

Nauki kliniczne

# Trzyletnia skuteczność i bezpieczeństwo powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu w kontroli krótkowzroczności: wielośrodkowe badanie w warunkach rzeczywistych

Yanping Chen,<sup>1</sup> Wei Wang<sup>1</sup>,<sup>1</sup> Ruilin Xiong,<sup>1</sup> Fang Yu,<sup>2</sup> Shaoxin Pan,<sup>3</sup> Jing Dong,<sup>4</sup> Jian Zhang,<sup>1</sup> Zhuoting Zhu,<sup>5</sup> Xiaohu Ding,<sup>1</sup> Bin Wang,<sup>4</sup> Yanxian Chen<sup>6,7</sup>, Henry Ho-lung Chan<sup>6</sup>, Kai Yip Choi<sup>6</sup>, Sonia Seen Hang Chan,<sup>6</sup> Yingfeng Zheng<sup>1</sup>, Danli Shi<sup>6,7</sup>, Yuri Aung,<sup>8</sup> Shoji Kishi,<sup>9</sup> Kyoko Ohno-Matsui<sup>10</sup>, Mingguang He<sup>6,7,11</sup>

► Dodatkowe materiały uzupełniające są publikowane wyłącznie w Internecie. Aby je wyświetlić, należy odwiedzić stronę internetową czasopisma (<https://doi.org/10.1136/bjo-2025-328687>).

Numerowane afiliacje znajdują się na końcu artykułu.

## Korespondencja do

Dr Mingguang He; [mingguang\\_he@yahoo.com](mailto:mingguang_he@yahoo.com) oraz dr Fang Yu; [253910137@qq.com](mailto:253910137@qq.com)

YC, WW, RX i FY są współautorami artykułu.

Otrzymało 26 września 2025 r.

Przyjęto 6 stycznia 2026 r.

## STRESZCZENIE

**Kontekst** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu (RLRL) w kontrolowaniu postępu krótkowzroczności w ciągu 3 lat w rzeczywistych warunkach.

**Metody** To wielośrodkowe badanie kohortowe objęło uczestników obecnie poddawanych terapii RLRL, zidentyfikowanych na podstawie elektronicznych baz danych medycznych trzech szpitali (dzieci i młodzież w wieku 7–18 lat z krótkowzrocznością, którym przepisano terapię RLRL w okresie od 1 czerwca 2018 r. do 1 czerwca 2023 r.), przy użyciu stratyfikowanego losowego doboru próby w oparciu o czas trwania terapii RLRL (≥0,5–1 rok, ≥1–2 lata, ≥2–3 lata i ≥3 lata), z około 90 uczestnikami w każdej grupie. Wszyscy uczestnicy dobrowolnie poddawali się terapii RLRL dwa razy dziennie (3 minuty/sesja, ≥4-godzinna przerwa), 5–7 dni w tygodniu.

**Wyniki** Spośród 362 uczestników 90 było leczonych z powodu ≥0,5–1 rok (mediana 0,64 roku), 91 dla ≥1–2 lat (mediana 1,40 roku), 90 dla ≥2–3 lat (mediana 2,30 roku) i 91 dla ≥3 lat (mediana 3,65 roku). Wskaźnik zadowolającej kontroli krótkowzroczności (definiowanej jako roczne wydłużenie osiowe ≤0,10 mm) wyniósł 72,53% (95% CI 62,17 do 81,37) w ciągu ≥3 lat leczenia RLRL, przy rocznej zmianie długości osiowej wynoszącej 0,06 mm/rok (95% CI 0,03 do 0,08). Nie odnotowano subiektywnego pogorszenia funkcji wzroku na podstawie najlepiej skorygowanej ostrości wzroku i nie zaobserwowano zmian w obiektywnym elektroretinogramie pełnego pola widzenia zależnych od czasu trwania leczenia. W czterech oczach odnotowano minimalną, odwracalną zmianę w tomografii optycznej koherencyjnej, która nie miała wpływu na funkcję wzroku.

**Wnioski** To badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistych wykazało, że terapia RLRL zapewnia obiecującą długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo w kontroli krótkowzroczności przez 3 lata u chińskich dzieci i młodzieży z krótkowzrocznością.

**Numer rejestracji badania** [NCT05871840](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05871840).

wykazało, że terapia RLRL spowalnia wydłużanie osiowe



© Autorzy (lub ich pracodawcy) 2026. Zabrania się komercyjnego wykorzystania. Zobacz prawa i zezwolenia. Opublikowane przez BMJ Group.

Aby zacytować: Chen Y, Wang W, Xiong R, et al. *Br J Ophthalmol* Epub przed drukiem: [proszę podać dzień, miesiąc, rok]. doi:10.1136/bjo-2025-328687

## WPROWADZENIE

Powtarzana terapia światłem czerwonym o niskim natężeniu (RLRL) to nowa metoda zapobiegania i kontroli krótkowzroczności, która została wyróżniona jako innowacyjna i skuteczna metoda kontroli krótkowzroczności w najnowszym wydaniu Digest of the International Myopia Institute (IMI) z 2023 r.<sup>(1)</sup> Szereg randomizowanych badań kontrolowanych (RCT)

#### CO JUŻ WIEMY NA TEN TEMAT

- ⇒ W randomizowanych badaniach kontrolowanych wykazano, że terapia powtarzalnym światłem czerwonym o niskim natężeniu (RLRL) spowalnia wydłużanie osiowe i postęp wad refrakcji u dzieci z krótkowzrocznością.
- ⇒ Skuteczność leczenia RLRL została wykazana w kontrolowanych badaniach klinicznych trwających do 2 lat, przy zachowaniu wysokiego poziomu bezpieczeństwa.
- ⇒ Długoterminowa (≥3 lata) skuteczność i bezpieczeństwo terapii RLRL w rzeczywistych populacjach pozostaje nieznana.

#### CO WNOŚI TO BADANIE

- ⇒ To wielośrodkowe badanie w warunkach rzeczywistych pokazuje, że terapia RLRL pozwala utrzymać skuteczność kontroli krótkowzroczności przez 3 lata u dzieci i młodzieży z krótkowzrocznością, przy czym 72,5% dzieci osiągnęło zadowalającą kontrolę wydłużenia osiowego (roczne wydłużenie osiowe ≤0,10 mm).
- ⇒ Efekt kontroli krótkowzroczności nieznacznie spadł po pierwszych 2 latach, ale pozostał klinicznie znaczący.
- ⇒ Nie wykryto subiektywnej utraty funkcji wzroku na podstawie najlepiej skorygowanej ostrości wzroku, a obiektywne parametry pełnopolowego elektroretinogramu nie wykazały zmian związanych z czasem trwania leczenia.
- ⇒ W czterech oczach odnotowano minimalne, odwracalne zmiany OCT, które nie miały wpływu na funkcję wzrokową.

#### JAK TO BADANIE MOŻE WPŁYNAĆ NA BADANIA, PRAKTYKĘ LUB POLITYKĘ

- ⇒ Badanie to pokazuje, że terapia RLRL pozostaje skuteczna i bezpieczna w kontroli krótkowzroczności przez okres 3 lat w rzeczywistych warunkach, dostarczając cennych dowodów długoterminowych.
- ⇒ Konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia mechanizmów leżących u podstaw terapii RLRL.

i progresję refrakcji o 36,2%–69,4% i 53,9%–76,6% w ciągu 1 roku w porównaniu z okularami jednoogniskowymi (SVS), przy czym szczególnie silną skuteczność zaobserwowano w populacjach osób z wysoką krótkowzrocznością<sup>2-5</sup>. Ten efekt kontroli krótkowzroczności utrzymywał się przez 2 lata w kolejnej obserwacji po zakończeniu badania

badanie.<sup>6</sup> Ponadto wykazano, że połączenie terapii RLRL z ortokorekcją optymalizuje leczenie wydłużenia osiowego u dzieci z krótkowzrocznością.<sup>7</sup> Jednak długoterminowa (3 lata i więcej) skuteczność i bezpieczeństwo terapii RLRL pozostają niejasne.

