

(10)

# Aktualizacja stanowiska Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Okulistycznego w sprawie stosowania nepafenaku w profilaktyce pooperacyjnego obrzęku plamki powstałego wskutek chirurgicznego leczenia zaćmy u chorych na cukrzycę

*The opinion of the Expert Group of the Polish Society of Ophthalmology on using nepafenac in the prevention of postoperative macular edema after cataract surgery in diabetic patients – update*

**Członkowie Grupy Ekspertów:** Iwona Grabska-Liberek (przewodnicząca), Alina Bakunowicz-Łazarczyk, Grażyna Malukiewicz, Marta Misiuk-Hojto, Ewa Mrukwa-Kominek, Wanda Romaniuk, Bożena Romanowska-Dixon, Piotr Jurowski, Dariusz Kęcik, Wojciech Lubiński, Wojciech Omulecki, Jerzy Szaflik, Jacek P. Szaflik, Marta Pietruszyńska, Izabella Karska-Basta, Joanna Stafiej, Wojciech Gosławski

**Abstrakt:**

Chorzy na cukrzycę są obarczeni podwyższonym ryzykiem rozwoju obrzęku plamki po operacji zaćmy. Nepafenak (dostępny w formie preparatów 0,1-procentowego i 0,3-procentowego) to innowacyjny niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w okulistyce w celu zapobiegania powstaniu obrzęku plamki po operacji usunięcia zaćmy. Nepafenak oddziałuje przeciwzapalnie i ma pewne właściwości wyróżniające go spośród innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Postać prekursorowa leku ulega hydrolizie do postaci aktywnej – amfenaku – po przeniknięciu przez rogówkę do cieczy wodnistej oraz w aparacie rzęskowym. Cząsteczka nepafenaku jest obojętna elektrycznie i ma właściwości lipofilne. Nepafenak nie akumuluje się w rogówce i nie powoduje jej degeneracji. Ponadto szybciej niż inne niesteroidowe leki przeciwzapalne osiąga wyższe stężenia w cieczy wodnistej. Cechują go wysokie selektywność i aktywność wobec izoformy enzymu COX-2, która pełni kluczową rolę w procesie indukcji inicjującego stanu zapalnego. Nepafenak posiada również unikatowe szlaki dystrybucji: twardówkowy i podnaczyniówkowy. Stosowanie nepafenaku nie wpływa istotnie na wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego. Nepafenak powinien być wprowadzony do terapii przed zabiegiem fakoemulsyfikacji zaćmy. Leczenie należy kontynuować odpowiednio długo, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia późnego obrzęku plamki. Według opinii Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Okulistycznego stosowanie nepafenaku w celu zapobiegania powstaniu pooperacyjnego obrzęku plamki po usunięciu zaćmy u chorych na cukrzycę jest celowe i zasadne. Zaproponowany przez ekspertów schemat stosowania nepafenaku w okresach przed- i pooperacyjnym może podlegać modyfikacjom w celu zindywidualizowania terapii.

**Słowa kluczowe:**

nepafenak, obrzęk plamki, profilaktyka, cukrzyca.

**Abstract:**

Diabetic patients constitute a high risk group for developing macular edema after cataract surgery.

Nepafenac (available as 0.1% and 0.3% chemical strength) is an innovative non-steroidal anti-inflammatory drug used in ophthalmology for the prevention of macular edema after cataract surgery. Along with its anti-inflammatory effect, nepafenac has some unique properties which distinguish it from other non-steroidal anti-inflammatory drugs. It is a prodrug activated to amfenac after it penetrates through the corneal layers to the aqueous humour and the ciliary body. Having electrically neutral molecules of lipophilic properties, nepafenac does not accumulate in the cornea and does not cause its degeneration. Additionally, it quickly achieves higher concentrations in the aqueous humour as compared to other non-steroidal anti-inflammatory drugs. Nepafenac shows high selectivity and activity against COX-2 isoform, the key enzyme implicated in inducing inflammation, which is the main cause of macular edema. Furthermore, nepafenac has the unique scleral and suprachoroidal distribution pathways. Finally, its effect on the intraocular pressure is none to negligible.

