



# Badanie dotyczące stosowania atropiny w celu spowolnienia postępu krótkowzroczności u dzieci (STAR): wyniki po 24 miesiącach z randomizowanego, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo badania z użyciem siarczanu atropiny w stężeniu 0,01% i 0,03%

Michael Korenfeld · Maria Hurcikova · Kay Tatsuoka · Dana Tomciková · Janet Cheetham

· Marek Kacerik · w imieniu badaczy badania STAR

Otrzymano: 15 grudnia 2025 r. / Przyjęto: 5 lutego 2026 r.  
© Autorzy 2026

## STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** W całym świecie obserwuje się wzrost częstości występowania krótkowzroczności u dzieci, a wysoka krótkowzroczność wiąże się z powikłaniami zagrażającymi wzroku w późniejszym życiu. Wykazano, że niskie dawki atropiny spowalniają postęp krótkowzroczności, przy czym większość badań przeprowadzono na populacjach azjatyckich z wykorzystaniem preparatów sporządzanych indywidualnie. Oceniliśmy skuteczność i bezpieczeństwo stosowania roztworu oftalmicznego siarczanu atropiny w dwóch

stężenia spowalniające postęp krótkowzroczności w populacji składającej się głównie z osób rasy białej.

**Metody:** STAR było randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym w Europie i Stanach Zjednoczonych. Dzieci ( $N = 847$ ) w wieku 3–14 lat z krótkowzrocznością w zakresie od  $-0,50$  do  $-6,00$  dioptrii (D) otrzymywały dawki po randomizacji 1:1:1 do grupy otrzymującej placebo, siarczan atropiny 0,01% lub 0,03% raz dziennie przed przez 48 miesięcy. Pierwszorzędownym punktem końcowym był średni roczny wskaźnik progresji (APR) krótkowzroczności, mierzony za pomocą autorefrakcji cykloplegicznej (C) do 24. miesiąca.

**Wyniki:** Średni APR po 24 miesiącach wyniósł  $-0,44$  D/rok (nośnik),  $-0,31$  D/rok (siarczan atropiny 0,01%) oraz  $-0,32$  D/rok (siarczan atropiny 0,03%), przy różnicach w stosunku do nośnika wynoszących

$0,13$  D (95% CI  $0,06-0,20$ ;  $p = 0,0003$ ) oraz  $0,12$  D (95% CI  $0,05-0,19$ ;  $p = 0,0009$ ). W podgrupie 1 pacjentów o szybkim postępie choroby (postęp  $-0,50$  D/rok lub gorsze w momencie rozpoczęcia badania), różnice w porównaniu z nośnikiem wyniosły  $0,21$  D ( $p < 0,0001$ ) dla siarczanu atropiny 0,01% oraz  $0,15$  D ( $p = 0,0023$ ) dla siarczanu atropiny 0,03%. W podgrupie 2 pacjentów z szybkim postępowaniem choroby (postęp  $-0,75$  D/rok lub gorszy w punkcie początkowym) różnice w stosunku do nośnika wyniosły  $0,19$  D ( $p = 0,0008$ ) dla 0,01% siarczanu atropiny oraz

$0,11$  D ( $p = 0,0397$ ) dla 0,03% siarczanu atropiny. Działania niepożądane związane z badaniem były podobne we wszystkich grupach. Najczęstszym zdarzeniem ze strony oczu była światłowstręt (16,7% w grupie nośnika, 24,1% w grupie siarczanu atropiny 0,01%, 30,4% w grupie siarczanu atropiny 0,03%). Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie, był podobny we wszystkich grupach (18,7% w grupie nośnika, 19,7%

**Informacje uzupełniające** Wersja internetowa zawiera materiały uzupełniające dostępne pod adresem <https://doi.org/10.1007/s40123-026-01341-0>.

M. Korenfeld  
Comprehensive Eye Care, Ltd, Washington, MO, USA

M. Hurcikova  
Katedra Okulistyki, Nemocnica Penta Hospitals, Trebisov, Słowacja

K. Tatsuoka (✉)  
Data Science, Santen Inc., Emeryville, CA, USA  
e-mail: Kay.Tatsuoka@santen.com

D. Tomciková  
Oddział Okulistyki Dziecięcej, Narodowy Instytut Chorób Dziecięcych, Bratislava, Słowacja

J. Cheetham  
Konsultant kliniczny w firmie Sydnexis, Laguna Niguel, CA 92677, USA

M. Kacerik  
Katedra Okulistyki, Szpital Kliniczny, Trenczyn, Słowacja

siarczan atropiny 0,01%, 18,6% siarczan atropiny 0,03%).

**Wniosek:** Siarczan atropiny w stężeniu 0,01% i 0,03% skutecznie spowolnił postęp krótkowzroczności u dzieci, wykazując największą skuteczność w podgrupie 1 pacjentów z szybkim postępem. Oba stężenia były dobrze tolerowane, a skutki uboczne były możliwe do opanowania, co przemawia za siarczanem atropiny jako opcją terapeutyczną w pediatricznej krótkowzroczności.

**Rejestracja badania klinicznego:** identyfikator ClinicalTrials.gov NCT03918915.

## PODSUMOWANIE W JĘZYKU PROSTYM

Krótkowzroczność staje się coraz powszechniejsza na całym świecie, zwłaszcza wśród dzieci. Nieleczona może z czasem ulegać pogorszeniu i prowadzić do poważnych powikłań wzrokowych w późniejszym życiu. W niniejszym badaniu sprawdzano, czy krople do oczu zawierające niskie dawki siarczanu atropiny mogą w bezpieczny sposób spowolnić pogłębianie się krótkowzroczności (jej postęp) u dzieci w wieku od 3 do 14 lat. Badanie STudy of Atropine to Reduce (STAR) myopia progression było randomizowanym badaniem dotyczącym siarczanu atropiny w stężeniu 0,01% i 0,03%. Łącznie 847 uczestników otrzymywało krople do oczu z siarczanem atropiny (w stężeniach 0,01% lub 0,03%) lub nośnik (krople do oczu bez substancji czynnej) raz dziennie przed snem przez 48 miesięcy. Wyniki wykazały, że oba stężenia atropiny znacząco spowolniły progresję krótkowzroczności w porównaniu z nośnikiem. U dzieci otrzymujących 0,01% roztwór atropiny pogorszenie krótkowzroczności po 2 latach było o 0,13 dioptrii mniejsze niż u dzieci otrzymujących placebo, natomiast u dzieci stosujących 0,03% roztwór atropiny pogorszenie było o 0,12 dioptrii mniejsze. Leczenie okazało się szczególnie skuteczne u dzieci, u których w przeszłości obserwowano szybszy postęp krótkowzroczności ( $-0,50$  i  $-0,75$  dioptrii rocznie lub więcej). Oba stężenia atropiny były dobrze tolerowane, a niewiele dzieci przerwało leczenie z powodu skutków ubocznych. Najczęstszym skutkiem ubocznym we wszystkich grupach była zwiększona wrażliwość na światło, która miała zazwyczaj łagodny przebieg. Na podstawie tych wyników preparat zawierający 0,01% atropiny otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Europejską

Agencja ds. Leków w dniu 2 czerwca 2025 r. w celu spowolnienia postępu krótkowzroczności u dzieci. Badanie to dostarcza istotnych dowodów na to, że krople do oczu z atropiną mogą stanowić skuteczną metodę leczenia krótkowzroczności u dzieci, potencjalnie zmniejszając ryzyko poważnych powikłań okulistycznych w późniejszym życiu.

**Słowa kluczowe:** Roczny wskaźnik postępu; APR; Siarczan atropiny 0,01%; Siarczan atropiny 0,03%; Dzieci; Niska dawka atropiny; Krótkowzroczność u dzieci; Spowolnienie postępu krótkowzroczności; Refrakcja sferyczna równoważna; STAR

### Najważniejsze punkty podsumowania

#### *Dlaczego przeprowadzono to badanie?*

Częstość występowania krótkowzroczności u dzieci wzrasta na całym świecie, a szacunki sugerują, że do 2050 r. może ona dotyczyć nawet 50% światowej populacji do 2050 r.; wysoka krótkowzroczność (refrakcja ekwiwalentna sferyczna – 6,00 dioptrii [D] lub gorsza) znacznie zwiększa ryzyko powikłań zagrażających wzroku.

Pomimo pojawiających się dowodów potwierdzających skuteczność niskich dawek atropiny w spowalnianiu postępu krótkowzroczności u dzieci, zatwierdzone opcje farmaceutyczne są ograniczone lub nie istnieją w wielu regionach, a większość wcześniejszych badań przeprowadzonych w populacjach azjatyckich wykorzystywała preparaty sporządzane indywidualnie.

48-miesięczne badanie STudy of Atropine to Reduce (STAR) dotyczące postępu krótkowzroczności jest obecnie najdłuższym i największym randomizowanym badaniem kontrolowanym dotyczącym stosowania atropiny w kontroli krótkowzroczności w populacji składającej się głównie z osób rasy białej z USA i Europy, w którym testowano preparat (siarczan atropiny) z tlenkiem deuteru, który stabilizuje niskie dawki atropiny przy pH zbliżonym do fizjologicznego.

**Czego dowiedzieliśmy się z badania?**

Siarczan atropiny w stężeniu 0,01% i 0,03% znacząco zmniejszył średni roczny wskaźnik postępu krótkowzroczności w porównaniu z nośnikiem po 24 miesiącach, przy czym efekty obserwowano już po 6 miesiącach i utrzymywały się przez całe 24 miesiące; u pacjentów z postępowaniem krótkowzroczności wynoszącym  $-0,50$  D rocznie lub gorszym siarczan atropiny znacząco zmniejszył roczny wskaźnik postępu.

Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane w ciągu 24 miesięcy wykazały, że lek jest dobrze tolerowany, charakteryzuje się niskim odsetkiem przypadków przerwania leczenia, minimalnym wpływem na stan rogówki oraz możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi.

**WPROWADZENIE**

Krótkowzroczność definiuje się jako refrakcję równoważną sferyczną (SER) wynoszącą  $-0,50$  dioptrii (D) lub gorszą [1] i stanowi poważny problem zdrowotny na skalę globalną; szacunki przewidują, że do 2050 r. może ona dotknąć nawet 50% światowej populacji oraz nawet 40% dzieci i młodzieży [2, 3]. Częstość występowania krótkowzroczności różni się w zależności od regionu i grupy wiekowej. W 2000 r. najwyższe szacunkowe wskaźniki częstości występowania krótkowzroczności odnotowano w grupach wiekowych 20–24 lat i 25–29 lat [2]. W latach 20. XXI wieku szacowany wskaźnik częstości występowania w całej światowej populacji wynosił 33,9%. Wśród poszczególnych regionów najwyższy szacowany wskaźnik częstości występowania odnotowano w Azji Wschodniej (51,6%), a następnie w Azji Południowo-Wschodniej (46,1%) i Europie Zachodniej (36,7%) [2].

Kluczową cechą anatomiczną krótkowzroczności jest nadmierne wydłużenie osiowe gałki ocznej, prowadzące do ujemnej wady refrakcji [4]. Na rozwój i postęp krótkowzroczności wpływa wiele czynników [5]. Istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne – dzieci, których jedno lub oboje rodziców cierpi na krótkowzroczność, są narażone na znacznie większe ryzyko wystąpienia tej wady wzroku [6]. Pochodzenie etniczne również wpływa na ryzyko krótkowzroczności; w badaniu obejmującym 2353 dwunastolatków z Australii dzieci pochodzenia wschodnioazjatyckiego miały znacznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia krótkowzroczności w porównaniu z białymi dziećmi pochodzenia europejskiego (iloraz szans 11,0; 95% przedział ufności

[CI] 7,0, 17,4) [7]. W tym samym badaniu wykazano wpływ czynników środowiskowych na rozwój krótkowzroczności; na przykład wykazano, że ciągłe czytanie ( $> 30$  min) oraz czynności wykonywane z bliska, takie jak czytanie z odległości mniejszej niż 30 cm, zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia krótkowzroczności [7].

