

Stanowisko ekspertów w sprawie roli bromfenaku w zapobieganiu i leczeniu powikłań zapalnych związanych z zabiegiem operacyjnym usunięcia zaćmy.

Autorzy/Członkowie Grupy Ekspertkiej:

Iwona Grabska-Liberek (Przewodnicząca), Piotr Jurowski, Jarosław Kocięcki, Wojciech Lubiński, Marta Misiuk-Hojło, Ewa Mrukwa-Kominek, Wojciech Omulecki, Bożena Romanowska-Dixon, Jacek P. Szaflik

Założenia wytycznych opracowano 6 kwietnia 2018 r.

ZAĆMA – EPIDEMIOLOGIA NA ŚWIECIE

Zaćma jest najczęściej spotykanym patologicznym stanem soczewki i jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób oka na świecie. Stanowi ona ważny problem społeczny przyczyniający się do niepełnosprawności również w populacjach krajów rozwiniętych, mimo dostępu do skutecznego leczenia. Wg szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – World Health Organization) 285 milionów osób na świecie dotkniętych jest zaburzeniami widzenia, wśród nich 39 milionów to osoby niewidome.¹ Nieleczona zaćma stanowi obok jaskry i zwyrodnienia plamki (AMD – age-related macular degeneration) główną przyczyną, odpowiadającą za 51% przypadków, ślepoty na świecie; a także, obok wad refrakcji, jest jedną z głównych przyczyn, odpowiadającą za 33% przypadków, upośledzenia widzenia.² Zaćma jest przyczyną 50% przypadków pogorszenia wzroku w krajach rozwijających się oraz 5% w krajach rozwiniętych, ponieważ czynnik ekonomiczny ogranicza dostęp do skutecznego leczenia.³

ZAĆMA – EPIDEMIOLOGIA W POLSCE

W Polsce w 2014 roku zgłoszono 256 473 nowych zachorowań na zaćmę, współczynnik zapadalności wyniósł 667,9 na 100 tysięcy mieszkańców.⁴ Dane pochodzą z rejestrów publicznych, po włączeniu danych z prywatnego systemu opieki zdrowotnej rzeczywista liczba nowych przypadków zaćmy jest przypuszczalnie o 30% większa, tyle wynosi szacunkowy odsetek operacji zaćmy przeprowadzanych w prywatnych placówkach. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej (czyli częstość występowania nowo rozpoznanej zaćmy oraz nieleczonych przypadków rozpoznanych w ubiegłych latach) w 2014 roku wynosił 4 892,8 na 100 tysięcy mieszkańców.⁴ W 2017 roku wykonano w Polsce ponad 300 tysięcy operacji zaćmy, jednak mimo znacznego zwiększenia liczby zabiegów w porównaniu do wcześniejszych lat, nadal liczba zgłoszonych pacjentów oczekujących na zabieg wynosi ponad 500 tysięcy.⁵ Operacja usunięcia zaćmy jest najczęściej wykonywanym zabiegiem chirurgicznym na świecie.⁶ W Polsce wg danych z lat 2014 oraz 2016, najwięcej, ponad 60% hospitalizacji okulistycznych stanowili pacjenci z rozpoznaniem głównym wg ICD-10 z grupy zaćma.⁷ Z uwagi na niezaspokojone potrzeby zdrowotne oraz starzenie się społeczeństwa zapotrzebowanie na leczenie zaćmy będzie utrzymywać się na bardzo wysokim poziomie.