Nepafenac treatment should be initiated prior to cataract surgery and continued long enough to reduce the risk of late-onset macular edema. The Expert Group of the Polish Society of Ophthalmology consider using nepafenac in the prevention of postoperative macular edema in diabetic patients undergoing cataract surgery as expedient and reasonable. The proposed optimum pre- and postoperative treatment regimen can be modified for individualised therapy.

**Key words:**

nepafenac, macular edema, prevention, diabetes.

**Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą/ The authors declare no conflict of interest**

## Wstęp

Cukrzyca stanowi obecnie istotny problem zdrowia publicznego w Polsce (1). W badaniu WOBASZ obserwowano jej występowanie u 7,4% mężczyzn i u 6,2% kobiet. Nieprawidłową tolerancję glukozy stwierdzono u 12,4% mężczyzn i u 6,9% kobiet. Spośród wszystkich chorujących na cukrzycę uczestników tego badania leczonych było 51,9% mężczyzn i 62,0% kobiet (2). Według raportu Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (International Diabetes Federation – IDF) w 2011 roku w Polsce na cukrzycę chorowało około 3,1 mln ludzi, czyli 10,6% dorosłej populacji. W tym prawie milion osób (około 30% wszystkich chorych na cukrzycę) to chorzy niezdiagnozowani i nieleczeni, niemający zatem świadomości, że chorują (3). Prognozy opracowane przez IDF wskazują, że w 2040 roku liczba chorujących na cukrzycę w skali światowej zwiększy się o połowę w stosunku do stanu na rok 2015 (4).

## Chorzy na cukrzycę – grupa podwyższonego ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po operacji zaćmy

Chorych na cukrzycę zaliczamy do szczególnej grupy ryzyka rozwinięcia się torbielowatego obrzęku płamki (Cystoid Macular Edema – CME) po operacji zaćmy (5, 6). Ponadto u chorych na cukrzycę ze względu na zmiany występujące w obrębie oczu, w tym zmiany w komórkach receptorowych oraz naczyniach krwionośnych prowadzące do niedotlenienia siatkówki, i zaburzenia krzepnięcia krwi (7) oraz wyjściowo wyższe niż u osób zdrowych stężenie prostaglandyn (PG) ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych i pogorszenia widzenia jest zwiększone (8). Wyniki badań dowiodły, że głównym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju CME jest nasilony stan zapalny indukowany chirurgiczną ingerencją w tkanki oka. W efekcie tej ingerencji dochodzi do przebiegającej kaskadowo reakcji zapalnej zakończonej aktywacją PG, które powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych i zwiększenie ich przepuszczalności, a zatem są bezpośrednią przyczyną powstania CME (9). Szczególne znaczenie w tym procesie odgrywa enzym COX-2, dlatego zahamowanie jego produkcji i aktywności jest priorytetowe w profilaktyce CME po operacji usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę (10–14).

## Nepafenak na tle innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych – jego wyjątkowe właściwości

Nepafenak to innowacyjny produkt należący do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) stosowanych w okulistyce do prewencji CME po operacji usunięcia zaćmy (15). Nepafenak podobnie jak inne NLPZ oddziałuje przeciwzapalnie, lecz oprócz tego ma pewne odmienne właściwości. Lek aplikowany do oka w postaci prekursorowej ulega hydrolizie do postaci aktywnej – amfenaku, kiedy przeniknie przez warstwy rogówki do cieczy wodnistej i aparatu rzęskowego (16). Jego cząsteczka jest obojętna elektrycznie i ma właściwości lipofilne. Dzięki temu nepafenak nie akumuluje się w rogówce i nie powoduje jej degeneracji, a w cieczy wodnistej szybko osiąga stężenia wyższe niż inne NLPZ (13, 16–18). Ponadto nepafenak jest wysoce selektywny i aktywny wobec izoformy enzymu COX-2, a jednocześnie stosunkowo mało aktywny wobec COX-1 (17, 18). Wyniki badań wskazują, że szlaki dystrybucji nepafenaku są odmienne od szlaków dystrybucji innych ocznych NLPZ, w przypadku nepafenaku są to szlaki dystrybucji twardówkowej i podnaczyniówkowej (19).

