

阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的超说明书用药合理性的研究进展

白志玲*, 吴 晖#(昆明医科大学第一附属医院药剂科, 昆明 650032)

中图分类号 R988.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0862-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.29

摘要 目的:了解阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的超说明书用药合理性的研究进展,为其临床合理用药提供参考。方法:以“阿托品”“滴眼液”“近视”“儿童”“Atropine”“Eyedrops”“ Myopia”“ Children”等为检索词,在PubMed、万方数据库等数据库中组合查询发表于2000年—2018年4月的相关文献,对阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的超说明书用药合理性的研究进行分析与总结。结果与结论:共检索到相关文献727篇,其中有效文献22篇。阿托品滴眼液可有效减缓儿童近视的进展,控制其屈光度和眼轴长度的变化,但作用机制尚未明确;阿托品滴眼液用于减缓儿童近视进展的疗效可随其浓度的增加而增加,但低浓度(低于0.02%)时的不良反应发生风险更低,且停药后反弹现象较高浓度时不明显。由于阿托品滴眼液用于减缓儿童近视属于超说明书用药,且部分不良反应尚未明确,故后续仍需更多大样本、基于严格设计的临床随机对照试验加以证实。

关键词 阿托品滴眼液;超说明书用药;儿童;减缓近视;研究进展

近视是一种最常见的眼部疾病,是指眼在调节松弛状态下,平行光线经眼球的屈光系统折射后焦点落在视网膜之前的一种屈光状态,全世界约有14.5亿人患有近视,发病率高达22%^[1],尤以亚洲人近视发病率最高,中国、新加坡和澳大利亚多项研究均提示华裔学生的近视发病率已位居世界首位^[2-4]。近视的发生与年龄、性别、种族及环境等因素有关。流行性调查显示,我国及其他亚洲国家儿童和青少年近视的发生年龄不仅提前,而且发生率呈逐年上升趋势,已经成为严重的公共卫生问题^[5-6]。目前,治疗近视的方法主要为手术疗法(激光膜屈光手术、眼内屈光手术)和非手术疗法(OK镜和药物治疗)。但由于儿童视力发育未完全,无法进行常规手术治疗,且手术对患者自身条件也有一定的要求,加之术后复发难以再次手术等问题使得近视的临床治疗成为一大难题。

阿托品滴眼液为典型的高选择性M胆碱受体(毒蕈碱受体)拮抗药,近年来临床常用于减缓近视进展,但将其用于减缓近视进展属于超说明书用药。虽然目前尚无全国范围内超说明书用药情况的调查数据,但在临床实际用药过程中超说明书用药现象非常普遍。2010年3月,广东省药学会印发了《药品未注册用法专家共识(以下简称“《共识》)”,首次对药品未注册用法(即超药品说明书用药)作出了定义。该《共识》是我国首次由专

业学/协会发布的涉及超药品说明书用药的规范,其指出使用药品未注册用法时,必须充分考虑药品不良反应、禁忌证、注意事项,以保证该用法是最佳方案。为更充分地了解阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的应用情况,笔者以“阿托品”“滴眼液”“近视”“儿童”“Atropine”“Eyedrops”“ Myopia”“ Children”等为检索词,在PubMed、万方数据库等数据库中组合查询发表于2000年—2018年4月的相关文献,对阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的超说明书用药合理性的研究进行分析与总结。结果,共检索到相关文献727篇,其中有效文献22篇。现就阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的超说明书用药合理性的研究进行分析与总结,以期为该药的临床应用提供参考。

1 阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的作用机制

目前,阿托品滴眼液用于减缓儿童近视进展的作用机制尚未明确。Fan DS等^[8]研究认为,近视的发生可用离焦学说解释,成像聚焦在视网膜之前被称为近视性离焦,成像聚焦在视网膜之后被称为远视性离焦。在正视眼和轻度远视眼的人群中,周边视网膜呈相对远视屈光状态者比周边视网膜呈相对近视屈光状态者更易发展为近视,其原因可能为周边视网膜的远视性离焦可刺激眼球增长,从而使眼轴长度增加,最终导致近视度数增加^[9]。有研究认为,M胆碱受体拮抗药能通过阻断眼

ance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10):e447-e460.