LECZENIE ZAĆMY – CEL I POWIKŁANIA

Nowoczesne leczenie chirurgiczne zaćmy ma na celu przywrócenie ostrości widzenia potrzebnej do sprawnego funkcjonowania, zapewnienie prawidłowej refrakcji w oku, poprawę jakości życia oraz zapewnienie bezpieczeństwa i satysfakcji pacjenta.⁸ Obecnie standardem leczenia zaćmy pozwalającym na osiągnięcie tych celów jest fakoemulsyfikacja z wszczepieniem sztucznej soczewki, skuteczny, efektywny kosztowo i bezpieczny zabieg, z niskim odsetkiem powikłań dzięki ograniczeniu ingerencji chirurgicznej do minimum.⁹ Do komplikacji związanych z zabiegiem należą powikłania okołoperacyjne, takie jak: pęknięcie torebki tylnej soczewki, odłączenie ciała szklistego, uraz tęczówki lub ciała rzęskowego, pozostawienie fragmentu soczewki w ciele szklistym, krwawienie podnaczyniówkowe, krwawienie pozagałkowe oraz powikłania pooperacyjne, takie jak: dyslokacja soczewki sztucznej, odwarstwienie lub przedarcie siatkówki a także powikłania o charakterze zapalnym takie jak: pseudofakijny torbielowaty obrzęk plamki, obrzęk rogówki, zapalenie wewnątrzgałkowe i przewlekłe zapalenie tęczówki.¹⁰ Pooperacyjny stan zapalny może być związany z zabiegiem bez komplikacji, a w przypadku wystąpienia komplikacji takich jak przedłużenie zabiegu lub uraz tęczówki, objawy zapalne ulegają nasileniu.¹¹

TORBIELOWATY OBRZĘK PLAMKI (PCME) – POWIKŁANIE PO OPERACJI ZAĆMY

Pooperacyjny odczyn zapalny będący wynikiem urazu, jakim jest cięcie operacyjne, wiąże się z wytwarzaniem w przednim odcinku oka prostaglandyn.¹² Przenikanie mediatorów zapalnych do tylnego odcinka oka może powodować przerwanie bariery krew-siatkówka i przesiek płynu w centralnej części, który prowadzi do obrzęku i zwiększenia grubości siatkówki w okolicy plamki oraz do dezorganizacji struktury siatkówki z powstawaniem cyst w warstwach jądrzastej wewnętrznej i splotowatej zewnętrznej.¹³ Obrzęk plamki, który rozwija się po zabiegu usunięcia zaćmy, został odkryty w 1953 roku przez Irvine'a i zademonstrowany badaniem angiograficznym w 1966 roku przez Nortona i Gassa, na cześć odkrywców nazwany zespołem Irvine'a – Gassa lub pseudofakijnym torbielowatym obrzękiem plamki (PCME).^{14,15} Obrzęk plamki najczęściej przebiega bezobjawowo, ale może powodować zaburzenia ostrości wzroku w centralnym polu widzenia z występowaniem metamorfopsji, makropsji, mikropsji oraz mroczków.¹³ PCME rozwija się w ciągu 4 – 12 tygodni po zabiegu (najczęściej w 4 – 6 tygodniu), rzadko w późniejszym okresie. Mimo postępu chirurgii zaćmy (zwłaszcza upowszechnienia fakoemulsyfikacji z użyciem mikrocięcia) nadal pozostaje główną przyczyną uzyskania niższej pooperacyjnej ostrości wzroku niż oczekiwana, co może skutkować poczuciem braku efektywności zabiegu i satysfakcji pacjenta z leczenia.^{16,17,18} Rozpoznanie PCME można podejrzewać, jeśli po zabiegu stwierdza się ostrość wzroku niższą od oczekiwanej (istotny klinicznie PCME) lub występują znane czynniki ryzyka. Na wystąpienie PCME bardziej narażeni są pacjenci, u których współistnieją czynniki ogólnoustrojowe jak podeszły wiek, zmiany miażdżycowe naczyń (w przebiegu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy); czynniki miejscowe jak retinopatia cukrzycowa, przebyta niedrożność naczyń żylnych siatkówki, zapalenie błony naczyniowej, jaskra; pacjenci stosujący miejscowe leki jak analogi prostaglandyn, epinefryna; oraz, u których wystąpiły komplikacje podczas zabiegu np. przedłużenie czasu zabiegu lub dodatkowy uraz a także wcześniejszy epizod PCME w drugim oku.¹¹ Rozpoznanie PCME potwierdza się badaniem optycznej koherentnej tomografii lub angiografii fluoresceinowej, a w przypadku klinicznie istotnej postaci również badaniem ostrości wzroku.

