



MyopiaX-1 Bezpieczeństwo i skuteczność nowatorskiego podejścia do spowolnienia postępu krótkowzroczności młodzieńczej: wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane

James Loughman, dr nauk medycznych,¹ Gareth Lingham, dr nauk medycznych,² Hakan Kaymak, dr nauk medycznych,^{3,4} Katrin Lorenz, dr nauk medycznych,⁵ Jan Roelof Polling, dr nauk medycznych,⁶ Anna Beck, dr nauk medycznych,⁵ Gonzalo Carracedo, dr nauk medycznych,⁷ Annegret H. Dahlmann-Noor, dr med.,^{8,9} Philipp L. Müller, dr med.,^{10,11} Ian Flitcroft, MBBS, DPhil,¹ w imieniu grupy badawczej MyopiaX-1

Cel: Zbadanie bezpieczeństwa, tolerancji i sygnałów działania aplikacji MyopiaX na smartfony, która selektywnie dostarcza światło niebieskie do głowy nerwu wzrokowego w celu kontrolowania postępu krótkowzroczności u dzieci i młodzieży.

Projekt: Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane aktywne, ślepe dla badacza badanie kliniczne typu proof-of-concept (identyfikator [Clin-icalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04967287) NCT04967287).

Uczestnicy: Kwalifikujące się dzieci w wieku od 6 do 12 lat, z krótkowzrocznością o refrakcji sferycznej ekwiwalentnej (SER) między -0,75 a -5,00 dioptrii (D) w momencie rozpoczęcia badania. Dzieci były badane i rekrutowane w okresie od listopada 2021 r. do września 2023 r.

Metody: Dzieci zostały losowo przydzielone w stosunku 2:1 do grupy MyopiaX lub aktywnej kontroli. Uczestnicy zostali poinstruowani, aby przez pierwsze 6 miesięcy stosować MyopiaX przez 10 minut dwa razy dziennie, a podczas drugich 6 miesięcy badania nosić również okulary do kontroli krótkowzroczności z wbudowanym defokusem wielosegmentowym (DIMS). Grupa aktywnej kontroli nosiła okulary DIMS przez całe 12 miesięcy trwania badania.

Główne mierniki wyników: Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana długości osiowej (AL) i zmiana SER w 6. miesiącu. Przeprowadzono analizę badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz częstotliwości i nasilenia zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z urzędzeniem u wszystkich uczestników, którzy rozpoczęli leczenie.

Wyniki: Spośród 124 losowo wybranych uczestników 101 zostało włączonych do 12-miesięcznego badania z aktywną kontrolą (MyopiaX: n = 66, DIMS: n = 35). Po 6 miesiącach średnia zmiana AL w stosunku do wartości wyjściowej w grupach MyopiaX (n = 50) i DIMS (n = 34) wyniosła odpowiednio $0,14 \pm 0,11$ mm i $0,08 \pm 0,09$ mm. Zmiana SER po 6 miesiącach wyniosła $-0,18 \pm 0,39$ D w grupie MyopiaX i $-0,16 \pm 0,41$ D w grupie DIMS. Wśród 73 uczestników, którzy stosowali MyopiaX, w tym tych losowo przydzielonych zgodnie z pierwotnym projektem badania (przed wprowadzeniem aktywnej kontroli), odnotowano 23 powiązane zdarzenia niepożądane u 16 uczestników (22%), w tym przejściowy dyskomfort oczu i bóle głowy, które ustąpiły bez konieczności leczenia.

Wnioski: MyopiaX był bezpieczny i dobrze tolerowany przez 12 miesięcy u dzieci z krótkowzrocznością, które wcześniej nie były leczone. To badanie eksploracyjne dostarcza pierwszych danych klinicznych dotyczących wpływu selektywnej stymulacji światłem niebieskim preparatu MyopiaX na postęp krótkowzroczności i wzrost gałki ocznej. To nowatorskie podejście może stanowić uzupełniające rozwiązanie terapeutyczne w klinicznym leczeniu postępującej krótkowzroczności.

Ujawnienia finansowe: Ujawnienia dotyczące praw własności lub komercyjnych można znaleźć w przypisach i ujawnieniach na końcu tego artykułu. *Ophthalmology Science* 2026;6:100973 © 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.

Ciągły wzrost częstości występowania krótkowzroczności stanowi złożone wyzwanie dla globalnego zdrowia publicznego. Powszechnie przypisuje się to zmianom we współczesnym stylu życia. Przewiduje się, że do 2050 r. częstość występowania krótkowzroczności wzrośnie do blisko 50%, dotykając około 5 miliardów ludzi na całym świecie.¹ Chociaż dostępne są różne metody kontroli krótkowzroczności — w tym specjalistyczne soczewki kontaktowe i okularowe, leczenie farmakologiczne, interwencje behawioralne, a ostatnio także

powtarzana terapia światłem czerwonym o niskim natężeniu — żadna z nich nie jest uważana za ostateczny standard opieki.²

Wśród wielu proponowanych mechanizmów rozwoju krótkowzroczności istnieją mocne dowody na poparcie hipotezy dotyczącej regulacji wzrostu gałki ocznej poprzez uwalnianie dopaminy pod wpływem światła.^{3,4} Wpływ światła na wiele procesów fizjologicznych jest regulowany przez układ melanopsyny. Melanopsyna jest fotoropigmentem wrażliwym na światło niebieskie, występującym w somie i aksonach

wewnątrznie światłoczułych komórek zwojowych siatkówki, unikalnej podgrupy komórek zwojowych siatkówki, które są bezpośrednio światłoczułe.⁵ Komórki te odgrywają kluczową rolę w funkcjach wzrokowych niezwiązanych z tworzeniem obrazu, takich jak fotoregulacja rytmu dobowego, odruch źreniczny i regulacja fizjologii siatkówki. Komórki zwojowe siatkówki wrażliwe na światło mają połączenia aksonalne z centralnym układem nerwowym i połączenia synaptyczne w obrębie siatkówki, w tym z komórkami dopaminergicznymi amakrynowymi, łącząc w ten sposób poziom oświetlenia otoczenia z kluczowymi procesami neurochemicznymi i fizjologicznymi.⁶⁷ Wykazano, że ukierunkowana stymulacja światłem niebieskim głowy nerwu wzrokowego („stymulacja martwego punktu”), gdzie skupiają się aksony komórek zwojowych siatkówki wrażliwych na światło, wyrażających melanopsynę, aktywuje tę ścieżkę⁸ i może spowolnić wzrost oka poprzez promowanie uwalniania dopaminy. Stymulacja światłem niebieskim martwego punktu wyzwała reakcję źrenicy na światło wywołaną przez melanopsynę,⁹ zwiększa aktywność elektryczną siatkówki (zwiększając amplitudę fali b pełnego pola elektroretinogramu dostosowanego do światła oraz amplitudę P50-N95 wzorcowego elektroretinogramu),^{10,11} oraz poprawia czułość kontrastu o wyższej częstotliwości przestrzennej (pośredni marker uwalniania dopaminy w siatkówce),¹² u dorosłych ludzi.¹³ Wykazano również, że wpływa ono na poziom dopaminy w gałce ocznej u królików.¹⁴ Ponadto u młodych dorosłych po 1 minucie stymulacji plamki żółtej światłem niebieskim odnotowano wzrost grubości naczyniówki podplamkowej — potencjalnego krótkoterminowego wskaźnika działania przeciw krótkowzroczności.¹⁵ Zmniejszenie długości osiowej (AL) zmierzono również po 6 dniach codziennej stymulacji światłem niebieskim przez 1 minutę.¹⁶ U dzieci pojedyncza 60-sekundowa ekspozycja spowodowała mieralne pogrubienie naczyniówki (6,2 μm) i skrócenie AL (—6,8 μm), niezależnie od wady refrakcji, czego nie zaobserwowano po stymulacji głowy nerwu wzrokowego światłem czerwonym.¹⁷ Podsumowując, wyniki te sugerują, że selektywna stymulacja martwego punktu światłem niebieskim może stanowić nowatorskie podejście oparte na dopaminie, pozwalające spowolnić postęp krótkowzroczności ([rysunek uzupełniający 1](#), dostępny na [stronie www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)).⁸ MyopiaX to aplikacja na smartfony, która wykorzystuje to podejście, zapewniając stymulację martwego punktu światłem niebieskim.

Badanie potwierdzające skuteczność MyopiaX-1 jest pierwszym badaniem klinicznym dotyczącym wpływu selektywnej stymulacji światłem niebieskim martwego punktu przez MyopiaX na postęp krótkowzroczności. Celem badania była ocena bezpieczeństwa, tolerancji i sygnałów działania MyopiaX na postęp krótkowzroczności i wzrost gałki ocznej u dzieci w Europie. W badaniu oceniono również sposób stosowania i akceptowalność MyopiaX przez dzieci i ich opiekunów.

Metody

Projekt badania i otoczenie

MyopiaX-1 było prospektywnym, randomizowanym, aktywnym, kontrolowanym, wieloośrodkowym międzynarodowym badaniem klinicznym z zasłoniętą tożsamością badacza. Badanie przeprowadzono w 11 ośrodkach w Niemczech, Irlandii, Holandii, Portugalii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii i zarejestrowano prospektywnie w [serwisie ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (identyfikator: NCT04967287). Badanie MyopiaX-1 zostało zweryfikowane i zatwierdzone

przez odpowiednie komisje etyczne i właściwe organy we wszystkich krajach uczestniczących w badaniu. Opiekunowie prawni wyrazili pisemną świadomą zgodę, a uczestnicy wyrazili zgodę przed włączeniem do badania. Badanie zostało przeprowadzone w pełnej zgodności z aktualną wersją Deklaracji Helsińskiej oraz zgodnie z międzynarodową normą ISO 14155:2020-07 (Badania kliniczne wyrobów medycznych przeznaczonych do stosowania u ludzi — Dobra praktyka kliniczna). Niezależna komisja ds. monitorowania bezpieczeństwa danych przeprowadzała co kwartał przeglądy zamaskowanych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Pierwotny protokół badania został poddany istotnej zmianie, zatwierdzonej po raz pierwszy w październiku 2022 r., z projektu kontrolowanego placebo na projekt kontrolowany aktywnym lekiem. Ze względu na szeroką dostępność w Europie rozwiązań opartych na okularach w momencie rozpoczęcia badania, trudno było rekrutować uczestników do 12-miesięcznej interwencji z zastosowaniem leczenia o niesprawdzonej skuteczności. Aby zapewnić odpowiednią rekrutację, w ostatecznej wersji protokołu dodano 6-miesięczną terapię z wykorzystaniem soczewek wielosegmentowych z defokusem (DIMS). Przegląd zmian między dwiema wersjami protokołu znajduje się w [dodatkowym załączniku 1](#) (dostępnym na [stronie www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)). Niniejszy artykuł koncentruje się na procedurach badawczych i wynikach uczestników zarejestrowanych zgodnie ze zmienionym protokołem, którzy stanowią większość populacji badanej (101 z 124 losowo wybranych uczestników), z wyjątkiem wyników dotyczących bezpieczeństwa MyopiaX, które są przedstawione dla wszystkich uczestników.

