

השימוש באטרופין ופירנזפין לעצירת קוצר ראייה



פרופ' יאיר מורד,
מחלקת עיניים,
המרכז הרפואי אסף הרופא,
המרכז לעצירת קוצר ראייה,
ראשון לציון

לאנשי המקצוע, מונחים רבים נקשרים לתחום זה לרבות עצירת קוצר ראייה, מניעת התקדמות קוצר ראייה ושליטה בקוצר הראייה. בשנים האחרונות פורסמו בספרות מחקרים רבים אשר בדקו שיטות שונות למניעת התקדמות קוצר הראייה לרבות תכשירים פרמקולוגיים, אמצעים אופטיים, תרגילי עיניים ומשוב ביולוגי (ביופידבק). רובם התפרסמו בכתבי עת בתחום האופטומטריה ומקצתם בכתבי עת בתחום רפואת העיניים. מטרתו של המאמר הנוכחי היא לסקור את העבודות שנעשו בתחום זה בשנים האחרונות תוך התמקדות בתכשירים פרמקולוגיים למניעת התקדמות קוצר הראייה.



ד"ר ניר ארדינסט,
מחלקת עיניים,
המרכז הרפואי הדסה עין כרם,
המרכז לעצירת קוצר ראייה,
ראשון לציון

קוצר ראייה (מיופיה) תואר כבר לפני 2000 שנה והינו הליקוי הרפקטיבי (תשבורתי) הנפוץ ביותר. קוצר ראייה הינו בעיה בריאותית ציבורית משמעותית שנמצא במגמה של עלייה מתמדת בשכיחותו. שכיחות קוצר הראייה בארה"ב נעה בין 20% ל-50% באוכלוסייה הכללית ובמדינות אסיה מגיעה ל-86% ואף נמצאה בשכיחות גבוהה ביותר בדרום קוריאה בשיעור של 96.5% בקרב גברים צעירים בני 19¹. שכיחות קוצר ראייה נוסקת בהיקפה² ברחבי העולם וגם בקרב מתגייסים חדשים לצה"ל בישראל³. קוצר ראייה מתפתח לרוב מגיל 6 עד גיל 10⁴ וידוע כי קצב התפתחות קוצר הראייה הינו מהיר ביותר בקרב ילדים סביב גילאי העשרה המוקדמים, תוך התייצבות יחסית סביב גיל 16 שנים⁵.

קוצר ראייה הוא מחלה בעלת משמעויות כבדות הן מבחינת עלויות הטיפול, והן מבחינת הסיבוכים העיניים האפשריים לרבות גלאוקומה, חורים ברשתית, קרעים ברשתית והפרדות רשתית⁶.

המחקר הבסיסי בנושא שיטות למניעת התקדמות קוצר ראייה נערך כבר שנים רבות ואולם טרם אובחנו בוודאות הסיבות להתקדמות הבעיה. תיאוריות ותהליכים רבים נקשרו להתקדמות קוצר הראייה לרבות פעילות אקומודציה מוגברת על ידי השריר הציליאר^{7,8}, שחרור של מדיאטורים כימיים המשפיעים על גדילת הסקלרה והרשתית⁹ וטשטוש היקפי¹⁰ (איור מס' 1). מגמת העלייה בקוצר הראייה מציבה אתגר מקצועי

הסיבות להתקדמות קוצר ראייה



● : הסיבות והמיקום בעין הגורמים להתקדמות קוצר הראייה

איור מס' 1. ד"ר ניר ארדינסט ופרופ' יאיר מורד - כל הזכויות שמורות

טיפול להורדת הלחץ התוך עיני

אחת הטענות לגבי עליית קוצר הראייה היא כי האקומודיציה גורמת ללחץ של השריר הציליארי על הסקלרה, ולכן לעליית הלחץ התוך עיני הגורם לגדילת העין.⁸ אולם התברר כי בזמן האקומודיציה אין עלייה משמעותית בלחץ התוך עיני ואכן מחקר שנערך בקרב 150 ילדים דניים ובדק מתן 0.25% Timolol במשך שנתיים מצא כי אין השפעה על קצב הגידול של קוצר הראייה.¹¹

Tropicamide (טרופיקאמיד)

