

Odstawianie atropiny – możliwe odchylenie pomimo randomizacji

Jonathan M. Holmes, BM, BCh1 , Wesley T. Beaulieu, PhD2

1. [Afilacje autorów](#)
2. [Informacje o artykule](#)

- **Cytuj**
- **Uprawnienia**
- **Metryka**
- **Komentarze**

JAMA Ophthalmol

Opublikowano online: 26 marca 2026 r.

doi: 10.1001/jamaophthalmol.2026.0461

IKONA POWIĄZANA ARTYKUŁY POWIĄZANE

Coraz więcej dowodów wskazuje, że atropina w stężeniu 0,05% stosowana codziennie w postaci kropli do oczu skutecznie spowalnia postęp krótkowzroczności u dzieci.^{1,2} Dowody na skuteczność niższych dawek (np. 0,01%) są nadal niejednoznaczne,³ a lekarze często przepisują obecnie dawkę 0,05%. Po odstawieniu takich wyższych dawek wydaje się występować większy efekt odbicia niż w przypadku niższych dawek, a w konsekwencji wzrost tempa postępu krótkowzroczności.⁴ W związku z tym lekarze, pacjenci i rodziny często stają przed dylematem, czy lepiej jest stopniowo odstawiać leczenie atropiną, czy też przerwać je nagle.

W tym numerze *JAMA Ophthalmology* Zhang i współpracownicy⁵ przedstawiają wyniki randomizowanego badania klinicznego (RCT) mającego na celu odpowiedź na pytanie, czy należy stopniowo odstawiać pacjentowi krople z atropiną, czy też nagle przerwać ich stosowanie. Uczestnicy przypisani do grupy stopniowego odstawiania, zwanej grupą taper, otrzymywali 0,05% przez 6 miesięcy, 0,025% przez 6 miesięcy, a następnie nie byli leczeni przez 24 miesiące. Osoby przypisane do grupy nagłego odstawienia, zwanej grupą stop, otrzymywały 0,05% przez 12 miesięcy, a następnie nie były leczone przez 24 miesiące. Głównym wynikiem badania było stwierdzenie, że w grupie stopniowego odstawiania średni postęp krótkowzroczności był o 0,24 dioptrii mniejszy niż w grupie nagłego odstawienia (zmniejszenie o 30%) w ciągu 3 lat, pomimo 6 miesięcy leczenia mniejszą dawką.

Chociaż randomizacja ogranicza wiele form potencjalnego błędu systematycznego, często prowadząc do solidnych dowodów, które można zastosować w praktyce, istnieją cechy przeprowadzenia i analizy RCT, które mogą nadal nieumyślnie wprowadzać błąd systematyczny. Jedną z potencjalnych przyczyn błędu systematycznego po randomizacji jest utrata obserwacji, szczególnie jeśli utrata ta nie jest losowa i różni się między grupami terapeutycznymi.

Zhang i in.⁽⁵⁾ podają, że wskaźniki rezygnacji w ciągu 3 lat były podobne w grupie stopniowego odstawiania i grupie całkowitego odstawiania, ale odsetki te wyniosły 29,5% w grupie stopniowego odstawiania i 24,2% w grupie całkowitego odstawiania. Różnica (5,3%) została uznana za statystycznie nieistotną ($P = 0,35$), ale brak statystycznie istotnej różnicy nie jest równoznaczny z dowodem na brak różnicy, zwłaszcza gdy porównanie nie zostało zaplanowane z wyprzedzeniem () z odpowiednią mocą statystyczną. 95% przedziały ufności

są bardziej miarodajne niż wartości P , ponieważ dostarczają czytelnikom więcej informacji na temat zakresu prawdopodobnych różnic zgodnych z obserwowanymi danymi. Ponadto, nawet jeśli wskaźniki rezygnacji są podobne, nadal może wystąpić zróżnicowana utrata do obserwacji, jeśli przyczyny rezygnacji różnią się w poszczególnych grupach. Niestety, prawdziwe przyczyny rezygnacji uczestników oraz to, czy są one związane z przypisaniem do grupy terapeutycznej, często pozostają nieznane.