Co więcej, nepafenak nie wpływa istotnie na wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego (Intraocular Pressure – IOP) (20). Zdolność nepafenaku do inhibicji syntezy PG otworzyła nowe możliwości – lek można zastosować do leczenia schorzeń spowodowanych wysiękiem z naczyń, takich jak zapalenie przedniego odcinka gałki ocznej oraz CME po operacji zaćmy (21).

Nepafenak jest również skuteczny w ograniczaniu bólu pooperacyjnego (22), a także w hamowaniu rozwoju wczesnej retinopatii oraz metabolicznych i fizjologicznych nieprawidłowości przyczyniających się do powstania i rozwoju chorób siatkówki u chorych na cukrzycę (23). Przytoczona charakterystyka nepafenaku jest zgodna z opisem wzorcowego leku, opracowanym przez Grupę Ekspertów PTO, który powinien cechować się: wysoką biodostępnością, dobrym przenikaniem przez rogówkę, bezpieczeństwem w okresie zabezpieczania przed wystąpieniem późnego CME, brakiem zdolności do akumulacji w przedniej części oka, wysoką aktywnością względem COX-2 oraz brakiem szkodliwego oddziaływania na rogówkę.

Danych na temat efektywności nepafenaku w zapobieganiu wystąpieniu CME u chorych na cukrzycę i bezpieczeństwa leczenia nim dostarczają wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane nośnikiem badania z randomizacją, które przeprowadzono z udziałem dorosłych chorych na cukrzycę typów 1. lub 2. i rozpoznaną nieproliferacyjną retinopatię cukrzycową oraz wymagających operacji zaćmy (24, 25). Wyniki tych badań stały się podstawą do rejestracji leku Nevanac® (nepafenak), dostępnego obecnie w formie dwóch preparatów (o stężeniu 0,1% i 0,3%), we wskazaniu: zmniejszanie ryzyka pooperacyjnego CME związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę (26, 27).

Uzyskanie 3-krotnie wyższego stężenia nepafenaku w preparacie 0,3-procentowym w stosunku do formy 0,1-procentowej było możliwe dzięki zastosowaniu technologii tzw. liozolu – innowacyjnej formy koloidowej leku powstałej dzięki dodatkowi gumy guar (28). Forma żelowa charakteryzuje się zwiększoną akumulacją substancji czynnej, dzięki temu może się utrzymywać dłużej na powierzchni rogówki, to zapewnia możliwość przetransportowania większej ilości substancji czynnej do komory przedniej i dalej do struktur wewnętrznych gałki ocznej. Obecność nepafenaku w różnych strukturach oka stwierdzano do 4–6, a czasami nawet do 8 godzin od aplikacji. To w praktyce pozwoliło na wprowadzenie dawkowania raz na dobę (27).

## Efektywność nepafenaku w zapobieganiu powstawaniu pooperacyjnego obrzęku płamki po chirurgicznym leczeniu zaćmy u chorych na cukrzycę

### Nepafenak 0,1-procentowy (1,0 mg/ml)

Wyniki opisanego wcześniej badania (24) dowiodły, że w 30., 60. i 90. dniach od operacji zaćmy CME istotnie statystycznie częściej rozwinął się u chorych na cukrzycę stosujących nośnik niż u chorych na cukrzycę leczonych 0,1-procentowym nepafenakiem. Torbielowaty obrzęk płamki został zdefiniowany jako zwiększenie grubości płamki w centralnym subpolu („central subfield macular thickness”) o minimum 30% w porównaniu do grubości zmierzonej przed operacją (tab. I).

Ponadto w 14., 30., 60. i 90. dniach od operacji zaobserwowano, że średnie grubości płamki były istotnie mniejsze u cho-

Obrzęk płamki/ Macular Edema	Nepafenak 0,1% / Nepafenac 0.1% n = 125		Nośnik/ Vehicle n = 126		Wartość p/ P-value
	n	(%)	n	(%)	
W ciągu 30 dni od operacji zaćmy/ Within 30 days following cataract surgery	3	(2,4)	11	(8,7)	0,029
W ciągu 60 dni od operacji zaćmy/ Within 60 days following cataract surgery	3	(2,4)	19	(15,1)	<0,001
W ciągu 90 dni od operacji zaćmy/ Within 90 days following cataract surgery	4	(3,2)	21	(16,7)	<0,001

Tab. I. Odsetek pacjentów stosujących nepafenak 0,1-procentowy lub nośnik, u których doszło do obrzęku płamki. Źródło: (24).