טרופיקאמיד הוא תכשיר cycloplegic קצר טווח. מחקר שעקב במשך שלוש שנים וחצי אחרי תאומים שטופלו בטרופיקאמיד בריכוז 1% בשילוב של משקפיים דו-מוקדיות (משקפי ביפוקל) ובהשוואה למרכיבי משקפיים כקבוצת ביקורת לא מצא כל שיפור בהתקדמות קוצר הראייה.¹² מחקר נוסף בדק 61 ילדים שטפלו בטרופיקאמיד בריכוז 0.4% ומצא כי הייתה ירידה של כ-0.70D בהתקדמות קוצר הראייה. יש לציין כי המחקר לא נעזר בקבוצת ביקורת וחלק מהנבדקים היו מעל בני 12 ומעלה.¹³

Cyclopentolate (ציקלופנטולט)

טיפול הציקלופנטולט נחקר רבות (בשילוב עם טרופיקאמיד) בהשוואה לאטרופין בתחום של יכולת שיתוק האקומודיציה וההשלכות בתחום. בתחום מניעת התקדמות של קוצר הראייה התבצע מחקר יחיד שבדק את היכולת של ציקלופנטולט 1% והשפעות טיפולו במשך שנה. במחקר נבדקו 96 ילדים שחולקו ל-3 קבוצות שוות של 32 נבדקים. בקבוצה הראשונה שלמעשה שימשה כקבוצת ביקורת, קיבלו הנבדקים טיפול אינבו של מי-מלח בריכוז 0.9%, קבוצה שנייה טופלה בטיפות אטרופין בריכוז של 1% מדי יומיים והקבוצה האחרונה טופלה בטיפות ציקלופנטולט בריכוז של 1% (כל הטיפולים בוצעו בלילה). תוצאות המחקר לאחר שנה הציגו כי התקדמות קוצר הראייה הינה: -0.578D, -0.910D, -0.219D בקבוצות מי המלח, האטרופין 1% והציקלופנטולט 1% בהתאמה.¹⁴

פירנזפיין (Pirenzepine)

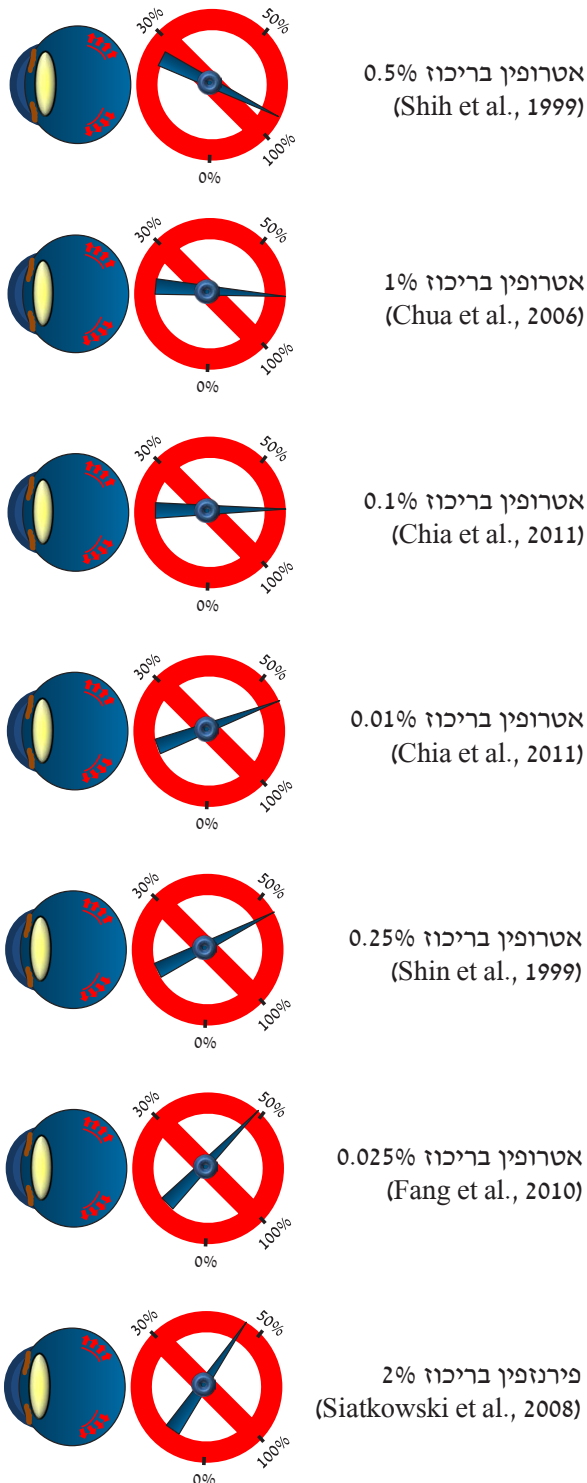
Pirenzepine הינו אנטגוניסט מוסקריני סלקטיבי יותר מאטרופין שלווישהשפעהמועטהבלבדעל האקומודיציה ועל הרחבת האישון.^{15;16} מחקרים בתרנגולות הראו את יעילותו במניעת קוצר ראייה. תוצאות ראשוניות בדבר השימוש בו בילדים היו מעודדות.¹⁵ באחרונה הסתיים מחקר כפול סמיות בן שנתיים, בו נבדקה השפעת ג'ל 2% Pirenzepine על עליית קוצר הראייה בילדים בני 8 עד 12 שנים. נמצא כי קצב עליית קוצר הראייה במטופלים היה נמוך משמעותית מאשר אלה שטופלו באינבו (-0.26D לעומת -0.53D לאחר השנה הראשונה, ו-0.58D - לעומת -0.99D לאחר שנתיים).¹⁶