Kryteria kwalifikacyjne

Łącznie 101 dzieci w wieku od 6 do 12 lat, które nie były wcześniej leczone i nie stosowały żadnej formy kontroli krótkowzroczności, zostało losowo przydzielonych do grupy kontrolnej. Kwalifikujący się uczestnicy mieli krótkowzroczność o refrakcji sferycznej ekwiwalentnej (SER) po cykloplegii od $-0,75$ do $\leq -5,00$ dioptrii (D), co najmniej krótkowzroczny meridian $\geq -0,50$ D w każdym oku, ostrość wzroku $\geq 0,2$ w skali logarytmu minimalnego kąta rozdzielczości w każdym oku, anizometrię $\leq 1,5$ D oraz astygmatyzm $\leq 3,0$ D. Dzieci zostały wykluczone, jeśli miały współistniejące schorzenia okulistyczne, nieprawidłowości nerwu wzrokowego lub podejrzenie krótkowzroczności syndromicznej lub monogenetycznej. Inne kryteria wykluczenia obejmowały choroby ogólnoustrojowe wpływające na zdrowie oczu, wzrost oczu lub refrakcję; choroby wpływające na funkcję dopaminy (np. zaburzenia snu, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi i zaburzenia ze spektrum autyzmu); leki wpływające na funkcjonowanie dopaminy, akomodację, wielkość źrenicy lub powierzchnię oka (np. leki przeciwalergiczne); historia medyczna lub rodzinna nadwrażliwości na światło; oraz udział w innych badaniach klinicznych. Ponadto dzieci musiały wykazać dobrą tolerancję i sprawność widzenia obocznego podczas sesji testowej z wykorzystaniem badanego systemu wirtualnej rzeczywistości (VR).

Randomizacja i maskowanie

Kwalifikujący się uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy interwencyjnej lub aktywnej grupy kontrolnej przy użyciu statycznej randomizacji blokowej (wielkość bloku: 6) i podzieleni według wieku wyjściowego (6–9 lat, 10–12 lat) oraz SER ($-0,75$ mniej niż lub równe SER $< -3,00$ D, $-3,00$ mniej lub równe SER $\leq -5,00$ D). Lista randomizacji została wygenerowana przez Assign BMD przy użyciu kodu zaprogramowanego zgodnie z wyżej wymienionymi specyfikacjami, a uczestnicy zostali przydzieleni do grupy terapeutycznej za pomocą modułu randomizacji elektronicznego systemu gromadzenia danych przez niezasłepionego członka ośrodka. Grupa aktywnej kontroli została przydzielona do noszenia okularów z soczewkami DIMS, klinicznie sprawdzonym sposobem leczenia krótkowzroczności.^{18,19} Dzieci z grupy interwencyjnej stosowały MyopiaX dwa razy dziennie przez 12 miesięcy, wyłącznie przez pierwsze 6 miesięcy, a przez kolejne 6 miesięcy dodatkowo nosiły okulary DIMS. Grupa aktywnej kontroli nosiła wyłącznie okulary DIMS przez 12 miesięcy. Badanie było pojedynczo zamaskowane

a oceniający klinicyści w każdym ośrodku klinicznym nie znali przydzielonych interwencji. Uczestnicy znali przydzielone im leczenie (MyopiaX lub aktywna kontrola).

Interwencje

MyopiaX (Dopavision GmbH) to aplikacja, która selektywnie podaje niebieskie światło do martwego punktu każdego oka. Niebieskie światło jest emitowane z wyświetlacza smartfona z aktywną matrycą organicznych diod elektroluminescencyjnych o natężeniu oświetlenia 60 luksów melanopowych ($\lambda_{szczyt} = 464 \text{ nm}$) i częstotliwości czasowej 15 Hz. Na podstawie obliczeń wykonanych zgodnie z normą IEC 62471:2006 (bezpieczeństwo fotobiologiczne lamp i systemów oświetleniowych) światło niebieskie o takim natężeniu jest bezpieczne dla wzroku przez maksymalnie 28 godzin z rzędu. Obliczone natężenie promieniowania na siatkówkę dla urządzenia MyopiaX wynosi 61 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. Dla porównania, natężenie promieniowania siatkówki dla urządzeń emitujących powtarzające się światło czerwone o niskim poziomie jest według doniesień ponad 1000 razy wyższe i wynosi $8,0 \times 10^4$ — $7,2 \times 10^6 \mu\text{W}/\text{cm}^2$.²⁰ Więcej informacji i przegląd bezpieczeństwa sztucznego światła niebieskiego w kontekście urządzeń cyfrowych można znaleźć w publikacji Wong i Bahmani.²¹ Interwencja światłem niebieskim MyopiaX była przeprowadzana w sześciu 100-sekundowych interwałach stymulacji, rozdzielonych 15-20-sekundowymi przerwami bez stymulacji, co dawało łączną ekspozycję na światło wynoszącą 10 minut na sesję terapeutyczną (Dodatek rysunek 2A, dostępna na stronie www.ophtalmologyscience.org). Sesje MyopiaX były prowadzone w domu, 7 dni w tygodniu, przy użyciu dostępnego w sprzedaży sprzętu wypożyczonego uczestnikom grupy interwencyjnej, w tym smartfona (Samsung Galaxy S7, SM G930F, Samsung Electronics), zestawu słuchawkowego VR (Merge VR Virtual Reality Headset od iPhone i Android, Merge Labs) oraz bezprzewodowego kontrolera (Maegoo Bluetooth Android Controller z wysuwającym uchwytem, 2,4 G Wireless PC/PS3/TV Controller Gamepad z podwójną vibracją).

Smartfon z aplikacją MyopiaX emitował niebieskie światło, które zostało skalibrowane do lokalizacji martwego punktu każdego uczestnika za pomocą obrazu dna oka i ręcznej regulacji w środowisku VR.¹⁵ Bodziec światła niebieskiego był kierowany do głowy nerwu wzrokowego obu oczu przez zestaw VR, podczas gdy dzieci korzystały z bezprzewodowego kontrolera, aby zaangażować się w gamifikowaną treść foveal fixation (rysunek uzupełniający 2B, dostępny na stronie www.ophtalmologyscience.org). MyopiaX zawierał 9 specjalnie zaprojektowanych, dostosowanych do wieku minigier, z których 6 było losowo wybieranych do wyświetlenia podczas każdej sesji. Treści te zostały zaprojektowane tak, aby utrzymać foveal fixation w określonym obszarze centralnym, aby zapewnić selektywną stymulację głowy nerwu wzrokowego niebieskim światłem. Harmonogram interwencji obejmował dwie 12-minutowe sesje dziennie — jedną rano i jedną po południu — w odstępie ≥ 2 godziny. Rodzinom zalecono, aby sesja popołudniowa odbywała się ≥ 3 godziny przed snem, aby uniknąć potencjalnego wpływu na cykl snu i czuwania.²² Uczestnicy zostali poinstruowani, aby podczas korzystania z MyopiaX nosili soczewki korekcyjne.

Wszystkie dzieci otrzymały okulary DIMS, albo na początku badania (grupa kontrolna aktywna), albo po 6 miesiącach (grupa interwencyjna).^{18,19}

Monitorowanie przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania MyopiaX

W przypadku uczestników przypisanych do korzystania z aplikacji MyopiaX przestrzeganie zaleceń terapeutycznych monitorowano za pośrednictwem aplikacji, a sesję uznawano za zakończoną tylko wtedy, gdy uczestnik otrzymał ≥ 8 minut stymulacji światłem niebieskim podczas każdej sesji z maksymalnej możliwej liczby 10 minut i osiągnął minimalny wynik ustalony dla każdej gry w co najmniej połowie gier. Wyniki gry były rejestrowane jako wskaźnik fiksacji wzroku uczestników, a tym samym skuteczności leczenia głowy nerwu wzrokowego. Uczestnik musi skupić wzrok na odpowiedniej części ekranu, aby prawidłowo zareagować i zdobyć punkty w grze. Dla każdego dziecka pozycje gry i światła niebieskiego są

skalibrowane w celu zapewnienia, że światło pozostaje w martwym punkcie podczas gry, a lokalizacje te pozostają niezmiennie we wszystkich grach. Częstotliwość pomyślnie ukończonych sesji była rejestrowana w celu śledzenia przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, a dane dotyczące przestrzegania zaleceń były dostępne dla uczestników i ich rodzin w aplikacji MyopiaX (dodatkowy rysunek 2C, dostępny na stronie www.ophtalmologyscience.org). Pseudonimizowane dane dotyczące przestrzegania zaleceń były dostępne dla ośrodków badań klinicznych za pośrednictwem platformy raportów badaczy, co pozwalało personelowi ośrodków klinicznych na kontaktowanie się z rodzinami wykazującymi niskie przestrzeganie zaleceń według własnego uznania.

Miary wyników badania

Głównymi wynikami badania były zmiany długości osiowej gałki ocznej (AL) i ostrości widzenia (SER) od momentu rozpoczęcia badania do 6. miesiąca. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, w tym tolerancji, obejmowały częstotliwość i nasilenie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z urządzeniem, zmiany ostrości widzenia od momentu rozpoczęcia badania oraz wyniki badania dna oka metodą obrazowania barwnego w ciągu 12 miesięcy. Wyniki eksploracyjne obejmowały zmianę długości osiowej gałki ocznej (AL) i ostrości wzroku (SER) od 6. do 12. miesiąca oraz od wartości wyjściowej do 12. miesiąca, a także parametry obrazowania siatkówki i naczyniówki oraz użyteczność urządzenia (mierzoną za pomocą kwestionariusza opinii użytkowników).

Uczestnicy odbyli 5 wizyt w klinice: na początku badania, po 1, 3, 6 i 12 miesiącach. W 1. tygodniu i 9. miesiącu wykonano również telefon, aby upewnić się, że leczenie jest stosowane prawidłowo i sprawdzić samopoczucie uczestników. Długość osiową mierzono na początku badania, po 3, 6 i 12 miesiącach za pomocą biometrii oka. Autorefleksję po podaniu 2 kropli 1% tropikamid, podawanych w odstępie 5 minut, przeprowadzano co 6 miesięcy w celu oceny SER.²³ Autoreflektometr binokularowy WAM-5500 z otwartym polem widzenia (Grand Seiko) został ujednolicony we wszystkich ośrodkach. W przypadku wszystkich innych ocen ośrodku korzystały z dostępnego sprzętu, ale nie mogły zmieniać urządzeń w trakcie badania.