TORBIELOWATY OBRZĘK PLAMKI – EPIDEMIOLOGIA

W Wielkiej Brytanii w latach 2010 – 2014 przeprowadzono największe badanie kliniczne oceniające występowanie i czynniki ryzyka PCME na podstawie oceny 82 tysięcy oczu.¹⁹ Zaobserwowano następujące wskaźniki zapadalności na PCME: w grupie pacjentów bez czynników ryzyka i bez cukrzycy – 1,17%, u pacjentów z jednym znanym czynnikiem ryzyka i bez cukrzycy – 1,56% oraz u pacjentów z cukrzycą, bez obrzęku cukrzycowego plamki i z przeprowadzoną diagnostyką w kierunku retinopatii – 4,04%.¹⁹ Następujące czynniki zwiększały ryzyko PCME: obecność błony nasiatkówkowej (wzrost ryzyka 5,6 raza), niedrożność żył siatkówki (wzrost ryzyka 4,47 raza), zapalenie błony naczyniowej (wzrost ryzyka 2,88 raza), stan po operacyjnym leczeniu odwarstwienia siatkówki (wzrost ryzyka 3,93 raza), przedarcie torebki (wzrost ryzyka 2,61 raza), pozostałe analizowane czynniki nie przyczyniły się do wzrostu ryzyka.¹⁹ W grupie pacjentów z cukrzycą zapadalność zależała od występowania retinopatii, jej stopnia ciężkości i rodzaju, z liniowym wzrostem ryzyka. U pacjentów bez retinopatii ryzyko wzrastało 1,8 raza, a u osób z najcięższą postacią retinopatii 10,34 raza.¹⁹ Zaobserwowane w tym badaniu niższe wskaźniki epidemiologiczne w porównaniu do danych historycznych potwierdzają korzystny wpływ obecnie stosowanych nowoczesnych małoinwazyjnych metod chirurgicznych na zmniejszenie występowania tego powikłania.¹⁹ Jednak z uwagi na dużą ilość przeprowadzanych zabiegów usunięcia zaćmy, PCME jest nadal często obserwowaną jednostką chorobową. Wg. analizy *Medicare* (amerykański system ubezpieczeń zdrowotnych) wystąpienie PCME zwiększa całkowity koszt leczenia zaćmy o 47% wg danych z 2007 roku, oraz o 85% wg danych z 2016 roku.^{20, 21} Zwiększenie kosztów leczenia PCME w ciągu ostatniej dekady ma związek z poprawą standardów leczenia i wprowadzeniem nowocześniejszych i kosztowniejszych metod, takich jak iniekcje doszklistkowe.²¹

Zapobieganie pooperacyjnym powikłaniom zapalnym polega na minimalizowaniu wielkości urazu związanego z operacją, np. przez stosowanie małoinwazyjnych technik operacyjnych, unikanie komplikacji, skrócenie czasu zabiegu do koniecznego minimum a także stosowaniu metod farmakologicznych w postaci miejscowo stosowanych steroidowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych.^{22,23}

BROMFENAK – WŁAŚCIWOŚCI

Jednym z niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) stosowanym miejscowo w łagodzeniu objawów stanu zapalnego i bólu po operacji zaćmy jest 0,09% roztwór bromfenaku.²⁴ Jest to nowoczesny NLPZ o dużej sile działania, wysokiej wybiórczości wobec cyklooksygenazy-2 (COX 2), dobrej penetracji do tylnego odcinka oka i długotrwałej depozycji w tkankach oka.^{25,26} Bromfenak cechuje się dobrym ogólnym i miejscowym profilem bezpieczeństwa, ponieważ lek nie wchłania się do krążenia oraz ponieważ niskie stężenia terapeutyczne oraz krótki i prosty schemat stosowania minimalizują ekspozycję leku na tkanki oka co zmniejsza ryzyko uszkodzenia rogówki.^{27, 28}

Dużą moc działania oraz dobre przenikanie do wszystkich tkanek oka bromfenak zawdzięcza obecności bromu przy 4 atomie węgla pierścienia benzenowego.²⁹ Ten proces zwany halogenacją zwiększa moc cząsteczki farmakologicznie czynnej oraz poprawia jej lipofilność, dzięki czemu penetracja i utrzymanie wysokich stężeń leku w tkankach oka są bardzo dobre.²⁹ Pozwala to na osiągnięcie silnego i długotrwałego efektu przeciwzapalnego i przeciwbólowego. Bromfenak jest inhibitorem enzymatycznym, który wiąże COX 2 od 4 do 18 razy silniej niż inne NLPZ, przenika do tkanek oka w ciągu 15 minut i utrzymuje we wszystkich tkankach oka stężenia hamujące IC₅₀