Szczególnym powodem do niepokoju jest wysoka krótkowzroczność, definiowana jako wartość SER wynosząca  $-6,00$  D lub więcej, która znacznie zwiększa ryzyko powikłań zagrażających wzroku [8]. Wykazano, że każda dodatkowa dioptria krótkowzroczności wiąże się z 58% wzrostem ryzyka makulopatii krótkowzrocznej, 30% wzrostem ryzyka odwarstwienia siatkówki, 21% wzrostem ryzyka zaćmy podtorebkowej tylnej oraz 20% wzrostem ryzyka jaskry z otwartym kątem przesączania [9]. Szczególnym powodem do niepokoju jest krótkowzroczność pojawiająca się w dzieciństwie, ponieważ wczesny początek choroby ( $< 12$  lat) pozwala przewidywać szybszy postęp i dłuższy czas trwania choroby w porównaniu z przypadkami, w których krótkowzroczność pojawiła się po 12. roku życia, co w konsekwencji zwiększa ryzyko powikłań zagrażających wzroku, takich jak odwarstwienie siatkówki, zwyrodnienie plamki związane z krótkowzrocznością, jaskra z otwartym kątem przesączania oraz zaćma podtorebkowa tylna [9, 10].

Obecne leczenie krótkowzroczności polega przede wszystkim na korekcji optycznej za pomocą okularów lub soczewek kontaktowych, co koryguje wadę refrakcji, ale nie wpływa na postęp choroby podstawowej [11]. Jednak pojawiające się dowody przemawiają za podejściami terapeutycznymi, które mogą opóźnić postęp krótkowzroczności, w tym interwencjami optycznymi, takimi jak specjalistyczne okulary [12, 13], ortokeratologia [14, 15] oraz wieloogniskowe soczewki kontaktowe soczewki [16, 17]. Wykazano również, że istotną rolę w leczeniu krótkowzroczności odgrywają zmiany stylu życia, w szczególności wydłużenie czasu spędzanego na świeżym powietrzu [18, 19] oraz ograniczenie czynności wymagających pracy z bliska [20].

Podejścia farmakologiczne, w tym środki antycholinergiczne, również okazały się obiecujące i są szeroko badane [21]. W ramach tej klasy zbadano kilka opcji: (1) atropina w wyższych stężeniach (0,5–1,0%) wykazała znaczną skuteczność w badaniu ATOM1, ale wiązała się z poważnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak światłowstręt [22]; (2) atropina w małych dawkach (LDA; 0,01–0,05%) wykazała zróżnicowany stosunek skuteczności do tolerancji w wielu badaniach klinicznych [23–25]; (3) inne leki muskarynowe, takie jak

takie jak pirenzepina, wykazały ograniczoną skuteczność we wczesnych badaniach, jednak prace nad tym lekiem zostały wstrzymane ze względu na stosunkowo niższą skuteczność pirenzepiny w porównaniu z alternatywnymi metodami leczenia, takimi jak LDA [26–28]. LDA okazała się najbardziej obiecującym podejściem farmakologicznym, wykazując skuteczność w kilku przełomowych badaniach klinicznych [22, 24, 25]. W badaniach tych LDA konsekwentnie spowalniała postęp krótkowzroczności i powodowała minimalne skutki uboczne w porównaniu z wyższymi stężeniami.

Pomimo licznych dowodów potwierdzających skuteczność różnych metod leczenia, w wielu regionach w znacznej mierze brakuje zatwierdzonych opcji terapeutycznych pozwalających opóźnić postęp krótkowzroczności [11], co pozbawia lekarzy standardowych, zatwierdzonych przez organy regulacyjne rozwiązań. Obecnie dostępne preparaty złożone zawierające atropinę (przygotowywane w aptekach preparaty o niskim stężeniu) wiążą się z kilkoma wyzwaniami, w tym zmiennym stężeniem i stabilnością, które mogą wpływać na wyniki kliniczne, zmiennym pH (które może wpływać na biodostępność leku dla receptorów docelowych), ograniczonym okresem przydatności do użycia wymagającym częstej wymiany, niejednorodną jakością między preparatami oraz brakiem formalnych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wymaganych do zatwierdzenia przez organy regulacyjne [29, 30]. Ograniczenia te podkreślają potrzebę stworzenia stabilnego, znormalizowanego preparatu atropiny, popartego solidnymi danymi klinicznymi i zatwierdzonego przez organy regulacyjne, aby odpowiedzieć na rosnące obawy dotyczące zdrowia publicznego związane z krótkowzrocznością u dzieci.

Badanie dotyczące stosowania atropiny w celu zmniejszenia (STAR) mio-

W badaniu oceniającym postęp krótkowzroczności porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch niskodawkowych roztworów oftalmicznych siarczanu atropiny (0,01% i 0,03%) z placebo pod kątem spowolnienia postępu krótkowzroczności u dzieci w wieku 3–14 lat. Substancją czynną preparatu zawierającego siarczan atropiny jest atropina, lek antycholinergiczny, który w sposób konkurencyjny blokuje stymulację receptorów muskarynowych przez acetylocholinę [31]. W niniejszym artykule przedstawiamy analizę 24-miesięczną badania STAR, 48-miesięcznego badania zaprojektowanego w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktu przez 36 miesięcy, po którym nastąpiła 4-letnia randomizowana faza odstawienia. Ten pośredni punkt czasowy jest istotny, ponieważ okres 24 miesięcy jest najczęściej zgłaszanym punktem czasowym w opublikowanych badaniach dotyczących kontroli krótkowzroczności, co pozwala na miarodajne porównania z istniejącą literaturą, a także był punktem czasowym wymaganym do zatwierdzenia przez Europejską

Europejską Agencję Leków (EMA).

## METODY

### Projekt badania

Badanie było wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepy, z grupami równoległymi, kontrolowanym placebo badaniem III fazy (badanie STAR, NCT03918915) prowadzonym przez 48 miesięcy w 47 ośrodkach klinicznych w USA (41) i Europie (6). Badanie składało się z dwóch kolejnych części: Część 1, główny 36-miesięczny okres leczenia z randomizacją 1:1:1 na początku badania, oraz Część 2, 12-miesięczny randomizowany okres odstawienia rozpoczynający się w 36. miesiącu. Zgodnie z wytycznymi EMA głównym celem badania STAR w 24-miesięcznym punkcie pośrednim była ocena średniego rocznego wskaźnika progresji (APR) krótkowzroczności do 24. miesiąca. Cele drugorzędne badania obejmowały (1) ocenę wpływu siarczanu atropiny na długość osiową gałki ocznej (AL); (2) ocenę długoterminowego profilu bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej; oraz (3) ocenę efektów leczenia w określonych podgrupach, w tym u pacjentów z szybkim postępem krótkowzroczności oraz różne grupy wiekowe.

### Zgoda komisji etycznej

Protokół badania oraz formularze świadomej zgody i zgody uczestników zostały zatwierdzone przez odpowiednie komisje bioetyczne, a badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi dobrej praktyki klinicznej oraz zasadami Deklaracji Helsińskiej. Przed wykonaniem jakiegokolwiek zabiegu przewidzianego w protokole uzyskano pisemną świadomą zgodę rodziców lub opiekunów prawnych; uczestnicy w wieku 6 lat i starsi wyrazili zgodę samodzielnie. Przed randomizacją uczestnik lub rodzic/opiekun wkroplił jedną kroplę sztucznej łzy do każdego oka, aby wykazać współpracę i zgodność z zaleceniami dotyczącymi wkraplania kropli do oczu. Badanie to było zgodne z wytycznymi dotyczącymi raportowania CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

### Populacja badana

Kwalifikującymi się uczestnikami były dzieci w wieku 3–14 lat w momencie badania przesiewowego, z krótkowzrocznością wynoszącą od

– 0,50 D i –6,00 D w obu oczach, określone w badaniu autorefrakcji z cykloplegią. Dodatkowymi kryteriami włączenia były astygmatyzm 1,50 D lub lepszy w obu oczach, anizometropia 1,00 D lub lepsza w obu oczach, ostrość wzroku po najlepszej korekcji (BCVA) wynosząca 75 liter (odpowiednik 20/32 w skali Snellena) lub lepsza oraz prawidłowy segment tylny oka na podstawie badania dna oka po rozszerzeniu źrenic. W przypadku uczestników z krótkowzrocznością wyjściową poniżej –0,75 D wymagana była udokumentowana historia progresji krótkowzroczności o –0,50 D w ciągu poprzednich 6–12 miesięcy. Uczestnicy z postępowaniem krótkowzroczności wynoszącym –0,75 D lub większym musieli stosować korekcję refrakcyjną w stanie czuwania (okulary jednoogniskowe lub miękkie, jednodniowe soczewki kontaktowe jednoogniskowe), która spełniała kryteria badaczy.

Główne kryteria wykluczenia obejmowały schorzenia predysponujące uczestnika do krótkowzroczności zwyrodnieniowej, takie jak zespół Marfana lub zespół Sticklera, lub schorzenia mogące wpływać na funkcje wzrokowe lub rozwój wzroku, takie jak cukrzyca lub nieprawidłowości chromosomowe; aktualne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy; stan zapalny lub infekcja oka w jednym lub obu oczach, w tym zapalenie powiek, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki i zapalenie twardówki; przeszłe, obecne lub przyszłe plany stosowania ortokorekcji, sztywnych soczewek gazoprzepuszczalnych, soczewek dwuogniskowych, progresywnych, wieloogniskowych lub innych w celu spowolnienia postępu krótkowzroczności; wcześniejsze stosowanie atropiny, pirenzepiny lub innych leków antycholinergicznym w leczeniu krótkowzroczności; oraz przebyte lub planowane zabiegi chirurgiczne oka.

### Randomizacja i maskowanie

Uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących nośnik, siarczan atropiny 0,01% lub siarczan atropiny 0,03% przy użyciu generowanego komputerowo harmonogramu randomizacji za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej. Randomizacja została podzielona na grupy wiekowe (od 3 do < 6 lat [3,1%], od 6 do < 9 lat [21,8%], od 9 do < 12 lat [39,1%] oraz od 12 do 14 lat [36,0%]) oraz wyjściowa wartość SER (od –0,50 D do –3,0 D [61,7%], od >–3,0 D do –6,0 D [38,1%])

(rys. 1).

Aby zachować ślepią próbę, wszystkie badane leki zostały zapakowane w identyczne butelki i dostarczone przez firmę Sydnexis, Inc. Badacze, uczestnicy,

opiekunowie oraz personel badawczy pozostawali w nieświadomości przypisania do grup terapeutycznych przez cały czas trwania badania.