Chociaż badania RCT stanowią złoty standard dowodów klinicznych, są one przeprowadzane w ściśle kontrolowanych warunkach, przy zastosowaniu rygorystycznych kryteriów selekcji, co może nie odzwierciedlać rzeczywistego efektu interwencji i wymaga walidacji w rzeczywistych warunkach.<sup>8</sup> W Chinach od 2023 r. ponad 100 000 dzieci i nastolatków było lub jest obecnie leczonych terapią RLRL. Tak długi okres obecności terapii RLRL na rynku w połączeniu z dużą liczbą aktywnych użytkowników stanowi wyjątkową okazję do przeprowadzenia badania w rzeczywistych warunkach, które pozwoli wypełnić luki w wiedzy na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii RLRL w rzeczywistych warunkach.

W związku z tym niniejsze badanie ma na celu udzielenie odpowiedzi na następujące pytania:

(1) Jaka jest długoterminowa skuteczność terapii RLRL w kontroli krótkowzroczności w okresie 3 lat? (2) Czy skuteczność terapii RLRL w okresie 3 lat zmniejsza się w porównaniu z okresem 6 miesięcy, 1 roku i 2 lat? (3) Jaki jest długoterminowy profil bezpieczeństwa terapii RLRL pod względem subiektywnej i obiektywnej funkcji wzrokowej, a także oceny strukturalnej?

## METODY

### Projekt badania i populacja

To obserwacyjne, wielośrodkowe badanie kohortowe zostało przeprowadzone w trzech szpitalach trzeciego stopnia referencyjności w Chinach, w tym w Szpitalu Ludowym w dzielnicy Guangming w Shenzhen, Drugim Szpitalu Afiliowanym przy Wannan Medical College oraz Pierwszym Szpitalu Afiliowanym przy Baotou Medical College. Korzystając z elektronicznych baz danych szpitalnych, zidentyfikowaliśmy 2529 dzieci i młodzieży w wieku 7–18 lat, które w okresie od 1 czerwca 2018 r. do 1 czerwca 2023 r. były poddane terapii RLRL z krótkowzrocznością  $\leq -1,00$  dioptrii (D) w obu oczach (refrakcja sferyczna równoważna (SER) według refrakcji cykloplegicznej lub niecykloplegicznej). Kryteria wykluczenia były następujące: brak aktualnie prowadzonej terapii RLRL; niekompletne dane wyjściowe (długość osiowa (AL), SER, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)); zez; zaburzenia widzenia obuoocznego; choroby oczu/układowe; lub historia operacji wewnątrzgałkowej/leczenia laserowego. Po wykluczeniach kwalifikowało się 924 dzieci i młodzieży.

Aby uzyskać reprezentatywną kohortę, zastosowaliśmy stratyfikowane losowe pobieranie próbek w oparciu zarówno o czas trwania leczenia ( $\geq 0,5$ –1 rok,  $\geq 1$ –2 lata,  $\geq 2$ –3 lata i  $\geq 3$  lata), jak i ośrodek badawczy. Wymaganą liczbę uczestników dla każdej grupy czasu trwania leczenia określono a priori, jak szczegółowo opisano w sekcji „Wielkość próby”. W związku z tym w każdym z trzech ośrodków kwalifikujących się uczestników przypisano do czterech warstw czasowych, a następnie za pomocą komputerowo generowanych sekwencji losowych wybrano około 30 uczestników z każdej warstwy w każdym ośrodku. Ze wszystkimi wybranymi uczestnikami skontaktowano się telefonicznie, ściśle przestrzegając ustalonej wcześniej kolejności losowej, bez ręcznego wyboru. Jeśli zaproszona osoba odmówiła, kontaktowano się z kolejną osobą w sekwencji losowej. Ta standardowa, z góry określona procedura doboru próby była stosowana konsekwentnie we wszystkich ośrodkach, aby zminimalizować błąd selekcji i zwiększyć powtarzalność.

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Szpitala Ludowego w dzielnicy Guangming w Shenzhen (LL-KT-2023006), a następnie przyjęty przez wszystkie ośrodki badawcze. Uzyskano ustną i pisemną świadomą zgodę uczestników badania i ich opiekunów prawnych. Badanie było zgodne z Deklaracją Helsińską i wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej. Badanie zostało zarejestrowane w serwisie ClinicalTrials.gov (NCT05871840) i

przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE).

### Terapia RLRL

Oprócz noszenia SVS uczestnicy dobrowolnie zakupili i otrzymali terapię RLRL przy użyciu domowego urządzenia stacjonarnego (Eyerising, Suzhou Xuanjia Optoelectronics Technology, Jiangsu, Chiny) z półprzewodnikowymi diodami laserowymi emitującymi światło czerwone o niskim natężeniu ( $650 \pm 10$  nm).<sup>2</sup> Dzieci i młodzież korzystały z urządzenia w domu dwa razy dziennie przez 3 minuty/secję, w odstępach co najmniej 4 godzin, 5–7 dni w tygodniu, pod nadzorem opiekuna. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych było monitorowane za pomocą automatycznego dziennika online. W przypadku opuszczenia dwóch kolejnych sesji system wysyłał wiadomości przypominające do opiekunów. Szczegóły dotyczące przerwania leczenia (przyczyna, czas trwania, data wznowienia) zostały zebrane za pomocą kwestionariusza. Czas trwania leczenia obliczono jako odstęp czasu między rozpoczęciem terapii a wizytą kontrolną i sklasyfikowano jako  $\geq 0,5$ –1 rok,  $\geq 1$ –2 lata,  $\geq 2$ –3 lata lub  $\geq 3$  lata.

### Gromadzenie danych

Ze względu na charakter retrospektywny dane wyjściowe zostały pobrane przed rozpoczęciem terapii RLRL. Dane demograficzne wyjściowe, data badania, data rozpoczęcia terapii RLRL oraz dane okulistyczne (biometria, refrakcja, ostrość wzroku, pozycja gałki ocznej, ocena za pomocą lampy szczelinowej) zostały uzyskane z dokumentacji medycznej lub raportów dostarczonych przez uczestników. Odstęp czasu między oceną wyjściową a rozpoczęciem terapii wynosił nie więcej niż 2 tygodnie. W momencie rozpoczęcia badania nie wykonano pełnego elektretinogramu fopowego (ffERG) ani optycznej tomografii koherencyjnej (OCT).

Następnie, w odpowiednich warunkach oświetleniowych, wykwalifikowani optycy zmierzili niekorekcyjną ostrość wzroku (UCVA) i BCVA z odległości 4 m za pomocą tablicy ETDRS logMAR E (Guangzhou Xieyi Weishikang lub Shijia SJ-LED-03). Długość osiową gałki ocznej (AL) oceniano przed cykloplegią za pomocą bezkontaktowej interferometrii częściowej koherencji (IOL Master XP/500, Carl Zeiss Meditec; lub SW-9000, Suoer). Aby zapewnić porównywalność pomiarów, w badaniu podstawowym i kontrolnym użyto tego samego modelu urządzenia. Uśredniono pięć odczytów AL, z błędem  $\leq 0,05$  mm. Trzykrotnie wykonano autorefrakcję bez cykloplegii i z cykloplegią (Topcon KR 800 lub Nidek ARK-1) i uśredniono wyniki z dokładnością do 0,25 D. Cykloplegię wywołał trzema kroplami związku tropikamidu (0,5% tropikamidu, 0,5% fenylefryny) po 0, 5 i 10 minutach. Pełną cykloplegię potwierdzono, gdy średnica źrenicy wynosiła  $\geq 5$  mm, a odruch świetlny był nieobecny po dodatkowych 15 minutach.

Kontrolne badanie ffERG zostało zarejestrowane przy użyciu systemu RETeval (LKC Technologies) zgodnie z normami ISCEV przy użyciu elektrod skórnych Sensor Strip.<sup>9</sup> Biorąc pod uwagę widzialne światło czerwone urządzenia RLRL oraz trudności związane z długotrwałym badaniem dzieci, po 10 minutach adaptacji w warunkach około 300 luksów zmierzono dwie reakcje fopowe (2,0 Hz i 28,3 Hz, 85 Td/s na tle 850 Td) w obu oczach.<sup>10</sup> Doświadczeni badacze uśrednili trzy wiarygodne pomiary. Obrazy OCT uzyskano za pomocą urządzeń Topcon DRI OCT Triton, Zeiss Cirrus 5000 lub Big Vision BV1000, stosując skanowanie poziome/pionowe i promieniowe w warunkach cykloplegii. Zdjęcia dna oka skupione na plamce żółtej wykonano za pomocą urządzeń Topcon DRI OCT Triton, GAUSH Toka TNF507 lub Suoer SW-8800. Obrazy OCT i dna oka o niskiej jakości, z migotaniem lub artefaktami ruchowymi były ponownie wykonywane do momentu uzyskania wystarczającej jakości.