Wszyscy uczestnicy, którzy rozpoczęli leczenie, niezależnie od przypisanej grupy badawczej lub wersji protokołu, w ramach której zostali pierwotnie przydzieleni losowo, zostali poddani analizie pod kątem bezpieczeństwa. Działania niepożądane i usterki urządzeń były monitorowane i zgłaszane w sposób ciągły w trakcie trwania badania. Urządzenia wykazujące jakiegokolwiek wady, zgłoszone przez uczestników lub ich opiekunów, zostały wymienione. Podczas każdej wizyty przeprowadzano następujące badania kliniczne dotyczące bezpieczeństwa: ostrość wzroku, badanie za pomocą lampy szczelinowej, ciśnienie wewnętrzzgałkowe (tonometria aplanacyjna lub podobny skalibrowany tonometr kontaktowy), test Worth 4 Dot wdrożony w systemie MyopiaX VR, oftalmoskopia dna oka oraz badanie głowy nerwu wzrokowego. Pomiary wielkości źrenicy przeprowadzano również na początku badania, po 6 i 12 miesiącach za pomocą ręcznego pupilometru w warunkach fotonowych ($85 \text{ cd}/\text{m}^2$) i mezopowych ($3 \text{ cd}/\text{m}^2$), pozostawiając 3 minuty na dostosowanie się do warunków słabego oświetlenia. U wszystkich uczestników wykonano kolorowe zdjęcia dna oka, a u uczestników losowo przydzielonych do ośrodków posiadających dostęp do urządzenia OCT o wysokiej rozdzielczości w domenie spektralnej co 6 miesięcy wykonywano dodatkowe przekrojowe i *en face* zdjęcia centralnych obszarów siatkówki i naczyniówki. Opiekunowie zostali poproszeni o natychmiastowy kontakt z ośrodkiem badawczym w przypadku wystąpienia u dziecka zdarzenia niepożądanego lub problemu z urządzeniem MyopiaX.

Co 6 miesięcy gromadzono dodatkowe dane dotyczące jakości snu uczestników (zmodyfikowany wskaźnik jakości snu Pittsburgha²⁴), aby zrozumieć potencjalny wpływ bodźca światła niebieskiego na cykl snu i czuwania uczestników.

Wielkość próby

Planowana liczba uczestników w zmienionym protokole wynosiła 81 osób, przydzielonych losowo w stosunku 2:1 do grupy MyopiaX ($n = 54$) i grupy aktywnej kontroli ($n = 27$), oprócz uczestników przydzielonych losowo do badania ($n = 23$) zgodnie z pierwotnym protokołem. Przy szacowanym wskaźniku rezygnacji wynoszącym 20% przewidywano, że

w grupach MyopiaX i aktywnej kontroli będzie co najmniej 43 i 21 uczestników podlegających ocenie.

Analizy statystyczne

Wyniki działania analizowano oddzielnie dla każdej grupy terapeutycznej i dla każdej zdefiniowanej warstwy (grupa wiekowa i wada refrakcji w momencie rozpoczęcia badania). Obliczono bezwzględną zmianę \pm odchylenie standardowe od wartości wyjściowej w 6. i 12. miesiącu oraz od 6. do 12. miesiąca. Statystyki opisowe dotyczące częstotliwości zdarzeń niepożądanych związanych z urządzeniem zostały podsumowane według grupy terapeutycznej i nasilenia. Do zdefiniowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym (stopień 1), umiarkowanym (stopień 2) i ciężkim (stopień 3) zastosowano wspólne kryteria terminologiczne zdarzeń niepożądanych (wersja 5). Do analizy różnic między grupami terapeutycznymi zastosowano liniowe modele mieszane, uwzględniające dane z obu oczu, losowe punkty przecięcia dla uczestników oraz korektę dla warstw randomizacji w punkcie początkowym (grupa wiekowa i wada refrakcji) oraz wartość wyjściową wyniku. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu R v4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing), a różnice między parami grup obliczono przy użyciu pakietu estimated marginal means (emmeans).

Ze względu na eksploracyjny charakter analiz zastosowano dwustronny poziom istotności wynoszący 0,05.

Wyniki

Charakterystyka wyjściowa

Przegląd rekrutacji uczestników, randomizacji i obserwacji przedstawiono na [rysunku 1](#). Rekrutację i pomiary wyjściowe przeprowadzono między listopadem 2021 r. a wrześniem 2023 r. Ostatnia wizyta kontrolna odbyła się w październiku 2024 r. Charakterystykę wyjściową i dane demograficzne wszystkich losowo przydzielonych uczestników, którzy wzięli udział w wizytach w 6. i 12. miesiącu (zestaw zgodny z protokołem), przedstawiono w [tabeli 1](#). [Tabela uzupełniająca 1](#) (dostępna pod adresem www.ophtalmologyscience.org) zawiera charakterystykę wyjściową i dane demograficzne wszystkich losowo przydzielonych uczestników, którzy rozpoczęli przypisaną im interwencję (zestaw analizy bezpieczeństwa). Charakterystyka wyjściowa uczestników uwzględnionych w zestawie zgodnym z protokołem była ogólnie dobrze dopasowana; jednak w porównaniu z grupą korzystającą z okularów DIMS, grupa MyopiaX miała nieco niższy średni wiek wystąpienia wady wzroku (7 lat w porównaniu z 8 latami) oraz niższy odsetek uczestników zidentyfikowanych przez rodziców jako Azjaci (4,3% [2 uczestników] w porównaniu z 24% [8 uczestników]). Można oczekiwać, że te dwie różnice będą miały przeciwny wpływ na postęp krótkowzroczności, ponieważ młodszy wiek prowadzi do szybszego postępu, a mniejsza liczba uczestników pochodzenia azjatyckiego prowadzi do wolniejszego postępu, więc prawdopodobnie się one zrównowżą.

Mniejszy odsetek uczestników z grupy MyopiaX ukończył wizytę po 12 miesiącach ($n = 47$, 71,2%) w porównaniu z grupą aktywnej kontroli ($n = 34$, 97,1%). W porównaniu z uczestnikami uwzględnionymi w zestawie zgodnym z protokołem, uczestnicy, którzy przerywali badanie, byli nieco starsi (mediana wieku 11 lat w porównaniu z 10 latami). Wszystkie pozostałe zmienne były podobne w obu grupach.

Wyniki

Średnia zmiana długości osiowej oka w 6. miesiącu, będąca głównym punktem końcowym, była znacznie większa ($P = 0,004$) w grupie MyopiaX

($0,14 \pm 0,11$ mm) niż w grupie korzystającej z okularów DIMS ($0,08 \pm 0,09$ mm). Zmiany SER w tym samym okresie nie różniły się znacząco między grupą MyopiaX ($-0,18 \pm 0,39$ D) a grupą DIMS ($-0,16 \pm 0,41$ D).

($P = 0,82$). Średnia zmiana długości osiowej gałki ocznej od 6. do 12. miesiąca wyniosła $0,04 \pm 0,11$ mm w grupie MyopiaX i nie różniła się znacząco ($P = 0,20$) od wzrostu długości osiowej gałki ocznej w grupie DIMS ($0,06 \pm 0,07$ mm) w drugiej połowie badania ([rys. 2](#)). Ogólnie rzecz biorąc, 12-miesięczny wzrost długości osiowej gałki ocznej w grupach MyopiaX ($0,18 \pm 0,17$ mm) i DIMS ($0,14 \pm 0,14$ mm) nie różnił się znacząco ($P = 0,24$). Średnie zmiany SER od 6. do 12. miesiąca ($P > 0,99$) oraz od punktu odniesienia do 12. miesiąca ($P = 0,86$) nie różniły się znacząco między grupami badanymi ([Tabela 2](#)).

Nie stwierdzono istotnych interakcji między grupą wiekową w momencie rozpoczęcia badania (6–9 lat lub 10–12 lat) a grupą badaną pod względem zmian w AL ($P = 0,08$) lub SER ($P = 0,18$), ani między grupą z wadą refrakcji w momencie rozpoczęcia badania (od $-0,75$ do $< -3,00$ D lub

od $-3,00$ do $-5,00$ D) a grupą badaną w odniesieniu do obu wyników (AL: $P = 0,63$, SER: $P = 0,49$) ([dodatkowy załącznik 2](#), dostępny na [stronie www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie zmian po 6 miesiącach ($P = 0,95$), 12 miesiącach ($P = 0,90$)

ani 6 do 12 miesięcy ($P = 0,54$) w przypadku wyników eksploracyjnych grubości centralnej naczyniówki. Podobnie zmiany grubości centralnej siatkówki nie różniły się znacząco między grupami w 6. miesiącu ($P = 0,92$), 12. miesiącu ($P = 0,72$) ani 6