### Interwencja

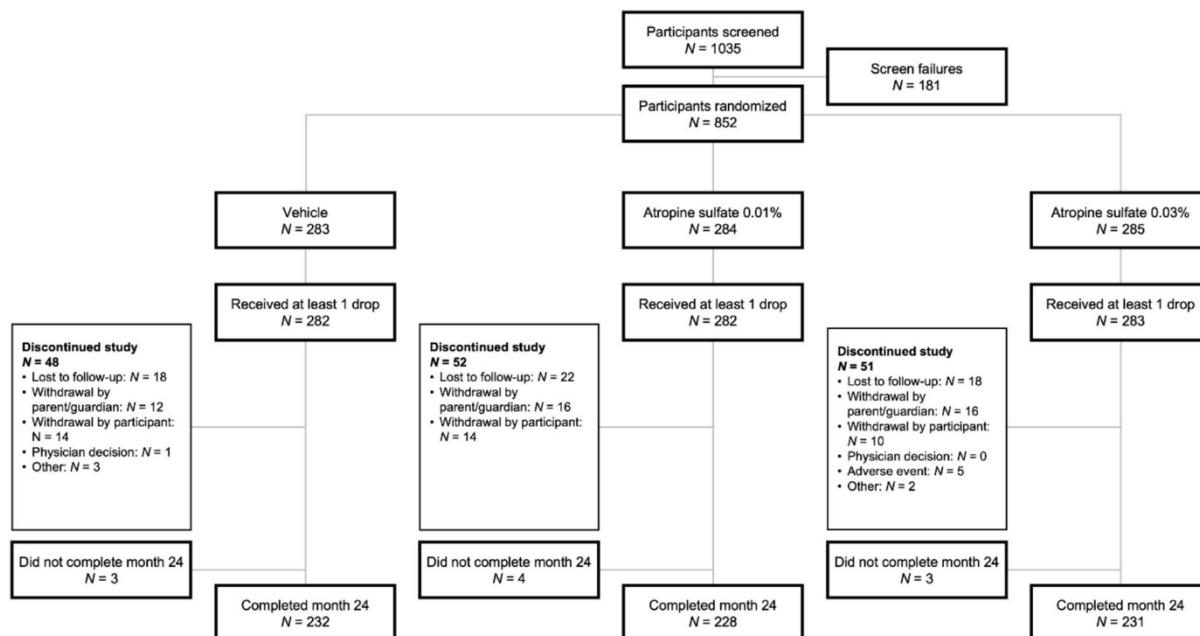
Uczestnicy otrzymywali jedną kroplę przydzielonego leku badanego (nośnik, siarczan atropiny 0,01% lub siarczan atropiny 0,03%) do każdego oka co noc przez 36 miesięcy. Wcześniejsze metody kontroli krótkowzroczności były zabronione; wymagane było noszenie okularów korekcyjnych o jednej mocy przez cały czas, a soczewki kontaktowe należało zdejmować na noc. Roztwór siarczanu atropiny w badanym leku został opracowany z dodatkiem chlorku benzalkoniowego (BAK, 0,01%) jako środka konserwującego. Preparat badanego leku zawierał również tlenek deuteru (D<sub>2</sub>O), który stabilizuje niskie dawki atropiny przy pH zbliżonym do fizjologicznego [30, 32]. Rodzice/opiekunowie zostali poinstruowani, aby podawać lek badany przed snem, delikatnie uciskać wewnętrzny kącik oka przez 1–2 minuty po podaniu oraz odczekać co najmniej 15 minut między podaniem kropli do oczu a podaniem jakichkolwiek innych leków okulistycznych. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych monitorowano za pomocą kwestionariusza telefonicznego lub aplikacji internetowej, początkowo co tydzień przez pierwsze 6 miesięcy, a następnie co miesiąc.

### Harmonogram i procedury oceny

Uczestnicy zgłaszali się na zaplanowane wizyty podczas badań przesiewowych, wizyty początkowej oraz w 3. i 6. miesiącu, a następnie co 6 miesięcy aż do 48. miesiąca lub do momentu przedwczesnego zakończenia badania; dodatkowo odbywały się wizyty telefoniczne w 2. tygodniu oraz w okresach między wizytami w poradni od 9. do 39. miesiąca, a także dodatkowe wizyty w 42. i 48. miesiącu w ramach randomizowanego okresu odstawienia leku.

Podczas każdej wizyty wykonywano autorefrakcję po cykloplegii zgodnie ze standardową procedurą: do każdego oka podawano dwukrotnie po jednej kropli 1% cyklopentolatu, z 5-minutową przerwą między podaniami. Autorefrakcję wykonywano co najmniej 40 minut (ale nie później niż 60 minut) po podaniu drugiej kropli 1% cyklopentolatu. Następnie obliczano średnią dla każdego oka, aby uzyskać SER dla obu oczu.

Długość osiową gałki ocznej (AL) mierzono w placówkach wyposażonych w niezbędną technologię (obejmujących co najmniej 50% uczestników badania) przy użyciu biometrii optycznej



Rys. 1 Przebieg badania. Schemat CONSORT przedstawiający populację objętą badaniem przesiewowym, randomizacją, obserwacją i analizą. Zawiera liczbę uczestników na każdym etapie oraz przyczyny przerwania udziału w badaniu

urządzenia, w tym IOLMaster® (Carl Zeiss Med-itec AG, Jena, Niemcy), Lenstar® 900 (Haag-Streit AG, Köniz, Szwajcaria) lub Pentacam® (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Niemcy). W każdym punkcie czasowym uśredniano trzy kolejne pomiary. Wiele ośrodków rekrutacyjnych nie dysponowało niezbędnym sprzętem do wykonywania pomiarów długości osiowej gałki ocznej, a pandemia COVID-19 dodatkowo wpłynęła na możliwość zebrania tych pomiarów podczas osobistych wizyt kontrolnych.

Oceny funkcji wzroku obejmowały BCVA przy użyciu tablic Early Treatment Diabetic Retinopathy Study z odległości 4 m, BCVA do bliska przy użyciu testu ostrości widzenia do bliska ATS4 z odległości 40 cm, amplitudę akomodacji obuocznej przed cykloplegią przy użyciu metody push-up, a średnicę źrenicy mierzono przed cykloplegią przy użyciu ręcznej karty źrenicowej (z podziałką co 0,5 mm) dostarczonej do ośrodków.

Oceny bezpieczeństwa obejmowały kompleksowe badania okulistyczne, w tym biomikroskopię za pomocą lampy szczelinowej, ocenę zabarwienia rogówki przy użyciu fluoresceiny ze standardową skalą (brak, śladowe, łagodne, umiarkowane, ciężkie), pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, oftalmoskopię,

oraz monitorowanie zdarzeń niepożądanych (AE) ze szczególnym uwzględnieniem znanych skutków działania atropiny.

### Analiza statystyczna

W odniesieniu do głównego punktu końcowego określonego przez EMA, wielkość próby wynosząca 280 osób w każdej grupie terapeutycznej zapewniła moc statystyczną przekraczającą 90% w celu wykrycia zmniejszenia APR o co najmniej 0,18 D w porównaniu z grupą otrzymującą nośnik, przy założeniu wspólnego odchylenia standardowego (SD) wynoszącego 0,60 D. Obliczenia mocy statystycznej oparto na dwupróbkowym teście  $t$  przy jednostronnym poziomie istotności wynoszącym 0,025. Badanie miało moc statystyczną pozwalającą na porównanie każdego stężenia atropiny z placebo z uwzględnieniem kontroli wielokrotności; nie miało jednak mocy statystycznej pozwalającej na porównania między stężeniami 0,01% i 0,03%.

Aby osiągnąć co najmniej 90% mocy statystycznej w wykryciu różnicy w odsetku uczestników z progresją krótkowzroczności ( $-0,75$  D lub gorszą) wynoszącej 15% lub więcej między grupami otrzymującymi siarczan atropiny a grupą otrzymującą nośnik (główny punkt końcowy związany z amerykańską Agencją ds. Żywności i Leków (FDA)), przypisano wielkość próby wynoszącą 280 osób w każdej grupie terapeutycznej.

Obliczenia mocy statystycznej oparto na teście chi-kwadrat przy poziomie istotności 0,025.

Populacje objęte analizą obejmowały pełną grupę analizową (FAS,  $n = 847$ ): wszystkich uczestników przydzielonych losowo, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku; grupę analizy bezpieczeństwa ( $n = 847$ ): wszystkich uczestników, którzy otrzymali jakiegokolwiek badany lek; oraz grupę analizy zgodności z protokołem (PPS,  $n = 773$ ): uczestników z grupy FAS bez istotnych odstępstw od protokołu i z co najmniej jednym pomiarem ekwiwalentu sferycznego (SE) po okresie bazowym. Podgrupy osób o szybkim postępie choroby 1 ( $n = 291$ ) i 2 ( $n = 225$ ) obejmowały uczestników z FAS z postępowaniem choroby wynoszącym odpowiednio  $-0,50$  D/rok lub gorszym oraz  $-0,75$  D/rok lub gorszym, w oparciu o refrakcję historyczną, o ile była dostępna.

W podstawowej analizie skuteczności zastosowano model mieszany dla pomiarów powtarzanych (MMRM) z efektami stałymi dla grupy terapeutycznej, kategorii wieku w momencie rozpoczęcia badania, wizyty oraz interakcji między wizytą a grupą terapeutyczną, przy czym jako zmienną towarzyszącą przyjęto odchylenie standardowe wartości wyjściowych, a kowariancję – symetryczną złożoną. Obliczono średnie różnice między grupami terapeutycznymi metodą najmniejszych kwadratów wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności. W analizach skuteczności uwzględniono zdarzenia współistniejące, ponieważ brakujące dane związane z przerwaniem leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane zostały wielokrotnie imputowane, zakładając odpowiednio brak losowości i brak losowości. Hierarchiczna procedura selekcji kontrolowała błąd typu I zarówno dla stężeń 0,01%, jak i 0,03% za pomocą skróconego testu Hochberga, z parametrem skrócenia  $\alpha = 0,8$ , zaczynając od pierwszorzędowego punktu końcowego (APR), a następnie od drugorzędowych punktów końcowych, w tym APR dla podgrup 1 i 2 pacjentów z szybkim postępowaniem choroby. Wtórne punkty końcowe analizowano przy użyciu MMRM dla zmiennych ciągłych, testu Cochran–Mantel–Haenszela dla wyników binarnych oraz analizy Kaplana–Meiera dla danych dotyczących czasu do zdarzenia. Wrażliwość oceniono za pomocą wielu analiz wrażliwości, w tym analizy PPS, wielokrotnej imputacji przy założeniu różnych strategii dla zdarzeń współistniejących oraz analizy punktu krytycznego.

Zgodnie z hierarchiczną metodą badań i powiązаныmi metodami analizy, w przypadku gdyby wszystkie poprzednie punkty końcowe w hierarchii badań osiągnęły istotność statystyczną, obie grupy otrzymujące siarczan atropiny miały zostać połączone i porównane jako grupa zbiorcza z grupą otrzymującą nośnik w ramach analizy skuteczności w podgrupach pacjentów o szybkim postępie choroby nr 1 i 2. W wynikach uwzględniono zarówno indywidualne

i zbiorcze zostały uwzględnione w wynikach.

## WYNIKI

### Charakterystyka wyjściowa

Do badania STAR włączono 852 dzieci, które losowo przydzielono w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących 0,01% siarczan atropiny, 0,03% siarczan atropiny lub nośnik. Spośród nich 847 uczestników (282 w grupie otrzymującej nośnik, 282 w grupie otrzymującej 0,01% siarczan atropiny i 283 w grupie otrzymującej 0,03% siarczan atropiny) otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku, co stanowiło FAS. Charakterystyka demograficzna i wyjściowa była dobrze dopasowana w poszczególnych grupach (Tabela 1).

Wskaźniki ukończenia badania po 24 miesiącach były zbliżone we wszystkich grupach: 82,0% (substancja nośnikowa), 80,3% (siarczan atropiny 0,01%) oraz 81,1% (siarczan atropiny 0,03%). Wskaźniki przestrzegania zaleceń pozostawały wysokie i wynosiły ponad 97% we wszystkich grupach przez okres do 24 miesięcy, bez istotnych różnic.

### Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności

Oba stężenia siarczanu atropiny istotnie statystycznie obniżyły średni APR w porównaniu z nośnikiem po 24 miesiącach (rys. 2). Średni APR od wartości wyjściowej do 24. miesiąca w analizie FAS wyniósł

– 0,44 D (95% CI – 0,50, – 0,38) dla nośnika,  
– 0,31 D (95% CI – 0,37, – 0,25) dla atropiny siarczan 0,01% oraz – 0,32 D (95% CI – 0,38, – 0,26) dla siarczanu atropiny 0,03%. Efekty leczenia w 24. miesiącu wyniosły 0,13 dla siarczanu atropiny 0,01% w porównaniu z nośnikiem (95% CI 0,06, 0,20;  $p = 0,0003$ ) oraz 0,12 dla siarczanu atropiny 0,03% w porównaniu z nośnikiem (95% CI 0,05, 0,19;  $p = 0,0009$ ). Efekty leczenia zaobserwowano już w 6. miesiącu i utrzymywały się one przez 24 miesiące (Tabela 2).

### Wtórne punkty końcowe skuteczności

W grupach otrzymujących atropinę mniej uczestników doświadczyło progresji krótkowzroczności większej niż  $-0,75$  D po 12 i 24 miesiącach w porównaniu

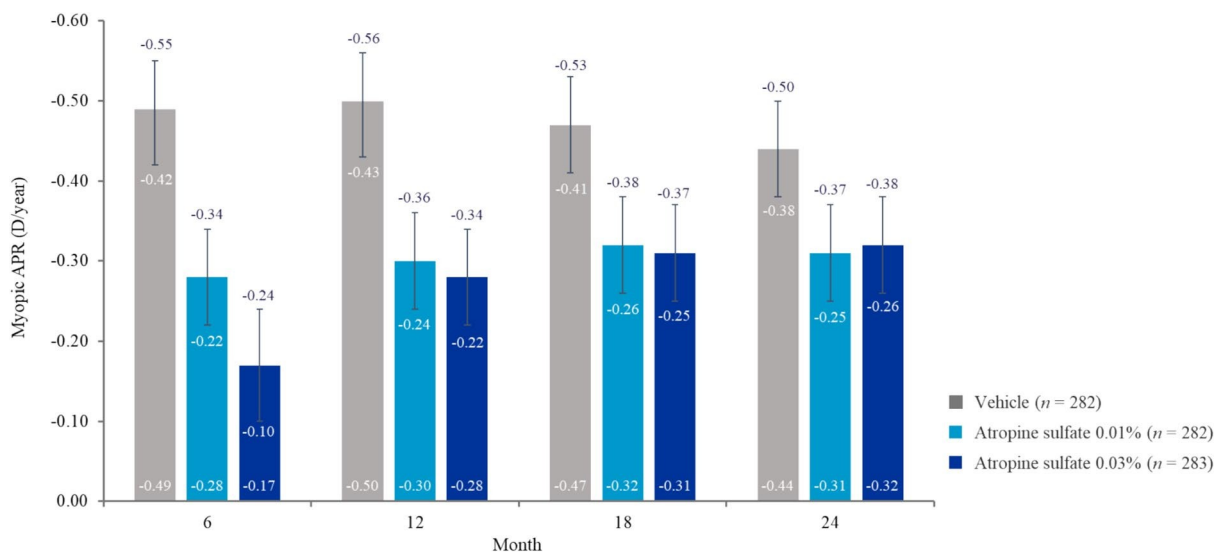
Tabela 1. Wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne: pełna populacja analizy

Cechy	Substancja nośnikowa ( <i>n</i> = 282)	Siarczan atropiny 0,01% ( <i>n</i> = 282)	Siarczan atropiny 0,03% ( <i>n</i> = 283)	Ogółem ( <i>N</i> = 847)
Wiek (lata), średnia ± SD	10,4 ± 2,42	10,4 ± 2,44	10,2 ± 2,46	10,3 ± 2,44
Grupa wiekowa, <i>n</i> (%)				
3 do < 6 lat	9 (3,2)	8 (2,8)	9 (3,2)	26 (3,1)
6 do < 9 lat	61 (21,6)	62 (22,0)	62 (21,9)	185 (21,8)
9 do < 12 lat	110 (39,0)	110 (39,0)	111 (39,2)	331 (39,1)
12–14 lat	102 (36,2)	102 (36,2)	101 (35,7)	305 (36,0)
Płeć, <i>n</i> (%)				
Mężczyźni	133 (47,2)	115 (40,8)	127 (44,9)	375 (44,3)
Kobiety	149 (52,8)	167 (59,2)	156 (55,1)	472 (55,7)
Rasa, <i>n</i> (%)				
Biali	198 (70,2)	190 (67,4)	192 (67,8)	580 (68,5)
Czarni/Afroamerykanie	21 (7,4)	35 (12,4)	22 (7,8)	78 (9,2)
Azjaci	47 (16,7)	46 (16,3)	55 (19,4)	148 (17,5)
Inne	11 (3,9)	7 (2,5)	5 (1,8)	23 (2,8)
Pochodzenie etniczne, <i>n</i> (%)				
Latynoska lub latynoska	81 (28,7)	74 (26,2)	71 (25,1)	226 (26,7)
Nie-Latynosi	201 (71,3)	208 (73,8)	212 (74,9)	621 (73,3)
Wartość wyjściowa SER (D), średnia ± odchylenie standardowe	− 2,70 ± 1,27	− 2,73 ± 1,37	− 2,65 ± 1,29	− 2,69 ± 1,31
Kategoria SER, <i>n</i> (%)				
od − 0,5 D do − 3,0 D	170 (60,3)	176 (62,4)	177 (62,5)	523 (61,7)
> od − 3,0 D do − 6,0 D	111 (39,4)	106 (37,6)	106 (37,5)	323 (38,1)
> − 6,0 D lub ≤ − 0,5 D	1 (0,4)	0	0	1 (0,1)
APR przed punktem odniesienia, średnia ± SD	− 0,62 ± 1,28	− 0,58 ± 1,18	− 0,58 ± 1,74	− 0,59 ± 1,43
Długość osiowa (mm), średnia ± odchylenie standardowe	24,49 ± 0,89	24,51 ± 0,95	24,33 ± 0,93	24,44 ± 0,92

APR – roczny wskaźnik postępu, D – dioptrie, SD – odchylenie standardowe, SER – refrakcja ekwiwalentu sferycznego

w przypadku nośnika: odpowiednio 17,2% i 35,7% dla nośnika, 8,6% i 25,6% dla siarczanu atropiny 0,01% oraz 7,8% i 22,4% dla siarczanu atropiny 0,03% (materiał uzupełniający, rys. S1). W 24. miesiącu różnice w postępie krótkowzroczności między grupami były o 10,0% mniejsze w przypadku siarczanu atropiny

siarczanu 0,01% w porównaniu z placebo (95% CI 2,5–17,5;  $p = 0,0091$ ) oraz o 13,3% niższy w grupie otrzymującej siarczan atropiny 0,03% w porównaniu z placebo (95% CI 5,9–20,7;  $p = 0,0005$ ). W 24. miesiącu w podgrupie 1 pacjentów z szybkim postępowaniem w grupie otrzymującej 0,01% siarczan atropiny odnotowano średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącą



Rys. 2 Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności. Roczny wskaźnik progresji krótkowzroczności w 24. miesiącu w zależności od leczenia i miesiąca: pełna populacja analizy.

APR – roczny wskaźnik progresji, D – dioptrie

SE, która była o 0,39 D mniejsza (95% CI 0,19, 0,59;  $p = 0,0001$ ) niż w grupie otrzymującej nośnik (materiał uzupełniający, rys. S2).

Zmiany AL po 24 miesiącach przeanalizowano w podgrupie uczestników ( $n = 413$ ), dla których dostępne były pomiary. Średnie zmiany wyniosły 0,40 mm (95% CI 0,34–0,47) dla nośnika, 0,35 mm (95% CI 0,29, 0,41) dla siarczanu atropiny 0,01%, oraz 0,36 mm (95% CI 0,30–0,42) dla 0,03% roztworu siarczanu atropiny. Różnice wyniosły -0,05 mm ( $p = 0,1526$ ) i -0,04 mm ( $p = 0,2510$ ) odpowiednio dla siarczanu atropiny 0,01% i 0,03% w porównaniu z nośnikiem. Różnice po 12 miesiącach wyniosły -0,05 mm ( $p = 0,1360$ ) i -0,06 mm ( $p = 0,0702$ ).

### Analizy podgrup

W podgrupie 1 pacjentów z szybkim postępowaniem choroby (postęp

- 0,50 D/rok lub gorsze przed rozpoczęciem badania,  $n = 291$ ), średnia (średnia metodą najmniejszych kwadratów) APR od punktu odniesienia do 24. miesiąca wyniosła - 0,55 D (95% CI - 0,64,

- 0,46) w grupie otrzymującej nośnik oraz -0,37 D (95% CI -0,44, -0,29) w połączonej grupie otrzymującej siarczan atropiny. W przypadku połączonej grupy siarczanu atropiny wykazano statystycznie istotną różnicę wynoszącą 0,18 D (95% CI 0,10, 0,26) w średnim APR w porównaniu z nośnikiem ( $p < 0,0001$ ). Warto zauważyć, że każde porównanie siarczanu atropiny 0,01%

z placebo oraz siarczanu atropiny 0,03% z placebo było nominalnie istotne (odpowiednio  $p < 0,0001$  i  $p = 0,0023$ ) (rys. 3).

W podgrupie 2 pacjentów z szybkim postępowaniem choroby (progresja

-0,75 D/rok lub gorsza na początku badania ( $n = 225$ ), średnia (średnia metodą najmniejszych kwadratów) roczna zmiana ostrości wzroku od początku badania do 24. miesiąca wyniosła -0,53 D (95% CI -0,63, -0,43) w grupie otrzymującej placebo oraz -0,38 D (95% CI -0,47,

-0,30) w połączonej grupie otrzymującej siarczan atropiny. W przypadku połączonej grupy otrzymującej siarczan atropiny wykazano statystycznie istotną różnicę wynoszącą 0,15 D (95% CI 0,06–0,25) w średniej wartości APR w porównaniu z grupą otrzymującą nośnik ( $p = 0,0018$ ). Warto zauważyć, że porównanie siarczanu atropiny 0,01% z placebo oraz siarczanu atropiny 0,03% z placebo wykazało nominalną istotność (odpowiednio  $p = 0,0008$  i  $p = 0,0397$ ) (rys. 4). W grupie FAS

analizy z podziałem na grupy wiekowe wykazały spójną skuteczność we wszystkich grupach wiekowych w 24. miesiącu. W podgrupie w wieku od 3 do < 12 lat ( $n = 181/180/182$  dla nośnika/siarczanu atropiny 0,01%/0,03%) różnice w APR w porównaniu z nośnikiem wyniosły 0,19 D (95% CI 0,10, 0,29;  $p = 0,0001$ ) dla siarczanu atropiny siarczan 0,01% i 0,16 D (95% CI 0,06–0,25;  $p = 0,0016$ ) dla siarczanu atropiny 0,03%. W podgrupie w wieku 6–14 lat ( $n = 273/273/274$ ) różnice wyniosły 0,18 D (95% CI 0,05, 0,19;  $p = 0,0014$ )

dla siarczanu atropiny 0,01% oraz 0,11 D (95% CI 0,04, 0,18;  $p = 0,0019$ ) dla siarczanu atropiny 0,03%.

