

# Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atropiny w niskim stężeniu w spowalnianiu postępu krótkowzroczności u dzieci w Japonii: randomizowane, podwójnie ślepe badanie ORANGE fazy II/III

Dr Kyoko Ohno-Matsui, PhD,<sup>1</sup> Dr Tae Igarashi-Yokoi, PhD,<sup>2</sup> Dr Yukie Migita, PhD,<sup>3</sup> Yutaka Yamakawa, MSc,<sup>3</sup> w imieniu badaczy badania ORANGE

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania roztworu oftalmicznego o niskim stężeniu atropiny w spowalnianiu postępu choroby u dzieci z krótkowzrocznością oraz ocena zjawiska odbicia po zaprzestaniu leczenia.

**Projekt:** Randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy II/III przeprowadzone w Japonii.

**Badani:** Dzieci (n = 299) w wieku od 5 do 15 lat z obiektywnym równoważnikiem sferycznym (SE) po cykloplegii od -1,0 do -6,0 dioptrii (D) w obu oczach.

**Metody:** Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących atropinę 0,01%, 0,025% lub placebo (1 kropla raz dziennie przed snem do obu oczu) przez 24 miesiące, a następnie atropinę 0,01%, 0,025% lub placebo przez kolejne 12 miesięcy.

**Główne mierniki wyników:** Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana SE w stosunku do wartości wyjściowej w 24. miesiącu; drugorzędowym punktem końcowym była zmiana długości osiowej (AL). Oceny bezpieczeństwa obejmowały niepożądane reakcje na lek (ADR) w obrębie oczu.

**Wyniki:** Średnia zmiana SE w stosunku do wartości wyjściowej w 24. miesiącu przy stosowaniu atropiny 0,01%, 0,025% i placebo wyniosła odpowiednio -1,31 (odchylenie standardowe [SD] 0,71), -1,02 (SD 0,86) i -1,65 (SD 0,90) D; średnia różnica metodą najmniejszych kwadratów (LS) (błąd standardowy) w porównaniu z placebo wyniosła 0,34 (0,08) D i 0,65 (0,08) D (oba  $P < 0,0001$ ). Średnia (SD) zmiana AL w stosunku do wartości wyjściowej w 24. miesiącu przy stosowaniu atropiny 0,01%, 0,025% i placebo wynosiła odpowiednio 0,64 (0,31), 0,51 (0,36) i 0,74 (0,36) mm; odpowiadające im średnie LS (błąd standardowy) różnice w leczeniu w porównaniu z placebo wyniosły -0,11 (0,03) mm ( $P < 0,05$ ) i -0,23 (0,03) mm ( $P < 0,0001$ ). Po przejściu z atropiny 0,01%, 0,025% lub placebo na placebo średnia LS (błąd standardowy) zmiany SE od 24. do 36. miesiąca wyniosła odpowiednio -0,61 (0,07), -0,75 (0,07) i -0,40 (0,07) D, co sugerowało niewielki, zależny od stężenia efekt „odbicia” postępu krótkowzroczności, który nie został uznany za klinicznie istotny. Średnia najmniejszych kwadratów (błąd standardowy) zmiany AL od 24. do 36. miesiąca wyniosła odpowiednio 0,30 (0,03), 0,32 (0,03) i 0,21 (0,03) mm. Najczęstszym działaniem niepożądanym dotyczącym oczu w ciągu 24 miesięcy była światłowstręt, głównie łagodny, występujący u 1,0%–10,9% dzieci otrzymujących atropinę 0,01%, 0,025% lub placebo.

**Wnioski:** Atropina w stężeniu 0,01% i 0,025% spowolniła postęp krótkowzroczności u dzieci. Po zaprzestaniu stosowania atropiny nastąpiło niewielkie, nieistotne klinicznie nasilenie postępu krótkowzroczności. Oba stężenia były dobrze tolerowane.

**Ujawnienie informacji finansowych:** Informacje dotyczące praw własności lub informacji handlowych można znaleźć w przypisach i ujawnieniach na końcu niniejszego artykułu. *Ophthalmology Science* 2026;6:100960 © 2025 American Academy of Ophthalmology. Jest to artykuł dostępny na zasadach otwartego dostępu na licencji CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Materiały uzupełniające dostępne są na stronie [www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org).

Częstość występowania krótkowzroczności, która jest zazwyczaj spowodowana nadmiernym wydłużeniem osiowym (AL),<sup>1</sup> znacznie wzrosła w ostatnich latach zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci, i oczekuje się, że do 2050 r. dotknie ona około 4,8 miliarda osób.<sup>2</sup> Globalny wzrost krótkowzroczności jest szczególnie widoczny w Azji Wschodniej i Południowo-Wschodniej, gdzie dotyka ona 80–90% osób kończących szkołę (w wieku 15–16 lat). Badanie przeprowadzone wśród dzieci w dwóch szkołach w Japonii wykazało, że krótkowzroczność występowała u 76,5% dzieci w wieku 6–11 lat i 94,9% dzieci w wieku 12–14 lat, co sugeruje wysoką częstość występowania krótkowzroczności wśród japońskich uczniów w ogóle.<sup>3</sup> Spekuluje się, że wzrost częstości występowania może być spowodowany wzrostem

czynności wykonywane z bliska oraz zmniejszenie czasu spędzanego na świeżym powietrzu.<sup>4,5</sup>

Rosnąca częstość występowania krótkowzroczności stanowi nie tylko coraz większe wyzwanie dla zdrowia publicznego, ale także problem gospodarczy na całym świecie, szczególnie w Azji Południowo-Wschodniej, Azji Południowej i Azji Wschodniej, gdzie utrata wydajności związana z zaburzeniami widzenia spowodowanymi krótkowzrocznością jest ponad dwukrotnie większa niż w innych regionach.<sup>6</sup>

Krótkowzroczność jest schorzeniem postępującym. Wysoka krótkowzroczność (krótkowzroczność, w której sferyczny ekwiwalent [SE] wady refrakcji jest mniejszy lub równy -6,00 dioptrii [D] przy rozluźnionej akomodacji oka<sup>7</sup>) wiąże się ze zwiększonym

ryzyko upośledzenia wzroku spowodowanego powikłaniami, takimi jak odwarstwienie siatkówki, makulopatia krótkowzroczna i jaskra.<sup>8</sup>

Rozwój krótkowzroczności we wczesnym wieku (lub dłuższy czas jej postępu) jest kluczowym czynnikiem prognostycznym wysokiej krótkowzroczności w późniejszym dzieciństwie i w wieku dorosłym.<sup>9,10</sup> Spowolnienie postępu krótkowzroczności u dzieci ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania rozwojowi wysokiej krótkowzroczności i związanej z nią chorobowości oczu i zazwyczaj wiąże się ze zmianami stylu życia oraz interwencjami optycznymi lub farmakologicznymi.<sup>11</sup>

W oparciu o hamowanie wzrostu SE i wydłużania osiowego, szeroko badano potencjalne zastosowanie atropiny w spowalnianiu postępu krótkowzroczności u dzieci. We wczesnych badaniach oceniających stosowanie 1% atropiny w krótkowzroczności częstotliwość i nasilenie niepożądanych zdarzeń okulistycznych (AE), takich jak rozszerzenie źrenic, światłowstręt i utrata widzenia z bliska, uznano za klinicznie nieakceptowalne<sup>12–15</sup>; wcześniej odnotowano zjawisko odbicia po zaprzestaniu leczenia 1% atropiną.<sup>16</sup> Jednak dane z późniejszych badań przeprowadzonych na dzieciach z Azji wskazują na korzystną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kropli do oczu zawierających atropinę w stężeniu poniżej 1% w kontrolowaniu postępu krótkowzroczności.<sup>17–19</sup>

W badaniu „Atropina w leczeniu krótkowzroczności 2” przeprowadzonym wśród dzieci w Singapurze zaobserwowano znacznie większe różnice w postępie SE i wzroście AL po zastosowaniu atropiny 0,01% w porównaniu z 0,1% i 0,5% po 2 latach leczenia. Jednak bezwzględne różnice między grupami były niewielkie z klinicznego punktu widzenia, a profil bezpieczeństwa był lepszy w przypadku stężenia 0,01% w porównaniu z wyższymi stężeniami.<sup>17</sup> Po zakończeniu leczenia po 2 latach stosowanie atropiny w stężeniu 0,01% wiązało się z najmniejszym wzrostem progresji SE i długości osi przedniej oka (AL) po 3 latach.<sup>20</sup> Chociaż brak grupy kontrolnej ogranicza bezpośrednie porównanie skuteczności, wyniki obserwowane w przypadku stosowania atropiny w niższych stężeniach są obiecujące. Badanie LAMP (Low-Concentration Atropine for Myopia Progression) dotyczące stosowania atropiny w stężeniach 0,01%, 0,025% i 0,05% u dzieci wykazało zależne od stężenia spowolnienie progresji krótkowzroczności po 2 latach.<sup>21</sup> Chociaż wszystkie stężenia były dobrze tolerowane przez 2 lata, wzrost wielkości źrenicy był zależny od stężenia, a częstość występowania światłowstrętu była najniższa w przypadku stosowania atropiny w stężeniu 0,025%.<sup>21</sup> W rozszerzeniu badania LAMP, po zaprzestaniu leczenia po 2 latach, progresja SE i wydłużenie osiowe po 3 latach były również większe w grupach stosujących wyższe stężenia.<sup>22</sup>

Pomimo tych badań optymalne stężenie atropiny, które zapewnia równowagę między skutecznością a bezpieczeństwem, pozostaje niejasne i konieczne są dalsze badania w celu ustalenia tego stężenia w różnych populacjach pacjentów.<sup>23</sup>

Ponadto w Japonii nie ma obecnie żadnych zatwierdzonych terapii spowalniających postęp krótkowzroczności, a lekarze są uzależnieni od importowanych, niezatwierdzonych preparatów lub lokalnie przygotowywanych, rozcieńczonych preparatów 1% roztworu oftalmicznego atropiny.<sup>24</sup> Doniesienia sugerują, że lokalnie przygotowywane roztwory atropiny zawierają niespójne składniki, a praktyki dotyczące oznaczania 0,01% atropiny są bardzo zróżnicowane.<sup>25</sup> W związku z tym rozpoczęto prace nad nowym, wodnym, niezawierającym konserwantów, zatwierdzonym roztworem oftalmicznym o niskim stężeniu atropiny, który ma zostać zatwierdzony przez Agencję ds. Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych w Japonii.