[33] MUHAMMAD N, MAO Q, XIA H. CAR T-cells for can-

* 药师。研究方向:医院药学。电话:0871-65324888 转外科药房。E-mail:jane_bzl@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:医院药学。E-mail:369396494@qq.com

cer therapy[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2017, 33(2): 190-226.

[34] MCGUIRK J, WALLER EK, QAYED M, et al. Building blocks for institutional preparation of CTL019 delivery[J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(9):1015-1024.

(收稿日期:2018-04-22 修回日期:2018-11-15)

(编辑:张元媛)

轴长度的增加来控制近视的进展,但具体作用机制尚未完全明确^[10-11]。动物实验发现,阿托品滴眼液并不是通过抑制动物调节功能来控制动物近视的进展^[12]。另有研究发现,毒蕈碱受体拮抗药可通过M4受体介导的机制来防止近视进展,而其介导的位置最有可能位于视网膜^[13-14]。

2 阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的有效性

不同浓度的阿托品滴眼液均可有效减缓儿童近视的进展。Walline JJ等^[15]纳入23项随机对照试验(其中17项为定量研究),共计4 696名受试儿童,通过比较干预近视进展的措施(双焦眼镜、睫状肌麻痹剂滴眼液、眼内压降低药、毒蕈碱受体拮抗药和隐形眼镜)发现,毒蕈碱受体拮抗药可能为用于减缓儿童近视进展最有效的治疗药物。在Chua WH等^[16]开展的一项为期2年的双盲、随机对照试验中,通过随机化选择,每名受试儿童仅1只眼睛接受1%阿托品滴眼液治疗,每晚滴眼1次。结果显示,在使用阿托品滴眼液治疗的眼睛中,屈光度进展为 (-0.28 ± 0.92) D,眼轴长度 (-0.02 ± 0.35) mm与基线相比基本保持不变,与对照组比较,屈光度相差 -0.92 D[95% CI $(-1.10, -0.77)$], $P < 0.001$],眼轴长度相差 0.40 mm[95% CI $(0.35, 0.45)$], $P < 0.001$],提示阿托品滴眼液可有效减缓亚洲儿童中低度近视和眼轴长度的进展。Chia A等^[17]在比较不同浓度(0.01%、0.1%、0.5%)阿托品滴眼液控制儿童近视进展有效性的研究中,以屈光度和眼轴长度作为评价有效性的指标,在分别使用0.01%、0.1%、0.5%阿托品滴眼液5年后,受试儿童的屈光度和眼轴长度分别增加 (-1.38 ± 0.98) D、 (0.75 ± 0.48) mm、 (-1.83 ± 1.16) D、 (0.85 ± 0.53) mm、 (-1.98 ± 1.10) D、 (0.87 ± 0.49) mm,提示阿托品滴眼液可有效减缓儿童近视。Song YY等^[18]从6个随机对照试验中提取数据,采用Meta分析的方法系统评价了对照组(安慰剂)与试验组(不同浓度阿托品滴眼液)近视儿童的屈光度改变(年进展率),结果显示,与安慰剂比较,使用阿托品滴眼液儿童的屈光度变化为 0.773 D/年[95% CI $(0.699, 0.848)$]; 0.05% 、 0.1% 、 0.25% 阿托品的屈光度变化分别为 -0.665 D[95% CI $(-1.070, -0.260)$]、 -0.606 D[95% CI $(-0.967, -0.245)$]、 -0.442 D[95% CI $(-0.701, -0.183)$],提示阿托品滴眼液能有效减缓近视进展。Huang J等^[19]通过对16种干预措施共30项随机对照试验(共5 422眼)的儿童近视控制的疗效研究发现,阿托品滴眼液用于减缓近视的疗效具有明显优势。

3 阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的用法用量

目前,临床常用的阿托品滴眼液浓度为0.01%、0.1%和0.5%。Shih KC等^[20]通过对0.01%、0.1%和0.5%阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的研究发现,使用0.5%阿托品儿童的屈光度改变为 (-0.15 ± 0.30) D/年、0.1%阿托品为 (-0.19 ± 0.30) D/年、0.01%阿托品为 (-0.25 ± 0.32) D/年,提示随着阿托品滴眼液浓度的升