(*inhibitory concentration 50%*) COX 2 przez ponad 12 godzin, a stężenia wykrywalne do 24 godzin po podaniu.^{24,30,31,32}

BROMFENAK – ZALETY TERAPII

Bromfenak stosuje się dwa razy na dobę, przez okres 2 tygodni.²⁴ Wygodny schemat dawkowania zapewniający skuteczność dzięki właściwościom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym bromfenaku jest kluczowym elementem dla powodzenia terapii przeciwzapalnej u pacjentów po operacji zaćmy.^{33,34} Techniczna trudność aplikacji leków okulistycznych do stosowania miejscowego jest ważną przyczyną niestosowania przez pacjentów zaleceń lekarskich i wyjątkowo trudną przeszkodą dla pacjentów w podeszłym wieku. Związana z wiekiem obniżona sprawność pacjenta często uniemożliwia samodzielną aplikację leku i chorzy wymagają pomocy innych osób, często dochodzących opiekunów, a kłopoty z pamięcią są przyczyną pomijania dawki w przypadku zbyt skomplikowanego schematu leczenia. Istotne ryzyko zaniechania terapii stanowi też często zbyt wysoka cena leku. Przy wyborze NLPZ należy kierować się kosztem terapii, wygodą stosowania i dobrą tolerancją, ponieważ te czynniki wpływają na właściwe stosowanie leku przez pacjenta, a to jest warunkiem skuteczności terapii przeciwzapalnej.³⁵

Prosty schemat dawkowania, stosunkowo krótki czas terapii zapewniający długotrwały efekt terapeutyczny, brak konieczności wstrząsania roztworu wodnego przed zastosowaniem oraz efektywność kosztowa są ważnymi elementami terapii bromfenakiem poprawiającymi Compliance (stosowanie leku zgodnie z zaleceniami) co przyczynia się do powodzenia leczenia.

BADANIE PREMED (PREvention of Macular EDema)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bromfenaku potwierdzono w licznych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych.^{36,37} Wyniki najnowszego badania klinicznego z zastosowaniem bromfenaku opublikowane w wydaniu kwietniowym *Journal of Cataract & Refractive Surgery* z 2018 r. wskazują na wysoką skuteczność bromfenaku w zmniejszaniu ryzyka występowania PCME po operacji zaćmy.³⁸ Badanie PREMED, największe do tej pory badanie z udziałem ponad 1 100 pacjentów z 12 europejskich ośrodków klinicznych, w całości sponsorowane przez *European Society of Cataract & Refractive Surgeons*, miało na celu ustalenie optymalnego schematu terapii przeciwzapalnej po operacji zaćmy.³⁸ Główne ramię badania (n=914) u osób bez cukrzycy, porównywało skuteczność stosowania kortykosteroidu i bromfenaku w różnych schematach, tj. bromfenak w monoterapii, deksametazon w monoterapii oraz oba leki w terapii łączonej. Drugie ramię badania (n=213) miało na celu ocenę skuteczności nowoczesnych terapii u osób z cukrzycą, porównywano skuteczność iniekcji podspojówkowej triamcinolonu, iniekcji doszkliskowej bevacizumabu oraz obu tych leków łącznie, po ich dodaniu do podstawowej terapii przeciwzapalnej (deksametazon 0,1% i bromfenak 0,09%), stanowiącej w tym ramieniu grupę kontrolną.³⁸

BADANIE PREMED – WYNIKI

Badanie PREMED potwierdziło zasadność stosowania terapii łączonej (bromfenak 0,09% i deksametazon 0,1%) jako najlepszej metody zapobiegania PCME u osób bez cukrzycy.³⁸

Dodanie iniekcji podspojówkowej triamcinolonu do schematu podstawowego (bromfenak 0,09% i deksametazon 0,1%) może stanowić korzyść dla pacjentów z cukrzycą, po uwzględnieniu czynnika ekonomicznego oraz przy odpowiednim monitorowaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego.³⁹