W badaniu AP-PLE fazy II, kontrolowanym placebo, z podwójną ślepą próbą, oceniano nowy roztwór atropiny, który został

opracowany na podstawie tego samego składu, który został użyty w badaniu ORANGE, w stężeniach 0,0025%, 0,005% i 0,01% u dzieci z łagodną do umiarkowanej krótkowzrocznością. Badanie wykazało, że 12 miesięcy leczenia stężeniami 0,005% i 0,01% było znacznie skuteczniejsze niż placebo w hamowaniu postępu krótkowzroczności. Wszystkie 3 stężenia były dobrze tolerowane. Badanie wykazało, że nawet w bardzo niskich stężeniach atropina wykazywała działanie zależne od dawki, co prowadzi do postawienia hipotezy, że dzieci, które nie reagują na jedną konkretną dawkę, mogą reagować na wyższą dawkę.<sup>24</sup>

W tym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu ORANGE przeprowadzonym w Japonii postawiliśmy sobie za cel określenie optymalnego stężenia klinicznego hamującego postępu krótkowzroczności u dzieci oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wyższych stężeń nowego roztworu atropiny (0,01% i 0,025%). Oceniono również wszelkie potencjalne zjawiska odbicia po zaprzestaniu leczenia.

## Metody

### Projekt badania

Badanie ORANGE było badaniem fazy II/III, randomizowanym, podwójnie zamaskowanym, z grupami równoległymi, przeprowadzonym w 34 ośrodkach w Japonii w okresie od 1 sierpnia 2019 r. do 21 sierpnia 2023 r. Lista wszystkich badaczy biorących udział w badaniu znajduje się w załączniku 1 (dostępnym na stronie [www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)). Badanie zostało zarejestrowane w Japońskim Rejestrze Badań Klinicznych (jRCT2080224816; <https://jrct.niph.go.jp/en-latest-detail/jRCT2080224816>).

Protokół badania został zatwierdzony przez komisję bioetyczną w każdym ośrodku badawczym, a od uczestników i ich opiekunów prawnych uzyskano pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu. Badanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką kliniczną i zasadami etycznymi Deklaracji Helsińskiej.

### Badani

Kwalifikującymi się uczestnikami były dzieci w wieku od 5 do 15 lat z obiektywną ostrością wzroku po znieczuleniu cykloplegicznym między -1,0 a -6,0 D w obu oczach i postępującą krótkowzrocznością wynoszącą co najmniej -0,5 D SE w obu oczach w ciągu roku poprzedzającego wizytę 1. Z badania wykluczono dzieci, które wcześniej stosowały soczewki kontaktowe i/lub leki zapobiegające postępowi krótkowzroczności, miały historię chorób oczu (innych niż krótkowzroczność), które mogłyby wpłynąć na interpretację danych, cierpiały na choroby ogólnoustrojowe, które mogłyby wpływać na wzrok lub refrakcję, lub miały alergię na atropinę.

### Interwencje

Po 1–14-dniowym okresie obserwacyjnym kwalifikujące się osoby zostały podzielone według grup wiekowych (5–7, 8–9, 10–11 i 12–15 lat) i losowo przydzielone przy użyciu systemu randomizacji i zarządzania dostawami badanych produktów (Randomization and Trial Supply Management) za pośrednictwem podmiotu zarządzającego przydziałem badanych produktów (EPS Corporation) w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej 0,01% roztwór atropiny, 0,025% roztwór atropiny lub placebo w postaci roztworu do oczu przez 24 miesiące (okres leczenia 1; rys. S1, dostępny na stronie [www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)). Ani uczestnicy badania, ani badacze odpowiedzialni za pomiar wyników badania nie byli świadomi stosowanych metod leczenia. Badany lek był sterylnym, wodnym roztworem oftalmicznym bez środków konserwujących, a każdy uczestnik otrzymywał 1 kroplę raz dziennie do każdego oka przed snem. Dawka badana została ustalona na podstawie wyników badania skuteczności i bezpieczeństwa APPLE

, w którym ten sam preparat atropiny, ale w stężeniach 0,0025%, 0,005% lub 0,01% roztworu do oczu, podawano raz dziennie, wieczorem.<sup>24</sup> Krople do oczu podawano przed snem, aby zminimalizować światłowstręt, który mógł być spowodowany przez substancję czynną.

Po 24 miesiącach leczenia (okres leczenia 1) pacjenci otrzymali dodatkowe 12 miesięcy leczenia (okres leczenia 2) (rys. S1). Osoby, które początkowo zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej atropinę 0,01%, otrzymywały następnie atropinę 0,01% lub placebo, natomiast osoby, które początkowo zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej atropinę 0,025%, otrzymywały następnie atropinę 0,025% lub placebo. Osoby, które początkowo zostały losowo przydzielone do grupy placebo, otrzymywały następnie atropinę 0,01%, atropinę 0,025% lub kontynuowały przyjmowanie placebo (rys. S1). Przydział do początkowych grup terapeutycznych i późniejsza zmiana w 24. miesiącu zostały ustalone na początku badania.

Badania okulistyczne przeprowadzono podczas badania przesiewowego, na początku badania (randomizacja) oraz podczas każdej wizyty (w odstępach 4-miesięcznych) do zakończenia badania (36. miesiąc) lub do momentu zaprzestania stosowania atropiny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Oceny badania zostały szczegółowo opisane w [załączniku uzupełniającym 2](#) (dostępnym na [stronie www.opthalmologyscience.org](http://www.opthalmologyscience.org)). Przez cały czas trwania badania monitorowano zdarzenia niepożądane i działania niepożądane leku (ADR; zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako związane z leczeniem).

Zgodność z leczeniem badanym lekiem była rejestrowana w dzienniku pacjenta, który był wypełniany przez pacjenta. Dziennik pacjenta był sprawdzany podczas każdej wizyty w szpitalu.

## Punkty końcowe

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana SE w stosunku do wartości wyjściowej w 24. miesiącu. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały zmiany SE w stosunku do wartości wyjściowej w 12. i 36. miesiącu, zmiany AL w stosunku do wartości wyjściowej w 24. i 36. miesiącu oraz odsetek pacjentów, u których SE pogorszyło się w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej  $-0,5$ ,  $-0,75$  lub  $-1,0$  D w 24. miesiącu. Punktami końcowymi bezpieczeństwa były częstość występowania działań niepożądanych na podstawie danych laboratoryjnych i badań okulistycznych.

## Analizy statystyczne

Analizy skuteczności zostały przeprowadzone w pełnym zestawie analiz, który obejmował pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę atropiny lub placebo. Jako wystarczającą do potwierdzenia wyższości atropiny 0,01% i atropiny 0,025% nad placebo w SE u 85 pacjentów w każdej grupie określono docelową wielkość próby wynoszącą 288 pacjentów (96 pacjentów w każdej grupie), przy założeniu, że 10% pacjentów przerwie badanie. Ponadto ta wielkość próby pozwoliłaby na wykrycie istotnych różnic między atropiną a placebo w przypadku drugorzędowych punktów końcowych, tj. zmiany SE w stosunku do wartości wyjściowej w 12. miesiącu oraz odsetka pacjentów z progresją SE w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej  $-0,5$  D w 24. miesiącu.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono poprzez porównanie parami w modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM) z SE w stanie wyjściowym jako współzmienną. Zmianę SE w stosunku do wartości wyjściowej w 12. miesiącu i AL w stanie wyjściowym w 24. miesiącu oceniono również w modelu MMRM. Do analizy statystycznej drugorzędowych punktów końcowych, w tym zmian SE i AL w 36. miesiącu w stosunku do wartości wyjściowej i wartości w 24. miesiącu, zastosowano analizę kowariancji. Poziom istotności testów statystycznych ustalono na 5% dwustronnym, a współczynnik ufności oszacowania przedziału ustalono na 95% dwustronnym. Odsetki pacjentów, u których SE wzrosło o  $\geq 0,5$ ,  $0,75$  lub  $1,0$  D od wartości wyjściowej w 24. miesiącu, porównano według grup terapeutycznych przy użyciu dokładnej metody Fishera.