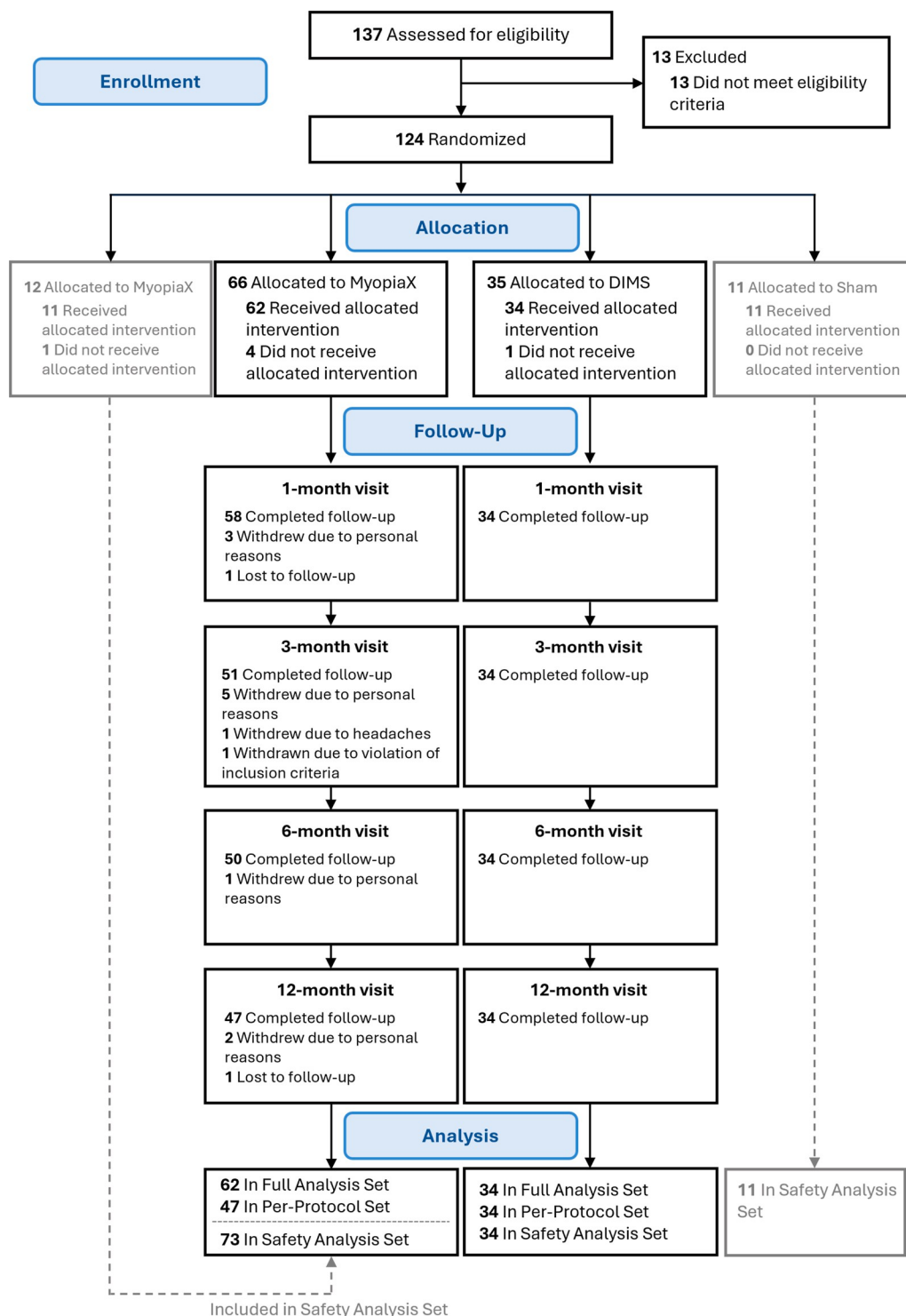
do 12 miesięcy ($P = 0,77$; [dodatek uzupełniający 3](#), dostępny na [stronie www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)). Zbadano również możliwy wpływ sezonowych zmian w rozwoju oka. Potencjalny wpływ ten został w znacznym stopniu złagodzony przez fakt, że uczestnicy byli rekrutowani przez około rok. W związku z tym daty rozpoczęcia i zakończenia badania były równomiernie rozłożone w ciągu roku. Po uwzględnieniu korekty sezonowości nie stwierdzono istotnych zmian w wynikach.

Przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania preparatu MyopiaX

Przestrzeganie zaleceń MyopiaX mierzono jako procent oczekiwanych sesji ukończonych i zarejestrowanych jako „ważne”, gdzie „oczekiwane sesje” to liczba sesji, które uczestnicy ukończyliby, gdyby wykonywali 2 ważne sesje dziennie. [Rysunki 3A](#) i [3B](#) pokazują, że przestrzeganie zaleceń spadło z mediany (rozstęp międzykwartyłowy) 57,3% (44,6 do 73,4) między punktem odniesienia a miesiącem 6 do 25,7% (9,9 do 62,3) między miesiącem 6 a miesiącem 12. Stwierdzono istotny związek między lepszą łączną zgodnością z zaleceniami w ciągu 12 miesięcy badania a mniejszym łącznym wzrostem AL w ciągu 12 miesięcy (nachylenie = $-0,002$, $P = 0,01$) po skorygowaniu o wyjściowy poziom AL i warstwy randomizacji ([rys. 3C](#)).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa oceniono na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych na miejscu oraz zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez uczestników lub opiekunów. Spośród 118 uczestników narażonych na działanie preparatu MyopiaX lub interwencji kontrolnej, 12 zdarzeń niepożądanych u 11 (9,3%) uczestników zgłoszono jako potencjalnie związane z preparatem, a 2 zdarzenia niepożądane u 2 (1,7%) uczestników oceniono jako prawdopodobnie związane z preparatem.



Rysunek 1. Schemat rekrutacji uczestników, rejestracji i obserwacji. DIMS = defocus incorporated multiple segments (wielosegmentowe soczewki z defokusem).

, a 14 zdarzeń niepożądanych u 9 (7,6%) uczestników zostało uznanych za mające związek przyczynowy. Spośród 28 zdarzeń niepożądanych związanych z interwencją 23 wystąpiły w grupie MyopiaX, 3 w grupie DIMS i 2 w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane zgłoszone jako związane z MyopiaX obejmowały przejściowy dyskomfort oczu (np. zmęczenie i podrażnienie oczu) oraz bóle głowy, a także zawroty głowy i

nudności związane z grą (korzystaniem z VR). Jeden AE w grupie MyopiaX (ból głowy) został zgłoszony jako związany zarówno z DIMS, jak i MyopiaX, a jeden z noszeniem okularów DIMS (niewyraźne widzenie). Spośród AE związanych z MyopiaX większość miała charakter łagodny (76%), 4 (19%) zostały ocenione jako umiarkowane, a 1 (5%) jako ciężkie, prawdopodobnie związane zarówno z MyopiaX, jak i DIMS.

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa uczestników badania MyopiaX-1 w zestawie analizy zgodnej z protokołem według ramienia badania

Charakterystyka	Zestaw analizy zgodnej z protokołem	
	MyopiaX N = 47	Okulary DIMS N = 34
Wiek (lata)	10,00 (8,00, 11,00)	10,00 (9,00, 12,00)
Wiek rozpoczęcia krótkowzroczności (lata)	7,00 (7,00, 9,00)	8,00 (6,50, 9,00)
Nieznane	0	2
Płeć		
Mężczyzna	22 (47%)	18 (53%)
Kobieta	25 (53%)	16 (47%)
Rasa		
Biały	41 (87%)	22 (65%)
Azjatycka	2 (4,3%)	8 (24%)
Czarny	1 (2,1%)	1 (2,9%)
Inne	3 (6,4%)	3 (8,8%)
Spędzają mniej niż 2 godziny dziennie na świeżym powietrzu		
Tak	11 (23%)	9 (26%)
Nie	36 (77%)	25 (74%)
Liczba rodziców z krótkowzrocznością		
Zero	5 (11%)	7 (21%)
Jedno	23 (49%)	12 (35%)
Dwa	19 (40%)	15 (44%)
Długość osiowa (mm)*	24,34 (23,68, 24,92)	24,40 (23,87, 25,02)
Odpowiednik sferyczny refrakcja (D)*	-2,38 (-3,13, -1,50)	-2,46 (-3,47, -1,84)

Przedstawione dane to n (%) [N = liczba brakujących punktów danych] dla zmiennych kategoriowych oraz mediana (Q1, Q3) [N brakujących] dla zmiennych ciągłych. Zestaw zgodny z protokołem obejmuje wyłącznie uczestników, którzy stawili się zarówno na wizycie w 6. miesiącu, jak i w 12. miesiącu.

D = dioptrie; DIMS = defocus incorporated multiple segments (wielosegmentowe soczewki z wbudowanym defokusem).

*Średnia dla obu oczu.

Wszystkie przypadki ustąpiły bez interwencji. Spośród 5 odnotowanych poważnych zdarzeń niepożądanych 1 zostało sklasyfikowane jako umiarkowane w grupie MyopiaX (zawroty głowy wymagające oceny ambulatoryjnej), 3 zostały sklasyfikowane jako ciężkie (po 1 w każdej grupie: MyopiaX [złamanie kości promieniowej], DIMS [zapalenie jelit] i placebo [złamanie kostki]), a 1 zostało sklasyfikowane jako zagrażające życiu w grupie DIMS (włóknienie). Żadne z poważnych zdarzeń niepożądanych nie było związane z MyopiaX, grupą kontrolną ani procedurami badawczymi. Pełne podsumowanie powiązanych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli 3.

W ciągu 12-miesięcznego okresu badania nie zaobserwowano żadnych zmian funkcjonalnych ani strukturalnych w zdrowiu oczu, ocenianych na podstawie ostrości wzroku, ciśnienia wewnątrzgałkowego i obrazowania siatkówki. Średnia zmiana w ogólnym wyniku Pittsburgh Sleep Quality Index u wszystkich uczestników, którzy rozpoczęli przypisaną interwencję, wyniosła $-0,16 \pm 1,61$ (w skali 21) od punktu odniesienia do 12. miesiąca, co sugeruje, że zmiany w jakości snu były minimalne w trakcie badania.

W trakcie badania zgłoszono łącznie 202 przypadki nieprawidłowego działania urządzenia (DD). Większość z nich była związana z nieprawidłowym działaniem oprogramowania, takim jak błędy aplikacji (160 DD) lub błędy użytkownika (30 DD), które były przewidywalne w przypadku urządzenia na wczesnym etapie rozwoju, takiego jak MyopiaX. Żadne ze zgłoszonych DD nie zostało uznane za zagrożenie dla zdrowia i nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z ich występowaniem.

Jedna DD była powiązana z AE obejmującym ból oczu, gdy gra trwała dłużej niż 10 minut, ale bez stymulacji światłem niebieskim.

Użyteczność urządzenia MyopiaX

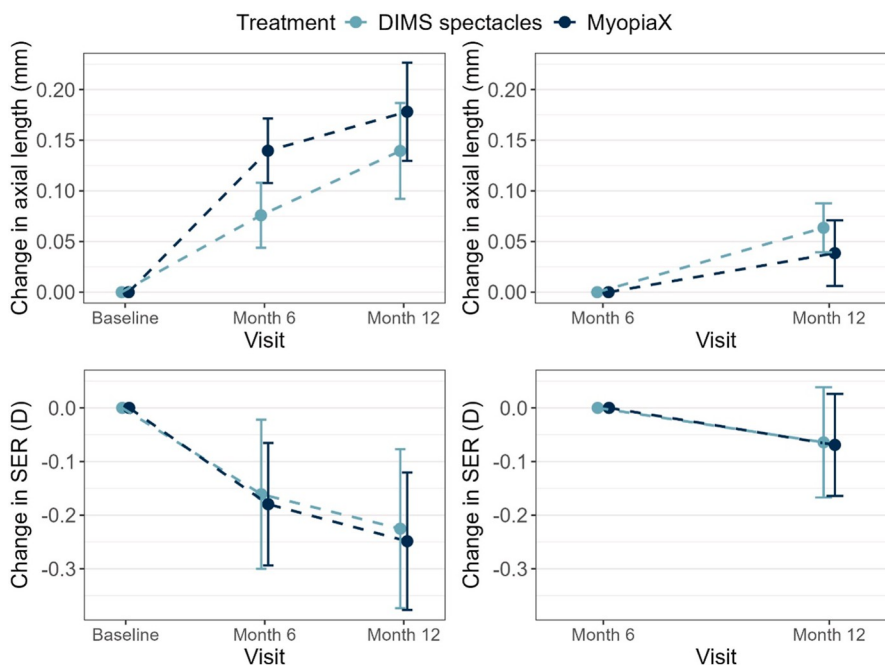
Wyniki ankiety dotyczące użyteczności urządzenia, wypełnionej przez rodziców po zakończeniu badania, przedstawiono w tabeli uzupełniającej 2 (dostępnej na stronie www.ophtalmologyscience.org). Czterdzieści dwa procent rodziców było skłonnych lub bardzo skłonnych polecić MyopiaX, podczas gdy 42% miało neutralne zdanie, a 16% było niechętnych lub bardzo niechętnych. Większość rodziców stwierdziła, że aplikacja MyopiaX była łatwa w obsłudze dla ich dzieci (67% łatwa lub bardzo łatwa), podobnie jak zestaw VR i kontroler (87% łatwe lub bardzo łatwe). Chociaż niektórzy rodzice zgłaszali trudności z włączeniem MyopiaX do codziennej rutyny swoich dzieci (31%), więcej uznało to za łatwe lub bardzo łatwe (42%). Większość rodziców miała neutralne zdanie na temat długości sesji terapeutycznej (53%), ale 38% uznało, że była ona nieco lub bardzo długa. Rodzice zgłaszali również, że ich dzieci nudziły się podczas gier; 62% stwierdziło, że ich dzieci były nieco lub bardzo znudzone, a tylko 15% uznało, że ich dzieci były nieco lub bardzo rozbawione.

