog Retin Eye Res* 2021; 83:100923.

20. Ashcroft R. Equipoise, Knowledge and Ethics in Clinical Research and Practice. *Hum Exp Res* 2017; 13:433–45.

21. Gupta U, Verma M. Placebo in Clinical Trials. *Perspect Clin Res* 2013;4:49–52.

22. Chamberlain P, Peixoto-de-Matos SC, Logan NS, et al. A 3-year Randomized Clinical Trial of MiSight Lenses for Myopia Control. *Optom Vis Sci* 2019;96:556–67.

23. Cheng D, Woo GC, Drobe B, et al. Effect of Bifocal and Prismatic Bifocal Spectacles on Myopia Progression in Children: Three-year Results of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:258–64.

24. Gwiazda J, Hyman L, Hussein M, et al. A Randomized Clinical Trial of Progressive Addition Lenses versus Single Vision Lenses on the Progression of Myopia in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1492–500.

25. Walline JJ, Walker MK, Mutti DO, et al. Effect of High Add Power, Medium Add Power, or Single-vision Contact Lenses on Myopia Progression in Children: The Blink Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:571–80.

26. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Pre-market Approval: Medical Devices. MiSight 1 Day (Omafilcon A) Soft (Hydrophilic) Contact Lenses for Daily Wear. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?id=P180035>. Accessed October 29, 2021.

27. Evans SR. Clinical Trial Structures. *J Exp Stroke Transl Med* 2010;3:8–18.

28. Bassler D, Montori VM, Briel M, et al. Early Stopping of Randomized Clinical Trials for Overt Efficacy Is Problematic. *J Clin Epidemiol* 2008;61:241–6.

29. Anstice NS, Phillips JR. Effect of Dual-focus Soft Contact Lens Wear on Axial Myopia Progression in Children. *Ophthalmology* 2011;118:1152–61.

30. Tukey JW. *Exploratory Data Analysis*. Reading, MA: Addison Wesley Pub. Co.; 1977.

31. Woods J, Jones D, Jones L, et al. Ocular Health of Children Wearing Daily Disposable Contact Lenses over a 6-year Period. *Cont Lens Anterior Eye* 2021; 44:101391.