Testy statystyczne dotyczące pierwotnych i wtórnych punktów końcowych przeprowadzono przy użyciu metody stałej sekwencji w celu dostosowania wielokrotności między stężeniami 0,01% i 0,025% oraz między wieloma wtórnymi punktami końcowymi w celu kontroli ogólnego wskaźnika błędów typu I

. W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego pierwsze porównanie przeprowadzono między atropiną 0,025% a placebo, a następnie, jeśli zaobserwowano istotność statystyczną, między atropiną 0,01% a placebo. Drugorzędowe punkty końcowe badano tylko wtedy, gdy pierwszorzędowy punkt końcowy wykazał istotną statystycznie różnicę dla obu stężeń (0,01% i 0,025%) w porównaniu z placebo. Tę metodę stałej sekwencji zastosowano do następujących punktów końcowych: progresja pacjentów wykazujących progresję SE  $\geq 0,5$  D w miesiącu 24 i zmiana SE w stosunku do wartości wyjściowej w miesiącu 12. Jeśli wykryto statystycznie istotną różnicę w punkcie końcowym pierwotnym tylko dla jednego stężenia, wówczas badanie stałej sekwencji punktów końcowych drugorzędowych przeprowadzono tylko dla tego stężenia. Zestaw do analizy bezpieczeństwa obejmował pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę atropiny lub placebo i którzy mieli zarejestrowane dane dotyczące bezpieczeństwa. Liczbę pacjentów z AE i ADR w okresach leczenia zestawiono w tabeli, aby wykazać występowanie i częstość każdego zdarzenia w poszczególnych grupach terapeutycznych.

## Wyniki

### Rozmieszczenie pacjentów, charakterystyka wyjściowa i leczenie

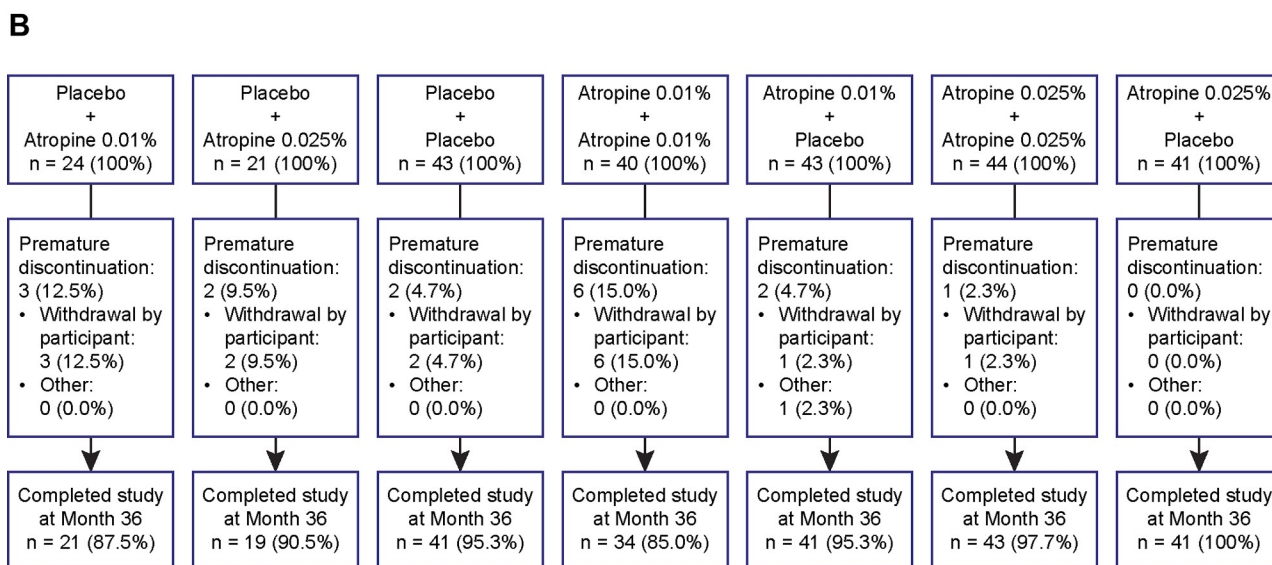
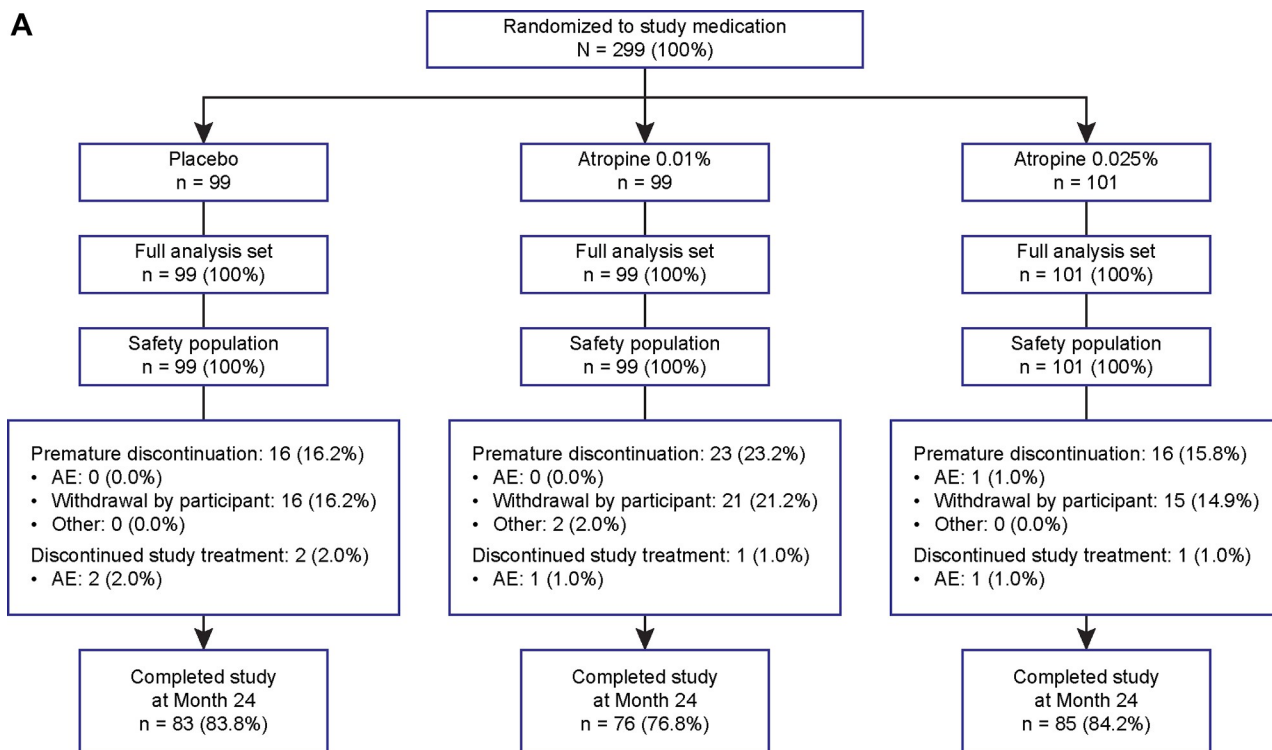
Do badania ORANGE włączono łącznie 347 pacjentów. Spośród nich 299 spełniło kryteria kwalifikacyjne do badania i zostało losowo przydzielonych do leczenia atropiną 0,01% ( $n = 99$ ), atropiną 0,025% ( $n = 101$ ) lub placebo ( $n = 99$ ) (rys. 1). Charakterystyka pacjentów była podobna we wszystkich grupach terapeutycznych (tabela 1). Średni wiek wynosił 9,4 roku (odchylenie standardowe [SD] 1,88), a 59,5% pacjentów stanowiły kobiety. Wszyscy pacjenci byli pochodzenia azjatyckiego i mieli średnią wartość SE cykloplegii wynoszącą  $-3,08$  (SD 1,10) D oraz AL wynoszącą  $24,6$  (SD 0,80) mm.

Łącznie 244 pacjentów (81,6%) ukończyło 24 miesiące leczenia (okres leczenia 1), a 240 pacjentów (80,3%) ukończyło dodatkowe 12 miesięcy leczenia (okres leczenia 2). Zgodność z leczeniem podczas pierwszych 24 miesięcy badania (okres leczenia 1) wyniosła 96,1% (atropina 0,01%), 95,1% (atropina 0,025%) i 96,5% (placebo). W okresie od 24 do 36 miesiąca zgodność wyniosła 95,1% (kontynuacja leczenia atropiną 0,01%), 97,3% (kontynuacja leczenia atropiną 0,025%) i 97,1% (kontynuacja leczenia placebo). W przypadku pacjentów, którzy przeszli z atropiny 0,01% lub 0,025% na placebo, zgodność wyniosła odpowiednio 97,1% i 95,7%. W przypadku pacjentów, którzy przeszli z placebo na atropinę 0,01% lub 0,025%, zgodność wyniosła odpowiednio 94,2% i 97,6%.

### Skuteczność

**Zmiany SE w 24. i 12. miesiącu.** Średnia (SD) zmiana w stosunku do wyjściowego SE w 24. miesiącu w grupach otrzymujących atropinę 0,01%, atropinę 0,025% i placebo wyniosła odpowiednio  $-1,31$  (0,71),  $-1,02$  (0,86) i  $-1,65$  (0,90) D (rys. 2). Najmniejsze średnie ( $\pm$  błąd standardowy) różnice w leczeniu w analizie MMRM zmiany SE w stosunku do wartości wyjściowej w 24. miesiącu dla atropiny 0,01% i 0,025% w porównaniu z placebo wynosiły odpowiednio  $0,34$  ( $\pm 0,09$ ) oraz  $0,64$  ( $\pm 0,09$ ) D (oba  $P < 0,0001$ ).

Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej SE w 12. miesiącu w grupach otrzymujących atropinę 0,01%, atropinę 0,025% i placebo wyniosła odpowiednio  $-0,66$  (SD 0,47),  $-0,44$  (SD 0,53) i



Rycina 1. Rozkład pacjentów w (A) okresie leczenia 1 i (B) okresie leczenia 2. Schemat blokowy pacjentów włączonych do okresu leczenia 1 i okresu leczenia 2. AE = zdarzenie niepożądane.

—0,95 (SD 0,59) D (rys. 2). Na podstawie analizy MMRM średnia LS ( $\pm$  błąd standardowy) różnic w leczeniu w zakresie zmiany SE w 12. miesiącu dla atropiny 0,01% i 0,025% w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio 0,29 ( $\pm$ 0,08) D ( $P = 0,0006$ ) i 0,52 ( $\pm$ 0,08) D ( $P < 0,0001$ ).

**Zmiany w AL w 24. miesiącu.** Średnia zmiana długości gałki ocznej w stosunku do wartości wyjściowej w 24. miesiącu w grupach otrzymujących atropinę 0,01%, atropinę 0,025% i placebo wyniosła odpowiednio 0,64 (SD 0,31), 0,51 (SD 0,36) i 0,74 (SD 0,36) mm (rys. 3).

Na podstawie analizy MMRM średnia LS ( $\pm$  błąd standardowy) różnic w zmianie długości osiowej gałki ocznej w 24. miesiącu dla atropiny 0,01% i 0,025% w porównaniu z placebo wyniosła —0,11 ( $\pm$ 0,03) mm ( $P < 0,05$ ) i —0,23 ( $\pm$ 0,03) mm ( $P < 0,0001$ ).

**Postęp SE w 24. miesiącu.** Ekwiwalent sferyczny pogorszył się w stosunku do wartości wyjściowej w 24. miesiącu w grupach otrzymujących atropinę 0,01%, atropinę 0,025% i placebo odpowiednio 0  $\geq$  0,5 D u 82,6%, 70,1% i 91,4% pacjentów (różnica [95%

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa

Charakterystyka	Placebo (n = 99)	Atropina 0,01 (n = 99)	Atropina 0,025% (n = 101)	Ogółem (N = 299)
Wiek, lata	9,5 (1,9)	9,4 (1,9)	9,4 (1,9)	9,4 (1,9)
Kobiety, n (%)	61 (61,6)	54 (54,5)	63 (62,4)	178 (59,5)
Rasa, n (%)				
Azjatycka	99 (100)	99 (100)	101 (100)	299 (100)
Obiektywny ekwiwalent sferyczny cykloplegii, D	−3,14 (1,13) n = 99	−3,01 (1,12) n = 98	−3,08 (1,05) n = 101	−3,08 (1,10) N = 298
Długość osiowa, mm	24,58 (0,83)	24,61 (0,77)	24,60 (0,83)	24,60 (0,80)
Najlepsza korekcja bez cykloplegii odległość logMAR VA	−0,007 (0,084)	0,001 (0,088)	−0,004 (0,093)	−0,003 (0,088)
Najlepsza korekcja bez cykloplegii blisko logMAR VA	0,068 (0,122)	0,054 (0,115)	0,050 (0,111)	0,057 (0,116)
Wielkość źrenicy w warunkach fotopowych, mm	4,84 (1,11)	4,99 (1,06)	4,83 (0,98)	4,89 (1,05)

D = dioptrie; logMAR = logarytm minimalnego kąta rozdzielczości; VA = ostrość wzroku. Dane przedstawiono jako średnią (odchylenie standardowe), chyba że zaznaczono inaczej.

przedział ufności] w porównaniu z placebo: 8,8% [−19,4, 1,2];  $P = 0,1163$  i 21,3% [−32,9, −8,4];  $P = 0,0003$ , odpowiednio) oraz o  $\geq 0,75$  D u 79,1%, 56,3% i 84,9% badanych (różnica [95% przedział ufności] w porównaniu z placebo: 5,8% [−17,6, 5,6];  $P = 0,3340$  [nominalne] i 28,6% [−41,3, −14,6];  $P < 0,0001$  [nominalne], odpowiednio). Różnice w leczeniu w porównaniu z placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów z pogorszeniem SE o  $\geq 1,0$  D w stosunku do wartości wyjściowej w 24. miesiącu były statystycznie istotne zarówno dla atropiny 0,01%, jak i 0,025% (odpowiednio  $P = 0,0297$  [nominalne] i  $P < 0,0001$  [nominalne]; tabela 2).

**Zmiana SE i AL w 36. miesiącu w stosunku do wartości wyjściowej i w 24. miesiącu.** Średnia z najmniejszych kwadratów ( $\pm$  błąd standardowy) zmiany w stosunku do wartości wyjściowej SE w 36. miesiącu wyniosła −1,77 (0,17), −1,71 (0,17) i −2,05 (0,17) D odpowiednio w grupach otrzymujących atropinę 0,01% + placebo, atropinę 0,025% + placebo oraz placebo + placebo (tabela 3). Po zakończeniu leczenia po 2 latach średnia zmiana LS ( $\pm$  błąd standardowy) w SE od miesiąca 24 do miesiąca 36 wyniosła −0,61 ( $\pm 0,07$ ), −0,75 ( $\pm 0,07$ ) i −0,40 ( $\pm 0,07$ ) D w atropina 0,01% + placebo, atropina 0,025% + placebo oraz placebo + placebo (tabela 3). Sugerowało to niewielki, zależny od stężenia „odbicie” w progresji SE; nie uznano tego jednak za istotne klinicznie.

Podobne wyniki zaobserwowano w przypadku zmian długości źrenicy po zakończeniu leczenia w 24. miesiącu. Średnia LS ( $\pm$  błąd standardowy) zmiany długości źrenicy w stosunku do wartości wyjściowej w 36. miesiącu wyniosła 0,89 (0,07), 0,82 (0,07) i 0,97 (0,07) mm odpowiednio w grupach otrzymujących atropinę 0,01% + placebo, atropinę 0,025% + placebo oraz placebo + placebo. Po zmianie w 24. miesiącu z atropiny 0,01% lub 0,025% na placebo średnia zmiana LS ( $\pm$  błąd standardowy) w AL od 24. do 36. miesiąca wyniosła 0,30 ( $\pm 0,03$ ), 0,32 ( $\pm 0,03$ ) i 0,21 ( $\pm 0,03$ ) w grupach atropina 0,01% + placebo, atropina 0,025% + placebo oraz placebo + placebo. Zmiany SE i AL od wartości wyjściowej do 36. miesiąca u pacjentów, którzy kontynuowali stosowanie atropiny 0,01% i atropiny 0,025% lub którzy w 24. miesiącu przeszli z placebo na jeden z dwóch stężeń atropiny, są dostępne w dodatkowym załączniku 3 (dostępnym na stronie [www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)).

## Bezpieczeństwo

**Okres leczenia 1.** Działania niepożądane leku zgłaszano u 5 (5,1%), 17 (16,8%) i 1 (1,0%) pacjentów w okresie leczenia 1 w grupach otrzymujących odpowiednio 0,01% atropiny, 0,025% atropiny i placebo. Jedno zdarzenie niepożądane (umiarkowane upośledzenie wzroku) spowodowało przerwanie badania u 1 pacjenta w grupie otrzymującej atropinę 0,025% (tabela 4). To upośledzenie wzroku zostało sklasyfikowane jako zaburzenie widzenia z bliska (dysfunkcja akomodacji) i ustąpiło po zaprzestaniu leczenia. Działania niepożądane związane z oczami wystąpiły u 5, 16 i 1 pacjenta w grupach otrzymujących odpowiednio 0,01% atropiny, 0,025% atropiny i placebo (tabela 4).

Najczęstszym działaniem niepożądanym była światłowstręt, który wystąpił u 4 pacjentów w grupie otrzymującej atropinę 0,01%, u 11 pacjentów w grupie otrzymującej atropinę 0,025% oraz u 1 pacjenta w grupie otrzymującej placebo (tabela S1, dostępna na stronie [www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)). Światłowstręt został oceniony jako umiarkowany u 1 pacjenta w grupie otrzymującej atropinę 0,025% i w grupie placebo; wszystkie pozostałe przypadki miały charakter łagodny. Inne działania niepożądane dotyczące oczu obejmowały zaburzenia widzenia (2 łagodne; 1 umiarkowane) u 3 pacjentów i ołśnienie (umiarkowane) u 1 pacjenta (tabela S1).