Badacze grupy PREMEDI wybrali do stosowania w badaniu bromfenak 0,09% uzasadniając decyzję dowodami naukowymi z piśmiennictwa medycznego wskazującymi na najlepsze przenikanie do tkanek oka, wydłużony czas działania przeciwzapalnego i dużą siłę hamowania COX 2, wyróżniającą bromfenak spośród pozostałych NLPZ stosowanych po operacji zaćmy.³⁸ Badacze podkreślają, że przy wyborze NLPZ jako standardu terapii w praktyce okulistycznej należy wziąć pod uwagę koszt terapii i wygodę stosowania.³⁸

SCHEMAT STOSOWANIA BROMFENAKU 0,09% (YELLOX) W BADANIU PREMEDI

CZĘSTOŚĆ DAWKOWANIA: 1 kropla do leczonego oka 2 razy na dobę

POCZĄTEK TERAPII: 2 dni przed zabiegiem

KONIEC TERAPII: 14 dni po zabiegu

Eksperti dopuszczają możliwość modyfikacji długości terapii u pacjentów z współistniejącymi czynnikami ryzyka, np. z cukrzycą.

REFERENCJE

- ¹ World Health Organization Universal Eye Healthcare. Global Action Plan 2014 – 2019 URL http://www.who.int/blindness/AP2014_19_English.pdf?ua=1 Dostęp: 4 czerwca, 2018 r.
- ² World Health Organization. Blindness and vision impairment prevention. URL <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index1.html> Dostęp: 4 czerwca, 2018 r.
- ³ Dostęp do opieki okulistycznej w Polsce. Podejście systemowe. Najważniejsze problemy związane z dostępem doświadczeń okulistycznych. CEESTAHC 2013. URL http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_okulistyka_18_09_2013_v-2.1.pdf Dostęp: 4 czerwca 2018 r.
- ⁴ Mapy potrzeb zdrowotnych dla Polski 2016 – 2017. URL <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf> Dostęp: 4 czerwca 2018 r.
- ⁵ Kryteria kwalifikacyjne do operacji zaćmy. Rękas M. URL <https://www.mp.pl/okulistyka/wytyczne/wytyczne-i-artykuly/172546,kryteria-kwalifikacyjne-do-operacji-zacmy> Dostęp: 4 czerwca 2018 r.
- ⁶ Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. Br J Ophthalmol 2012;96:614–8
- ⁷ Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie leczenia szpitalnego dla Polski 2016 – 2017. URL http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/05/00_polska.pdf Dostęp: 4 czerwca 2018 r.
- ⁸ The Royal College of Ophthalmologists. Cataract Surgery Guidelines. September 2010. URL <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2010-SCI-069-Cataract-Surgery-Guidelines-2010-SEPTEMBER-2010-1.pdf> Dostęp: 4 czerwca, 2018 r.
- ⁹ World Health Organization. Vision 2020. The Right to Sight. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness; Action Plan 2006–2011. Geneva, Switzerland, WHO, 2007. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43754/1/9789241595889_eng.pdf Dostęp: 4 czerwca, 2018 r.
- ¹⁰ Olson RJ, Braga-Mele R, Chen SH et al. Cataract in the Adult Eye Preferred Practice Pattern. Ophthalmology. 2017 Feb;124(2):1-119
- ¹¹ Kessel L, Tendal B, Jørgensen KJ et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. Ophthalmology. 2014;121:1915–1924
- ¹² Harry J, Mission G. Clinical Ophthalmic Pathology, Principles of Diseases of the Eye and Associated Structures, Butterworth Heinemann, Oxford, UK, 2001
- ¹³ Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. Trans Am Ophthalmol Soc 1998;96:557-634
- ¹⁴ Irvine AR A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery, interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreous. AM J Ophthalmol 1953; 36: 599-619
- ¹⁵ Gass JD Norton EW Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction: a fluorescein fundoscopic and angiographic study. Arch Ophthalmol 1966; 76:646-681
- ¹⁶ Wielders LHP, Lambermont VA, Schouten JSAG, et al. Prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetic and diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Ophthalmol. 2015;160(5):968–981
- ¹⁷ Lobo C. Pseudophakic cystoid macular edema. Ophthalmologica. 2012;227(2):61–67
- ¹⁸ Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macular edema. Curr Opin Ophthalmol. 2012;23(1):26-32
- ¹⁹ Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C et al. United Kingdom Pseudophakic Macular Edema Study Group. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81984 eyes. Ophthalmology. 2016;123:316–323
- ²⁰ Schmier JK, Halpern MT, Covert DW, Matthews GP. Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. Retina. 2007;27(5):621–628
- ²¹ Schmier JK, Covert DV, Hulme-Lowe CK et al. Treatment costs of cystoid macular edema among patients following cataract surgery. Clinical Ophthalmology. 2016;10: 477–483
- ²² Dua HS, Attre R. Treatment of Post-operative Inflammation following Cataract Surgery – A Review. European Ophthalmic Review. 2012;6(2):98–103
- ²³ Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. Surv Ophthalmol. 2010;55(2):108–133
- ²⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Yellox Ostatnia aktualizacja 4 maja 2017 r. URL http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001198/WC500107575.pdf Dostęp: 4 czerwca 2018 r.