Dyskusja

MyopiaX-1 to pierwsze wieloosrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typu proof-of-concept, w którym badano MyopiaX, nowatorską metodę leczenia opartą na działaniu światła, mającą na celu kontrolowanie krótkowzroczności. Badanie to dostarczyło wstępnych danych klinicznych potwierdzających potencjalny wpływ MyopiaX na spowolnienie postępu krótkowzroczności u europejskich dzieci. Nie stwierdzono istotnych różnic w zmianach SER między grupą MyopiaX a grupą DIMS w żadnym okresie badania. Ten sygnał działania jest poparty istotnym związkiem między lepszymi wynikami AL po 12 miesiącach a wyższą skumulowaną zgodnością z MyopiaX, pomimo znacznie większego wzrostu AL w grupie MyopiaX w pierwszej połowie badania. Ogólnie rzecz biorąc, 12-miesięczne badanie potwierdzające słusność koncepcji wykazało korzystny profil bezpieczeństwa preparatu MyopiaX i dostarczyło wniosków, które będą pomocne w przyszłym rozwoju klinicznym i rozwoju urządzenia, a wyniki potwierdzają przyszły potencjał preparatu MyopiaX jako środka przeciw krótkowzroczności o pozytywnym profilu korzyści i ryzyka.

Głównym wynikiem klinicznym była zmiana długości osiowej gałki ocznej (AL) i refrakcji sferycznej (SER) od wartości wyjściowej do 6. miesiąca. W ciągu pierwszych 6 miesięcy badania średnia zmiana SER w grupie MyopiaX (-0,18 D) była porównywalna z wartością w grupie DIMS (-0,16 D). Wzrost długości osiowej wykazał podobny wzorzec odpowiedzi, chociaż średnia zmiana w grupie MyopiaX (0,18 mm) była znacznie większa niż w grupie DIMS (0,14 mm). Wzrost długości osiowej w ciągu 6 miesięcy u uczestników badania DIMS był porównywalny z wynikiem uzyskaną w niedawnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym wśród włoskich dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat (wstępna krótkowzroczność między -0,50 a -4,00 D). Fakt, że postępowanie krótkowzroczności w grupie DIMS w niniejszym badaniu był mniejszy niż obserwowany przez Nucci i wsp.⁽²⁵⁾ można częściowo przypisać różnicom w próbach lub zmienności wyników SER.

W kontekście współczesnych badań europejskich wydłużenie osiowe obserwowane w



Rycina 2. Zmiana długości osiowej i wyniki kliniczne SER od wartości wyjściowej do 6. miesiąca (pierwszorządowy punkt końcowy), od wartości wyjściowej do 12. miesiąca oraz od 6. miesiąca do

12. Punkty danych pokazują średnią zmianę, a słupki błędów reprezentują 2 standardowe błędy. D = dioptrie; DIMS = defocus incorporated multiple segments (wielosegmentowe soczewki z defokusem); SER = refrakcja sferyczna równoważna.

Grupa MyopiaX plasuje się pomiędzy zmianami obserwowanymi po 6 miesiącach stosowania ortokorekcji (0,05–0,12 mm^{26,27}) a zmianami obserwowanymi po zastosowaniu 0,01% atropiny (0,15 mm²⁸). Choć istnieje mniej istotnych badań opisujących postęp krótkowzroczności w ciągu 6 miesięcy, zmiana SER w grupie MyopiaX w pierwszej połowie badania jest mniejsza niż w przypadku 0,01% atropiny (od -0,21 D do -0,31 D).^{25,26} Dane z grupy kontrolnej z tych badań, obejmujących głównie białe dzieci w wieku 6–12 lat z krótkowzrocznością wyjściową $\geq -0,50$ D, sugerują, że wydłużenie osiowe w porównywalnych kohortach wynosi od 0,12 mm do 0,21 mm, czemu towarzyszy postęp krótkowzroczności od -0,37 do -0,58 D.^{25,26}

W okresie od 6. do 12. miesiąca uczestnicy z grupy MyopiaX dodali okulary DIMS, stosując obie interwencje przez

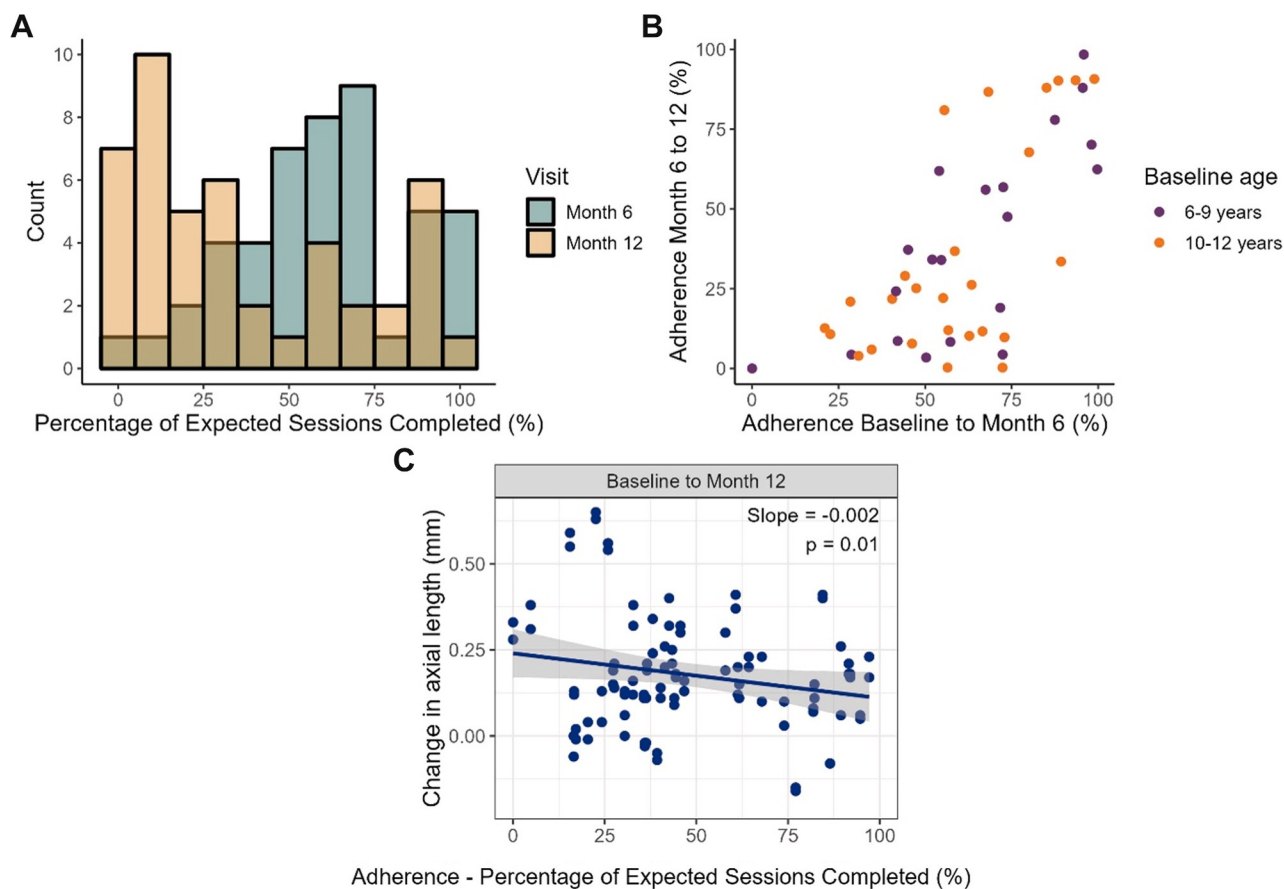
6 miesięcy, podczas gdy grupa kontrolna aktywnie kontynuowała stosowanie wyłącznie DIMS. W tym okresie uczestnicy z grupy MyopiaX odnotowali postęp krótkowzroczności i wzrost długości osiowej gałki ocznej odpowiednio o -0,07 D i 0,04 mm, podczas gdy grupa DIMS wykazała zmiany odpowiednio o -0,06 D i 0,06 mm, bez statystycznie istotnych różnic między grupami w obu przypadkach. Dostępne są ograniczone dane dotyczące podejść łączonych, w tym DIMS, u europejskich dzieci; jednakże w badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym przez Nucci i wsp.⁽²⁵⁾ odnotowano 6-miesięczny postęp krótkowzroczności wynoszący -0,23 D i wydłużenie osiowe wynoszące 0,05 mm (proste średnie obliczone na podstawie dostępnych danych online) u zdrowych dzieci i młodzieży stosujących DIMS z 0,01% atropiną. Nowsze badanie przeprowadzone w Chinach dostarcza wstępnych dowodów na to, że terapie oparte na świetle

Tabela 2. Średnie zmiany (odchylenie standardowe) wyników klinicznych krótkowzroczności według przypisanej grupy interwencyjnej i okresu badania, a także różnice między grupami

Wizyta od	Wizyta do	KrótkowzrocznośćX	Okulary DIMS	Skorygowana różnica między grupami (95% przedział ufności)	P
Zmiana długości osiowej (mm)					
Wartość wyjściowa	Miesiąc 6	0,14 (0,11)	0,08 (0,09)	0,06 (0,02, 0,10)	0,004
Wartość wyjściowa	Miesiąc 12	0,18 (0,17)	0,14 (0,14)	0,03 (-0,02, 0,09)	0,24
Miesiąc 6	Miesiąc 12	0,04 (0,11)	0,06 (0,07)	-0,03 (-0,07, 0,01)	0,20
Zmiana równoważnika sferycznego (D)					
Wartość wyjściowa	Miesiąc 6	-0,18 (0,39)	-0,16 (0,41)	-0,02 (-0,16, 0,13)	0,82
Wartość wyjściowa	Miesiąc 12	-0,25 (0,44)	-0,23 (0,43)	-0,01 (-0,18, 0,15)	0,86
Miesiąc 6	Miesiąc 12	-0,07 (0,33)	-0,06 (0,3)	0,00 (-0,12, 0,13)	>0,99

Skorygowane różnice między grupami i wartości P pochodzą z liniowych modeli mieszanych wykorzystujących dane z obu oczu, losowe terminy przecięcia dla uczestników, z uwzględnieniem wartości wyniku podczas wizyty pokazanej w kolumnie „Wizyta od” oraz warstw randomizacji.