**Okres leczenia 2.** Działania niepożądane leku zgłoszono u 2 (9,5%) pacjentów w grupie placebo + atropina 0,025% i u 1 (2,5%) pacjenta w grupie atropina

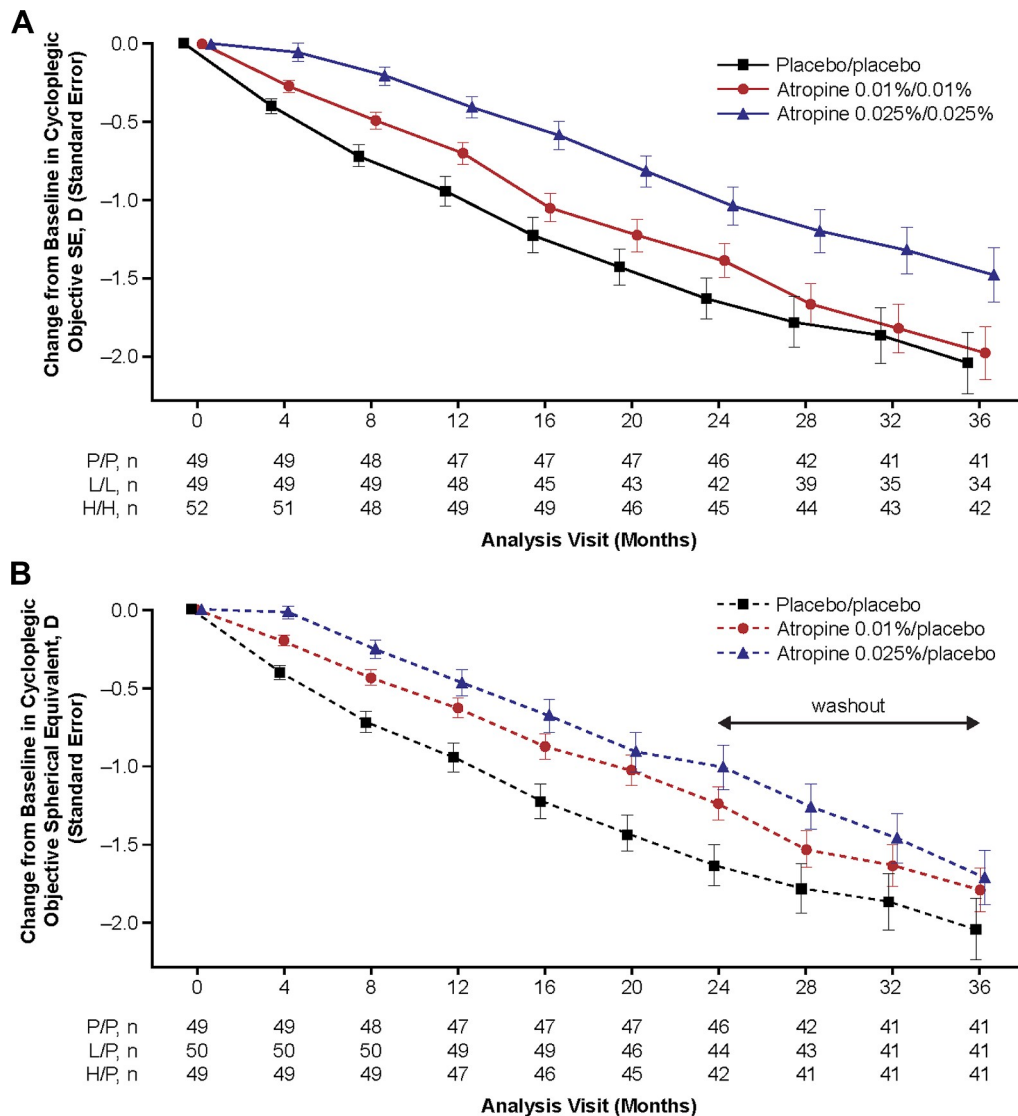
0,01% + atropiny 0,01% w okresie leczenia 2 (tabela S2, dostępna na stronie [www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)). Żadne działania niepożądane nie spowodowały przerwania badania w okresie leczenia.

2. Zgłaszane działania niepożądane leku obejmowały światłowstręt (łagodny) w grupie otrzymującej atropinę 0,01% + atropinę 0,01% (1 pacjent), zaburzenia widzenia (umiarkowane) (umiarkowane) w grupie placebo + atropina 0,025% (1 osoba), które sklasyfikowano jako zaburzenia widzenia z bliska i ustąpiły bez konieczności przerywania

leczenia, oraz zaburzenia źreniczne (łagodne) w grupie placebo + atropina 0,025% (1 osoba). W grupach otrzymujących atropinę 0,01% i 0,025% średnia wielkość źrenicy wzrosła od wartości wyjściowej do

24. miesiąca odpowiednio o

0,49 (SD 0,95) i 0,74 (SD 0,90) mm, a od punktu odniesienia do 36. miesiąca w przypadku atropiny 0,01% + atropiny 0,01% (o 0,41 [SD 0,85] mm), atropiny 0,025% + atropiny 0,025% (o 0,61 [SD 0,76] mm), placebo + atropiny 0,01% (o

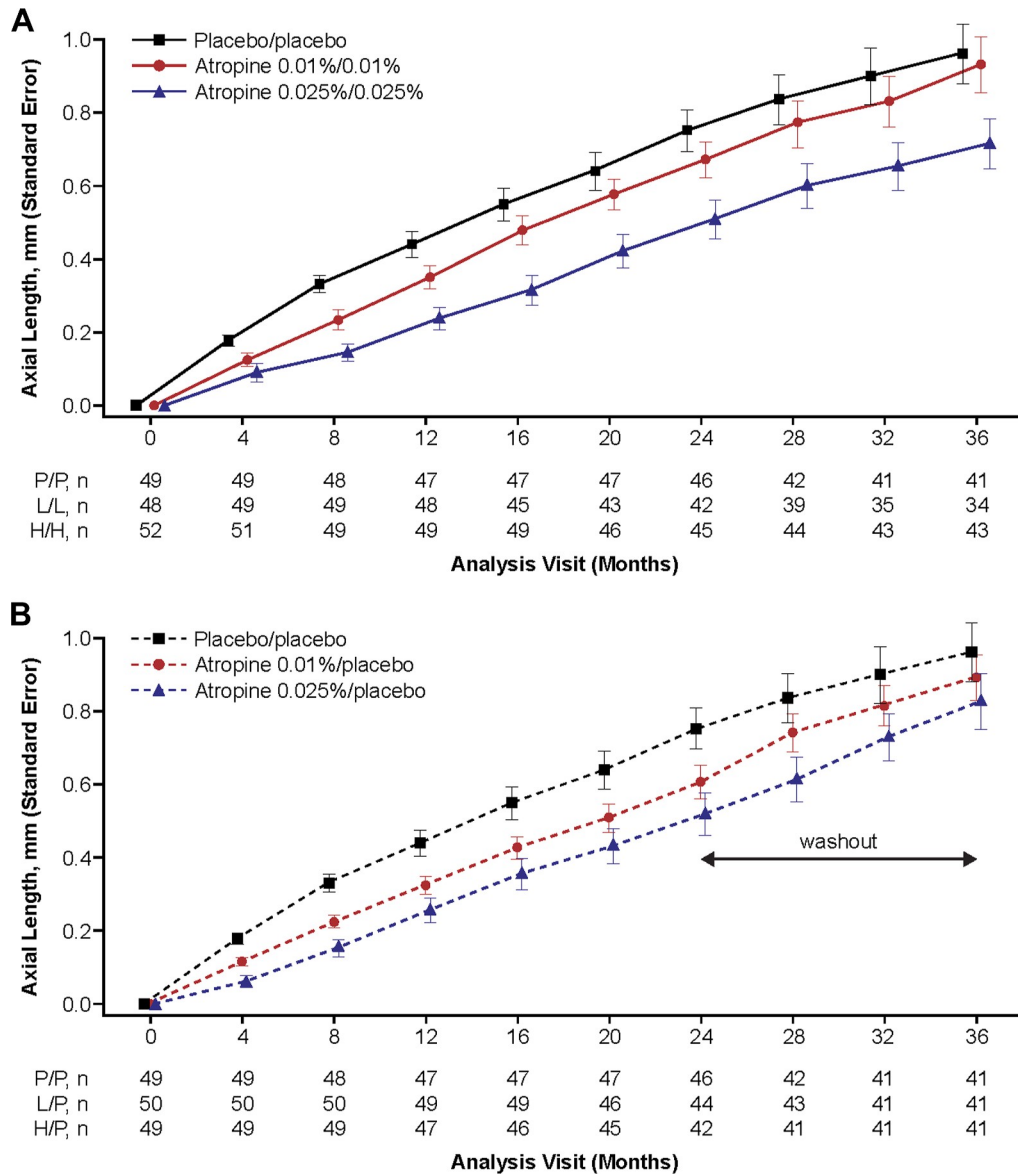


**Rycina 2.** Zmiana obiektywnej ostrości widzenia po cycloplegii od wartości wyjściowej do 36. miesiąca w grupach (A) bez zmiany leku i (B) ze zmianą leku. Średnia ( $\pm$  błąd standardowy) zmiana ostrości widzenia od wartości wyjściowej w ciągu 36 miesięcy. Dane przedstawiono oddzielnie dla grup leczonych atropiną 0,01%, atropiną 0,025% i grupą placebo. Dolny panel przedstawia pacjentów, którzy zostali następnie przeniesieni z grupy otrzymującej atropiną 0,01% lub 0,025% do grupy otrzymującej placebo w porównaniu z grupą placebo. U pacjentów, którzy zostali przeniesieni z grupy otrzymującej placebo, okres wypłukiwania rozpoczął się w 24. miesiącu po zaprzestaniu leczenia badanym lekiem. Wartości ujemne wskazują na progresję. D = dioptrie; H/H = atropina 0,025% + atropina 0,025%; H/P = atropina 0,025% + placebo; L/L = atropina 0,01% + atropina 0,01%; L/P = atropina 0,01% + placebo; P/P = placebo + placebo; SE = ekwiwalent sferyczny.

0,51 [SD 0,86] mm), placebo + atropina 0,025% (o 0,42 [SD 0,83] mm) oraz placebo + placebo (o 0,16 [SD 0,74] mm). Zwiększona wielkość źrenicy obserwowana w 24. miesiącu w grupach otrzymujących atropiną 0,01% i 0,025% ustąpiła w 28. miesiącu 28 w grupach otrzymujących atropiną 0,01% + placebo i atropiną 0,025% + placebo (zmiana w stosunku do wyjściowej wielkości źrenicy, odpowiednio  $-0,00$  [SD 0,72] i  $0,02$  [SD 0,087] mm). Zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości wyjściowej w 24. miesiącu były niewielkie we wszystkich grupach terapeutycznych, a średnie wartości wynosiły  $0,27$  (SD 2,27),  $-0,08$  (SD 2,34) i  $0,35$  (SD 2,11) mmHg odpowiednio w grupach otrzymujących atropiną 0,01%, atropiną 0,025% i placebo. W badaniu nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych ani zgonów.