מחקר רב מרכזי בדק את השפעת Pirenzepine ב-353 ילדים בגילאים 6 עד 12 עם קוצר ראייה שנע בין -0.75D ל-4.00D (הכולל פחות מ-1.00D של אסטיגמציה). המחקר התבצע במשך שנה עם קבוצות ביקורת ב-7 מרכזים רפואיים אקדמיים באסיה. תוצאות המחקר הראו כי בקבוצת האינבו קוצר הראייה גדל ב-0.84D, בקבוצה שטופלה בג'ל Pirenzepine בריכוז 2% בלילה קוצר הראייה גדל ב-0.70D, בקבוצה שטופלה בג'ל Pirenzepine בריכוז 2% במהלך היום קוצר הראייה גדל ב-0.47D וכאמור השיג את התוצאות הטובות ביותר.¹⁷ למרות שהמטופלים בתרופה סבלו מהרחבת אישונים קלה, לא היו תלונות רבות על טשטוש ראייה מקרוב או סנוור, ומעט מטופלים יחסית הפסיקו את הטיפול. מסקנתם של החוקרים הייתה כי טיפול בפירנזפיין הינו יעיל ובטוח.^{15;18}

אטרופין

מתן אטרופין פועל במספר מישורים לשליטה בקוצר ראייה. ראשית, אטרופין חוסם את האקומודיציה שהיא בעלת תפקיד בהתקדמות קוצר הראייה. בהיותו^{18,19} אנטגוניסט מוסקריני, הוא מאט את קצב התארכות העין.^{18;15} כמו כן הוא משפיע על שחרור דופמין תאי, ולכן משפיע על הסיגנלים הרטינליים השולטים בקצב גידול העין.¹⁹ מחקרים אחרונים גם מראים כי אטרופין מעורב חלקית בשינויים זמניים בטוניות של האקומודיציה.^{20,18,19} (tonic accommodation). כמו כן, אטרופין הנספג סיסטמית, יכול גם לעכב את

השפעת עצירת קוצר הראייה (באחוזים) לאחר השימוש באטרופין ופירנזפין



איור מס' 2. ז"ר ניר ארדינסט ופרופ' יאיר מורד-כל הזכויות שמורות

הפרשת הורמון הגדילה, ולעכב את גדילת העין²⁰. מחקרים רבים בדקו ריכוזים שונים של טיפול אטרופין אך טרם בוצע טיפול משולב של אטרופין ופירנזפין. מחקר שבדק ב-212 ילדים טיפול אטרופין ומשקפיים ביפוקאליות למשך 3.5 שנים בממוצע הראה כי קצב גידול קוצר הראייה היה קטן יותר בקרב המטופלים בהשוואה לקבוצת ביקורת²¹, גם הטיפול של אטרופין בשילוב הרכבת משקפיים מולטיפוקליים הציג יעילות רבה²². מחקרים רב מרכזיים (MIT ו-ATOM) הראו גם הם את יעילות הטיפול באטרופין בריכוז 1%, לאחר שנות התקדמות ירד אורך העין באופן משמעותי בהשוואה לקבוצת הביקורת (טבלה מס' 1).