Dane z obserwacji follow-up były najpierw zapisywane w papierowej dokumentacji medycznej i raportach, a następnie wprowadzane tego samego dnia do systemu elektronicznego gromadzenia danych (EDC). Koordynatorzy badania nadzorowali



nad integralnością danych i weryfikowali wpisy w oparciu o oryginalne raporty, aby zapewnić ich dokładność.

## Wyniki

Wyniki obejmowały zadowalający wskaźnik kontroli krótkowzroczności, roczne zmiany w AL i SER oraz zmiany w UCVA i BCVA po

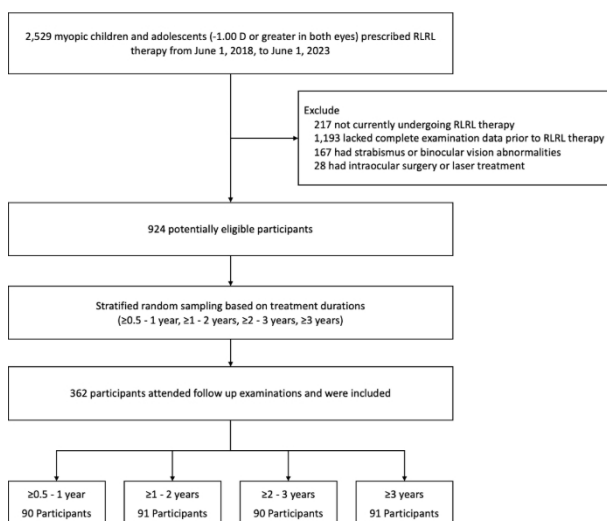
$\geq 0,5$ –1 rok,  $\geq 1$ –2 lata,  $\geq 2$ –3 lata i  $\geq 3$  lata stosowania RLRL. Zadowalającą kontrolę krótkowzroczności zdefiniowano jako roczne wydłużenie osiowe  $\leq 0,10$  mm.<sup>711</sup> Próg ten jest poparty dowodami pochodzącymi z badania Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error Study oraz raportu IMI, które pokazują, że dzieci i nastolatki wykazują normalne fizjologiczne wydłużenie osiowe wynoszące około 0,10 mm/rok.<sup>1213</sup> Chociaż fizjologiczny wzrost osiowy zmienia się wraz z wiekiem, w niniejszym badaniu przyjęto jeden ujednolicony próg, aby umożliwić spójne porównania między grupami o różnym czasie trwania leczenia i dostosować się do wcześniejszych badań nad krótkowzrocznością.<sup>1213</sup>

Podczas wizyty kontrolnej uczestnicy i rodzice wypełnili kwestionariusze dotyczące potencjalnych zdarzeń niepożądanych (w tym między innymi olśnienia, krótkotrwałego oślepienia i ślepoty błyskowej). Udokumentowano czas trwania powidoków, zwłaszcza tych trwających >5 minut. Poważne zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako nagłą utratę wzroku  $\geq 2$  linie lub nowe skotoma centralne. Wszystkie zdarzenia niepożądane zostały zarejestrowane w systemie EDC i zgłoszone indywidualnie.

Kształty fal ERG, obrazy OCT i zdjęcia dna oka zostały przeanalizowane w centrum odczytu przez dwóch niezależnych okulistów (Y.C., W.W.), którzy nie znali charakterystyki uczestników badania. Wykluczono zapisy ERG o niskiej zgodności (np. niski stosunek sygnału do szumu powodujący niemożność pomiaru czasu/amplitudy lub nieprawidłowe rozszerzenie źrenicy na zrzutach ekranu). Automatycznie wygenerowane czasy i amplitudy fal a, b oraz migotania 28,3 Hz zostały porównane między grupami terapeutycznymi. Obrazy OCT i dna oka zostały dokładnie przeanalizowane w odniesieniu do wcześniejszego opisu przypadku uszkodzenia siatkówki związanego z RLRL.<sup>14</sup> Rozbieżności zostały rozstrzygnięte przez starszego okulistę (M.H.).

## Wielkość próby

Na podstawie wcześniejszych badań<sup>611</sup> około 55% dzieci osiągnęło zadowalającą kontrolę krótkowzroczności po 6 miesiącach do 2 lat stosowania RLRL. Zakładając spadek do 30% po 3 latach, do przeprowadzenia dwustronnego testu potrzebnych było 81 uczestników w każdej grupie trwania leczenia.



Rysunek 1. Schemat badania „... D, dioptria; RLRL, powtarzające się nasświetlanie słabym światłem czerwonym.

$\alpha=0,05$  i mocy 90%. Aby poprawić wiarygodność, wielkość próby zwiększono o 10% do 90 osób w każdej grupie.

## Analizy statystyczne

Podstawowe dane demograficzne, dane okulistyczne, czas trwania RLRL i parametry fFERG w warunkach fotopowych zostały podsumowane opisowo według czasu trwania leczenia. Zmienne ilościowe przedstawiono jako średnią (SD) lub medianę (IQR), a zmienne katégoryczne jako liczbę (procent). Zmienne ciągle porównano za pomocą testów ANOVA lub Kruskala-Wallisa, a zmienne katégoryczne za pomocą

$\chi^2$  lub testu dokładnego Fishera. Parametry okulistyczne analizowano wyłącznie dla prawego oka ( $n=362$ ).

Częstość występowania zadowalającej kontroli krótkowzroczności i dokładne 95% przedziały ufności obliczono metodą Cloppera-Pearsona dla wszystkich grup czasowych. Roczne wskaźniki zmian AL i SER obliczono jako średnią zmianę od wartości wyjściowej do wartości kontrolnej podzieloną przez czas trwania leczenia. Obiektywne SER po cykloplegii i obiektywne/subiektywne SER bez cykloplegii porównano między wartością wyjściową a wartością kontrolną. Różnice w odsetku zadowalającej kontroli, wynikach AL i SER oceniono dla  $\geq 0,5$ –1,  $\geq 1$ –2 i Grupy  $\geq 2$ –3 lata w porównaniu z grupami  $\geq 3$  lata. Wielowymiarowa regresja logistyczna i liniowa pozwoliła zidentyfikować czynniki wyjściowe związane z satysfakcjonującą kontrolą i rocznym wydłużeniem osiowym. Zmiany UCVA i BCVA zostały sklasyfikowane jako utrata  $\geq 2$  linii, brak zmian ( $\pm 1$  linia) lub zysk  $\geq 2$  linii; kontrolną BCVA sklasyfikowano dalej jako Snellen 20/25 lub 20/20. W analizach podgrup porównano zadowalającą kontrolę i roczną zmianę osiową według wieku wyjściowego, płci, pochodzenia etnicznego, cykloplegicznego SER i AL. Analizowano również odsetek pacjentów z rocznym skróceniem osiowym

$>0,05$  mm.<sup>15</sup> Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu programu Stata (wersja 17, StataCorp, Teksas, USA). Dwustronny poziom istotności  $p<0,05$  wskazywał na istotność statystyczną.

## WYNIKI

### Charakterystyka uczestników

Spośród 924 potencjalnie kwalifikujących się uczestników, 362 dzieci i nastolatków z krótkowzrocznością zostało losowo zaproszonych i zbadanych w okresie od lipca do grudnia 2023 r.: 90 leczonych przez  $\geq 0,5$ –1 rok (mediana 0,64), 91 przez  $\geq 1$ –2 lata (mediana 1,40), 90 przez  $\geq 2$ –3 lata (mediana 2,30) i 91 przez  $\geq 3$  lata (mediana 3,65) (ryc. 1). Rozkład uczestników w poszczególnych ośrodkach badawczych przedstawiono w tabeli uzupełniającej S1 dostępnej online. Piętnaścioro dzieci zgłosiło tymczasowe przerwanie terapii RLRL (od 1 tygodnia do 3 miesięcy) z powodu podróży lub choroby, ale wszystkie z nich wznowiły terapię po zakończeniu przerwy.

W tabeli 1 przedstawiono wyjściowe dane demograficzne i charakterystykę oczu oraz lata leczenia wśród uczestników w podziale na czas trwania leczenia. Uczestnicy leczenia RLRL przez  $\geq 3$  lata byli młodsi niż uczestnicy z grupy  $\geq 0,5$ –1 roku w momencie rozpoczęcia badania (średnia (SD), 9,24 (1,80) w porównaniu z 10,47 (2,03) lat,  $P_{\text{Bonferroni}} < 0,001$ ). Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami pod względem płci, pochodzenia etnicznego, cykloplegicznej SER, AL, UCVA lub BCVA w momencie rozpoczęcia badania.