## Dyskusja

W tym randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo leczenie nowym roztworem oftalmicznym siarczanu atropiny w stężeniach 0,01% lub 0,025% spowolniło postęp choroby w sposób zależny od stężenia przez okres do 2 lat u japońskich dzieci z krótkowzrocznością. Po zaprzestaniu leczenia po 2 latach zaobserwowano niewielki, zależny od stężenia „odbicie” w postępie SE w ciągu 12 miesięcy, które nie zostało uznane za klinicznie istotne, co sugeruje, że skuteczność może utrzymywać się u dzieci nawet do 36 miesięcy.



**Rycina 3.** Zmiana długości osiowej gałki ocznej od wartości wyjściowej do 36. miesiąca w grupach (A) bez zmiany leku i (B) ze zmianą leku. Średnia ( $\pm$  błąd standardowy) zmiana długości osiowej gałki ocznej od wartości wyjściowej w ciągu 36 miesięcy. Dane przedstawiono oddzielnie dla grup leczonych atropiną 0,01%, atropiną 0,025% i placebo. Dolny panel przedstawia pacjentów, którzy zostali następnie przeniesieni z grupy otrzymującej atropinę 0,01% lub 0,025% do grupy otrzymującej placebo, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów, którzy zostali przeniesieni z grupy otrzymującej badany lek do grupy otrzymującej placebo, okres wypłukiwania rozpoczął się w 24. miesiącu, po zakończeniu leczenia badanym lekiem. Wzrost długości osiowej gałki ocznej (AL) jest związany z postępem choroby. AL = długość osiowa; H/H = atropina 0,025% + atropina 0,025%; H/P = atropina 0,025% + placebo; L/L = atropina 0,01% + atropina 0,01%; L/P = atropina 0,01% + placebo; P/P = placebo + placebo.

Po 12 miesiącach atropina 0,01% i 0,025% zmniejszyła postęp SE odpowiednio o 0,29 i 0,52 D, a po 24 miesiącach odpowiednio o 0,34 i 0,65 D. Ponadto po 24 miesiącach atropina 0,01% i 0,025% zmniejszyła wydłużenie AL odpowiednio o 0,11 i 0,23 mm. Chociaż nie można dokonać bezpośrednich porównań ze względu na różnice w projektach badań i preparatach atropiny, wyniki te są zasadniczo podobne do danych zgłoszonych w innych badaniach kontrolowanych placebo, w tym Japan Atropine for the Treatment of Myopia, LAMP i Childhood Atropine for Myopia Progression.<sup>18,26,27</sup> W badaniu Japan Atropine for the Treatment of Myopia atropina 0,01% zmniejszyła progresję SE

odpowiednio o 0,08 D i 0,22 D po 12 miesiącach i 24 miesiącach, a wydłużenie długości osiowej gałki ocznej o 0,14 mm po 24 miesiącach u japońskich dzieci.<sup>26</sup> Podobnie w badaniu LAMP przeprowadzonym w Chinach atropina 0,01% i 0,025% zmniejszyła postęp SE odpowiednio o 0,38 i 0,35 D po 36 miesiącach u dzieci.<sup>22</sup> W badaniu Childhood Atropine for Myopia Progression, przeprowadzonym w ośrodkach w Europie i Ameryce Północnej, odnotowano również porównywalne wyniki, przy czym atropina 0,01% zmniejszyła progresję SE o 0,24 D i AL o 0,13 mm po 36 miesiącach u dzieci.<sup>27</sup> Jednak w europejskim badaniu European Myopia Outcome Study of Atropine in Children<sup>28</sup> progresja SE nie różniła się między

Tabela 2. Postęp  $\geq 0,5$ ,  $0,75$  lub  $1,0$  D od wartości wyjściowej w obiektywnym ekwiwalencie sferycznym w 24. miesiącu

Parametr	Statystyka	Placebo (n = 99)	Atropina 0,01% (n = 99)	Atropina 0,025% (n = 101)
Pogorszenie 0,5-D	n/N (%)	85/93 (91,4)	71/86 (82,6)	61/87 (70,1)
	95% poziom ufności różnicy*	brak	−19,4 do 1,2	−32,9 do −8,4
	Wartość $p^{\#}$	Brak	0,1163	0,0003
Pogorszenie o 0,75 D	n/N (%)	79/93 (84,9)	68/86 (79,1)	49/87 (56,3)
	95% poziom ufności różnicy*	brak	−17,6 do 5,6	−41,3 do −14,6
	Wartość $p^{\#}$	Brak	0,3340 <sup>‡</sup>	<0,0001 <sup>‡</sup>
Pogorszenie o 1,0 D	n/N (%)	74/93 (79,6)	55/86 (64,0)	40/87 (46,0)
	95% poziom ufności różnicy*	NA	−28,9 do −2,1	−46,6 do −19,1
	Wartość $P^{\#}$	Brak	0,0297 <sup>‡</sup>	<0,0001 <sup>‡</sup>

D = dioptrie; NA = niedostępne.

\*Atropina minus placebo.

<sup>#</sup>Test dokładny Fishera w porównaniu z placebo.

<sup>‡</sup>Nominalna wartość  $P$ .

grupy otrzymującej atropinę 0,01% i placebo (0,10 D;  $P = 0,07$ ) po 24 miesiącach, chociaż wzrost długości osiowej oka był mniejszy w grupie leczonej.

Jak opisano powyżej, badanie to wydaje się wykazywać większą skuteczność liczbową w zmianie długości osiowej gałki ocznej i sfery zbieżnej w porównaniu z innymi badaniami dotyczącymi kontroli krótkowzroczności z użyciem atropiny. Różnice w skuteczności między tymi a innymi stężeniami atropiny można przypisać alternatywnej formule badanego leku, która pozwala na lepszą penetrację tkanki wewnątrzgałkowej, zwłaszcza tylnej części twardówki, która jest zakładanym miejscem działania.<sup>14</sup> Ostatecznie konieczne są badania mechanistyczne w celu pełnego wyjaśnienia różnic w skuteczności między preparatami atropiny, a także dalsze bezpośrednie badania skuteczności.

Po zaprzestaniu leczenia atropiną w 24. miesiącu zmiana postępu SE od 24. do 36. miesiąca, powszechnie znana jako „odbicie”, wyniosła odpowiednio  $-0,61$ ,  $-0,75$  i  $-0,40$  D odpowiednio w grupach otrzymujących atropinę 0,01% w porównaniu z placebo, atropinę 0,025% w porównaniu z placebo oraz placebo, co wskazuje na niewielką, zależną od stężenia progresję SE po zaprzestaniu leczenia. Zmiana dla atropiny 0,01% w obecnym badaniu była zgodna ze zmianą postępu SE wynoszącą  $-0,65$  D zgłoszoną w Japonii Atropina w leczeniu krótkowzroczności w 36. miesiącu po zaprzestaniu stosowania kropli do oczu z atropiną 0,01% w 24. miesiącu.<sup>29</sup> Niedawna metaanaliza odbicia

po zaprzestaniu stosowania różnych metod kontroli krótkowzroczności wykazała, że roczna progresja SE w przypadku atropiny w niskich stężeniach (0,01%–0,05%) wynosiła od  $-0,41$  D do  $-0,78$  D, a wzrost długości osiowej oka (AL) od 0,20 do 0,48 mm. Wyniki tej analizy podkreślają zróżnicowaną wielkość efektu odbicia w różnych badaniach. Chociaż w niektórych badaniach odnotowano szybki postęp krótkowzroczności po zaprzestaniu stosowania niskich dawek atropiny, w innych nie zaobserwowano znaczącego efektu odbicia.<sup>30</sup> Efekt odbicia odnotowany w badaniu ORANGE nie został uznany za klinicznie istotny ani mający wpływ na korzystne działanie początkowego leczenia atropiną.

Chociaż skuteczność atropiny wzrasta w sposób zależny od stężenia, wcześniej odnotowano odpowiedni wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych<sup>21,31</sup>. Ponadto odnotowano również związek między działaniem rozszerzającym źrenicę a stężeniem atropiny w tęczówce. W związku z tym badany lek został opracowany w taki sposób, aby odpowiednio dotrzeć do tylnej części oka — miejsca działania — przy jednoczesnym zminimalizowaniu występowania działań niepożądanych, takich jak działanie rozszerzające źrenicę, spowodowanych przenikaniem atropiny do przedniego odcinka oka.<sup>14,32</sup> Ponadto bezkonserwantowy skład badanego leku może zapewnić korzystną tolerancję dla pacjentów w tej grupie terapeutycznej, ponieważ konserwanty często występujące w miejscowych lekach okulistycznych mogą prowadzić do nasilenia objawów chorób powierzchni oka.<sup>33</sup>

Tabela 3. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej i w miesiącu 24 w obiektywnym ekwiwalencie sferycznym cykloplegii w miesiącu 36 (okres leczenia 2)

Grupa terapeutyczna	Średnia najmniejszych kwadratów	Błąd standardowy	95% CI	Nominalna wartość $P$
Placebo + placebo	—	Zmiana od wartości wyjściowej do 36. miesiąca 0,1725	Brak danych	Brak danych
Atropina 0,01% + placebo	−1,772	0,1729	−0,211 do 0,758	0,2666
Atropina 0,025% + placebo	−1,714	0,1725	−0,151 do 0,814	0,1762
		Zmiana od 24. do 36. miesiąca		
Placebo + placebo	−0,396	0,0701	Brak danych	Brak danych
Atropina 0,01% + placebo	−0,612	0,0691	−0,413 do −0,020	0,0313
Atropina 0,025% + placebo	−0,750	0,0700	−0,552 do −0,156	0,0006

NA = niedostępne; CI = przedział ufności.