חוסר ההצלחה של הטיפול באטרופין בריכוזים גבוהים הינו קטן ביותר. מחקר בדק את השפעת טיפול אטרופין בריכוז של 1% במשך שנתיים²⁵. המחקר ציין כי אם בזמן הטיפול יש עלייה של חצי דיופר ומעלה בקוצר ראייה היא מוגדרת כהתקדמות בקוצר הראייה. מתוך כל המטופלים בטיפות אטרופין נמצאה קבוצה קטנה (כ-12%) שהוגדרו עם התקדמות קוצר הראייה (כאמור, התקדמות של מעל חצי דיופר בשנה)²⁵. מאפייני אוכלוסייה זאת כללו ילדים אשר שני ההורים שלהם סובלים מקוצר ראייה, בעלי קוצר ראייה גבוה לפני הטיפול וצעירים במעט יותר (גיל 8.5 שנים לעומת גיל 9.3 מהאוכלוסייה שבה לא נצפתה התקדמות קוצר ראייה בזמן הטיפול)²⁵.

מחקרים נוספים בדקו ריכוזים שונים של אטרופין בין 0.05% עד ל-1%. בכולם דווח כי הטיפול באטרופין, בחלקו בשילוב משקפיים בי-פוקליים, האט את קצב התקדמות קוצר הראייה. עם זאת הנבדקים דיווחו על תלונות רבות של טשטוש ראייה וסנוור^{24;23;18}. חרף הצלחת הטיפול באטרופין טרם נקבעו ריכוזי טיפול ומשך הטיפול. כמו כן לאטרופין ישנם שתי השפעות נרחבות וממושכת הראשונה הינה שיתוק האקומודציה והשנייה היא הרחבת האישון ואלו דורשות תיקון אופטי לקרוב ומיסוך הסמיות של המחקר התאמה. שיתוק האקומודציה מחייב תיקון אופטי לקרוב אצל משתתפי המחקר. אישון מורחב ותיקון אופטי לקרוב משפיעים על היכולת למסך את סמיות המחקר ומכאן איכות הניסויים עלולה להיפגע¹⁸. בנוסף, ההשפעה של אטרופין לטווח הארוך על בריאות העין לרבות זקן ראייה מוקדם, נזק

שליטה בקוצר ראייה – קבוצות מחקר רב-מרכזיות

שנה	כינוי	שם	תוצאות
2009	ATOM	Atropine for the treatment of childhood myopia (ATOM).	400 ילדים מסינגפור בין גיל 6 לגיל 12 בעלי קוצר ראייה של עד -1.50D ועד 6.00D של אסטיגמטיה טופלו באטרופין בריכוז 0.01%. לאחר 3 שנים התקדמות אורך העין : - בקבוצת הביקורת (אינבו) 0.52 ± 0.45 מ"מ - בקבוצת האטרופין 0.29 ± 0.37 מ"מ
2005	MIT	Design and statistical analysis for the myopia intervention trial in taiwan.	227 נבדקים נבדקו לאחר הרכבת משקפיים עד עדשות חד מוקדיות, משקפיים רב מוקדיות ומשקפיים רב מוקדיות בשילוב עם אטרופין. התקדמות אורך העין לאחר שנה : - בקבוצת הביקורת (אינבו) 0.59 ± 0.31 מ"מ - בקבוצת האטרופין 0.22 ± 0.24 מ"מ

טבלה: ד"ר ניר ארדינסט ופרופ' יאיר מורד

לרשתית וירוד, טרם ברורה^{24;23;20;19;16;14}. תוצאות מעודדות מגיעות דווקא בשימוש בריכוזים נמוכים של אטרופין. טיפול באטרופין בריכוז של 0.01% אינו גורם להשפעות קליניות על הראייה והציג תוצאות יעילות ביותר עם מזעור אפקט הריבאונד וסבילות גבוהה ביותר ביחס לריכוזים גבוהים יותר של אטרופין²⁶. לאטרופין בריכוז של 0.01% ישנה השפעה זניחה על האקומודיציה וגודל האישון ולכן אינו משפיע על איכות וחדות הראייה מקרוב²⁶.