Tab. I. Percentage of patients treated with 0.1% nepafenac or vehicle with macular edema. Reference: (24).

rych stosujących nepafenak niż u chorych stosujących nośnik ( $p < 0,001$  dla każdej sparowanej obserwacji). W porównaniu do okresu przedoperacyjnego średnia maksymalna zmiana grubości płamki podczas każdej z wizyt kontrolnych przewidzianych protokołem badania była istotnie statystycznie mniejsza u chorych przyjmujących nepafenak niż u chorych stosujących nośnik (średnia dla badanych z każdej z tych grup wynosiła odpowiednio  $18,9 \pm 19,5 \mu\text{m}$  i  $40,8 \pm 49,0 \mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ). Również średnia procentowa zmiana objętości płamki była istotnie mniejsza u chorych przyjmujących nepafenak niż u chorych stosujących nośnik ( $p = 0,005$  – obserwacja z 14. dnia od operacji,  $p < 0,001$  – obserwacja z 30., 60. i 90. dni od operacji).

Podsumowując, nepafenak rzadziej niż nośnik indukował CME, a zmiany grubości i objętości płamki po leczeniu nim były mniejsze (24). U badanych oceniano najlepszą skorygowaną ostrość wzroku do dali (distance Best Corrected Visual Acuity – distance BCVA). Wykazano istotne statystycznie różnice w liczbie chorych, u których distance BCVA zmniejszyła się o więcej niż 5 liter w 30. i 60. dniach od operacji (tab. II).

W 90. dniu badania u 7 pacjentów z grupy leczonych nepafenakiem (5,6%) doszło do pogorszenia widzenia o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu sprzed operacji. U 4 spośród nich nie miało ono związku ze stosowaniem nepafenaku – wynikało ze zmętnienia tylnej torebki ( $n = 2$ ), powierzchniowego punktowego zapalenia rogówki ( $n = 1$ ) oraz krwotoku do ciała szklстого ( $n = 1$ ). Tych chorych zatem wykluczono z analizy i uzyskano wyniki istotne statystycznie (tab. II).

Wniosków dotyczących skuteczności stosowania 0,1-procentowego nepafenaku w prewencji CME dostarczają również wyniki innych badań klinicznych (29–31).

Naithani i wsp. (29) porównali wpływ 0,1-procentowego nepafenaku i *placebo*, stosowanych przez 4 tygodnie, na występowanie obrzęku płamki i ostrość wzroku u badanych poddanych zabiegom chirurgii witreoretinalnej (witrektomia pars plana), lecz nieobciążonych cukrzycą. Wyniki badania nie wskazywały, aby nepafenak wpływał na pogorszenie ostrości wzroku, ponadto wykazały brak różnic między średnimi grubościami płamki u chorych z obu grup w 4. i 8. tygodniach badania. Zaobserwowano różnice w ocenie stanu zapalnego w 1. dniu od operacji, mierzono go za pomocą skali SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature), przyznano średnio  $0,95 \pm 0,6$  punktu pacjentom przyjmującym nepafenak i  $1,78 \pm 0,7$  punktu badanym stosującym *placebo* ( $p = 0,002$ ).

Porównano oddziaływania na struktury powierzchni oka (rogówkę i spojówkę) i na film łzowy 0,1-procentowych diklofenaku i nepafenaku, okazało się, że nepafenak jest bezpieczniejszy oraz korzystniej wpływa na jakość filmu łzowego. Ostatnio opublikowane wyniki badania Kawahary i wsp. (30) dowodzą, że po podaniu fluoresceiny w oczach leczonych 0,1-procentowym nepafenakiem stwierdza się mniej wybarwień obszarów spojówki i rogówki ( $p < 0,001$ ) niż w oczach leczonych diklofenakiem. Co więcej, ocena parametrów jakościowych i ilościowych filmu łzowego (na podstawie testów Schirmera i Tear Break-up Time – T-BUT) oraz menisku filmu łzowego w oczach leczonych nepafenakiem była