### Zadowalająca kontrola krótkowzroczności

W ciągu  $\geq 3$  lat stosowania RLRL wskaźnik zadowalającej kontroli krótkowzroczności wyniósł 72,53% (95% CI 62,17 do 81,37) (tabela 2). Wskaźniki dla  $\geq 0,5$ –1,  $\geq 1$ –2 i  $\geq 2$ –3 lata wyniosły odpowiednio 88,89% (95% CI 80,51 do 94,54), 89,01% (95% CI 80,72 do 94,60) i 82,22% (95% CI 72,74 do 89,48). Skuteczność spadła po  $\geq 3$  latach w porównaniu z  $\geq 0,5$ –1 i  $\geq 1$ –2 latami, ale była podobna do  $\geq 2$ –3 lat. Wielowymiarowa regresja logistyczna wykazała, że starszy wiek (iloraz szans (OR) = 0,79; 95% CI 0,67 do 0,93;  $P = 0,004$ ) i krótszy czas trwania leczenia (OR = 1,43; 95% CI 1,14 do 1,80;  $P = 0,002$ ) był związany z wyższym osiągnięciem zadowalającej kontroli krótkowzroczności (tabela uzupełniająca online S2).

Tabela 1 Charakterystyka wyjściowa i lata leczenia uczestników w podziale na czas trwania leczenia RLRL

	≥0,5–1 rok	≥1–2 lata	≥2–3 lata	≥3 lata	Wartość p
Liczba uczestników	90	91	90	91	—
Wiek, lata					0,001*
4–7	7 (7,78)	11 (12,09)	23 (25,56)	27 (29,67)	
8–13	80 (88,89)	77 (84,62)	65 (72,22)	63 (69,23)	
14–17	3 (3,33)	3 (3,30)	2 (2,22)	1 (1,10)	
Średnia	10,47 (2,03)	10,00 (2,09)	9,62 (2,05)	9,24 (1,80)	
Mediana	10,24 (8,84, 12,23)	9,54 (8,60, 11,36)	9,30 (7,98, 11,08)	8,92 (7,83, 10,64)	
Płeć, %					0,404†
Mężczyzna	45 (50,00)	47 (51,65)	54 (60,00)	54 (59,34)	
Kobieta	45 (50,00)	44 (48,35)	36 (40,00)	37 (40,66)	
Pochodzenie etniczne, %					0,234
Han	83 (92,22)	83 (91,21)	88 (97,78)	86 (94,51)	
Inne	7 (7,78)	8 (8,79)	2 (2,22)	5 (5,49)	
SER, D					0,806‡
Średnia	-2,83 (1,73)	-3,22 (2,02)	-3,33 (2,23)	-2,74 (1,44)	
Mediana	-2,12 (-3,38, -1,75)	-2,50 (-3,75, -2,00)	-2,88 (-4,62, -1,75)	-2,31 (-3,44, -1,75)	
AL, mm					0,517§
Średnia	24,97 (1,01)	24,85 (1,24)	24,88 (0,97)	24,74 (0,85)	
Mediana	24,84 (24,20, 25,74)	24,62 (24,16, 25,40)	24,87 (24,13, 25,48)	24,60 (24,16, 25,07)	
UCVA, logMAR					0,483§
Średnia	0,70 (0,34)	0,66 (0,30)	0,67 (0,28)	0,61 (0,22)	
Mediana	0,65 (0,40, 0,95)	0,60 (0,50, 0,90)	0,70 (0,40, 1,00)	0,60 (0,40, 0,70)	
BCVA, logMAR					0,809‡
Średnia	0,01 (0,03)	0,01 (0,04)	0,01 (0,03)	0,01 (0,04)	
Mediana	0,00 (0,00, 0,00)	0,00 (0,00, 0,00)	0,00 (0,00, 0,00)	0,00 (0,00, 0,00)	
Czas trwania leczenia, lata					<0,001§
Średnia	0,69 (0,17)	1,41 (0,28)	2,32 (0,25)	3,75 (0,61)	
Mediana	0,64 (0,55, 0,84)	1,40 (1,16, 1,61)	2,30 (2,10, 2,53)	3,65 (3,23, 4,22)	

Dane przedstawiono jako średnią (SD) lub medianę (IQR) dla zmiennych ciągłych lub liczbę (%) dla zmiennych kategoriowych. Pogrubioną czcionką zaznaczono istotność statystyczną.  
 \*Dane porównano za pomocą testu dokładnego Fishera.  
 †Dane porównano za pomocą testu  $\chi^2$ .  
 ‡Dane porównano za pomocą testu Kruskala-Wallis.  
 §Dane porównano za pomocą testu analizy wariancji między grupami.  
 logMAR = logarytm minimalnego kąta rozdzielczości. AL = długość osiowa; BCVA = najlepsza skorygowana ostrość wzroku; D = dioptria; RLRL = powtarzane światło czerwone niskiego poziomu; SER = sferyczna refrakcja równoważna; UCVA = nieskorygowana ostrość wzroku.

### Zmiany w AL, SER i ostrości wzroku

Średnie roczne zmiany AL wyniosły  $-0,22$  mm/rok (95% CI od  $-0,27$  do  $-0,17$ ) dla  $\geq 0,5-1$  roku,  $-0,07$  mm/rok (95% CI od  $-0,10$  do  $-0,04$ ) dla  $\geq 1-2$  lat,  $0,008$  mm/rok (95% CI  $-0,02$  do  $0,03$ ) przez  $\geq 2-3$  lata i  $0,06$  mm/rok (95% CI  $0,03$  do  $0,08$ ) przez  $\geq 3$  lata. Roczna zmiana osiowa wzrastała wraz z czasem trwania leczenia (tabela 2). Wiek i czas trwania leczenia korelowały istotnie ze zmianą długości osiowej gałki ocznej w ciągu roku (oba  $P < 0,001$ ; tabela uzupełniająca S2 online). Średnia roczna obiektywna zmiana ostrości wzroku po zastosowaniu cykloplegików

wynosiła  $0,02$  D/rok (95% CI  $-0,10$  do  $0,14$ ) dla  $\geq 3$  lat (tabela uzupełniająca online S3).

Rozkład zmian UCVA w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli uzupełniającej S4 online (wyjściowa wartość UCVA dostępna dla 163 uczestników, 45,03%). Wszyscy uczestnicy osiągnęli BCVA  $\geq 20/25$  podczas obserwacji follow-up i w żadnej grupie nie wystąpiła utrata BCVA  $\geq 2$  linie (tabela uzupełniająca S4 online).

Tabela 2 Zadawalający wskaźnik kontroli krótkowzroczności i roczna zmiana długości osiowej gałki ocznej po terapii RLRL w zależności od czasu trwania leczenia

N	Wskaźnik zadawalającej kontroli krótkowzroczności		Roczna zmiana długości osiowej oka		
	% (95% CI)*	Różnica (95% CI)	mm/rok (95% CI)	Różnica (95% CI)	
≥0,5–1 rok	90	88,89 (80,51 do 94,54)	16,36 (5,12 do 27,60)	-0,22 (od -0,27 do -0,17)	-0,27 (od -0,33 do -0,22)
≥1–2 lata	91	89,01 (80,72 do 94,60)	16,48 (5,29 do 27,68)	-0,07 (od -0,10 do -0,04)	-0,12 (od -0,16 do -0,09)
≥2–3 lata	90	82,22 (72,74 do 89,48)	9,69 (od -2,41 do 21,80)	0,008 (od -0,02 do 0,03)	-0,05 (od -0,08 do -0,02)
≥3 lata	91	72,53 (62,17 do 81,37)	—	0,06 (0,03 do 0,08)	—

Zadawalający wskaźnik kontroli krótkowzroczności zdefiniowano jako roczną zmianę długości osiowej oka (AL)  $\leq 0,1$  mm/rok po leczeniu. Różnice w zadawalających wskaźnikach kontroli krótkowzroczności i rocznych zmianach długości osiowej oka (AL) obliczono odpowiednio dla grup  $\geq 0,5-1$  rok,  $\geq 1-2$  lata i  $\geq 2-3$  lata w porównaniu z grupą  $\geq 3$  lata.  
 \*CI obliczono metodą Cloppera-Pearsona. AL, długość osiowa;  
 RLRL, powtarzane nasświetlanie światłem czerwonym o niskim natężeniu.