Różnice w utracie obserwacji w poszczególnych grupach terapeutycznych są również problematyczne, jeśli występują znaczne nierównowagi w czynnikach wyjściowych między osobami, które ukończyły badanie, a tymi, które go nie ukończyły, szczególnie jeśli czynniki te mogą wpływać na wyniki. Chociaż autorzy podają, że cechy charakterystyczne były podobne, dane w eTabeli 1 w Suplemencie 2 wskazują na różnice.⁵ W porównaniu z osobami, które ukończyły badanie w grupie „stop”, osoby, które ukończyły badanie w grupie „taper”, miały większą średnią krótkowzroczność w momencie włączenia do fazy „stop” w porównaniu z fazą „taper” RCT. Ocena, czy różnica ta jest statystycznie istotna, nie jest pomocna, ponieważ brak statystycznie istotnej różnicy nie jest równoznaczny z dowodem na brak różnicy. Korekta statystyczna krótkowzroczności w momencie randomizacji w analizie pierwotnej zmniejsza wpływ nierównowagi, ale nie eliminuje całkowicie potencjalnego wpływu wysokiego odsetka utraty obserwacji. Niemniej jednak autorzy nie odnotowali nierównowagi w średniej długości osiowej w momencie randomizacji, a ich analiza zmian długości osiowej również wykazała niewielką, ale statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stopniowego odstawiania leku (średnia różnica 0,11 mm, co odpowiada 25% redukcji).

Autorom należy pogratulować zastosowania wielokrotnej imputacji w celu uwzględnienia brakujących danych w analizie wrażliwości. Wielokrotna imputacja może złagodzić potencjalne odchylenie wynikające z utraty obserwacji, ale metoda ta zakłada, że brakujące dane są brakujące losowo. Gdyby osoby z większym postępem choroby były bardziej narażone na rezygnację z badania, wówczas ocena średniego wyniku byłaby obciążona błędem. Ponadto, jeśli czynniki wyjściowe związane z wynikiem nie zostały zmierzone i włączone do modelu, wielokrotna imputacja nadal będzie niewystarczająca do wyeliminowania błędu. Analiza punktu krytycznego⁶ oraz modele mieszanki wzorców⁷ to dodatkowe metody oceny solidności założenia o losowości braków, które można było zastosować. Przy wysokim odsetku brakujących danych dotyczących wyników (około 27%) główny wynik wskazujący na niewielki efekt leczenia może być wrażliwy na założenie o losowości braków i zostać unieważniony nawet przez niewielkie naruszenie tego założenia. Przykładem może być scenariusz, w którym uczestnicy utraceni z obserwacji w grupie stopniowego odstawiania leku mieli nieco większy postęp choroby niż ci utraceni z obserwacji w grupie całkowitego odstawiania leku. W tym scenariuszu, gdyby wszystkie dane zostały uwzględnione, główny wynik badania mógłby okazać się nieistotny statystycznie.

Najbardziej pożądanym rozwiązaniem dla przyszłych badań RCT jest podjęcie wszelkich możliwych działań w celu uniknięcia utraty uczestników z obserwacji, a tym samym zachowania zalet pierwotnego losowego przydziału leczenia. To zadanie może być łatwiejsze w teorii niż w praktyce, szczególnie w badaniach RCT, w których obserwacja musi trwać wiele lat, takich jak interwencje dotyczące postępu krótkowzroczności. W międzyczasie czytelnicy powinni być świadomi wpływu utraty uczestników z obserwacji w badaniach RCT i uwzględniać tę wiedzę w interpretacji wyników badań.

Dodatkowym potencjalnym problemem związanym z analizą danych z badań RCT jest wybór wyniku, w przypadku którego punktem wyjścia nie jest randomizacja, ale moment

następujący po randomizacji. Autorzy podają odsetek dobrych odpowiedzi na odstawienie leczenia jako wynik drugorzędny, przyjmując punkt początkowy 1 rok po randomizacji. Metoda ta jest problematyczna, ponieważ w każdym RCT, 1 rok po randomizacji, grupy terapeutyczne najprawdopodobniej różniłyby się w znanych i nieznanymi aspektach, częściowo z powodu utraty obserwacji i różnic w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych, a większość korzyści wynikających z randomizacji została utracona.

Odpowiadając na pragmatyczne pytanie kliniczne, czy należy stopniowo zmniejszać dawkę lub zaprzestać stosowania kropli do oczu z atropiną 0,05% u dziecka leczonego z powodu postępującej krótkowzroczności, gdy pacjent, rodzina i lekarz prowadzący podjęli decyzję o zakończeniu leczenia, badanie przeprowadzone przez Zhanga i wsp.⁽⁵⁾ prawdopodobnie dostarcza najbardziej rygorystycznych dowodów do tej pory (choć z uwzględnieniem omówionych zastrzeżeń). Jeśli akceptowalny jest jeszcze 1 rok leczenia, obecne dowody sugerują, że stopniowe odstawianie może skutkować niewielkim, ale statystycznie istotnym zmniejszeniem postępu krótkowzroczności i wydłużenia osiowego w ciągu 3 lat w porównaniu z kontynuowaniem stosowania 0,05% roztworu atropiny przez kolejny rok, a następnie nagłym odstawieniem. Być może bardziej powszechnym scenariuszem klinicznym byłby inny dychotomiczny wybór między natychmiastowym, gwałtownym odstawieniem leku a kontynuacją leczenia w zmniejszonej dawce przed odstawieniem. W takim scenariuszu wydaje się, że odstawianie leku ma dwie potencjalne zalety: wolniejszy postęp krótkowzroczności zgłoszony przez Zhanga i współpracowników oraz dodatkowy okres przyjmowania mniejszej, ale potencjalnie skutecznej dawki atropiny. Niemniej jednak, aby szeroko zastosować wyniki badań Zhanga i współpracowników⁵, korzystne byłoby przeprowadzenie dodatkowych badań RCT o niższym odsetku utraty obserwacji, dodatkowych badań RCT w populacjach pozaazjatyckich (które prawdopodobnie charakteryzują się niższym wskaźnikiem postępu krótkowzroczności⁸) oraz uzyskanie długoterminowych danych dotyczących trwałości efektu.