Pełny zestaw analiz. Analiza modelu kowariancji obejmuje leczenie jako efekty stałe i wartość wyjściową jako zmienną towarzyszącą.

*Ohno-Matsui i in.* · Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atropiny w leczeniu krótkowzroczności

Tabela 4. Zdarzenia związane z bezpieczeństwem w okresie leczenia I

Osoby, u których wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie związane z bezpieczeństwem, n (%)	Placebo (n = 99)	Atropina 0,01% (n = 99)	Atropina 0,025% (n = 101)
ADR	1 (1,0)	5 (5,1)	17 (16,8)
Poważne działania niepożądane	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
DZR prowadzące do przerwania badania	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)
Zgon	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Osoby z jakimiś niepożądanymi reakcjami na oczu	1 (1,0)	5 (5,1)	16 (15,8)
Poważne działania niepożądane dotyczące oczu	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Działania niepożądane dotyczące oczu prowadzące do przerwania badania	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)
Osoby z działaniami niepożądanymi dotyczącymi innych narządów niż oczy	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (2,0)
Poważne działania niepożądane niezwiązane z oczami	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Działania niepożądane niezwiązane z oczami, prowadzące do przerwania badania	0	0	0 (0)

ADR = niepożądane działanie leku.

Zestaw analiz bezpieczeństwa. Każdy pacjent, u którego wystąpiło wiele zdarzeń w obrębie klasy narządów lub preferowanego terminu, był liczony tylko raz dla tej klasy narządów lub preferowanego terminu.

W niniejszym badaniu częstość występowania działań niepożądanych po 24 miesiącach była wyższa w przypadku stosowania atropiny w stężeniu 0,025% niż w stężeniu 0,01%, przy czym większe stężenie atropiny wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami.<sup>31</sup> Najczęstszym działaniem niepożądanym była światłowstręt, który zgłaszało odpowiednio 4,0% i 10,9% pacjentów leczonych atropiną 0,01% i 0,025%. Jest to zgodne z światłowstrętem lub olśnieniem, niewyraźnym widzeniem i reakcjami nadwrażliwości, które w ostatnim przeglądzie uznano za 3 najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem atropiny.<sup>31</sup> Światłowstręt był przeważnie łagodny, co wskazuje, że atropina w obu stężeniach była dobrze tolerowana.

Zgodnie z badaniem LAMP<sup>21</sup> w badaniu OR-ANGE odnotowano zależny od stężenia wzrost wielkości źrenicy. Po 24 miesiącach średnia zmiana średnicy źrenicy w stosunku do wartości wyjściowej przy stosowaniu atropiny 0,025% wyniosła 0,74 mm w badaniu ORANGE i 0,67 mm w badaniu LAMP. W przypadku atropiny 0,01% średnia zmiana wyniosła odpowiednio 0,49 mm (ORANGE) i 0,60 mm (LAMP). Znaczący wzrost średnicy źrenicy po zastosowaniu kropli do oczu zawierających atropinę 0,01% i 0,02%, odnotowany wcześniej u dzieci z krótkowzrocznością, nie był związany z światłowstrętem<sup>34</sup>. Ogólna częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych oraz wyniki innych parametrów bezpieczeństwa w tym badaniu sugerują korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji roztworu oftalmicznego atropiny w stężeniach zarówno 0,01%, jak i 0,025% (1 kropla raz dziennie do obu oczu). Biorąc pod uwagę, że skuteczność atropiny była zależna od stężenia, za optymalne stężenie u tych japońskich pacjentów uznano 0,025%.

Do mocnych stron badania ORANGE należały: randomizowany, podwójnie ślepy, kontrolowany placebo projekt badania, włączenie pomiaru AL oprócz standardowego pomiaru SE cykloplegii do oceny krótkowzroczności oraz ocena zmian SE po zaprzestaniu leczenia. Istniały jednak pewne ograniczenia badania. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atropiny w stężeniu 0,01% i

0,025% nie zostały ocenione u dzieci w wieku poniżej 5 lat oraz u dzieci z wysoką (ciężką) krótkowzrocznością, dlatego wyniki badania ORANGE mogą nie mieć zastosowania do tych grup dzieci. Chociaż stwierdzono skuteczność atropiny 0,01% i 0,025% po 36 miesiącach stosowania, dodatkowe korzyści mogą być widoczne w przypadku badania o dłuższym okresie trwania. Konieczne są dalsze analizy w celu określenia skuteczności atropiny 0,01% i 0,025% u osób z wysoką (ciężką) krótkowzrocznością.

Podsumowując, wyniki badania ORANGE przedstawione w niniejszym raporcie pokazują, że zarówno atropina 0,01%, jak i 0,025% były dobrze tolerowane i skuteczne w spowalnianiu postępu krótkowzroczności pod względem zmian w stosunku do wyjściowej wartości SE i AL, bez nagłego pogorszenia SE po zaprzestaniu leczenia. Atropina 0,025% została uznana za optymalne stężenie zmniejszające postęp krótkowzroczności u japońskich dzieci, które były częścią populacji objętej badaniem ORANGE.

#### Podziękowania

Autorzy pragną podziękować uczestnikom badania, ich rodzinom oraz wszystkim badaczom zaangażowanym w niniejsze badanie. Autorzy dziękują również Yoshiaki Yamadzie, Hiromi Akai i Toru Nishio z działu spraw medycznych firmy Santen Pharmaceutical Co., Ltd. w Japonii za sprawdzenie dyskusji pod kątem poprawności medycznej. Wsparcie w zakresie pisania tekstów medycznych, w tym pomoc autorom w opracowaniu konspektu i wstępnego szkicu oraz włączeniu komentarzy, zapewniły Linda Brown, BSc (z wyróżnieniem), i Abbie Rodger, BSc (z wyróżnieniem), a wsparcie redakcyjne, w tym sprawdzanie faktów, tworzenie odniesień, przygotowywanie ilustracji, formatowanie, korekta i złożenie, zapewniły Isobel Markham, MSc, oraz Jess Fawcett, BSc, wszyscy z Core (oddział Prime, Londyn, Wielka Brytania), wspierani przez firmę Santen zgodnie z wytycznymi Good Publication Practice (<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-1460>). Sponsor był zaangażowany w projekt badania, gromadzenie, analizę i interpretację danych, a także weryfikację danych zawartych w manuskrypcie. Jednak ostateczna odpowiedzialność za opinie, wnioski i interpretację danych spoczywa na autorach.

## Przypisy i ujawnienia

Pierwotnie otrzymano: 3 czerwca 2025 r.

Ostateczna wersja: 26 września 2025 r.

Przyjęto: 26 września 2025 r.

Dostępne online: 9 października 2025 r. Numer manuskryptu: XOPS-D-25-00397.

<sup>1</sup> Katedra Okulistyki i Nauk o Widzeniu, Instytut Naukowy w Tokio, Tokio, Japonia.

<sup>2</sup> Szpital Metropolitalny Hiroo w Tokio, Tokio, Japonia.

<sup>3</sup> Santen Pharmaceutical Co., Ltd, Osaka, Japonia.

Pełna lista członków grupy badaczy uczestniczących w badaniu ORANGE jest dostępna na stronie [www.opthalmologyscience.org](http://www.opthalmologyscience.org).

Dostępność danych: Dane stanowiące podstawę wyników opisanych w niniejszym manuskrypcie można uzyskać zgodnie z polityką udostępniania danych firmy Santen.

Dane przedstawione w niniejszym manuskrypcie zostały zaprezentowane podczas dorocznego spotkania Amerykańskiej Akademii Okulistyki (AAO) (18–21 października 2024 r., Chicago, Illinois, USA) oraz podczas walnego zgromadzenia Japońskiego Towarzystwa Badań nad Krótkowzrocznością (18–19 maja 2024 r., Tokio, Japonia).

Ujawnienia:

Wszyscy autorzy wypełnili i złożyli formularz ujawnienia informacji ICMJE.

Autorzy ujawnili następujące informacje:

K.O.-M.: Grant badawczy — Tomey Corporation; konsultant — Santen Pharmaceutical Co., Ltd., CooperVision poza przedłożoną pracą.

Y.M. i Y.Y.: Pracownik — Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

Badanie zostało sfinansowane przez firmę Santen Pharmaceutical Co., Ltd. Sponsor lub organizacja finansująca uczestniczyła w opracowaniu projektu badania, przeprowadzeniu badania, gromadzeniu danych, zarządzaniu danymi oraz analizie danych zawartych w manuskrypcie.

Dr Kyoko Ohno-Matsui, członek komitetu redakcyjnego niniejszego czasopisma, została wyłączona z procesu recenzowania niniejszego artykułu i nie miała dostępu do informacji dotyczących jego recenzji.

Wsparcie dla publikacji w trybie otwartego dostępu zapewniła firma Santen Pharmaceutical Co.