高,减缓近视进展的效果越好。Huang J等^[19]研究发现,1%阿托品屈光度变化为 0.68 D[95% CI $(0.52, 0.84)$]、眼轴长度变化为 -0.21 mm[95% CI $(-0.28, -0.16)$]、0.1%阿托品屈光度变化为 0.53 D[95% CI $(0.28, 0.77)$]、眼轴长度变化为 -0.21 mm[95% CI $(-0.32, -0.12)$]、0.01%阿托品屈光度变化为 0.53 D[95% CI $(0.21, 0.85)$]、眼轴长度变化为 -0.15 mm[95% CI $(-0.25, -0.05)$],提示阿托品对减缓近视进展的效果可随其浓度的增加而增加。Chia A等^[17]将近视儿童的阿托品治疗分为3个阶段,第1阶段为接受阿托品治疗2年,第2阶段为用药后停药1年,第3阶段为停药1年后屈光度进展 > -0.5 D的儿童继续给予0.01%阿托品且用药2年,结果显示,第1阶段用药后,使用1.0%、0.5%、0.1%、0.01%阿托品后分别有80%、75%、70%、60%的儿童近视得到有效控制,但阿托品浓度越高儿童近视反弹及后期进展越快,而使用0.01%阿托品的儿童近视反弹现象则不明显,其近视进展和5年后的眼轴长度变化最低(5年屈光度增加 < -1.4 D)。由此可见,阿托品用于减缓近视进展的疗效可随其浓度的增加而增加,但由于上述研究中的给药方法(如停药后重新给药)、分组方法不尽相同,因此结果可能会出现一定程度的差异。

4 阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的安全性

4.1 瞳孔散大、畏光和视近模糊

阿托品可作用于瞳孔括约肌中的M受体,使括约肌麻痹、瞳孔散大、畏光;阻断胆碱能神经对睫状肌的作用,造成调节麻痹,视近困难。有研究发现,阿托品浓度越高,不良反应症状越明显;但使用0.01%阿托品时,一般不会出现明显的不良反应。 0.5% 、 1% 阿托品滴眼液使用后,出现的主要不良反应为畏光、眩光和复发性过敏性睑缘炎,使用具有紫外线保护的彩色透镜或太阳镜可减轻上述症状^[18]。

4.2 对眼压的影响

0.01% 阿托品滴眼液尚无引起眼压变高的风险报道。阿托品滴眼液对正常眼压无明显影响,但对眼压异常或窄角、浅前房眼患者,使用后可使眼压明显升高而出现青光眼急性发作的风险,因此对于此类患者不推荐使用阿托品滴眼液。

4.3 停药后视力反弹

长期规律使用阿托品滴眼液可以有效地控制近视进展,但停药后会有不同程度地视力反弹,且反弹现象可随阿托品浓度的增加而越明显。但也有研究发现,使用 0.01% 阿托品滴眼液视力反弹现象不明显^[19]。

4.4 过敏

一项阿托品滴眼液治疗近视的研究显示,仅有少部分儿童和青少年在用药后会发生过过敏性结膜炎、过敏性睑缘炎等症,而使用1%阿托品滴眼液的发生率较高,使用 0.01% 者未见有过敏性症状发生^[21]。用药期间若发生过敏症状应立即停药。

4.5 对睑板腺和泪膜的影响

聂莉等^[22]研究发现,长期(超过2年)使用阿托品滴眼液者可能对睑板腺和泪膜产生一定的影响。但其具体机制尚有待后续研究进一步探讨。

5 结语

近视的高发病率已受到越来越多的关注,亦已成为一个亟待解决的问题。阿托品滴眼液对近视患者眼部轴距近视进展的有效性已得到较多高质量研究的证实。该药可有效减缓儿童近视的进展,控制屈光度和眼轴长度的变化,但其作用机制尚未明确;其用于减缓儿童近视进展的疗效可随其浓度的增加而增加,但低浓度(低于0.02%)时的不良反应发生风险更低,且停药后反弹现象不如高浓度明显。由于阿托品滴眼液用于减缓儿童近视属于超说明书用药,且部分不良反应尚未明确,故后续仍需更多大样本、基于严格设计的临床随机对照试验加以证实。

参考文献

[1] WEN G, TARCZY-HORNOCH K, MCKEAN-COWDIN R, et al. Prevalence of myopia, hyperopia, and astigmatism in non-Hispanic white and Asian children: multi-ethnic pediatric eye disease study[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(10):2109-2116.