Tabela 2 Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności w 24. miesiącu: pełna populacja analizy

Wynik	Substancja nośnikowa ( <i>n</i> = 282)	Siarczan atropiny 0,01% ( <i>n</i> = 282)	Siarczan atropiny 0,03% ( <i>n</i> = 283)
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Średni APR (dni/rok), średnia LS (95% CI)	- 0,44 (- 0,50, - 0,38)	- 0,31 (- 0,37, - 0,25)	- 0,32 (- 0,38, - 0,26)
Różnica w porównaniu z nośnikiem (95% CI)		0,13 (0,06; 0,20)	0,12 (0,05, 0,19)
wartość <i>p</i>		0,0003	0,0009
Drugorzędowe punkty końcowe			
Odsetek pacjentów z progresją gorszą niż - 0,75 D, <i>n</i> (%)	100,70 (35,72)	72,00 (25,55)	63,40 (22,40)
Różnica w stosunku do nośnika (95% CI)		- 10,00 (- 17,49, - 2,46)	- 13,30 (- 20,68, - 5,94)
wartość <i>p</i>		0,0091	0,0005
Średnia zmiana długości osiowej (mm) <i>n</i> = 139	( <i>n</i> = 139)	( <i>n</i> = 139)	( <i>n</i> = 135)
Średnia LS (95% CI) <sup>a</sup>	0,40 (0,34; 0,47)	0,35 (0,29, 0,41)	0,36 (0,30, 0,42)
Różnica w stosunku do nośnika (95% CI)		- 0,05 (- 0,13, 0,02)	- 0,04 (- 0,12, 0,03)
wartość <i>p</i>		0,1526	0,2510

APR roczny wskaźnik progresji, CI przedział ufności, D dioptrie, LS metoda najmniejszych kwadratów

<sup>a</sup> Pomiary długości osiowej były dostępne w podgrupie uczestników

Nie odnotowano istotnych różnic związanych z płcią ani pochodzeniem etnicznym.

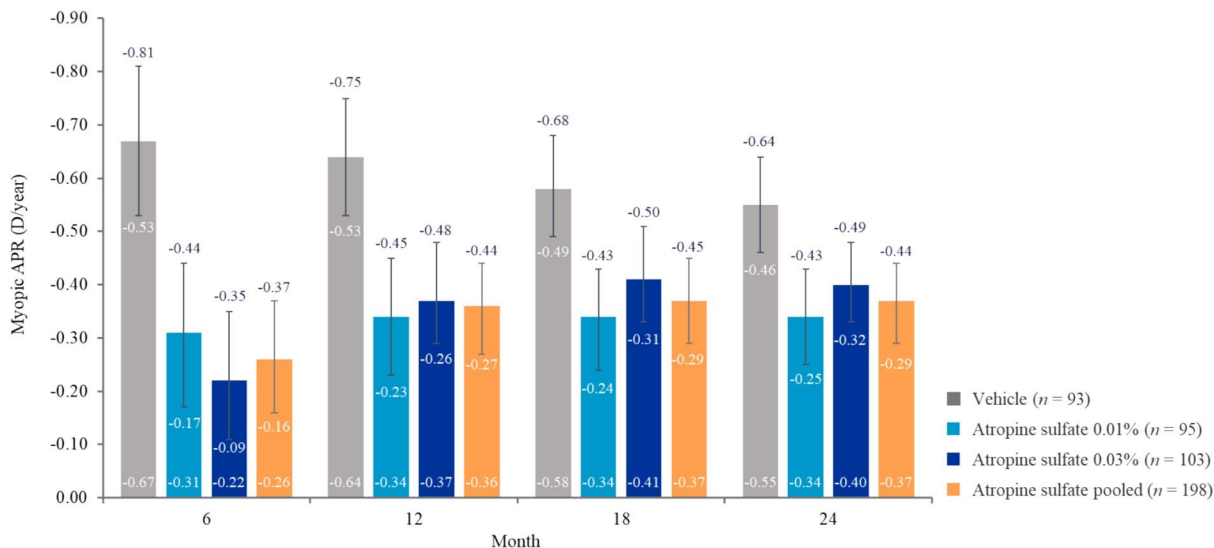
#### Wyniki dotyczące bezpieczeństwa do 24. miesiąca

Oba stężenia siarczanu atropiny wykazały korzystny profil bezpieczeństwa. W 24. miesiącu u żadnego z uczestników z grupy otrzymującej 0,01% siarczanu atropiny nie zaistniała konieczność zwiększenia dawki do 0,03% siarczanu atropiny w ramach leczenia ratunkowego. Działania niepożądane związane z leczeniem (TEAE), zdefiniowane jako zdarzenia o dowolnym związku przyczynowym, zgłosiło 64,9% (nośnik), 61,3% (siarczan atropiny 0,01%) i 70,0% (siarczan atropiny 0,03%) uczestników (Tabela 3). TEAE prowadzące do przerwania stosowania badanego leku zgłoszono u 0,7% (nośnik), 0,7% (siarczan atropiny

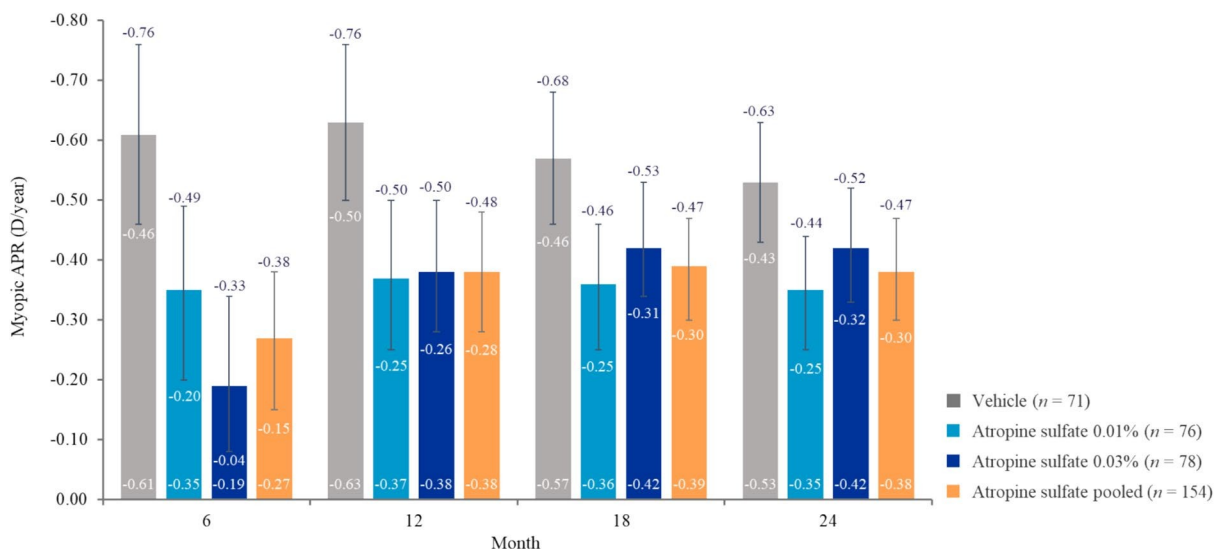
0,01%), oraz 2,5% (atropina siarczan 0,03%) uczestników.

Niewokularne TEAE wystąpiły u 47,5% (nośnik), 39,4% (siarczan atropiny 0,01%) i 44,9% (siarczan atropiny 0,03%) uczestników. Najczęstszym nieokularowym TEAE był ból głowy (14,9% w grupie placebo, 10,6% w grupie siarczanu atropiny 0,01%, 14,5% w grupie siarczanu atropiny 0,03%). Żadne poważne ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane nie zostały uznane za związane z leczeniem.

Oftalmologiczne TEAE zgłosiło 40,1% (nośnik), 42,9% (siarczan atropiny 0,01%) i 55,5% (siarczan atropiny 0,03%) uczestników (Tabela 4). Częste okulistyczne zdarzenia niepożądane związane z badaniem obejmowały światłowstręt (16,7% w grupie placebo, 24,1% w grupie siarczanu atropiny 0,01%, 30,4% siarczanu atropiny (0,03%) oraz niewyraźne widzenie



Rys. 3 Roczny wskaźnik postępu krótkowzroczności w 24. miesiącu w podgrupie 1 osób o szybkim postępie (postęp  $\geq 0,50$  D/rok lub gorszy w momencie rozpoczęcia badania). *APR* – roczny wskaźnik postępu, *D* – dioptrie



Rys. 4 Roczny wskaźnik postępu krótkowzroczności w 24. miesiącu w podgrupie 2 osób o szybkim postępie (postęp  $\geq 0,75$  D/rok lub gorszy w punkcie odniesienia). *APR* – roczny wskaźnik postępu, *D* – dioptrie

(8,2% w przypadku nośnika, 10,3% w przypadku siarczanu atropiny 0,01%, 18,0% siarczan atropiny 0,03%). Większość okulistywnych zdarzeń niepożądanych związanych z badaniem (TEAE) miała łagodny przebieg: 27,7% (nośnik), 28,4% (siarczan atropiny 0,01%) i 33,9% (siarczan atropiny 0,03%). Jedno poważne zdarzenie niepożądane związane z badaniem (TEAE) dotyczącego oczu zgłosił jeden uczestnik w każdej grupie terapeutycznej; żadnego z nich nie uznano za związane z badanym leczeniem.

Ocena zabarwienia rogówki nie wykazała klinicznie istotnych różnic między grupami. U większości uczestników nie stwierdzono zabarwienia od momentu rozpoczęcia badania do 24 miesiąca. U większości uczestników nie stwierdzono zabarwienia rogówki, a w przypadkach, w których zgłaszano zabarwienie, miało ono łagodny charakter. Nie zgłoszono żadnych przypadków ciężkiego zabarwienia (Tabela 5).

Tabela 3. Ogólne podsumowanie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia do 24. miesiąca: zbiór danych do analizy bezpieczeństwa

ZD	Nośnik ( <i>n</i> = 282), <i>n</i> (%)	Siarczan atropiny 0,01% ( <i>n</i> = 282), <i>n</i> (%)	Atropina siarczan 0,03% ( <i>n</i> = 283), <i>n</i> (%)
Wszelkie TEAE	183 (64,9)	173 (61,3)	198 (70,0)
Działania niepożądane niezwiązane z oczami	134 (47,5)	111 (39,4)	127 (44,9)
Działania niepożądane związane z badaniem dotyczącego oczu	113 (40,1)	121 (42,9)	157 (55,5)
Działania niepożądane związane z badanym lekiem	93 (33,0)	101 (35,8)	133 (47,0)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem	5 (1,8)	4 (1,4)	8 (2,8)
Działania niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (2,5)

Działania niepożądane związane z badanym lekiem (TEAE), które doprowadziły do przerwania leczenia, definiuje się jako działania niepożądane, w przypadku których w polu „Przerwanie stosowania leku” zaznaczono opcję „Tak” lub w polu „Spowodowało przerwanie leczenia” zaznaczono opcję „Tak”. Jeśli brakuje informacji o związku danego działania niepożądanego z badanym lekiem, działanie to zgłasza się jako „Związane”. Na każdym poziomie podsumowania uczestnik jest liczony raz, jeśli zgłosił jedno lub więcej zdarzeń. Zdarzenia są podsumowywane na podstawie leczenia otrzymywanego w momencie wystąpienia zdarzenia. *n* oznacza liczbę uczestników na każdym poziomie podsumowania. Zdarzenia niepożądane (AE) zostały zakodowane przy użyciu MedDRA v26.0

*AE* zdarzenie niepożądane, *MedDRA* Słownik medyczny dla działań regulacyjnych, *TEAE* zdarzenie niepożądane związane z leczeniem

### Funkcja wzroku po 24 miesiącach

W 24. miesiącu średnia (SD) zmiana amplitudy akomodacji obuoczonej w stosunku do wartości wyjściowej wykazała zależność od dawki:  $-0,43$  D  $\pm$  9,65 (nośnik),  $-1,03$  D  $\pm$  9,67 (siarczan atropiny 0,01%) oraz  $-1,28$  D  $\pm$  9,80 (siarczan atropiny 0,03%). Zmiana średnicy źrenicy również wykazała zależność od dawki:  $+0,04$  mm  $\pm$  1,28 (nośnik),  $+0,41$  mm  $\pm$  1,30 (siarczan atropiny 0,01%), oraz  $+0,82$  mm  $\pm$  1,38 (siarczan atropiny 0,03%). Te zmiany amplitudy akomodacji i wielkości źrenicy nie były znaczące i nie powodowały dolegliwości wzrokowych.