Informacje o artykule

Autor korespondencyjny: Jonathan M. Holmes, BM, BCh, Katedra Okulistyki i Nauk o Widzeniu, Uniwersytet Arizony, 655 N Alvernon Way, Ste 204, Tucson, AZ 85711 (jmholmes@arizona.edu).

Opublikowano online: 26 marca 2026 r. doi:10.1001/jamaophthalmol.2026.0461

Ujawnienie konfliktu interesów: Dr Holmes zgłosił otrzymanie grantu EY011751 od Narodowego Instytutu Okulistyki (National Eye Institute) przy Narodowym Instytucie Zdrowia (National Institutes of Health). Dr Beaulieu zgłosił otrzymanie grantu EY011751 od Narodowego Instytutu Okulistyki (National Eye Institute) przy Narodowym Instytucie Zdrowia (National Institutes of Health).

Bibliografia

1.

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):347-354.

doi:[10.1016/j.ophtha.2011.07.031](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.07.031) PubMedGoogle ScholarCrossref

2.

Yam JC , Jiang Y , Tang SM , i in. Badanie Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP): randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie kropli do oczu zawierających 0,05%, 0,025% i 0,01% atropiny w kontroli krótkowzroczności. *Ophthalmology*. 2019;126(1):113-124. doi:[10.1016/j.ophtha.2018.05.029](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.029) [PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

3.

Repka MX , Weise KK , Chandler DL , i in.; Grupa Badawcza ds. Chorób Oczu u Dzieci. Krople do oczu z niską dawką 0,01% atropiny w porównaniu z placebo w kontroli krótkowzroczności: randomizowane badanie kliniczne. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141(8):756-765. doi:[10.1001/jamaophthalmol.2023.2855](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2023.2855) [Artykuł PubMed](#) [Google Scholar](#) [Crossref](#)

4.

Yam JC , Zhang XJ , Zhang Y , et al. Trzyletnie badanie kliniczne dotyczące stosowania atropiny o niskim stężeniu w zapobieganiu postępowi krótkowzroczności (LAMP): kontynuacja a okres wypłukiwania: raport z fazy 3. *Ophthalmology*. 2022;129(3):308-321. doi:[10.1016/j.ophtha.2021.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.10.002) [PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

5.

Zhang Y , Zhang XJ , Zaabaar E , et al. Podejście oparte na odstawieniu leku i obserwacja w przypadku stosowania atropiny o niskim stężeniu w leczeniu postępującej krótkowzroczności: randomizowane badanie kliniczne LAMP. *JAMA Ophthalmol*. Opublikowano online 26 marca 2026 r. doi:[10.1001/jamaophthalmol.2026.0436](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2026.0436) [Artykuł Google Scholar](#)

6.

Liu Y , Zhou K , Sims KD . Analiza punktu krytycznego: ocena potencjalnego wpływu brakujących danych. *JAMA*. 2025;334(3):265-266. doi:[10.1001/jama.2025.7420](https://doi.org/10.1001/jama.2025.7420) [Artykuł PubMed](#) [Google Scholar](#) [Crossref](#)

7.

Little RJ . Modele mieszanki wzorców dla brakujących danych. *JAMA*. 2025;334(23):2126-2127. doi:[10.1001/jama.2025.18109](https://doi.org/10.1001/jama.2025.18109) [Artykuł PubMed](#) [Google Scholar](#) [Crossref](#)

8.

Luong TQ , Shu YH , Modjtahedi BS i in. Różnice rasowe i etniczne w postępie krótkowzroczności w dużej, zróżnicowanej grupie pacjentów pediatrycznych. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(13):20. doi:[10.1167/iovs.61.13.20](https://doi.org/10.1167/iovs.61.13.20) [PubMed](#) [Google Scholar](#) [Crossref](#)