[2] PAN CW, RAMAMURTHY D, SAW SM. Worldwide prevalence and risk factors for myopia[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2012, 32(1):3-16.

[3] DIRANI M, CHAN YH, GAZZARD G, et al. Prevalence of refractive error in Singapore Chinese children: the strabismus, amblyopia and refractive error in young Singaporean Children (STARS) study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(3):1348-1355.

[4] FRENCH AN, MORGAN IG, BURLUTSKY G, et al. Prevalence and 5- to 6-year incidence and progression of myopia and hyperopia in Australian schoolchildren[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(7):1482-1491.

[5] LIN LL, SHIH YF, HSIAO CK, et al. Prevalence of myopia in Taiwanese schoolchildren: 1983 to 2000[J]. *Ann Acad Med*, 2004, 33(1):27-33.

[6] 谢红莉, 谢作楷, 叶景, 等. 我国青少年近视现患率及相关因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(7):439-442.

[7] 广东省药学会. 药品未注册用法专家共识[J]. *今日药学*, 2010, 20(4):1-3.

[8] FAN DS, LAM DS, CHAN CK, et al. Topical atropine in retarding myopic progression and axial length growth in children with moderate to severe myopia: a pilot study[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2007, 51(1):27-33.

[9] LIANG CK, HO TY, LI TC, et al. A combined therapy using stimulating auricular acupoints enhances lower level atropine eyedrops when used for myopia control in school-aged children evaluated by a pilot randomized controlled clinical trial[J]. *Complement Ther Med*, 2008, 16

(6):305-310.

[10] DUNCAN G, COLLISON DJ. Role of the non-neuronal cholinergic system in the eye: a review[J]. *Life Sci*, 2003, 72(18/19):2013-2019.

[11] MORGAN I, MEGAW P. Using natural STOP growth signals to prevent excessive axial elongation and the development of myopia[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2004, 33(1):16-20.

[12] MCBRIEN NA, STELL WK, CARR B. How does atropine exert its anti-myopia effects[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2013, 33(3):373-378.

[13] ARUMUGAM B, MCBRIEN NA. Muscarinic antagonist control of myopia: evidence for M4 and M1 receptor-based pathways in the inhibition of experimentally-induced axial myopia in the tree shrew[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(9):5827-5837.

[14] MCBRIEN NA, ARUMUGAM B, GENTLE A, et al. The M4 muscarinic antagonist MT-3 inhibits myopia in chick: evidence for site of action[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2011, 31(5):529-539.

[15] WALLINE JJ, LINDSLEY K, VEDULA SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD004916.pub3.

[16] CHUA WH, BALAKRISHNAN V, CHAN YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia[J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(12):2285-2291.

[17] 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[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(2):391-399.

[18] SONG YY, WANG H, WANG BS, et al. Atropine in ameliorating the progression of myopia in children with mild to moderate myopia: a meta-analysis of controlled clinical trials[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2011, 27(4):361-368.

[19] HUANG J, WEN D, WANG Q, et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: a network meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(4):697-708.

[20] SHIH KC, CHAN TC, NG AL, et al. Use of atropine for prevention of childhood myopia progression in clinical practice[J]. *Eye Contact Lens*, 2016, 42(1):16-23.

[21] 吴西西, 孟宪实, 黎海平, 等. 7~12岁近视学龄儿童合理矫治后对调节眼动参数的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(10):1833-1836.

[22] 聂莉, 赵云娥, 李军花, 等. 长期局部使用青光眼药物对睑板腺及泪膜的影响[J]. *温州医科大学学报*, 2017, 47(5):352-355.

(收稿日期:2018-06-26 修回日期:2019-02-06)

(编辑:陈宏)