DIMS = defocus incorporated multiple segments (wielosegmentowa defokusa).



Rycina 3. A. Rozkład przestrzegania zaleceń w 6. miesiącu (od punktu odniesienia do 6. miesiąca) i w 12. miesiącu (od 6. miesiąca do 12. miesiąca), z nakładaniem się zaznaczonym ciemniejszym kolorem, oraz **(B)** wykres punktowy przestrzegania zaleceń między tymi dwoma okresami. **C.** Związek między zmianą długości osiowej a przestrzeganiem zaleceń w ciągu 12 miesięcy. Nachylenie i wartość *P* pochodzą z liniowego modelu mieszanego wykorzystującego dane z obu oczu, z losowymi punktami przecięcia dla uczestników, skorygowanymi o długość osiową w punkcie odniesienia oraz wiek i warstwy randomizacji błędów refrakcji.

może działać synergicznie z interwencjami optycznymi w celu kontroli krótkowzroczności. Połączenie powtarzanego naświetlania światłem czerwonym o niskim natężeniu z DIMS spowodowało skrócenie osiowe ($-0,13$ mm) i przesunięcie w kierunku nadwzroczności ($+0,09$ D) w ciągu 12 miesięcy w porównaniu z $0,16$ mm wzrostu osiowego i $-0,22$ D postępu krótkowzroczności, gdy dzieci stosowały wyłącznie DIMS.²⁹ Wyniki badania przeprowadzonego przez Yang i wsp. sugerują, że połączenie interwencji ukierunkowanych na różne mechanizmy działania może zapewnić dodatkowe efekty ochronne. Konieczne są dalsze, długoterminowe badania, aby lepiej określić działanie preparatu MyopiaX stosowanego jako terapia wspomagająca w kontroli krótkowzroczności.

W ciągu pełnych 12 miesięcy postęp krótkowzroczności wyniósł $-0,25$ D w grupie MyopiaX i $-0,23$ D w grupie DIMS. Odpowiednie zmiany długości osiowej oka wyniosły odpowiednio $0,18$ mm i $0,14$ mm w grupach MyopiaX i DIMS. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Dane europejskie dotyczące dzieci w wieku 6–18 lat (krótkowzroczność wyjściowa między od $-0,50$ do $-8,50$ D) wskazują, że roczny wzrost długości osiowej gałki ocznej przy stosowaniu DIMS wynosi od $0,09$ mm do $0,19$ mm, a postęp krótkowzroczności od $-0,20$ D do $-0,39$ D.^{25,30–32} Grupy kontrolne w ostatnich badaniach, obejmujących głównie populację rasy białej w wieku 6–18 lat z krótkowzrocznością wyjściową w zakresie od $-0,50$ D do $-7,00$ D, zgłaszają postęp krótkowzroczności od

od $-0,27$ do $-0,86$ D bez interwencji, czemu towarzyszyło wydłużenie osiowe od $0,22$ do $0,37$ mm.^{25,28,30,33–39}

Zaobserwowane wyniki AL w grupie MyopiaX wykazały istotny związek z przestrzeganiem zaleceń przez 12 miesięcy, przy czym mniejszy skumulowany wzrost AL był związany z większym przestrzeganiem zaleceń, co sugeruje pewien niezależny efekt kontroli krótkowzroczności wynikający ze stosowania MyopiaX. Cyfrowe podejście MyopiaX umożliwia automatyczne śledzenie przestrzegania zaleceń, co nie jest możliwe w przypadku konwencjonalnych metod leczenia, takich jak niskie dawki atropiny lub metody optyczne. Niestety, przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania MyopiaX było niższe niż oczekiwano i zmniejszyło się w trakcie badania, co można częściowo przypisać niedoskonałościom urządzenia, które często występują w przypadku nowych urządzeń opartych na oprogramowaniu. Jeśli chodzi o utrzymanie się w badaniu, w grupie MyopiaX odnotowano więcej przypadków rezygnacji, głównie na początku badania, co sugeruje niedocenianie zaangażowania lub wyzwań związanych z włączeniem interwencji do codziennych czynności. Opinie rodzin na temat użyteczności pod koniec badania wykazały, że chociaż MyopiaX i jego sprzęt są łatwe w użyciu, włączenie go do codziennych czynności było trudne dla prawie jednej trzeciej gospodarstw domowych, a nudą i długością sesji były bariery utrudniające przestrzeganie zaleceń. Wyniki te podkreślają potrzebę ulepszenia wdrażania i gamifikacji, aby pomóc

Tabela 3. Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane jako związane z badaniem w zestawie analizy bezpieczeństwa

Zdarzenie niepożądane	MyopiaX (oryginalny protokół*) (N = 11)	MyopiaX (zmieniony protokół) (N = 62)	DIMS (N = 34)	Sham (N = 11)	Wszyscy uczestnicy poddani leczeniu (N = 118)
Wszelkie zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z MyopiaX/komparatorem/procedurą	4 (36,4) 7	12 (19,4) 16	2 (5,9) 3	2 (18,2) 2	20 (16,9) 28
Zaburzenia widzenia	1 (9,1) 1	5 (8,1) 6	2 (5,9) 3	1 (9,1) 1	9 (7,6) 11
Asthenopia	0 (0,0) 0	1 (1,6) 1	1 (2,9) 1	1 (9,1) 1	3 (2,5) 3
Niewyraźne widzenie	0 (0,0) 0	1 (1,6) 1	2 (5,9) 2	0 (0,0) 0	3 (2,5) 3
Swędzenie oczu	0 (0,0) 0	2 (3,2) 2	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	2 (1,7) 2
Podrażnienie oczu	0 (0,0) 0	1 (1,6) 1	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (0,8) 1
Ból oczu	1 (9,1) 1	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (0,8) 1
Zmniejszona ostrość wzroku	0 (0,0) 0	1 (1,6) 1	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (0,8) 1
Zaburzenia układu nerwowego	2 (18,2) 4	7 (11,3) 9	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	9 (7,6) 13
Ból głowy	2 (18,2) 3	5 (8,1) 5	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	7 (5,9) 8
Zawroty głowy	1 (9,1) 1	2 (3,2) 4	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	3 (2,5) 5
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0 (0,0) 0	1 (1,6) 1	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (0,8) 1
Nudności	0 (0,0) 0	1 (1,6) 1	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (0,8) 1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 (9,1) 1	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (0,8) 1
Złe samopoczucie	1 (9,1) 1	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (0,8) 1
Zaburzenia psychiczne	1 (9,1) 1	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (0,8) 1
Moczenie nocne	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (9,1) 1	1 (0,8) 1
0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (9,1) 1	1 (0,8) 1
0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (9,1) 1	1 (0,8) 1
Układ oddechowy, klatka piersiowa i zaburzenia śródpiersia	1 (9,1) 1	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (0,8) 1
Krwawienie z nosa	1 (9,1) 1	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	1 (0,8) 1

Statystyka: n (%) zaobserwowane.

n = liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie,

DIMS = defocus incorporated multiple segments (wielokrotne segmenty z defokusem). Procenty oparte są na N.

*Uczestnicy programu MyopiaX przydzieleni losowo zgodnie z pierwotnym protokołem stosowali wyłącznie MyopiaX przez 12 miesięcy. Uczestnicy są liczeni tylko raz na klasę narządów i preferowany termin (MedDRA 27.1). Zdarzenia niepożądane, w przypadku których zgłoszono związek przyczynowy jako „związek przyczynowy”, „prawdopodobny” lub „możliwy”, są liczone jako powiązane.

Uczestnicy włączają MyopiaX do codziennego życia i pozostają zaangażowani, aby wspierać długoterminową przestrzeganie zaleceń.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo i tolerancja są kluczowymi wynikami w badaniu klinicznym potwierdzającym słusność koncepcji. MyopiaX-1 dostarcza pierwszych dowodów klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania MyopiaX przez 12 miesięcy u dzieci z krótkowzrocznością, zarówno jako samodzielnej interwencji, jak i w połączeniu z okularami DIMS. Większość zdarzeń niepożądanych związanych z MyopiaX była łagodna i przejściowa, a najczęstsze z nich to świąd oczu, bóle głowy i zawroty głowy. Skutki uboczne te są zgodne z znanymi dolegliwościami związanymi z używaniem zestawu VR.⁴⁰ Nie odnotowano zmian w wynikach Pittsburgh Sleep Quality Index, co wskazuje, że bodziec światła niebieskiego MyopiaX nie miał wpływu na jakość snu. Nie zaobserwowano żadnych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem okulistycznym, a kwartalne przeglądy przeprowadzane przez komisję ds. monitorowania bezpieczeństwa danych nie wzbudziły żadnych obaw.

Ograniczenia i kierunki na przyszłość

Jako badanie kliniczne typu proof-of-concept, MyopiaX-1 ma kilka ograniczeń, które należy wziąć pod uwagę przy interpretacji jego wyników. Po pierwsze, badanie nie zostało zaprojektowane jako formalne

porównania statystyczne między grupami i nie miało mocy statystycznej do przeprowadzenia konkretnej analizy. W związku z tym obecne wyniki należy traktować jako wstępne, a nie ostateczne. Ponadto pilotażowy charakter tego badania oznacza, że trwało ono stosunkowo krótko (12 miesięcy), co ogranicza wnioski dotyczące długoterminowej skuteczności. Biorąc pod uwagę, że interwencje mające na celu kontrolę krótkowzroczności często wykazują stopniowo rosnące efekty bezwzględne w ciągu wielu lat, przyszłe badania powinny mieć na celu $\geq 2-3$ lata obserwacji, aby lepiej uchwycić pełen potencjał MyopiaX jako długoterminowej interwencji.