Ostrość wzroku: obniżenie o >5 liter od dnia 7./ Visual acuity decrease of >5 letters from day 7.	Nepafenak 0,1% / Nepafenac 0.1% n = 124		Nośnik/ Vehicle n = 122		Wartość p/ P-value
	n	(%)	n	(%)	
Dzień 30./ Day 30.	3	(2,4)	18	(14,8)	<0,001
Dzień 60./ Day 60.	3	(2,4)	16	(13,1)	0,002
Dzień 90./ Day 90.	7	(5,6)	14	(11,5)	0,102
Dzień 90. – korekcja/ Day 90. – corrected	3	(2,5)	14	(11,5)	0,006

OR – iloraz szans/ odds ratio, CI – przedział ufności/ confidence interval

Tab. II. Odsetek pacjentów stosujących nepafenak 0,1-procentowy lub nośnik, u których ostrość wzroku zmniejszyła się o więcej niż 5 liter (BCVA do dali). Źródło: (24).

Tab. II. Percentage of patients treated with 0.1% nepafenac or vehicle with visual acuity decrease of more than five letters (distance BCVA). Reference: (24).

znacząco lepsza. W tym badaniu oba leki podawano w okresie okołoperacyjnym (podawano je przed zabiegiem w odstępach godzinnych – łącznie 3 razy) oraz przez 4 tygodnie od operacji.

Miyake i wsp. (31) porównywali, jak 0,1-procentowy nepafenak i 0,1-procentowy fluorometolon (lek steroidowy), stosowane przez 5 tygodni od operacji usunięcia zaćmy, oddziałują zapobiegawczo na powstawanie CME; bardziej skuteczny okazał się nepafenak. W 5. tygodniu od operacji usunięcia zaćmy częstość występowania CME, mierzona za pomocą badania angiografii fluoresceinowej (Fluorescein Angiography – FA), wynosiła 14,3% w grupie leczonych nepafenakiem i 81,5% w grupie leczonych fluorometolonom ( $p < 0,001$ ). Poprawę ostrości wzroku w porównaniu do stanu sprzed operacji częściściej obserwowano u leczonych nepafenakiem (80,0%) niż u leczonych fluorometolonom (55,2%) ( $p = 0,0395$ ). Porównywano również, u chorych nieobciążonych czynnikami ryzyka wystąpienia CME po operacji zaćmy, skutki leczenia 0,1-procentowym nepafenakiem stosowanym łącznie z 0,1-procentowym deksametazonem (lekiem steroidowym) do skutków leczenia samym steroidem (32).

W odniesieniu do parametrów określających: zmiany objętości płamki mierzonej za pomocą optycznej koherentnej tomografii (Optical Coherence Tomography – OCT) w 3. i 6. tygodniach badania ( $p < 0,001$ ), odsetek badanych, u których obszar obrzęku przekraczał  $10 \mu\text{m}$  w 3. tygodniu badania ( $p < 0,0001$ ) i w 6. tygodniu badania ( $p = 0,02$ ), średnią intensywność zjawiska tyndalicyzacji po 1. dniu od operacji ( $p = 0,029$ ), intensywność bólu w 1. dobie od operacji ( $p < 0,001$ ) oraz stopnie nasilenia dyskomfortu ocznego i fotofobii w okresie 3 tygodni od operacji (odpowiednio  $p = 0,0058$  i  $p = 0,0052$ ), u badanych z obu grup zaobserwowano różnice przemawiające na korzyść nepafenaku.

Dodatkowo opisy serii przypadków (33, 34) oraz rezultaty przeprowadzonego z udziałem 39 pacjentów jednoośrodkowego badania klinicznego z randomizacją, w którym porównywano wyniki leczenia CME i cukrzycowego obrzęku płamki (Diabetic Macular Edema – DME) nepafenakiem, diklofenakiem, ketorolakiem i bromfenakiem oraz kontrolnie *placebo*, potwierdzają wysoką skuteczność 0,1-procentowego nepafenaku (35).