## DYSKUSJA

### Podsumowanie kluczowych wyników

Badanie STAR wykazało, że siarczan atropiny w stężeniach 0,01% i 0,03% znacząco spowolnił postęp krótkowzroczności u dzieci w wieku 3–14 lat w ciągu 24 miesięcy w porównaniu z nośnikiem. Efekty leczenia były widoczne poprzez

W 6. miesiącu i utrzymywało się do 24. miesiąca dla obu stężeń. Pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dla stężenia 0,01% zostały osiągnięte w 24. miesiącu, z wyjątkiem średniej zmiany długości osiowej gałki ocznej (AL) w całej populacji, gdzie zaobserwowano efekty liczbowe, ale nieistotne statystycznie. W 24. miesiącu siarczan atropiny w stężeniu 0,01% i 0,03% zmniejszył średni wskaźnik pogorszenia ostrości wzroku (APR) w porównaniu z nośnikiem odpowiednio o 0,13 D i 0,12 D. Oba stężenia wykazały podobną skuteczność w całej populacji, ale analizy określonych podgrup ujawniły większe efekty leczenia u uczestników z postępem  $-0,50$ – $-0,75$  D/rok lub gorszym w momencie rozpoczęcia badania oraz u osób z wyższym SE w momencie rozpoczęcia badania (tylko 0,03%). Wyniki te podkreślają znaczenie wczesnej identyfikacji i rozpoczęcia terapii u dzieci z postępującą krótkowzrocznością.

Wśród dzieci z wysokim ryzykiem progresji ( $-0,50$  D/rok lub gorszym na podstawie wcześniejszych wyników refrakcji) siarczan atropiny w stężeniu 0,01% znacząco zmniejszył APR w obu z góry określonych grupach pacjentów o szybkiej progresji, co przemawia za jego stosowaniem w kwalifikujących się populacjach narażonych na szybką progresję. W podgrupie 1 pacjentów o szybkiej progresji (progresja  $-0,50$  D/rok lub gorsza w momencie rozpoczęcia badania) różnice w stosunku do placebo wyniosły

0,18 D w połączonych grupach aktywnych ( $p < 0,0001$ ),

**Tabela 4** Podsumowanie częstych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występujących z częstością 2% lub większą do 24. miesiąca: zbiór danych do analizy bezpieczeństwa

AE	Substancja nośnikowa ( <i>n</i> = 282), <i>n</i> (%) [E]	Siarczan atropiny 0,01% ( <i>n</i> = 282), <i>n</i> (%) [E]	Siarczan atropiny 0,03% ( <i>n</i> = 283), <i>n</i> (%) [E]
Liczba uczestników z co najmniej jednym TEAE	113 (40,1) [215]	121 (42,9) [225]	157 (55,5) [314]
Zaburzenia oczu	77 (27,3) [127]	93 (33,0) [146]	121 (42,8) [217]
Podrażnienie oczu	10 (3,5) [12]	8 (2,8) [8]	6 (2,1) [6]
Ból oka	14 (5,0) [17]	8 (2,8) [10]	11 (3,9) [11]
Uczucie ciała obcego w oczach	17 (6,0) [20]	18 (6,4) [19]	17 (6,0) [18]
Rozszerzenie źrenic	1 (0,4) [1]	5 (1,8) [6]	20 (7,1) [22]
Światłowstręt	47 (16,7) [52]	68 (24,1) [72]	86 (30,4) [101]
Niewyraźne widzenie	23 (8,2) [25]	29 (10,3) [31]	51 (18,0) [59]
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	29 (10,3) [33]	26 (9,2) [27]	28 (9,9) [31]
Podrażnienie w miejscu wkroplenia	17 (6,0) [20]	19 (6,7) [20]	18 (6,4) [21]
Ból w miejscu wkroplenia	12 (4,3) [13]	7 (2,5) [7]	10 (3,5) [10]

Łączna liczba zdarzeń niepożądanych obejmuje wszystkie zdarzenia niepożądane związane z badaniem (TEAE) u uczestników. Na każdym poziomie podsumowania uczestników uczestnik był liczony raz, jeśli zgłosił jedno lub więcej zdarzeń. W niniejszym podsumowaniu uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE), które wystąpiły u  $\geq 2,0\%$  populacji objętej badaniem bezpieczeństwa. Zdarzenia podsumowano na podstawie leczenia otrzymywanego w momencie wystąpienia zdarzenia. [E] oznacza liczbę zdarzeń na każdym poziomie podsumowania. Zdarzenia niepożądane (AE) zakodowano przy użyciu MedDRA v26.0

AE – zdarzenie niepożądane, MedDRA – Słownik medyczny dla działań regulacyjnych, TEAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem

0,21 D ( $p$  nominalne  $< 0,0001$ ) dla siarczanu atropiny 0,01% oraz 0,15 D ( $p$  nominalne = 0,0023) dla siarczanu atropiny 0,03%. W podgrupie 2 pacjentów z szybkim postępem choroby (postęp  $- 0,75$  D/rok lub gorszy w momencie rozpoczęcia badania) różnice w stosunku do nośnika wyniosły 0,15 D w połączonych grupach otrzymujących substancję czynną ( $p = 0,0018$ ), 0,19 D ( $p$  nominalne = 0,0008) dla siarczanu atropiny 0,01% oraz 0,11 D ( $p$  nominalne = 0,0397) dla siarczanu atropiny 0,03%.

Oba stężenia siarczanu atropiny znacząco zmniejszyły odsetek dzieci, u których postęp krótkowzroczności był gorszy niż

$- 0,75$  D po 24 miesiącach: 25,6% dzieci w grupie otrzymującej siarczan atropiny 0,01% w porównaniu z 35,7% w grupie otrzymującej nośnik ( $p = 0,0091$ ) oraz 22,4% dzieci w grupie otrzymującej siarczan atropiny 0,03% w porównaniu z 35,7% w grupie otrzymującej nośnik ( $p = 0,0005$ ). Zmniejszenie to jest szczególnie istotne, biorąc pod uwagę, że każda dodatkowa dioptria krótkowzroczności zwiększa ryzyko powikłań

w późniejszym życiu, takich jak makulopatia krótkowzroczna (o 58%), jaskra z otwartym kątem przesączania (o 20%), zaćma podtorebkowa tylna (o 21%) oraz odwarstwienie siatkówki (o 30%) [9].

Stwierdzono, że w grupie otrzymującej 0,01% atropiny średnie spowolnienie postępu krótkowzroczności wyniosło 0,13 D rocznie, a po 1 roku leczenia

o 0,05 mm mniejsze średnie wydłużenie osi przednio-tylnej w porównaniu z grupą otrzymującą nośnik. W grupie leczonej preparatem o stężeniu 0,03% zaobserwowano średnie spowolnienie postępu krótkowzroczności o 0,12 D rocznie oraz o 0,06 mm mniejsze średnie wydłużenie osi przednio-tylnej w porównaniu z grupą otrzymującą nośnik. Model oka Gullstranda oparty na danych dotyczących dorosłych przewiduje, że zmianę SE o 3,00 D na 1,0 mm zmiany długości osiowej, w odniesieniu do średniej długości osiowej u dorosłych wynoszącej 23,5 mm [33, 34]. Chociaż wymiary gałki ocznej u dzieci różnią się od wymiarów u dorosłych i model ten może być zatem mniej precyzyjny w przypadku dzieci, zastosowanie tej zależności do niniejszego badania daje wewnętrznie

Tabela 5 Zmiany w wynikach barwienia rogówki od wartości wyjściowej do 24. miesiąca: zbiór danych do analizy bezpieczeństwa

	Nośnik ( <i>n</i> = 282) Wartość wyjściowa					Siarczan atropiny 0,01% ( <i>n</i> = 282) Wartość wyjściowa					0,03% siarczan atropiny ( <i>n</i> = 283) Wartość wyjściowa				
	0	0,5	1	2	3	0	0,5	1	2	3	0	0,5	1	2	3
Maksymalna wartość po wartości wyjściowej															
0 — brak	223	3	0	0	0	223	4	0	0	0	225	1	0	0	0
0,5 — śladowe ilości	30	5	0	0	0	27	4	0	0	0	28	5	0	0	0
1 — łagodny	6	1	0	0	0	6	5	0	0	0	9	3	1	0	0
2 — umiarkowane	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
3 — ciężki	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Razem	261	9	0	0	0	257	13	0	0	0	263	9	1	0	0
Najnowsza wartość po osiągnięciu wartości wyjściowej															
0 — brak	251	3	0	0	0	245	9	0	0	0	249	3	0	0	0
0,5 — śladowe ilości	8	5	0	0	0	10	1	0	0	0	10	4	1	0	0
1 — łagodny	3	0	0	0	0	1	3	0	0	0	4	2	0	0	0
2 — umiarkowane	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 — ciężki	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Razem	262	8	0	0	0	257	13	0	0	0	263	9	1	0	0

Dane podsumowano dla gorszego oka, zdefiniowanego jako oko o wyższym stopniu podczas wizyty podsumowującej. Liczby odnoszą się do uczestników, którzy oprócz wartości z dowolnej wizyty po wizycie wyjściowej posiadają również wartość wyjściową

Wartość wyjściowa to ostatnia ocena, w której nie brakuje danych, przed podaniem dawki

spójne szacunki: średnie różnice długości osiowej (AL) po 12 miesiącach (– 0,05 mm przy 0,01% siarczan atropiny; – 0,06 mm przy 0,03% siarczan atropiny) odpowiadają przewidywanym zmniejszeniom progresji krótkowzroczności wynoszącym ~ 0,15 D i ~ 0,18 D, co ściśle pokrywa się z obserwowanymi zmianami APR (odpowiednio 0,13 D i 0,12 D rocznie). Chociaż dane dotyczące AL były dostępne tylko dla podgrupy uczestników, zgodność między przewidywanym a obserwowanym SE potwierdza prawdopodobny efekt leczenia, w którym pośredniczy zmniejszone wydłużenie osiowe.

Oba stężenia siarczanu atropiny wykazały korzystny profil bezpieczeństwa. TEAE występowały z podobną częstością we wszystkich grupach terapeutycznych, przy czym nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń związanych z lekiem. Najczęstszym TEAE o charakterze nieokularnym był ból głowy, natomiast najczęstszym TEAE o charakterze okulistycznym była światłowstręt, występująca u 16,7% osób z grupy otrzymującej nośnik,

24,1% w grupie otrzymującej siarczan atropiny w stężeniu 0,01% oraz 30,4% w grupie otrzymującej siarczan atropiny w stężeniu 0,03%. Pomimo tych zdarzeń odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie, pozostawał niski we wszystkich grupach. Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność w zakresie APR dla wszystkich dawek oraz wyższą częstotliwość występowania okulistycznych zdarzeń niepożądanych związanych z badaniem (TEAE) przy stężeniu 0,03% (zwłaszcza światłowstręt i niewyraźne widzenie), stężenie 0,01% zapewniało korzystny profil korzyści i ryzyka w rutynowym stosowaniu. Obserwowane zmiany amplitudy akomodacji i wielkości źrenicy były nieznaczne i nie powodowały dolegliwości wzrokowych.

#### Porównanie z istniejącą literaturą

Nasze ustalenia są zgodne z wynikami wcześniejszych badań dotyczących niskich dawek atropiny w leczeniu krótkowzroczności u dzieci. Skuteczność zaobserwowana w przypadku siarczanu atropiny

0,01% i 0,03% w badaniu STAR jest porównywalna z tą zgłoszoną w badaniu ATOM2 dla stężenia 0,01% [23]. Bezpośrednie porównania wyników badania STAR z innymi badaniami dotyczącymi niskich dawek atropiny należy interpretować ostrożnie ze względu na różnice w populacjach badanych, projektach metodologicznych, miarach wyników oraz charakterystyce preparatów, które mogą utrudniać porównania skuteczności między badaniami.