-
- ²⁵ Baklayan GA, Patterson HM, Song CK, Gow JA, McNamara TR. 24-hour evaluation of the ocular distribution of (14)C-labeled bromfenac following topical instillation into the eyes of New Zealand white rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24(4):392–398
- ²⁶ Waterbury LD, Silliman DT, Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22(6):1133-40
- ²⁷ Miyanaga M, Miyai T, Nejima R. Effect of bromfenac ophthalmic solution on ocular inflammation following cataract surgery; *Acta Ophthalmologica* 2009
- ²⁸ Lee JS, Kim YH, Park YM. The Toxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Eye Drops against Human Corneal Epithelial Cells in Vitro. *J Korean Med Sci.* 2015 Dec; 30(12): 1856–1864
- ²⁹ Donnenfeld ED, Donnenfeld A. Global Experience With Xibrom (Bromfenac Ophthalmic Solution) 0.09%: The First Twice-daily Ophthalmic Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug; *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46(4):21-40
- ³⁰ Waterbury LD, Silliman D, Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jun;22(6):1133-40
- ³¹ Kida T, Kozai S, Takahashi H, Isaka M, Tokushige H, et al. Pharmacokinetics and Efficacy of Topically Applied Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Retinochoroidal Tissues in Rabbits. 2014; *PLoS ONE* 9(5): e96481. doi:10.1371/journal.pone.0096481
- ³² Cho H, Mozayan A. New Look at Ocular Inflammation Control – Powerful and Fast-acting Twice-daily Bromfenac for a Novel Standard in the Treatment of Inflammation. *European Ophthalmic Review.* 2011;5(1):20–6
- ³³ Richter A, Anton SE, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther.* 2003;25(8):2307–2335
- ³⁴ Winfield AJ, Jessiman D, Williams A et al. A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops. *Br J Ophthalmol.* 1990 Aug; 74(8): 477–480
- ³⁵ Tsai T, Robin AL, Smith JP. An evaluation of how glaucoma patients use topical medications: a pilot study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007 Dec; 105: 29–35
- ³⁶ Sheppard J.D. Topical bromfenac for prevention and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery: a review. *Clinical Ophthalmology* 2016;10 2099–2111
- ³⁷ Wielders LH, Lambermont VA, Schouten JS, van den Biggelaar FJ, Worthy G, Simons RW, Winkens B, Nuijts RM. Prevention of Cystoid Macular Edema After Cataract Surgery in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015 Nov;160(5):968-981.e33
- ³⁸ Wielders L, Schouten J, Winkens B et al. on behalf of the ESCRS PREMEDI Study Group. European multicenter trial of the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetics: ESCRS PREMEDI study report 1. *J Cataract Refract Surg.* 2018; 44:429–439
- ³⁹ Harrison L. Steroid and NSAID combination prevents macular oedema after cataracts. *Ophthalmology Times.* 2017 Nov 2. URL <http://www.opthalmologytimes.com/cataract-ote/steroid-and-nsaid-combination-prevents-macular-oedema-after-cataracts/page/0/1> Dostęp: 4 czerwca 2018 r.