### Nepafenak 0,3-procentowy (3,0 mg/ml)

Zarówno Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA), jak i Europejska Agencja Leków (European

Medicines Agency – EMA) uznały, że korzyści płynące z unowocześnienia technologii leku i zwiększenia stężenia substancji czynnej zapewniają przynajmniej identyczny efekt kliniczny. Ponadto potencjalnie umożliwiają znacznie lepszą współpracę terapeutyczną z pacjentem.

Podstawę do rejestracji preparatu Nevanac® 0,3% stanowią wyniki dwóch badań (25, 36). Pierwsze z nich, którego wyniki opublikowano w 2014 roku, było prowadzone z udziałem ponad 2000 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych oraz Europy (na Węgrzech, we Włoszech, w Szwecji i Szwajcarii) (36). W tym badaniu porównano działanie preparatów Nevanac® w stężeniach 0,3% i 0,1% oraz podłoża pozbawionego substancji czynnej, które stosowano przez 14 dni od operacji zaćmy, w przypadku preparatu 0,1-procentowego – 3 razy dziennie, a w przypadku preparatu 0,3-procentowego – 1 raz dziennie. Wyniki badania wykazały, że nepafenak w obu stężeniach w pełni porównywalnie ograniczał stan zapalny. Po 14 dniach stosowania nepafenaku 0,1-procentowego brak stanu zapalnego stwierdzono u 586 spośród 811 pacjentów (70,0%), a w przypadku nepafenaku 0,3-procentowego – u 552 spośród 807 pacjentów (68,4%). Ten odsetek był statystycznie istotnie wyższy w porównaniu z odsetkiem odnotowanym w grupach, w których stosowano sam nośnik (35,6% i 34,0% odpowiednio dla nośnika Nevanac® 0,1% i 0,3%; oba  $p < 0,0001$ ). Nie wykazano różnic w efektach przeciwbólowych nepafenaku 0,1-procentowego i 0,3-procentowego: odpowiednio 90,9% i 91,0% pacjentów deklarowało brak objawów bólowych. Oba preparaty były skuteczniejsze w redukowaniu bólu gałki ocznej w porównaniu z preparatami zawierającymi sam nośnik (56,1% i 49,7% odpowiednio dla nośnika Nevanac® 0,1% i 0,3%; oba  $p < 0,001$ ).

W drugiej pracy, opublikowanej w 2017 roku, opisano wyniki dwóch badań – pierwsze (Study 1) było przeprowadzone łącznie w 66 ośrodkach – ze Stanów Zjednoczonych, krajów Ameryki Łacińskiej i Karaibów, drugie (Study 2) zaś w łącznie w 73 ośrodkach – ze Stanów Zjednoczonych, Europy i krajów Bliskiego Wschodu; w obu uczestniczyło około 600 osób (25). Analiza objęła chorych na retinopatię cukrzycową zakwalifikowanych do operacji usunięcia zaćmy, u których stosowano 1 raz dziennie nepafenak 0,3-procentowy lub sam nośnik przez 90 dni od operacji. W pierwszym miesiącu badania wszystkim pacjentom podawano również steroid – prednizolon.

Ostrość wzroku: obniżenie od dnia 7. / Visual acuity decrease from day 7.	Nepafenak 0,3%/ Nefafenac 0.3%	Nośnik/ Vehicle	OR (95% CI)	Wartość p/ P-value
	%	%		
<b>Badanie 1. / Study 1</b>	n = 298	n = 300		
>5 liter / >5 letters:	15,4	27,3	0,5 (0,3–0,7)	<0,001
>10 liter / >10 letters:	9,1	15,3	0,5 (0,3–0,9)	0,020
<b>Badanie 2. / Study 2</b>	n = 289	n = 293		
>5 liter / >5 letters:	18,7	16,7	1,1 (0,7–1,8)	0,540
>10 liter / >10 letters:	10,7	8,9	1,2 (0,7–2,1)	0,458

**Tab. III.** Odsetek pacjentów stosujących nepafenak 0,3-procentowy lub nośnik, u których ostrość wzroku zmniejszyła się o więcej niż 5 liter oraz o więcej niż 10 liter (BCVA do dali). Źródło: (25).