OSOBY UDZIAŁOWE: W badaniu wzięły udział osoby. Protokół badania został zatwierdzony przez komisję bioetyczną w każdym ośrodku badawczym, a od uczestników badania i ich opiekunów prawnych uzyskano pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu. Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej i zasadami etycznymi zawartymi w Deklaracji Helsińskiej.

W badaniu nie wykorzystano zwierząt. Wkład

autorów:

Koncepcja i projekt: Ohno-Matsui, Migita, Yamakawa

Analiza i interpretacja: Ohno-Matsui, Igarashi-Yokoi, Migita, Yamakawa

Zbieranie danych: Ohno-Matsui, Igarashi-Yokoi, Migita, Yamakawa

Pozyskanie funduszy: nie dotyczy

Ogólna odpowiedzialność: Ohno-Matsui, Igarashi-Yokoi, Migita, Yamakawa

Skróty i akronimy:

**ADR** = niepożądane działanie leku; **AE** = zdarzenie niepożądane; **AL** = długość osiowa; **D** = dioptrie; **LAMP** = niskie stężenie atropiny w leczeniu postępującej krótkowzroczności; **LS** = metoda najmniejszych kwadratów; **MMRM** = model efektów mieszanych dla pomiarów powtarzanych; **SD** = odchylenie standardowe; **SE** = ekwiwalent sferyczny.

Słowa kluczowe:

Atropina, długość osiowa, dzieci, krótkowzroczność, ekwiwalent sferyczny.

Korespondencja:

Kyoko Ohno-Matsui, MD, PhD, Katedra Okulistyki i Nauk o Widzeniu, Instytut Naukowy w Tokio, Tokio, Japonia 113-8510. E-mail: [ohnomatsui@gmail.com](mailto:ohnomatsui@gmail.com).

## Referencje

1. Nemeth J, Tapasztó B, Aclimandos WA, et al. Aktualizacja i wytyczne dotyczące leczenia krótkowzroczności. Europejskie Towarzystwo Okulistyczne we współpracy z Międzynarodowym Instytutem Badań nad Krótkowzrocznością (International Myopia Institute). *Eur J Ophthalmol*. 2021;31:853–883.
2. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Globalna częstość występowania krótkowzroczności i wysokiej krótkowzroczności oraz trendy czasowe od 2000 r. do 2050 r. *Ophthalmology*. 2016;123:1036–1042.
3. Yotsukura E, Torii H, Inokuchi M, et al. Aktualna częstość występowania krótkowzroczności i związek krótkowzroczności z czynnikami środowiskowymi wśród dzieci w wieku szkolnym w Japonii. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137: 1233–1239.
4. Dolgin E. Boom na krótkowzroczność. *Nature*. 2015;519:276–278.
5. Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Krótkowzroczność. *Lancet*. 2012;379:1739–1748.
6. Naidoo KS, Fricke TR, Frick KD i in. Potencjalna utrata produktywności wynikająca z globalnego obciążenia krótkowzrocznością: przegląd systematyczny, metaanaliza i modelowanie. *Ophthalmology*. 2019;126:338–346.
7. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, et al. IMI — Definiowanie i klasyfikacja krótkowzroczności: proponowany zestaw standardów dla badań klinicznych i epidemiologicznych. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60: M20–M30.
8. Haarman AEG, Enthoven CA, Tideman JW, et al. Powikłania krótkowzroczności: przegląd i metaanaliza. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61:49.
9. Chua SY, Sabanayagam C, Cheung YB i in. Wiek wystąpienia krótkowzroczności pozwala przewidzieć ryzyko wystąpienia wysokiej krótkowzroczności w późniejszym dzieciństwie u krótkowzrocznych dzieci w Singapurze. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2016;36:388–394.
10. Hu Y, Ding X, Guo X, et al. Związek wieku wystąpienia krótkowzroczności z ryzykiem wysokiej krótkowzroczności w wieku dorosłym w 12-letniej obserwacji chińskiej kohorty. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138:1129–1134.
11. Tariq F, Mobeen R, Wang X, et al. Postępy w strategiach zapobiegania krótkowzroczności u dzieci w wieku szkolnym: kompleksowy przegląd. *Front Public Health*. 2023;11:1226438.
12. Chierigo A, Ferro Desideri L, Traverso CE, et al. Rola atropiny w zapobieganiu postępowi krótkowzroczności: aktualizacja. *Pharmaceutics*. 2022;14:900.
13. Lawrenson JG, Huntjens B, Virgili G, et al. Interwencje mające na celu kontrolę krótkowzroczności u dzieci: aktualny przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;2: CD014758.
14. Upadhyay A, Beuerman RW. Biologiczne mechanizmy kontroli krótkowzroczności za pomocą atropiny. *Eye Contact Lens*. 2020;46:129–135.
15. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropina w leczeniu krótkowzroczności u dzieci. *Ophthalmology*. 2006;113: 2285–2291.
16. Tong L, Huang XL, Koh AL, et al. Atropina w leczeniu krótkowzroczności u dzieci: wpływ na postęp krótkowzroczności po zaprzestaniu stosowania atropiny. *Okulistyka*. 2009;116:572–579.
17. Chia A, Chua WH, Cheung YB, et al. Atropina w leczeniu krótkowzroczności u dzieci: bezpieczeństwo i skuteczność dawek 0,5%, 0,1% i 0,01% (Atropina w leczeniu krótkowzroczności 2). *Okulistyka*. 2012;119:347–354.

*Ohno-Matsui i in.* · Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania  
atropiny w leczeniu krótkowzroczności

18. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al. Badanie dotyczące stosowania atropiny w niskim stężeniu w leczeniu krótkowzroczności (LAMP): randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie dotyczące stosowania kropli do oczu zawierających 0,05%, 0,025% i 0,01% atropiny w leczeniu krótkowzroczności. *Ophthalmology*. 2019;126:113—124.
19. Wei XL, Wu T, Dang KR, et al. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atropiny w różnych stężeniach w zapobieganiu postępowi krótkowzroczności u azjatyckich dzieci: przegląd systematyczny i metaanaliza randomizowanych badań klinicznych. *Int J Ophthalmol*. 2023;16:1326—1336.
20. Chia A, Chua WH, Wen L, et al. Atropina w leczeniu krótkowzroczności u dzieci: zmiany po zaprzestaniu stosowania atropiny 0,01%, 0, 1% i 0,5%. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:451—457.e451.
21. Yam JC, Li FF, Zhang X, et al. Dwuletnie badanie kliniczne dotyczące stosowania atropiny w niskim stężeniu w leczeniu postępującej krótkowzroczności (LAMP): raport z fazy 2. *Ophthalmology*. 2020;127: 910—919.
22. Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, et al. Trzyletnie badanie kliniczne dotyczące stosowania atropiny w niskim stężeniu w leczeniu postępującej krótkowzroczności (LAMP): kontynuacja versus washout: raport z fazy 3. *Ophthalmology*. 2022;129:308—321.
23. Bullimore MA, Saunders KJ, Baraas RC i in. IMI-in-terventions for controlling myopia onset and progression 2025. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2025;66:39.
24. Chia A, Ngo C, Choudry N, et al. Roztwór oftalmiczny atropiny w celu zmniejszenia postępu krótkowzroczności u dzieci: randomizowane, podwójnie ślepe, wielośrodkowe badanie fazy II APPLE. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2023;12: 370—376.
25. Richdale K, Skidmore KV, Tomiyama ES, et al. 0,01% atropina w postaci mieszanek — co znajduje się w butelce? *Eye Contact Lens*. 2023;49:219—223.
26. Hieda O, Hiraoka T, Fujikado T, et al. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 0,01% atropiny w zapobieganiu krótkowzroczności u dzieci w 2-letnim randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo. *Jpn J Oph- thalmol*. 2021;65:315—325.
27. Zadnik K, Schulman E, Flitcroft I, et al. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 0,01% i 0,02% atropiny w leczeniu postępującej krótkowzroczności u dzieci w ciągu 3 lat: randomizowane badanie kliniczne. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141:990—999.
28. Loughman J, Kobia-Acquah E, Lingham G, et al. Badanie wyników leczenia krótkowzroczności u dzieci za pomocą atropiny: dwuletnie wyniki codziennego stosowania 0,01% atropiny w populacji europejskiej. *Acta Ophthalmol*. 2024;102:e245—e256.
29. Hieda O, Hiraoka T, Fujikado T, et al. Ocena efektu odbicia krótkowzroczności po zaprzestaniu leczenia 0,01% kroplami do oczu z atropiną u japońskich dzieci w wieku szkolnym. *Jpn J Ophthalmol*. 2023;67:602—611.
30. Bullimore MA, Brennan NA. Skuteczność kontroli krótkowzroczności — wpływ efektu odbicia. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2025;45: 100—110.
31. Lawrenson JG, Shah R, Huntjens B, et al. Interwencje w zakresie kontroli krótkowzroczności u dzieci: aktualny przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2:CD014758.
32. Salazar M, Patil PN. Wyjaśnienie długotrwałego działania rozszerzającego źrenicę atropiny w oku. *Invest Ophthalmol*. 1976;15:671—673.
33. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, et al. Narażenie oczu na chlorek benzalkoniowy: problemy i rozwiązania. *Eye (Lond)*. 2022;36:361—368.
34. Fu A, Stapleton F, Wei L, et al. Wpływ niskich dawek atropiny na postęp krótkowzroczności, średnicę źrenicy i amplitudę akomodacyjną: niskie dawki atropiny a postęp krótkowzroczności. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:1535—1541.