Badanie STAR znacznie poszerza zakres dowodów przemawiających za stosowaniem niskich dawek atropiny u dzieci z krótkowzrocznością, wykazując skuteczność tego leczenia w populacji składającej się głównie z osób rasy białej (68,5%), podczas gdy wcześniejsze kluczowe badania, takie jak ATOM1, ATOM2 i LAMP, przeprowadzono głównie w populacjach azjatyckich [22, 23, 25]. Wypełnia to ważną lukę w wiedzy, ponieważ czynniki genetyczne i wpływ środowiska na postęp krótkowzroczności prawdopodobnie różnią się w zależności od grupy etnicznej [35].

Chociaż wpływ badanego leku na spowolnienie postępu krótkowzroczności był statystycznie istotny, zmniejszenie wydłużenia osi przednio-tylnej (AL) wykazało efekt widoczny liczbowo, ale nieistotny statystycznie. Taki schemat zaobserwowano również w innych badaniach [36] i może on wynikać z ograniczeń pomiarowych, ponieważ długość osi przednio-tylnej (AL) oceniano jedynie w podgrupie ośrodków dysponujących odpowiednim sprzętem. Pandemia COVID-19 dodatkowo wpłynęła na możliwość zebrania tych pomiarów podczas wizyt osobistych, co spowodowało, że liczba uczestników z danymi dotyczącymi długości osiowej gałki ocznej była mniejsza niż pierwotnie przewidywano.

### Znaczenie kliniczne

Znaczenie kliniczne tych wyników należy rozpatrywać w kontekście krótkowzroczności jako choroby postępującej, z potencjalnymi długoterminowymi powikłaniami. Nawet niewielkie spowolnienie postępu krótkowzroczności, takie jak zaobserwowane różnice w odsetku uczestników z postępującą krótkowzrocznością większym niż  $-0,75$  D, może znacząco obniżyć ryzyko wystąpienia w ciągu życia powikłań zagrażających wzrokowi [9]. Te kategoryczne wyniki potwierdzają kliniczne znaczenie wczesnej interwencji w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń związanych z postępującą chorobą u podatnych dzieci.

Nasze wyniki przemawiają za wczesną interwencją, zwłaszcza u dzieci, u których stwierdzono szybki postęp choroby. Korzyści zaobserwowane we wszystkich grupach wiekowych zapewniają lekarzom elastyczność w zakresie rozpoczęcia leczenia. Należy jednak zauważyć, że w naszym badaniu uwzględniono stosunkowo niewiele dzieci w najmłodszej kategorii wiekowej (3,1% uczestników było w wieku od 3 do  $< 6$  lat), a grupy wiekowe nie były równomiernie reprezentowane w badanej populacji. Chociaż zaobserwowano tendencję do większej skuteczności u młodszych dzieci, wyniki te należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę ograniczenia wielkości próby w najmłodszych grupach wiekowych.

Wiadomo, że preparaty zawierające niskie dawki atropiny są z natury niestabilne, zwłaszcza w roztworach wodnych, gdzie ulegają one łatwo hydrolizie. Powszechnie uznaje się, że stabilność tych preparatów wzrasta, jeśli utrzymuje się je w środowisku o niskim pH [30, 37]. Do preparatu siarczanu atropiny dodano nowatorską substancję pomocniczą D<sub>2</sub>O zamiast wody oczyszczonej, aby ustabilizować produkt poprzez ograniczenie jego degradacji w wyniku hydrolizy oraz uzyskać układ bliższy fizjologicznemu pH przedrogowego filmu łzowego. Zastosowanie D<sub>2</sub>O w tej formułacji zapewnia zwiększoną stabilność chemiczną, wydłużony okres przydatności do użycia oraz zwiększoną optymalną biodostępność oftalmiczną [30, 32].

Pomimo obecności BAK oceny zabarwienia rogówki nie wykazały żadnych klinicznie istotnych różnic między grupami terapeutycznymi, a u większości uczestników po 24 miesiącach nie stwierdzono zabarwienia. We wszystkich grupach zabarwienie rogówki fluoresceiną pozostawało głównie nieobecne lub śladowe, z rzadkimi przypadkami umiarkowanego zabarwienia (dwa w grupie placebo, jeden w grupie z siarczanem atropiny 0,01%, jeden w grupie z siarczanem atropiny 0,03%). Niski odsetek osób, które przerwały badanie z powodu zdarzeń niepożądanych, oraz utrzymujący się wysoki wskaźnik przestrzegania zaleceń potwierdzają korzystny profil tolerancji. Wniosek ten wzmacnia fakt, że oceny zabarwienia rogówki nie wykazały żadnych klinicznie istotnych różnic między grupami terapeutycznymi i nie zgłoszono żadnego ciężkiego zabarwienia u żadnego uczestnika pomimo obecności BAK. Ponieważ wszystkie ramiona badania STAR zawierały BAK, w badaniu nie wyodrębniono efektów specyficznych dla BAK. Ponadto preparat farmaceutyczny zastosowany w tym badaniu różni się od mieszanych preparatów atropiny, które często charakteryzują się zmienną stabilnością, jakością, pH i

konsystencję [29]. To sprawia, że preparat zawierający niską dawkę atropiny jest skuteczną opcją kontroli krótkowzroczności u dzieci, które mogą nie kwalifikować się do interwencji optycznych, w tym ortokorekcji lub stosowania wieloogniskowych soczewek kontaktowych, ze względu na wiek, stan powierzchni oka lub trudności z przestrzeganiem zaleceń [38].

### Ograniczenia i kierunki dalszych badań

Należy zwrócić uwagę na kilka ograniczeń niniejszego badania. Jak wspomniano wcześniej, pomiary długości osiowej gałki ocznej (AL) były dostępne jedynie dla części uczestników z powodu ograniczeń sprzętowych w niektórych ośrodkach badawczych oraz zakłóceń spowodowanych pandemią COVID-19. Mogło to ograniczyć moc statystyczną badania w zakresie wykrywania istotnych różnic w długości osiowej gałki ocznej, pomimo korzystnych trendów liczbowych dotyczących dioptrii.

Kryteria włączenia ograniczyły rekrutację do dzieci z krótkowzrocznością w zakresie od  $-0,50$  D do  $-6,00$  D, co ograniczyło możliwość uogólnienia wyników na osoby z cięższym krótkowzrocznością. Najmłodsza grupa wiekowa (od 3 do  $< 6$  lat) stanowiła jedynie 3,1% badanej populacji, co może nieznacznie zaniżyć reprezentatywność tej grupy wiekowej w wyniku wymogu współpracy podczas badania. Ponadto w badaniu zastosowano kontrolę placebo zamiast aktywnego komparatora, co odzwierciedla brak zatwierdzonych standardowych metod leczenia w momencie rozpoczęcia badania, ale uniemożliwia bezpośrednie porównanie z innymi metodami kontroli krótkowzroczności, takimi jak ortokeratologia czy wieloogniskowe soczewki kontaktowe.

Czynniki środowiskowe, w tym wpływ pór roku, wahania czasu spędzanego na świeżym powietrzu oraz praca przy bliskim kontakcie z ekranem lub korzystanie z urządzeń cyfrowych, nie mogą być w pełni kontrolowane; nie stwierdziliśmy jednak żadnej interakcji między tymi czynnikami a wynikami badania. Badanie dostarczyło również ograniczonych danych na temat potencjalnych efektów odbicia po zaprzestaniu leczenia — jest to ważna kwestia, która zostanie poruszona w nadchodzących wynikach z 48-miesięcznej fazy randomizowanego odstawiania leku. Ponadto stały przydział leczenia w całym okresie badania nie pozwalał na przeniesienie pacjentów ze stężenia 0,03% do 0,01% po osiągnięciu dobrej kontroli krótkowzroczności,

co potencjalnie nie odzwierciedla optymalnej praktyki klinicznej, w której dostosowanie dawki może opierać się na indywidualnej odpowiedzi i tolerancji. Wreszcie, wielośrodkowa konstrukcja badania z udziałem różnych badaczy mogła wprowadzić zmienność pomiarów pomimo znormalizowanych protokołów, chociaż to nieodłączne ograniczenie dużych badań klinicznych zostało złagodzone przez randomizowaną konstrukcję i spójne wyniki w wielu punktach końcowych.

W chwili sporządzania niniejszego artykułu wyniki badania STAR po 24 miesiącach skłoniły EMA do zatwierdzenia tego preparatu siarczanu atropiny w dawce 0,01% do spowalniania postępu krótkowzroczności u dzieci w wieku od 3 do 14 lat, u których tempo postępu wynosi co najmniej 0,5 D rocznie, a stopień zaostżenia w momencie rozpoczęcia leczenia wynosi od  $-0,50$  D do  $-6,00$  D. Kierunki przyszłych badań powinny obejmować analizę długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności po upływie 24 miesięcy, w tym wyniki analiz badania STAR po 36 i 48 miesiącach. Badania terapii skojarzonej z interwencjami optycznymi, takimi jak ortokeratologia i soczewki wieloogniskowe, pomogłyby określić optymalne kompleksowe strategie leczenia. Opracowanie algorytmów leczenia umożliwiających optymalną selekcję pacjentów pozwoliłoby na bardziej spersonalizowane podejście do leczenia krótkowzroczności. Ponadto badania skupiające się na wyższych stopniach krótkowzroczności i różnych grupach wiekowych wypełniłyby obecne luki w naszej wiedzy na temat skuteczności atropiny w całym spektrum nasilenia krótkowzroczności i etapów rozwoju.

### WNIOSKI

W tym badaniu III fazy siarczan atropiny w stężeniach 0,01% i 0,03% wykazał statystycznie istotną skuteczność w spowalnianiu postępu krótkowzroczności po 24 miesiącach u dzieci w wieku 3–14 lat. Oba stężenia siarczanu atropiny spowalniały postęp krótkowzroczności w porównaniu z placebo przez 24 miesiące, przy czym efekty były widoczne już w 6. miesiącu i utrzymywały się w dalszym okresie. Ponadto siarczan atropiny znacząco zmniejszył odsetek dzieci, u których postęp krótkowzroczności był większy niż  $-0,75$  D w porównaniu z placebo. Największe korzyści zaobserwowano u dzieci z historią szybkiego postępu, szczególnie w podgrupie 1 (postęp

(postęp  $\leq -0,50$  D/rok w momencie rozpoczęcia badania). Oba stężenia były dobrze tolerowane, a działania niepożądane były możliwe do opanowania, a wskaźniki przerwania leczenia niskie. Przyszłe badania powinny skupiać się na terapiach skojarzonych z interwencjami optycznymi, spersonalizowanych algorytmach leczenia oraz wynikach długoterminowych w celu optymalizacji postępowania w przypadku krótkowzroczności w różnych stopniach nasilenia i grupach wiekowych.

**Pomoc** w zakresie *redakcji tekstów medycznych, redakcji oraz inne wsparcie*. Autorzy pragną podziękować dzieciom i ich opiekunom za cenny wkład w niniejsze badanie oraz udział w nim. Wyrażają również wdzięczność Janie Muchovej, Katarinie Mrocek i Monice Gromovej za wkład w prowadzenie badania. Pomoc w zakresie redakcji tekstów medycznych zapewniła Caitlin Taher z firmy Real Chemistry, a koszty tej pomocy pokryła firma Santen SA.