**Tabela 3** Czas i amplituda fotopowego pełnego pola ERG u uczestników po terapii RLRL w podziale na czas trwania leczenia

	≥0,5–1 rok	≥1–2 lata	≥2–3 lata	≥3 lata	P dla trendu*
Fala a czopków fotopowych†					
Czas implikacji (ms)	12,38 (0,72)	12,38 (0,87)	12,28 (0,71)	12,43 (0,65)	0,694
Amplituda (μV)	8,31 (2,66)	7,91 (2,66)	8,36 (2,36)	7,80 (2,48)	0,508
Fala b czopków fotopowych†					
Czas implikacji (ms)	27,15 (0,78)	27,15 (0,77)	27,15 (0,78)	27,31 (0,85)	0,691
Amplituda (μV)	35,39 (12,39)	34,70 (11,10)	36,42 (10,07)	32,89 (11,09)	0,557
Migotanie fotopowe†					
Czas domyślny (ms)	23,95 (0,50)	23,80 (0,53)	23,86 (0,54)	23,93 (0,65)	0,095
Amplituda (μV)	29,98 (8,07)	28,75 (7,68)	31,03 (7,50)	27,52 (8,14)	0,587

Dane przedstawiono jako średnią (SD).  
\*Skorygowane o wiek, płeć i długość osiową.  
†Dane dotyczące pełnego pola ERG (n=34, 9,42%) o słabej zgodności lub nieprawidłowej kontroli zostały wykluczone z analizy dla każdego etapu. ERG, elektoretinogram; RLRL=powtarzana terapia światłem czerwonym o niskim natężeniu.

### Bezpieczeństwo

Nie zaobserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym nagłej utraty wzroku  $\geq 2$  linie lub mroczka centralnego. Żaden z uczestników nie zgłosił oślnienia ani ślepoty błyskowej. Spośród 358 uczestników (98,90%) powidoki utrzymywały się przez 1–2 minuty u 290 (81,01%) i przez 3–5 minut u 68 (18,99%); u żadnego nie przekraczały one 5 minut.

Podczas obserwacji follow-up 361 dzieci (99,72%) ukończyło badanie fERG w zakresie dwóch reakcji fotopowych; jedno dziecko nie ukończyło badania z powodu nietolerancji. Po wykluczeniu 34 zapisów (9,42%) z powodu słabej zgodności lub nieprawidłowego działania, nie stwierdzono istotnych różnic w czasach i amplitudach fal a/b fotopowych czopków w różnych okresach leczenia ( $\geq 0,5-1$ ,  $\geq 1-2$ ,  $\geq 2-3$ ,  $\geq 3$  lata). Reakcja migotania fotopowego (czas i amplituda) również pozostała spójna w poszczególnych grupach. Wyniki te wskazują, że RLRL nie powoduje mierzalnych zmian funkcji siatkówki ani działań niepożądanych. efekty niezależnie od czasu trwania (wszystkie P  $> 0,05$ ;  $P_{skorygowane}$  dla trendu  $> 0,05$ ; tabela 3).

U czterech dzieci (1,10%) wykryto zmiany OCT charakteryzujące się liniową nieciągłością strefy elipsoidalnej na skanach promieniowych podczas obserwacji kontrolnej (dwa prawe oczy, dwa lewe; rysunek 2). W przypadku 3 i 4 dodatkowo stwierdzono niewielką żółtawo-szarą plamkę w obszarze plamki żółtej na zdjęciu dna oka. Charakterystykę czterech przypadków szczegółowo opisano w tabeli uzupełniającej S5 dostępnej online. Cztery dzieci (2 dziewczynki i 2 chłopcy w wieku 9–13 lat) miały czas trwania RLRL wynoszący od 2,01 do 4,84 roku, utrzymywały BCVA  $\geq 20/20$  w momencie rozpoczęcia badania i podczas obserwacji kontrolnej, zgłaszały powidoki trwające 1–2 minuty i nie wykazywały uszkodzeń funkcji wzrokowej wykrytych za pomocą fERG. Trzy osoby zgłaszały stopniowe skracanie się powidoków w trakcie terapii. Żadne z nich nie miało bazowego badania OCT przed RLRL, co ograniczało porównanie czasowe. W kohorcie nie stwierdzono żadnych innych zmian strukturalnych w badaniu OCT.

### Analiza podgrup

Jak pokazano w dodatkowych tabelach S6 i S7 online, skrócenie osiowe wystąpiło u 77,78% (95% CI 67,79 do 85,87) grupa  $\geq 0,5-1$  roku, 59,34% (95% CI 48,53 do 69,52)  $\geq 1-2$  lata, 24,44% (95% CI 16,00 do 34,64)  $\geq 2-3$  lat i 14,29% (95% CI 7,83 do 23,19)  $\geq 3$  lat.

### DYSKUSJA

W tym wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w warunkach rzeczywistych terapia RLRL osiągnęła zadowalający wskaźnik kontroli krótkowzroczności wynoszący 72,53%, przy średniej rocznej zmianie długości osiowej oka wynoszącej 0,06 mm/rok (95% CI 0,03 do 0,08) w ciągu mediany okresu obserwacji wynoszącej 3,65 roku. Skuteczność terapii RLRL w kontroli krótkowzroczności przez  $\geq 3$  lata była utrzymywana.

i porównywalne z  $\geq 2-3$  latami, choć nieco niższe niż  $\geq 0,5-1$  roku i  $\geq 1-2$  lat. Nie zaobserwowano subiektywnego uszkodzenia funkcji wzrokowej w BCVA i nie odnotowano zmian związanych z czasem trwania leczenia w fERG w czterech grupach. W niewielkiej liczbie przypadków (1,10%) wykryto niewielkie nieciągłości strefy elipsoidalnej na skanach promieniowych OCT bez zmiany funkcji wzrokowej. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych ani poważnych.

### Trwała skuteczność RLRL przez 3 lata

To badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistych potwierdziło trwałą skuteczność RLRL, z  $> 70\%$  zadowalającą kontrolą krótkowzroczności i rocznym wydłużeniem osiowym wynoszącym 0,06 mm/rok przez  $> 3$  lata. Stanowi ono pierwsze rzeczywiste dowody długoterminowej skuteczności RLRL w leczeniu wydłużenia osiowego. W porównaniu z innymi środkami przeciwdziałającymi