מחקר אשר בדק 400 ילדים במהלך 5 שנים בטיפול אטרופין בריכוזים שונים (ריכוז 0.5%, 0.1% ו-0.01%) הציג תוצאות מעניינות²⁷. התוצאות הראו כי בתחילת הטיפול יש לטיפול אטרופין בריכוז גבוה אפקטיביות גבוהה יותר מריכוז נמוך אך לאחר 3 שנים האפקטיביות הגדולה ביותר שייכת למינון הנמוך (ריכוז אטרופין 0.01%)²⁷. המחקר ציין כי לטיפול אטרופין במינון נמוך יש השפעה מינימלית על גודל האישון (פחות מ-0.8 מ"מ), פחות אובדן אקומודיציה (2-3 דיופטר) ופחות אובדן של ראייה לקרוב בהשוואה לריכוזים גבוהים יותר²⁷. תוצאות אלו נתמכות במחקר שמצא תוצאות דומות, כאשר השפעת גודל האישון זהה (0.7 מ"מ בממוצע) ואובדן יכולת האקומודיציה אף נמוכה יותר (1.5 דיופטר בממוצע)²⁹. בנוסף המחקר הראה כי ריכוזים גבוהים של אטרופין אמנם יעילים יותר אך אפקט הריבאונד שלהם גדול (עלייה של קוצר הראייה בסיום הטיפול) ולכן אטרופין בריכוז 0.01% יעיל יותר לטיפול ארוך טווח²⁷. מחקר נוסף הראה כי לאטרופין בריכוז נמוך יש יעילות רבה לטיפול לאורך זמן בהשוואה לטיפול באטרופין בעלי ריכוזים גבוהים²⁸.

תוצאות מחקר שבחן את השלכות טיפולי קצרי הטווח של אטרופין בריכוזים שונים הגיע למסקנות זהות³⁰. מסקנות המחקר הראו שלאטרופין בריכוז נמוך יש עדיפות בהיבטים שונים לרבות סבילות, היעדר תופעות לוואי ותגובת ריבאונד זניחה ביחס לטיפול אטרופין בריכוזים גבוהים³⁰.

סיכום

בשנים האחרונות נבדקו שיטות שונות למניעת התקדמות קוצר הראייה לרבות, תרגילי עיניים, משוב ביולוגי, אמצעים אופטיים ותכשירים פרמקולוגיים. ההשפעה הטובה הגדולה ביותר במניעת התקדמות קוצר הראייה מגיעה מתכשירים אנטי-מוסקריני פירנזפין (Pirenzepine), תכשיר אנטגוניסט מוסקריני סלקטיבי יותר לרצפטור מוסקין מסוג M1 מאטרופין, בעל השפעה מינימלית על גודל האישון ואקומודיציה. פירנזפין הוכיח גם הוא יעילות רבה לשליטה בקוצר ראייה אך אינו מגיע ליעילות האטרופין. נתונים מצטברים ממספר מחקרים עם הטייה נמוכה מצביעים על אפקטיביות גדולה ביותר של טיפול אטרופין, בעצירת קוצר הראייה בהשוואה לעיניים שלא טופלו. אפקטיביות האטרופין מגיעה לעצירת קוצר הראייה עד 90%. יש לציין כי מינון נמוך של אטרופין (ריכוז של 0.01%) הציג יעילות רבה, מזעור אפקט הריבאונד יחד עם סבילות גבוהה לטיפול.

העלייה בשכיחות קוצר הראייה בחברה המודרנית מציב אתגר בפני המערכת הרפואית. האטת קצב התקדמות קוצר הראייה היא אפשרית, ונראה כי טיפולים כאלה יוצעו לציבור הרחב בשנים הקרובות. השאלה הנוגעת היא האם אכן טיפולים בתכשירים פרמקולוגיים אלו הם יעילים מבחינת עלות-תועלת למערכת הציבורית.



מקורות

- (1) Lin LL, Shih YF, Tsai CB et al. Epidemiologic study of ocular refraction among schoolchildren in Taiwan in 1995. *Optom Vis Sci* 1999;76:275-281.
 - (2) Kempen JH, Mitchell P, Lee KE et al. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Arch Ophthalmol* 2004;122:495-505.
 - (3) Bar DY, Levin A, Morad Y et al. The changing prevalence of myopia in young adults: a 13-year series of population-based prevalence surveys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2760-2765.
- לרשימת המקורות המלאה עיין במערכת כתב העת