**Wkład autorów**. Koncepcja lub projekt: Janet Cheetham, Kay Tatsuoka. Dostarczenie materiałów badawczych lub rekrutacja pacjentów i gromadzenie danych: Maria Hurcikova, Michael Korenfeld, Dana Tomciková, Marek Kacerik. Pozyskiwanie, analiza i/lub interpretacja danych: Janet Cheetham, Kay Tatsuoka. Opracowanie manuskryptu: Michael Korenfeld, Kay Tatsuoka. Odpowiedzialność za wszystkie aspekty pracy i pełny dostęp do danych badania: Wszyscy autorzy. Ostateczne zatwierdzenie manuskryptu i odpowiedzialność za decyzję o jego przesłaniu: Kay Tatsuoka.

**Finansowanie**. Firma Sydnexis, Inc. sfinansowała badanie oraz uczestniczyła w jego opracowaniu, przeprowadzeniu, gromadzeniu danych, zarządzaniu danymi i ich analizie. Firma Santen SA była odpowiedzialna za interpretację danych z okresu 24 miesięcy oraz za przygotowanie, recenzję i zatwierdzenie manuskryptu. Wsparcie redakcyjne oraz opłata za przyspieszoną obsługę czasopisma zostały sfinansowane przez firmę Santen SA.

**Dostępność danych**. Dane dotyczące nośnika są dostępne na uzasadniony wniosek. Pełny protokół i plan analizy statystycznej są dostępne na stronie Clinical-Trials.gov.

#### Oświadczenia

**Konflikt interesów**. Dr Michael Korenfeld jest płatnym konsultantem firm Santen Inc i Sydnexis. Maria Hurcikova: brak konfliktu interesów. Kay Tatsuoka jest pracownikiem firmy Santen Inc. Dana Tomciková: brak konfliktu interesów. Janet Cheetham jest konsultantką firmy Sydnexis i posiada akcje firm AbbVie, Merck oraz Johnson & Johnson. Marek Kacerik: brak konfliktu interesów.

**Zgoda komisji etycznej**. Protokół badania oraz formularze świadomej zgody/zgody uczestników zostały zatwierdzone przez odpowiednie instytucjonalne komisje rewizyjne lub komisje etyczne, a badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi dobrej praktyki klinicznej oraz zasadami Deklaracji Helsińskiej. Przed wykonaniem każdej procedury przewidzianej w protokole uzyskano pisemną świadomą zgodę rodziców lub opiekunów prawnych; uczestnicy w wieku 6 lat i starsi wyrazili zgodę samodzielnie.

**Otwarty dostęp**. Niniejszy artykuł jest objęty licencją Creative Commons Attribution-NonCommercial

4.0 International, która zezwala na wszelkie niekomercyjne wykorzystanie, udostępnianie, adaptację, dystrybucję i reprodukcję w dowolnym medium lub formie, o ile podasz odpowiednie informacje o autorze (autorach) i źródle, umieścisz link do licencji Creative Commons oraz wskażesz, czy wprowadzono zmiany. Obrazy lub inne materiały stron trzecich zawarte w niniejszym artykule są objęte licencją Creative Commons artykułu, o ile nie wskazano inaczej w informacji o autorstwie materiału. Jeśli materiał nie jest objęty licencją Creative Commons artykułu, a zamierzone wykorzystanie nie jest dozwolone przez przepisy ustawowe lub wykracza poza dozwolony zakres, konieczne będzie uzyskanie zgody bezpośrednio od właściciela praw autorskich. Aby zapoznać się z treścią tej licencji, odwiedź [stronę http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

#### BIBLIOGRAFIA

1. Fliteroft DI, He M, Jonas JB i in. IMI – definiowanie i klasyfikacja krótkowzroczności: propozycja zestawu standardów dla badań klinicznych i epidemiologicznych. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(3):M20–30.

2. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA i in. Globalna częstość występowania krótkowzroczności i wysokiej krótkowzroczności oraz trendy w czasie od 2000 do 2050 roku. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036–42.
3. Liang J, Pu Y, Chen J i in. Globalna częstość występowania, trendy i prognozy dotyczące krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w latach 1990–2050: kompleksowy przegląd systematyczny i metaanaliza. *Br J Ophthalmol*. 2025;109(3):362–71.
4. Carr BJ, Stell WK. Naukowe podstawy krótkowzroczności. W: Kolb H, Fernandez E, Jones B, Nelson R, red. *Webvision: budowa siatkówki i układu wzrokowego*. Salt Lake City: Centrum Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Utah; 1995.
5. Recko M, Stahl ED. Krótkowzroczność u dzieci: epidemiologia, czynniki ryzyka i profilaktyka. *Mo Med*. 2015;112(2):116–21.
6. Martínez-Albert N, Bueno-Gimeno I, Gené-Sampe-dro A. Czynniki ryzyka krótkowzroczności: przegląd literatury. *J Clin Med*. 2023;12(18):6062.
7. Ip JM, Rose KA, Morgan IG, Burlutsky G, Mitchell P. Krótkowzroczność a środowisko miejskie: wyniki badań przeprowadzonych na próbie 12-letnich australijskich uczniów. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(9):3858–63.
8. Atowa U, Hansraj R, Wajuihian S. Problemy ze wzrokiem: przegląd badań dotyczących częstości występowania wad refrakcji u dzieci w wieku szkolnym. *Afr Vision Eye Health*. 2019;78(1):a461.
9. Bullimore MA, Ritchey ER, Shah S, Levezuel N, Bourne RRA, Flitcroft DI. Ryzyko i korzyści związane z kontrolą krótkowzroczności. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1561–79.
10. Polling JR, Klaver C, Tideman JW. Postęp krótkowzroczności od momentu założenia pierwszych okularów do wieku dorosłego: badanie DREAM. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(6):820.
11. Eppenberger LS, Grzybowski A, Schmetterer L, Ang M. Kontrola krótkowzroczności: czy jesteśmy gotowi na podejście oparte na dowodach naukowych? *Ophthalmol Ther*. 2024;13(6):1453–77.
12. Lam CSY, Tang WC, Tse DY i in. Soczewki okularowe typu DIMS (Defocus Incorporated Multiple Segments) spowalniają postęp krótkowzroczności: 2-letnie randomizowane badanie kliniczne. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(3):363–8.
13. Bao J, Yang A, Huang Y i in. Skuteczność kontroli krótkowzroczności przez soczewki okularowe z asferycznymi elementami w okresie jednego roku. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(8):1171–6.
14. Cho P, Cheung SW. Badanie Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO): 2-letnie randomizowane badanie kliniczne. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(11):7077–85.
15. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmar-tin B, Gutiérrez-Ortega R, Sugimoto K. Długoterminowa skuteczność stosowania soczewek kontaktowych do ortokeratologii w kontroli postępu krótkowzroczności u dzieci. *Curr Eye Res*. 2017;42(5):713–20.
16. Chamberlain P, Peixoto-de-Matos SC, Logan NS, Ngo C, Jones D, Young G. Trzyletnie randomizowane badanie kliniczne soczewek MiSight w kontroli krótkowzroczności. *Optom Vis Sci*. 2019;96(8):556–67.
17. Ruiz-Pomeda A, Pérez-Sánchez B, Valls I, Prieto-Garrido FL, Gutiérrez-Ortega R, Villa-Collar C. MiSight Assessment Study Spain (MASS). Dwuletnie randomizowane badanie kliniczne. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(5):1011–21.
18. He M, Xiang F, Zeng Y, i in. Wpływ czasu spędzanego na świeżym powietrzu w szkole na rozwój krótkowzroczności u dzieci w Chinach: randomizowane badanie kliniczne. *JAMA*. 2015;314(11):1142–8.
19. Xiong S, Sankaridurg P, Naduvilath T i in. Czas spędzony na aktywności na świeżym powietrzu a zapobieganie krótkowzroczności i jej kontrola: metaanaliza i przegląd systematyczny. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(6):551–66.
20. Enthoven CA, Tideman JW, Polling JR, Yang-Huang J, Raat H, Klaver CCW. Wpływ korzystania z komputera na rozwój krótkowzroczności w dzieciństwie: badanie Generation R. *Prev Med*. 2020;132:105988.
21. Xu M, Zhang F. Postępy w strategiach optycznych i farmakologicznych korekcji krótkowzroczności u dzieci. *Am J Transl Res*. 2025;17(4):2422–33.
22. Chua W-H, Balakrishnan V, Chan Y-H i in. Atropina w leczeniu krótkowzroczności u dzieci. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2285–91.
23. Chia A, Chua WH, Cheung YB i in. Atropina w leczeniu krótkowzroczności u dzieci: bezpieczeństwo i skuteczność dawek 0,5%, 0,1% i 0,01% (atropina w leczeniu krótkowzroczności 2). *Ophthalmology*. 2012;119(2):347–54.
24. Chia A, Lu QS, Tan D. Pięcioletnie badanie kliniczne dotyczące stosowania atropiny w leczeniu krótkowzroczności 2: kontrola krótkowzroczności za pomocą kropli do oczu zawierających 0,01% atropiny. *Ophthalmology*. 2016;123(2):391–9.
25. Yam JC, Jiang Y, Tang SM i in. Badanie LAMP (Low-Concentration Atropine for Myopia Progression): randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie kliniczne dotyczące stosowania kropli do oczu zawierających 0,05%, 0,025% i 0,01% atropiny w leczeniu krótkowzroczności. *Ophthalmology*. 2019;126(1):113–24.
26. Huang J, Wen D, Wang Q i in. Porównanie skuteczności 16 interwencji w kontroli krótkowzroczności u

- dzieci: metaanaliza sieciowa. *Ophthalmology*. 2016;123(4):697–708.
27. Pirenzepina. W: Aronson JK, red. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. Wyd. 15. Amsterdam: Elsevier; 2006. s. 2842.
  28. Siatkowski RM, Cotter SA, Crockett RS, Miller JM, Novack GD, Zadnik K. Dwuletnie, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, równoległe badanie bezpieczeństwa i skuteczności 2% żelu oftalmicznego z pirenzepiną u dzieci z krótkowzrocznością. *J AAPOS*. 2008;12(4):332–9.
  29. Richdale K, Skidmore KV, Tomiyama ES, Bullimore MA. Mieszanka 0,01% atropiny – co znajduje się w butelce? *Eye Contact Lens*. 2023;49(6):219–23.
  30. Austermann H, Schaeffel F, Mathis U i in. Przenikanie do rogówki kropli do oczu z niską dawką atropiny. *J Clin Med*. 2021;10(4):588.
  31. Upadhyay A, Beuerman RW. Biologiczne mechanizmy kontroli krótkowzroczności przez atropinę. *Eye Contact Lens*. 2020;46(3):129–35.
  32. Di Martino RMC, Maxwell BD, Piralı T. Deuter w odkrywaniu leków: postępy, szanse i wyzwania. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(7):562–84.
  33. Lancaster WB. Refrakcja i ruchliwość. Charles C Thomas: Springfield; 1952. s. 149.
  34. Kim HS, Yu DS, Cho HG, Moon BY, Kim SY. Porównanie przewidywanej i zmierzonej długości osiowej w projektowaniu soczewek okulistycznych. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210387.
  35. Wang YM, Lu SY, Zhang XJ, Chen LJ, Pang CP, Yam JC. Genetyka i dziedziczność krótkowzroczności. *Children (Basel)*. 2022;9(3):382.
  36. Zaabaar E, Zhang Y, Kam KW i in. Atropina o niskim stężeniu w kontroli pojawiania się i postępu krótkowzroczności w Azji Wschodniej. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2024;13(6):100122.
  37. Schier JG, Ravikumar PR, Nelson LS, Heller MB, Howland MA, Hoffman RS. Przygotowanie na terroryzm chemiczny: stabilność siarczanu atropiny do wstrzykiwań. *Acad Emerg Med*. 2004;11(4):329–34.
  38. Lawrenson JG, Shah R, Huntjens B i in. Interwencje w zakresie kontroli krótkowzroczności u dzieci: aktualny przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2):CD014758.