z  $\geq 2$ -letnią obserwacją (dodatek online

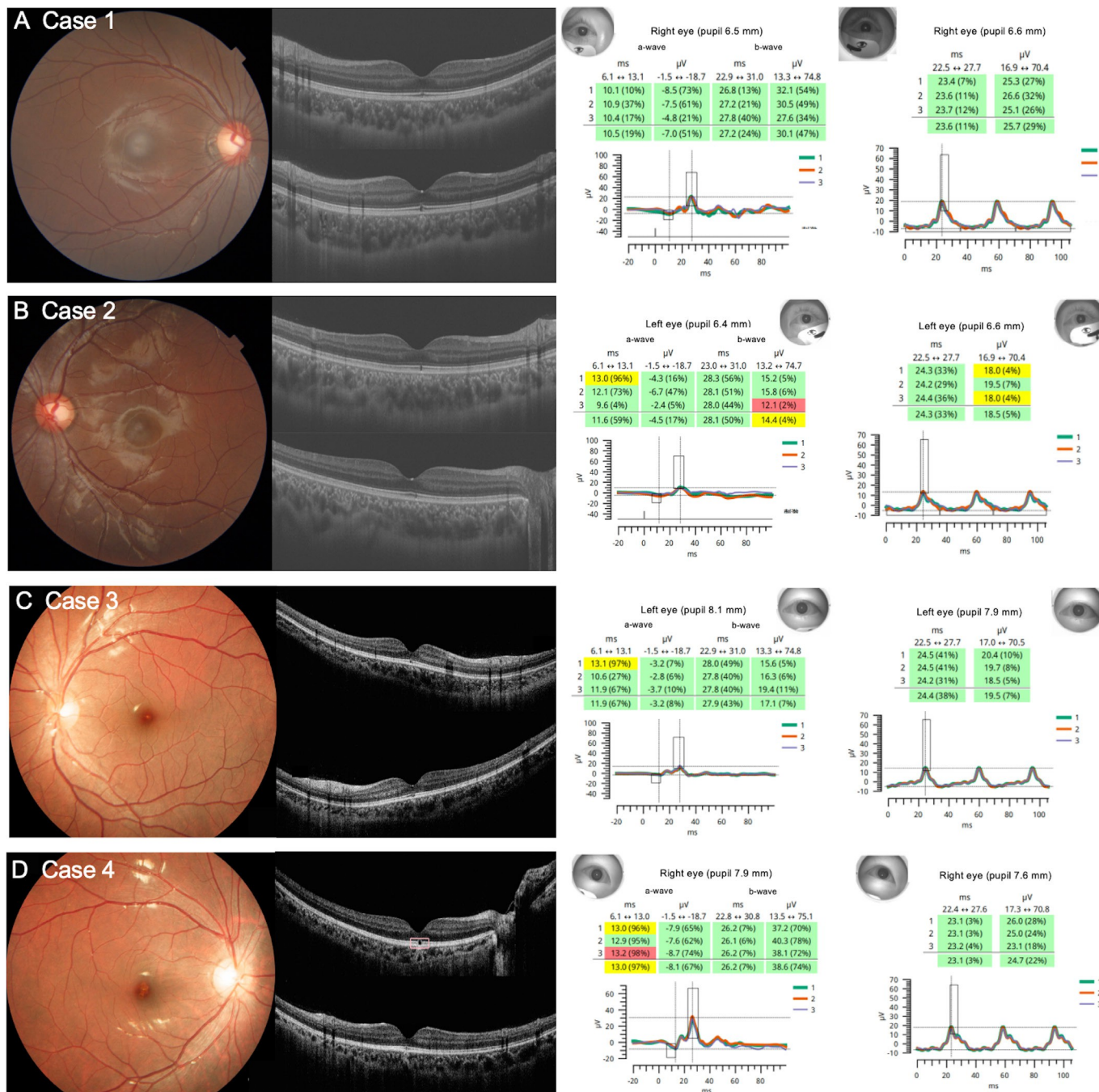
tabela mentalna S8), RLRL wydaje się lepszy: zadowalające wskaźniki kontroli krótkowzroczności wyniosły 5,9%–31,5% dla specjalnie zaprojektowanych okularów,<sup>1617</sup> 19,4% w przypadku 0,01% atropiny,<sup>18</sup> 18,9%–20% w przypadku ortokorekcji<sup>18–20</sup> oraz 35,3%–39,5% w przypadku połączenia 0,01% atropiny i ortokorekcji.<sup>19</sup> Bezpośrednie porównania należy interpretować ostrożnie ze względu na różnice w projekcie badań, populacjach i wieku.

### Nieznacznie zmniejszona skuteczność w trakcie trwania leczenia

W przypadku  $\geq 3$  lat stosowania RLRL zadowalające wskaźniki kontroli krótkowzroczności były o 16,36% i 16,48% niższe niż w grupach  $\geq 0,5-1$  i  $\geq 1-2$  lat, ale porównywalne z grupą  $\geq 2-3$  lat. Stwierdzono, że dłuższe leczenie wiązało się ze zmniejszoną skutecznością kontroli i większym rocznym wydłużeniem osiowym. Spadek ten może odzwierciedlać stopniowe osłabianie się początkowego silnego działania terapii, podobnie jak w przypadku innych metod leczenia krótkowzroczności (np. atropiny).<sup>621</sup> Ponadto uczestnicy w grupie  $\geq 3$  lata byli młodszy w momencie rozpoczęcia badania, co mogło przyczynić się do szybszego wzrostu oka, ponieważ wydłużenie osiowe spowalnia wraz z wiekiem.<sup>22</sup>

### Długoterminowe bezpieczeństwo

Po długotrwałym stosowaniu RLRL nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych ani subiektywnych uszkodzeń funkcji wzrokowej, co jest zgodne z wynikami poprzednich badań RCT.<sup>2723</sup> W tym trzyletnim badaniu nie wykazano zależności od czasu trwania leczenia wpływu RLRL na fERG, co wskazuje na brak obiektywnych zmian funkcji wzrokowej w czasie. Jest to zgodne z wynikami badań wieloogniskowego ERG, które nie wykazały zmian funkcji plamki żółtej po upływie roku



Rycina 2 Zdjęcia dna oka i obrazy OCT czterech przypadków z liniową nieciągłością strefy elipsoidalnej bez uszkodzenia funkcji ERG. Liniową nieciągłość strefy elipsoidalnej wykryto w dwóch przekrojach OCT skanu promieniowego u czterech dzieci, nie obserwując nieciągłości w skanach linii poziomej i pionowej. W dwóch przypadkach (C, D) dodatkowo wykryto niewielką żółtawo-szarą plamkę w obszarze plamki żółtej na zdjęciu dna oka. ERG, elektroretinogram; OCT, optyczna tomografia koherencyjna.

RLRL.<sup>24</sup> Dane bazowe fFERG były niedostępne, co uniemożliwiło bezpośrednie porównania między uczestnikami.

U czterech dzieci zaobserwowano zmiany OCT charakteryzujące się liniową nieciągłością w strefie elipsoidalnej, bez subiektywnych lub obiektywnych zaburzeń funkcji wzroku lub opóźnionych powidoków. Wszystkie dzieci utrzymały BCVA na poziomie Snellen 20/20 lub lepszym przez cały okres leczenia i po jego zakończeniu. Wyniki te różnią się od wcześniejszych doniesień dotyczących uszkodzeń siatkówki po RLRL<sup>14</sup> oraz od stanów, takich jak ostra utajona retinopatia zewnętrzna strefowa, zespół wielokrotnych przemijających białych plam<sup>25</sup> lub makulopatia słoneczna/laserowa, w których zaburzenia zewnętrznej części siatkówki zazwyczaj powodowały pogorszenie wzroku.<sup>26,27</sup> Chociaż

Brak danych bazowych OCT uniemożliwia ustalenie przyczyny tych zmian, jednak brak zaburzeń funkcji wzroku i poprawa po zaprzestaniu stosowania RLRL sugerują, że nieciągłość jest odwracalną, fizjologiczną reakcją na leczenie, a nie trwałym uszkodzeniem (dodatkowe rysunki online S1-3). Warto zauważyć, że badanie OCT ujawniło mikrouszkodzenie w strefie elipsoidalnej w plamce żółtej<sup>28,29</sup> charakteryzujące się zaburzeniem segmentów zewnętrznych przy zachowaniu nienaruszonych segmentów wewnętrznych fotoreceptorów plamki żółtej i RPE, co pozwala na regenerację poprzez normalną odnowę.<sup>30</sup> Biorąc pod uwagę brak subiektywnych objawów i potencjalną szybką regenerację mikrouszkodzeń, prawdopodobnie są one zmianami przejściowymi. Stawiamy hipotezę, że

ze RLRL może stymulować aktywność mitochondriów i zwiększać zapotrzebowanie metaboliczne fotoreceptorów w płamce żółtej,<sup>31</sup> która jest szczególnie bogata w mitochondria,<sup>32</sup> powodując w ten sposób przeciążenie cyklu odnowy segmentów zewnętrznych. W połączeniu z wynikami badań fFERG obserwacje te potwierdzają bezpieczeństwo stosowania RLRL i dostarczają informacji na temat jego możliwego mechanizmu działania.

### Mocne strony i ograniczenia

To wieloośrodkowe badanie skorzystało z projektu badania ściśle odzwierciedlającego rzeczywiste warunki i wykorzystującego stratyfikowane losowo pobieranie próbek w celu uchwycenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii RLRL w rzeczywistych warunkach. Nie zaobserwowano wyższej skuteczności w okresie  $\geq 3$  lat w porównaniu z krótszymi okresami w zakresie zadawalającej kontroli lub wydłużenia osiowego, co sugeruje minimalne odchylenie selekcyjne wynikające z kontynuacji leczenia wśród pacjentów dobrze reagujących na terapię. Wyniki te stanowią potwierdzenie rzeczywistych dowodów uzyskanych w poprzednich badaniach RCT.<sup>2357 33</sup> RCT mogą być ograniczone przez ścisłą selekcję, często obejmującą dzieci z wysokim ryzykiem progresji krótkowzroczności, a tym samym wykazując niższe efekty leczenia (zgłoszono 53,2%–54,4% zadawalającej kontroli w rocznych RCT dotyczących RLRL).<sup>1134</sup> Kompleksowa ocena funkcji wzrokowej, struktury oka i kluczowe włączenie fFERG wzmocniły ocenę bezpieczeństwa.