Ponadto, biorąc pod uwagę dostępność klinicznie sprawdzonych terapii kontroli krótkowzroczności (takich jak soczewki DIMS i krople do oczu z atropiną), wstrzymanie leczenia dzieci zagrożonych postępującą krótkowzrocznością stanowi dylemat etyczny. W rezultacie w badaniu tym zastosowano aktywny projekt kontrolny (soczewki DIMS) zamiast grupy placebo. Chociaż podejście to zapewniło wszystkim uczestnikom otrzymanie pewnego poziomu interwencji (2 × 10 minut z MyopiaX i całodzienne noszenie DIMS), utrudnia ono również wyodrębnienie konkretnego działania samego MyopiaX. W przyszłych badaniach należy rozważyć alternatywne strategie kontrolne, takie jak historyczne grupy kontrolne lub stratyfikowane porównania leczenia, aby dalej udoskonalić ocenę skuteczności w sposób etyczny. Urządzenie MyopiaX zostało zaprojektowane specjalnie w celu dostarczania niebieskiego

światła do martwego punktu, w oparciu o wcześniejsze badania na zwierzętach i dorosłych. Badanie wpływu oglądania obrazu w goglach VR na naczyniówkę wykazało, że 40 minut oglądania szerokokątnego obrazu w VR zwiększyło grubość naczyniówki o około 10 mikronów.⁴¹ Rodzi to możliwość, że stymulacja wewnątrznie światłoczułych komórek zwojowych siatkówki w całej siatkówce może mieć podobny wpływ jak stymulacja martwego punktu, a także rodzi możliwość, że oglądanie VR może wpływać na naczyniówkę poprzez inne mechanizmy. Jest to ważny temat dla przyszłych badań.

Wreszcie, wyższe wskaźniki rezygnacji w grupie MyopiaX i spadająca zgodność z zaleceniami w ciągu 12 miesięcy okazały się poważnymi wyzwaniami, ograniczającymi możliwość uogólnienia wyników i podkreślającymi potrzebę dalszego badania wykonalności interwencji, akceptacji i skutków rezygnacji. Chociaż zgodność z zaleceniami jest częstym wyzwaniem w interwencjach

wymagające wielokrotnego podawania, takie jak te stosowane w kontroli krótkowzroczności,^{42,43} ulepszenia urządzeń, które wspierają zaangażowanie uczestników i integrację z codziennymi czynnościami, będą miały kluczowe znaczenie dla długotrwałego przestrzegania zaleceń w warunkach domowych.

Wnioski

Badanie potwierdzające słuszność koncepcji MyopiaX-1 potwierdza korzystny profil bezpieczeństwa MyopiaX i dostarcza wstępnych danych klinicznych dotyczących europejskich dzieci. Jako pierwsze badanie kliniczne dotyczące selektywnej stymulacji światłem niebieskim MyopiaX, badanie to przyczynia się do pojawienia się nowych dowodów na skuteczność terapii opartych na świetle w kontroli krótkowzroczności i dostarcza informacji przydatnych w przyszłym rozwoju urządzeń i badaniach klinicznych. Wyniki te uzasadniają dalsze badania w ramach dłuższych, statystycznie istotnych badań klinicznych.

Przypisy i ujawnienia

Pierwotnie otrzymano: 31 marca 2025 r.

Ostateczna wersja: 27 września 2025 r.

Przyjęto: 2 października 2025 r.

Dostępne online: 10 października 2025 r. Nr manuskryptu: XOPS-D-25-00210.

¹ Centrum Badań Okulistycznych Irlandii, Centrum Badań nad Zrównowazonym Rozwojem i Zdrowiem, Uniwersytet Technologiczny w Dublinie, Dublin, Irlandia.

² Centrum Okulistyki i Nauk o Widzeniu (wraz z Instytutem Okulistyki Lions), Uniwersytet Zachodnioaustralijski, Perth, Australia Zachodnia, Australia.

³ Internationale Innovative Ophthalmochirurgie GbR, Düsseldorf, Niemcy.

⁴ Instytut Okulistyki Doświadczalnej, Uniwersytet Kraju Saary, Homburg, Saar, Niemcy.

⁵ Klinika Okulistyki, Centrum Medyczne Uniwersytetu, Uniwersytet Johanna Gutenberga w Moguncji, Moguncja, Niemcy.

⁶ Katedra Okulistyki, Erasmus MC, Rotterdam, Holandia Południowa, Holandia.

⁷ Grupa badawcza Ocupharm, Katedra Optometrii i Widzenia, Wydział Optyki i Optometrii, Uniwersytet Complutense w Madrycie, Madryt, Hiszpania.

⁸ Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania.

⁹ NIHR Moorfields Biomedical Research Centre, Londyn, Wielka Brytania.

¹⁰ Centrum Makula, Südblick Eye Centers, Augsburg, Niemcy.

¹¹ Wydział Medyczny Uniwersytetu w Bonn, Bonn, Niemcy.

Materiał ten został częściowo zaprezentowany podczas 19. Międzynarodowej Konferencji poświęconej krótkowzroczności, która odbyła się w dniach 23-28 września 2024 r. w Sanya na wyspie Hainan w Chinach, oraz został przyjęty do prezentacji podczas dorocznego spotkania Stowarzyszenia Badań nad Wzrokiem i Okulistiką, które odbędzie się w dniach 4-8 maja 2025 r. w Salt Lake City w stanie Utah w Stanach Zjednoczonych.

Pełna lista członków grupy badawczej MyopiaX-1 Study Group jest dostępna na stronie www.ophtalmologyscience.org.

Ujawnienia:

Wszyscy autorzy wypełnili i przesłali formularz ujawnienia informacji ICMJE. Autorzy ujawnili następujące informacje:

J.L.: Wsparcie finansowe — Vyluma; Dotacje — Coopervision, Vyluma, Dopavision, Ocumension, EssilorLuxottica; Konsultant — Dopavision; Planowane, wydane lub oczekujące na rozpatrzenie patenty — zgłoszenie patentowe w USA nr 17/877,643 i zgłoszenie patentowe w USA nr 17/786,897; Stanowisko kierownicze lub powiernicze w innych

zarządzie, stowarzyszeniu, komitecie lub grupie wsparcia, płatne lub niepłatne — Ocumetra; Otrzymanie sprzętu, materiałów, leków, publikacji medycznych, prezentów lub innych usług — Vyluma.

G.L.: Wsparcie finansowe — Ocumetra.

J.R.P.: Dotacje — badanie MAD (Myopia Atropine Dose), badanie Essilor SLOMES; konsultant — Santen, Hoya; udział w radzie ds. monitorowania bezpieczeństwa danych lub radzie doradczej — Santen, Hoya; pełnienie funkcji kierowniczej lub powierniczej w innych zarządach, stowarzyszeniach, komitetach lub grupach wsparcia, płatnych lub niepłatnych

— Międzynarodowe Stowarzyszenie Ortoptyczne.

A.H.D.-N.: Konsultant — Santen, Thea, Cooper Vision/Sight Glass Vision; Honoraria — Santen, CooperVision, Zeiss, Novartis; Koszty podróży — Santen; Udział w komisji ds. monitorowania bezpieczeństwa danych lub komisji doradczej — Santen, Thea, CooperVision/Sight Glass Vision, IQVIA.

P.L.M.: Konsultant — Appelis, AbbVie, Novartis, Roche/Genentech; Honoraria — Novartis, Roche/Genentech; Koszty podróży — Bayer, Roche/Genentech; Udział w komisji ds. monitorowania bezpieczeństwa danych lub komisji doradczej — AbbVie, Roche/Genentech.

I.F.: Dotacje — Rada ds. Badań Naukowych w Dziedzinie Zdrowia i Walka z Ślepotą, Irlandia (MRCG 2016-13); Topcon Europe Medical; konsultant — Vyluma, Coopervision, Johnson & Johnson, Essilor, Thea, Sightglass, Dopavision, Ocumension, EssilorLuxottica; honoraria — Coopervision, Vyluma, Dopavision; koszty podróży — Coopervision; Patenty planowane, wydane lub oczekujące — P15360GB00 (oczekujący), wniosek patentowy w USA 17/877,643 i wnioski patentowe w USA 17/786,897; Akcje lub opcje na akcje — Ocumetra Ltd; Otrzymanie sprzętu, materiałów, leków, publikacji medycznych, prezentów lub innych usług — Topcon, Vyluma.

Praca została sfinansowana przez niemieckie Federalne Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych (BMBF; FKZ 13GW0625A i FKZ 13GW0625B). Dodatkowe wsparcie finansowe zapewniła firma Dopavision GmbH z Berlina w Niemczech. Sponsor uczestniczył w projektowaniu badania, zarządzaniu danymi, analizie danych, interpretacji danych i przygotowaniu manuskryptu.

OSOBY UDZIAŁOWE: W badaniu wzięły udział osoby. Badanie zostało zweryfikowane i zatwierdzone przez odpowiednie komisje etyczne i organy we wszystkich krajach uczestniczących: Niemczech, Irlandii, Holandii, Portugalii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. Wszystkie badania były zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej. Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą zgodę.

W badaniu nie wykorzystano zwierząt. Wkład

autorów:

Koncepcja i projekt: Loughman, Flitcroft

Loughman i in. · MyopiaX-1: nowatorska metoda leczenia krótkowzroczności

Zbieranie danych: Loughman, Kaymak, Lorenz, Polling, Beck, Carracedo, Dahlmann-Noor, Müller, Flitcroft

Analiza i interpretacja: Loughman, Lingham, Kaymak, Lorenz, Polling, Beck, Carracedo, Dahlmann-Noor, Müller, Flitcroft

Ogólna odpowiedzialność: Loughman, Lingham, Kaymak, Lorenz, Polling, Flitcroft

Adres do korespondencji: Ian

Flitcroft.

Centrum Badań nad Okiem w Irlandii, Centrum Badań nad Zrównoważonym Rozwojem i Zdrowiem, Uniwersytet Technologiczny w Dublinie, Grangegorman Lower, Dublin 7, Irlandia.

Skróty i akronimy:

AE = zdarzenie niepożądane; **AL** = długość osiowa; **D** = dioptrie; **DD** = niedoskonałość urządzenia; **DIMS** = defocus incorporated multiple segments (wielosegmentowe soczewki z wbudowanym defokusem); **SER** = refrakcja sferyczna równoważna; **VR** = rzeczywistość wirtualna.

Słowa kluczowe:

Dzieci, postęp krótkowzroczności, MyopiaX, głowica nerwu wzrokowego, selektywna stymulacja światłem.