Należy zwrócić uwagę na kilka ograniczeń. Po pierwsze, ze względu na charakter badania obserwacyjnego nie uwzględniono grupy kontrolnej SVS ani grupy kontrolnej pozorowanej; aby wzmocnić dowody, konieczne są badania kontrolowane. Po drugie, pomiary ERG i OCT przeprowadzono wyłącznie podczas wizyt kontrolnych, co ograniczało możliwość analizy podłużnej. Po trzecie, chociaż przyjęliśmy konserwatywną, ujednoczoną definicję zadawalającej kontroli krótkowzroczności ( $\leq 0,10$  mm/rok)<sup>1213</sup>, fizjologiczny wzrost osiowy zmienia się wraz z wiekiem, a typowe tempo wynosi około 0,26 mm/rok u młodszych dzieci (6–12 lat) i 0,08 mm/rok u nastolatków (13–17 lat).<sup>3536</sup> Aby to uwzględnić, przeprowadziliśmy analizę wrażliwości przy użyciu progów specyficznych dla wieku, a wyniki były zgodne z głównymi ustaleniami (tabela uzupełniająca S9 online). Wreszcie, możliwość uogólnienia wyników na populacje inne niż chińska wymaga dalszych badań.

### WNIOSKI

Podsumowując, niniejsze badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistych wykazało, że terapia RLRL zapewnia obiecującą długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo w kontrolowaniu krótkowzroczności przez okres 3 lat u chińskich dzieci i nastolatków z krótkowzrocznością. Konieczne są dalsze badania w celu zrozumienia mechanizmów leżących u podstaw terapii RLRL.

### Afilacje autorów

<sup>1</sup>Państwowe Kluczowe Laboratorium Okulistyki, Centrum Okulistyczne Zhongshan, Uniwersytet Sun Yat-sen, Kluczowe Laboratorium Okulistyki Prowincji Guangdong oraz Nauk Wizualnych, Prowincjonalne Centrum Badań Klinicznych Chorób Ocznych w Guangzhou, Guangzhou, 510060, Guangdong, Chiny

<sup>2</sup>Szpital Ludowy Dzielnicy Guangming w Shenzhen, Shenzhen, Guangdong, Chiny <sup>3</sup>Drugi Szpital Afilowany Kolegium Medycznego Wannan, Wuhu, Anhui, Chiny <sup>4</sup>Pierwszy Szpital Afilowany Kolegium Medycznego Baotou, Baotou, Mongolia Wewnętrzna, Chiny

<sup>5</sup>Centrum Badań Okulistycznych Australii, Królewski Szpital Okulistyczny i Otolaryngologiczny Wiktorii, East Melbourne, Wiktorii, Australia

<sup>6</sup>Szkoła Optometrii, Politechnika w Hongkongu, Hongkong, Chiny <sup>7</sup>Centrum Badań nad Ostrością Widzenia (RCSV), Politechnika w Hongkongu, Hongkong, Chiny

<sup>8</sup>Imperial College London, Londyn, Wielka Brytania

<sup>9</sup>Centralna Klinika Okulistyczna w Maebashi, Maebashi, Japonia

<sup>10</sup>Katedra Okulistyki i Nauk o Widzeniu, Instytut Naukowy w Tokio, Tokio, Japonia

<sup>11</sup>InnoHK, Centrum Badań nad Okiem i Wzrokiem (CEVR), 17W Hong Kong Science Park, Hongkong, Chiny

Informacja o korekcie Niektóre afiliacje zostały zaktualizowane od czasu pierwszej publikacji tego artykułu.

**Podziękowania** Dziękujemy rządowi Specjalnego Regionu Administracyjnego Hongkong InnoHK za cenne wsparcie. Prace badawcze opisane w niniejszym artykule zostały przeprowadzone w laboratorium JC STEM Lab of Innovative Light Therapy for Eye Diseases, finansowanym przez The Hong Kong Jockey Club Charities Trust.

**Autorzy** Koncepcja i projekt badania: YanpC, WW, RX, FY, SP, JD, MH. Gromadzenie danych: FY, SP, JD. Analiza i interpretacja danych: YanpC, WW, RX, JZ, MH. Analiza i interpretacja danych ERG: HHLC, KYC, SHHC. Opracowanie manuskryptu: YanpC, WW, RX, JZ, MH. Krytyczna weryfikacja manuskryptu pod kątem ważnych treści intelektualnych: YanpC, WW, RX, FY, SP, JD, JZ, ZZ, XD, BW, Yanx, HHLC, KYC, SSHC, YZ, DS, YA, SK, KOM, MH. Analiza statystyczna: YanpC, JZ. Pozyskanie funduszy: MH. Wsparcie administracyjne, techniczne lub materialne: YanpC, WW, RX, MH. MH jest garantem niniejszej pracy i przyjmuje pełną odpowiedzialność za ukończone badanie, miał dostęp do danych i kontrolował decyzję o publikacji.

**Finansowanie** Badanie zostało sfinansowane przez Global STEM Professorship Scheme (P0046113) oraz Henry G. Leong Endowed Professorship in Elderly Vision Health (8495).

**Konflikt interesów** MH i ZZ są wymienieni jako wynalazcy w patentach i wnioskach patentowych związanych z badaniem (CN201910490186.6). MH jest dyrektorem i udziałowcem w Eyerising Ltd oraz Eyerising International Pty Ltd. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów związanych z niniejszym artykułem.

**Zgoda pacjenta na publikację** Nie dotyczy.

**Zatwierdzenie przez komisję etyczną** Badanie obejmowało uczestników ludzkich. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Szpitala Ludowego Dzielnicy Guangming w Shenzhen (identyfikator LL-KT-2023006), a następnie uzyskał zgodę Drugiego Szpitala Afilowanego Wannan Medical College (identyfikator WYEFYLS2023094) oraz Pierwszego Szpitala Afilowanego Baotou Medical College (identyfikator 2023009). Przed przystąpieniem do badania uczestnicy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

**Pochodzenie i recenzja** Nie zlecono; recenzja zewnętrzna.

**Oświadczenie o dostępności danych** Dane są dostępne na uzasadniony wniosek. Dane są dostępne na uzasadniony wniosek. Dane stanowiące podstawę niniejszego artykułu są dostępne w artykule i w materiałach uzupełniających online. Bardziej szczegółowe dane zawarte w niniejszym artykule nie mogą być udostępnione ze względu na prywatność osób, które wzięły udział w badaniu. Dalsze informacje i prośby o zasoby należy kierować do autora korespondencyjnego, który je zrealizuje.

**Materiały dodatkowe** Niniejsza treść została dostarczona przez autora (autorów). Nie została ona zweryfikowana przez BMJ Publishing Group Limited (BMJ) i mogła nie zostać poddana recenzji. Wszelkie opinie lub zalecenia przedstawione w niniejszym dokumencie są wyłącznie opiniami autora (autorów) i nie są popierane przez BMJ. BMJ zrzeka się wszelkiej odpowiedzialności wynikającej z polegania na treści niniejszej publikacji.

W przypadku gdy treść zawiera materiały przetłumaczone, BMJ nie gwarantuje dokładności i wiarygodności tłumaczeń (w tym między innymi lokalnych przepisów, wytycznych klinicznych, terminologii, nazw leków i dawek leków) i nie ponosi odpowiedzialności za błędy i/lub pominięcia wynikające z tłumaczenia i adaptacji lub innych czynników.

### Identyfikatory ORCID

Wei Wang <https://orcid.org/0000-0002-5273-3332> Zhuoting Zhu

<https://orcid.org/0000-0002-9897-1192> Yanxian Chen

<https://orcid.org/0000-0002-5721-6051>

Henry Ho-lung Chan <https://orcid.org/0000-0002-8516-4711> Kai Yip

Choi <https://orcid.org/0000-0002-0443-3028> Yingfeng Zheng

<https://orcid.org/0000-0002-0914-7864> Danli Shi

<https://orcid.org/0000-0001-6094-137X>

Kyoko Ohno-Matsui <https://orcid.org/0000-0002-8375-6879>

Mingguang He <https://orcid.org/0000-0002-6912-2810>

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Sankaridurg P, Berntsen DA, Bullimore MA, et al. IMI 2023 Digest. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023;64:7.
- 2 Jiang Y, Zhu Z, Tan X, et al. Skuteczność powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu w kontroli krótkowzroczności u dzieci: wieloośrodkowe randomizowane badanie kontrolowane. *Okulistyka* 2022;129:509–19.
- 3 He X, Wang J, Zhu Z, et al. Wpływ powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu na zapobieganie krótkowzroczności u dzieci w Chinach z krótkowzrocznością: randomizowane badanie kliniczne. *JAMA Netw Open* 2023;6:e239612.
- 4 Liu G, Rong H, Liu Y, et al. Skuteczność powtarzanej terapii światłem czerwonym w zapobieganiu krótkowzroczności i kontroli krótkowzroczności. *Br J Ophthalmol* 2024;108:1299–305.
- 5 Xu Y, Cui L, Kong M, et al. Powtarzana terapia światłem czerwonym o niskim natężeniu w celu kontroli krótkowzroczności u dzieci i młodzieży z wysoką krótkowzrocznością: randomizowane badanie kliniczne. *Okulistyka* 2024;131:1314–23.
- 6 Xiong R, Zhu Z, Jiang Y, et al. Trwały i odбит efekt powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu w kontroli krótkowzroczności: 2-letnie badanie kontrolne po zakończeniu badania. *Clin Exp Ophthalmol* 2022;50:1013–24.

- 7 Xiong R, Wang W, Tang X, et al. Wpływ powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu w połączeniu z ortokeratologią na kontrolę krótkowzroczności: wieloośrodkowe randomizowane badanie kontrolowane. *Ophthalmology* 2024;131:1304–13.
- 8 Sun X, Tan J, Tang L, et al. Dowody z życia wzięte: doświadczenia i wnioski z Chin. *BMJ* 2018;360:j5262.
- 9 Robson AG, Frishman LJ, Grigg J, et al. Norma ISCEV dotycząca pełnopolowej klinicznej elektroretinografii z użyciem technologii owej (aktualizacja z 2022 r.). *Doc Ophthalmol* 2022;144:165–77.
- 10 McCulloch DL, Kondo M, Hamilton R, et al. Rozszerzony protokół ISCEV dotyczący serii odpowiedzi na bodźce w badaniu ERG pełnego pola widzenia dostosowanego do światła (stimulus-). *Doc Ophthalmol* 2019;138:205–15.
- 11 Xiong R, Zhu Z, Jiang Y, et al. Zmiany podłużne i wartość predykcyjna grubości naczyniówki dla kontroli krótkowzroczności po wielokrotnej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu. *Ophthalmology* 2023;130:286–96.
- 12 Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, et al. Wada refrakcji, długość osiowa i względna wada refrakcji obwodowej przed wystąpieniem krótkowzroczności i po jej wystąpieniu. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2510–9.
- 13 Gifford KL, Richdale K, Kang P, et al. IML – Raport dotyczący wytycznych dotyczących postępowania klinicznego. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:M184–203.
- 14 Liu H, Yang Y, Guo J, et al. Uszkodzenie siatkówki po wielokrotnej ekspozycji na laser o niskiej mocy i czerwonym świetle. *JAMA Ophthalmol* 2023;141:693–5.
- 15 Wang W, Jiang Y, Zhu Z, et al. Klinicznie istotne skrócenie osiowe u dzieci z krótkowzrocznością po wielokrotnej terapii światłem czerwonym o niskiej intensywności: retrospektywna analiza wieloośrodkowa. *Ophthalmol Ther* 2023;12:999–1011.
- 16 Huang Y, Zhang J, Yin Z, et al. Wpływ soczewek okularowych z asferycznymi soczewkami na długość obwodową oka i refrakcję obwodową u dzieci z krótkowzrocznością: 2-letnie randomizowane badanie kliniczne. *Trans Vis Sci Tech* 2023;12:15.
- 17 Hasebe S, Jun J, Varnas SR. Kontrola krótkowzroczności za pomocą soczewek progresywnych o dodatniej asferyczności: dwuletnie, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7177–88.
- 18 Xu S, Li Z, Zhao W, et al. Wpływ atropiny, ortokorekcji i terapii skojarzonej na kontrolę krótkowzroczności: 2-letnie, randomizowane badanie kliniczne z podziałem na warstwy. *Br J Ophthalmol* 2023;107:1812–7.
- 19 Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, et al. Skuteczność połączenia ortokorekcji i 0,01% roztworu atropiny w spowalnianiu wydłużania osiowego u dzieci z krótkowzrocznością: 2-letnie badanie z randomizacją. *Sci Rep* 2020;10:12750.
- 20 Cho P, Cheung SW. Badanie dotyczące spowolnienia krótkowzroczności w ortokorekcji (ROMIO): 2-letnie randomizowane badanie kliniczne. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7077–85.
- 21 Brennan NA, Toubouti YM, Cheng X, et al. Skuteczność w kontroli krótkowzroczności. *Prog Retin Eye Res* 2021;83:100923.
- 22 Naduvilath T, He X, Xu X, et al. Dane normatywne dotyczące wydłużenia osiowego u dzieci azjatyckich. *Ophthalmic Physiol Opt* 2023;43:1160–8.
- 23 Dong J, Zhu Z, Xu H, et al. Wpływ powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu ( ) na kontrolę krótkowzroczności u chińskich dzieci. *Ophthalmology* 2023;130:198–204.
- 24 Zhu M, Liu Y, Fang D, et al. Bezpieczeństwo powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu u dzieci z krótkowzrocznością. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2024;47:104198.
- 25 Spaide RF, Koizumi H, Freund KB. Nieprawidłowości zewnętrznego segmentu fotoreceptorów jako przyczyna powiększenia martwego pola w ostrych chorobach oczu związanych z utajoną retinopatią strefową. *Am J Ophthalmol* 2008;146:111–20.
- 26 Stephenson KAJ, Stephenson GR, Forristal MT i in. Długoterminowe wyniki anatomiczne i funkcjonalne makulopatii słonecznej. *Ir J Med Sci* 2024;193:435–41.
- 27 Neffendorf JE, Hildebrand GD, Downes SM. Ręczne urządzenia laserowe i retinopatia wywołana laserem (LIR) u dzieci: przegląd literatury. *Eye (Lond)* 2019;33:1203–14.
- 28 Singh SR, Vaidya H, Borrelli E, et al. Zaburzenia fotoreceptorów plamki żółtej w chorobach oczu: diagnostyka różnicowa oparta na optycznej tomografii koherencyjnej. *Surv Ophthalmol* 2023;68:655–68.
- 29 Cohen SY, Mrejen S, Nghiem-Buffet S, et al. Mikrodefekty zewnętrznej części plamki żółtej. *Ophthalmol Retina* 2021;5:553–61.
- 30 Nguyen-Legros J, Hicks D. Odnowa zewnętrznych segmentów fotoreceptorów i ich fagocytoza przez barwnikowe komórki nabłonka siatkówki. *Int Rev Cytol* 2000;196:245–313.
- 31 Dompe C, Moncrieff L, Matys J, et al. Fotobiomodulacja – mechanizm leżący u podstaw i zastosowania kliniczne. *J Clin Med* 2020;9:1724.
- 32 Hoang QV, Linsenmeier RA, Chung CK, et al. Wewnętrzne segmenty fotoreceptorów w siatkówce małp i ludzi: gęstość mitochondriów, optyka i zróżnicowanie regionalne. *Vis Neurosci* 2002;19:395–407.
- 33 Cao K, Tian L, Ma DL, et al. Codzienne naświetlanie słabym światłem czerwonym w przypadku błędu sferycznego i długości osiowej u dzieci z krótkowzrocznością: randomizowane badanie kliniczne. *JAMA Ophthalmol* 2024;142:560–7.
- 34 Chen Y, Xiong R, Chen X, et al. Porównanie skuteczności powtarzanego naświetlania słabym światłem czerwonym i niskimi dawkami atropiny w kontroli krótkowzroczności: randomizowane badanie kontrolowane. *Trans Vis Sci Technol* 2022;11:33.
- 35 Konsensus ekspertów w sprawie zastosowania długości osiowej w profilaktyce i kontroli krótkowzroczności (2023) grupa ekspertów. Konsensus ekspertów w sprawie zastosowania długości osiowej w profilaktyce i kontroli krótkowzroczności (2023). *CJEO* 2023;42:1–11.
- 36 Chen J, Liu S, Zhu Z, et al. Zmiany długości osiowej u dzieci z postępującą i niepostępującą krótkowzrocznością w Chinach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2023;261:1493–501.