Korespondencja:

Ian Flitcroft, MBBS, DPhil, Centrum Badań Okulistycznych Irlandii, Uniwersytet Technologiczny w Dublinie, Greenway Hub, Grangegorman Lower, Dublin D07 H6K8, Irlandia. E-mail:ian.flitcroft@tudublin.ie .

Referencje

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—1042.
2. Sankaridurg P, Berntsen DA, Bullimore MA, et al. IMI 2023 digest. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64.
3. Zhou X, Pardue MT, Iuvone PM, Qu J. Dopamine signaling and myopia development: what are the key challenges. *Prog Retin Eye Res*. 2017;61:60—71.
4. Witkovsky P. Dopamina a funkcja siatkówki. *Documenta Ophthalmologica*. 2004;108:17—39.
5. Hattar S, Liao HW, Takao M, et al. Komórki zwojowe siatkówki zawierające melanopsynę: architektura, projekcje i wewnętrzna wrażliwość na światło. *Science*. 2002;295:1065—1070.
6. Zhang DQ, Belenky MA, Sollars PJ, et al. Melanopsin-mediated retrograde visual signaling in the retina. *PLoS One*. 2012;7:5—9.
7. Zhang DQ, Wong KY, Sollars PJ, et al. Sygnalizacja wewnątrzsiatkówkowa przez fotoreceptory komórek zwojowych do dopaminergicznych neuronów amakrynowych. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105: 14181—14186.
8. Amorim-de-Sousa A, Chakraborty R, Collins MJ, et al. Stymulacja światłem niebieskim martwego punktu u człowieka: od melanopsyny do klinicznie istotnych biomarkerów krótkowzroczności. *Bioelectron Med*. *BioMed Cent Ltd*. 2024;10.
9. Schilling T, Soltanlou M, Seshadri Y, et al. Wpływ światła niebieskiego i melanopsyny na zwięźenie źrenicy w martwym punkcie, parafovea i na obrzeżach. W: *Materiały z 13. Międzynarodowej Wspólnej Konferencji Inżynierii Biomedycznej, Systemów i Technologii (BIOSTEC 2020)*. 2020.
10. Amorim-de-Sousa A, Schilling T, Fernandes P, et al. Stymulacja niebieskim światłem martwego punktu powoduje zwiększenie aktywności ERG fali b i wzorca wzrokowego u osób krótkowzrocznych. *Sci Rep*. 2021;11:1—10.
11. Schilling T, Amorim-de-Sousa A, Wong NA, et al. Wzrost amplitudy fali b po stymulacji światłem martwego punktu jest dodatnio skorelowany z długością osiową u osób z krótkowzrocznością. *Sci Rep*. 2022;12:1—12.
12. Domenici L, Trimarchi C, Piccolino M, et al. Leki dopaminergiczne poprawiają wrażliwość kontrastową wzroku u ludzi. *Hum Neurol*. 1985;4:195—197.
13. Schilling T, Soltanlou M, Nuerk HC, Bahmani H. Stymulacja światłem niebieskim martwego punktu powoduje zwięźenie źrenicy i poprawia wrażliwość na kontrast wzrokowy. *PLoS One*. 2023;18:e0286503.
14. Carpena-Torres C, Schilling T, Huete-Toral F, et al. Zwiększony poziom dopaminy w gałce ocznej u królików po stymulacji światłem niebieskim głowy nerwu wzrokowego. *Exp Eye Res*. 2023;234:109604.
15. Hoseini-Yazdi H, Read SA, Collins MJ, et al. Wzrost grubości naczyniówki po stymulacji światłem niebieskim martwego punktu u młodych dorosłych. *Bioelectron Med*. 2024;10:13.
16. Ellrich J, Hoseini-Yazdi H, Read SA, et al. Modulacja długości osiowej poprzez powtarzaną stymulację światłem niebieskim głowy nerwu wzrokowego u ochotników. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64:5091.
17. Chakraborty R, Schilling T, Hassani A, et al. Zwiększona grubość naczyniówki i zmniejszona długość osiowa po stymulacji światłem niebieskim martwego punktu u dzieci z krótkowzrocznością i emmetropią. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65:6605.
18. Lam CSY, Tang WC, Lee PH, et al. Wpływ soczewek okularowych z wieloma segmentami z defokusem (DIMS) na kontrolę krótkowzroczności u chińskich dzieci: wyniki 3-letniego badania obserwacyjnego. *Br J Ophthalmol*. 2022;106:1110—1114.
19. Lam CSY, Tang WC, Tse DYY i in. Soczewki okularowe z wieloma segmentami z defokusem (DIMS) spowalniają postęp krótkowzroczności: 2-letnie randomizowane badanie kliniczne. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:363—368.
20. Ostrin LA, Schill AW. Urządzenia emitujące światło czerwone stosowane w leczeniu krótkowzroczności przekraczają limity bezpieczeństwa. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2024;44: 241—248.
21. Wong NA, Bahmani H. Przegląd aktualnego stanu badań nad bezpieczeństwem sztucznego światła niebieskiego w odniesieniu do urządzeń cyfrowych. *Heliyon*. 2022;8:e10282.
22. Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Wieczorne korzystanie z emitujących światło czytników e-booków ma negatywny wpływ na sen, rytm dobowy i czujność następnego dnia rano. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:1232—1237.
23. Wolffsohn JS, Kollbaum PS, Berntsen DA i in. IMI — badania kliniczne dotyczące kontroli krótkowzroczności i raport dotyczący oprzyrządowania. *Invest Ophthalmology Vis Sci*. 2019;60:M132.
24. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. Indeks jakości snu w Pittsburghu: nowe narzędzie do praktyki psychiatrycznej i badań. *Psychiatry Res*. 1989;28:193—213.
25. Nucci P, Lembo A, Schiavetti I, et al. Porównanie kontroli krótkowzroczności u europejskich dzieci i młodzieży przy użyciu okularów z wieloma segmentami z defokusem (DIMS), atropiny i kombinacji DIMS/atropiny. *PLoS One*. 2023;18: 1—11.
26. Hvid-Hansen A, Jacobsen N, Møller F, et al. Kontrola krótkowzroczności za pomocą niskich dawek atropiny u dzieci w Europie: wyniki sześciomiesięcznego randomizowanego, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo, wielośrodkowego badania „”. *J Pers Med*. 2023;13:325.
27. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutiérrez-Ortega R. Kontrola krótkowzroczności za pomocą soczewek ortokorekcyjnych w Hiszpanii: zmiany refrakcyjne i biometryczne. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5060—5065.
28. Jakobsen TM, Søndergaard AP, Møller F. Refrakcja obwodowa, względna refrakcja obwodowa i wzrost osiowy: dane z 18 miesięcy z randomizowanego badania — Badanie kliniczne

- krótkowzroczności; leczenie soczewkami ortokorekcyjnymi (badanie CONTROL). *Acta Ophthalmol.* 2023;101:e69—e80.
29. Yang Y, Liu S, Gao W, et al. Synergistyczne działanie okularów wielosegmentowych z defokusem i powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu w zapobieganiu postępowi krótkowzroczności. *Sci Rep.* 2025;15:1—6.
30. Buzzonetti L, Petroni S, Federici M, et al. Skuteczność wielosegmentowych okularów z defokusem w spowalnianiu postępu krótkowzroczności u pacjentów pediatrycznych w zależności od wieku: trzyletnia obserwacja. *Diseases.* 2024;12:222.
31. Lembo A, Schiavetti I, Serafino M, et al. Porównanie skuteczności kontroli krótkowzroczności u europejskich dzieci i młodzieży przy użyciu okularów z wieloma segmentami z defokusem (DIMS) i soczewkami o wysokiej asferyczności (HAL). *BMJ Paediatr Open.* 2024;8:1—8.
32. McCullough S, Barr H, Fulton J, et al. Dwuletnie wielośrodkowe badanie obserwacyjne soczewek okularowych MiYOSMART do kontroli krótkowzroczności u dzieci w Wielkiej Brytanii: wyniki po 1 roku. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;65:4945.
33. 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.* 2023;102:e245—e256.
34. Chamberlain P, Peixoto-De-Matos SC, Logan NS, et al. Trzyletnie randomizowane badanie kliniczne soczewek MiSight stosowanych w kontroli krótkowzroczności. *Optom Vis Sci.* 2019;96:556—567.
35. Zadnik K, Schulman E, Flitcroft I, et al. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 0,01% i 0,02% atropiny w leczeniu przez 3 lata: randomizowane badanie kliniczne. *JAMA Ophthalmol.* 2023;141:990—999.
36. Pauné J, Morales H, Armengol J, et al. Kontrola krótkowzroczności za pomocą nowatorskich soczewek miękkich z gradientem peryferyjnym i ortokorekcji: 2-letnie badanie kliniczne. *Biomed Res Int.* 2015;2015:507572.
37. Rappon J, Chung C, Young G, et al. Kontrola krótkowzroczności za pomocą soczewek okularowych z optyką dyfuzyjną: 12-miesięczne wyniki randomizowanego, kontrolowanego badania skuteczności i bezpieczeństwa (CYPRESS). *Br J Ophthalmol.* 2023;107:1709—1715.
38. Ruiz-Pomeda A, Pérez-Sánchez B, Valls I, et al. Badanie oceniające MiSight w Hiszpanii (MASS). Dwuletnie randomizowane badanie kliniczne. *Graefes's Archive Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256:1011—1021.
39. Simonaviciute D, Gelzinis A, Kapitanovaite L, et al. Kontrola krótkowzroczności u dzieci rasy kaukaskiej za pomocą kropli do oczu zawierających 0,01% atropiny: 1-letnie badanie obserwacyjne. *Medicina (Litwa).* 2024;60:1—8.
40. Tychsen L, Foeller P. Wpływ oglądania immersyjnych gogli wirtualnej rzeczywistości na małe dzieci: funkcje wzrokowo-ruchowe, stabilność postawy i choroba lokomocyjna. *Am J Ophthalmol.* 2020;209:151—159.
41. Turnbull PRK, Phillips JR. Wpływ noszenia zestawu słuchawkowego do wirtualnej rzeczywistości na oczy młodych dorosłych. *Sci Rep.* 2017;7:16172.
42. Jun J, Zhiwen B, Feifu W, et al. Poziom zgodności w ortokorekcji wirtualnej rzeczywistości. *Eye Contact Lens.* 2018;44:330—334.
43. Weng R, Naduvilath T, Philip K, et al. Badanie nieprzestrzegania harmonogramu noszenia soczewek kontaktowych: subiektywne oceny i czynniki związane z pacjentami u dzieci noszących soczewki kontaktowe typu single-vision i soczewki kontaktowe kontrolujące krótkowzroczność. *Soczewki kontaktowe i przednia część oka.* 2021;44:94—101.