**Tab. III.** Percentage of patients treated with 0.3% nepafenac or vehicle with visual acuity decrease of more than five letters and more than ten letters (distance BCVA). Reference: (25).

W grupie pacjentów stosujących 0,3-procentowy nepafenak w ciągu 3 miesięcy od operacji usunięcia zaćmy zaobserwowano mniejszy odsetek przypadków obrzęku plamki niż w grupie pacjentów stosujących nośnik, zarówno w pierwszym badaniu (2,3% i 17,3% odpowiednio dla 0,3-procentowego nepafenaku i nośnika,  $p < 0,001$ ), jak i w drugim (5,9% i 14,3% odpowiednio dla 0,3-procentowego nepafenaku i nośnika,  $p = 0,001$ ) oraz w analizie łączonej (4,1% i 15,9% odpowiednio dla 0,3-procentowego nepafenaku i nośnika,  $p < 0,001$ ) (25). Wyniki pierwszego badania wykazały, że w ciągu 3 miesięcy od operacji poprawę ostrości wzroku uzyskiwało więcej pacjentów z grupy otrzymującej 0,3-procentowy nepafenak niż pacjentów z grupy otrzymującej nośnik (77,2% i 67,7% odpowiednio dla 0,3-procentowego nepafenaku i nośnika,  $p = 0,009$ ). Wyniki drugiego badania nie wykazały takich różnic (65,4% i 65,9% odpowiednio dla 0,3-procentowego nepafenaku i nośnika,  $p = 0,888$ ) (25). Podobnie przedstawiają się dane dotyczące pogorszenia ostrości wzroku po operacji usunięcia zaćmy (25). W pierwszym badaniu odsetek pacjentów, u których ostrość wzroku uległa zmniejszeniu, był istotnie niższy w grupie badanych stosujących nepafenak 0,3-procentowy niż w grupie stosujących nośnik (tab. III). W drugim badaniu nie wykazano statystycznie istotnych różnic między tymi grupami (tab. III).

#### **Bezpieczeństwo nepafenaku w zapobieganiu powstawaniu popoperacyjnego obrzęku plamki po chirurgicznym leczeniu zaćmy u chorych na cukrzycę**

##### **Nepafenak 0,1-procentowy**

Singh i wsp. (24) w trakcie badania własnego nie odnotowali zgonów pacjentów. Spośród wszystkich zgłoszonych ciężkich zdarzeń niepożądanych (Serious Adverse Events – SAEs) 13 zarejestrowano w grupie stosującej nośnik (były to: zastoinowa niewydolność serca, zamknięcie tętnicy wieńcowej i zapalenie trzustki), one wykluczyły z badania – przed jego zakończeniem – 3 pacjentów. Odnotowano też nieciężkie zdarzenia niepożądane (Nonserious Adverse Events – NSAEs), z powodu których z udziału w badaniu zrezygnowało 4 innych chorych, w tym 2 przypadki punktowego zapalenia rogówki (po jednym z każdej badanej grupy) zostały powiązane z zastosowanym leczeniem. Ogólnie uznano, że z leczeniem nepafenakiem miały związek 2 przypadki punktowego zapalenia rogówki oraz jeden przypadek uszkodzenia nabłonka rogówki. Dowiedziono również związku stosowania nośnika z punktowym zapaleniem rogówki – w jednym przypadku. W badaniu nie zaobserwowano żadnych przypadków erozji rogówki, które stanowiłyby zdarzenia niepożądane szczególnej uwagi.

Wyniki badania wykazały, że nepafenak nie przyczynia się do powstawania uszkodzeń nabłonka rogówki (ocenianych na podstawie barwienia fluoresceiną) i wzrostu wartości IOP oraz nie oddziałuje niekorzystnie na elementy dna oka (siatkówkę wraz z plamką, naczyńcówkę i nerw wzrokowy) i na komórki układu odpornościowego, nie wpływa także na powstawanie obrzęku rogówki ani zjawisk tyndalizacji.

Podsumowując, wyniki badania nie wykazały żadnych nowych istotnych klinicznie zagrożeń związanych z wydłużeniem czasu stosowania 0,1-procentowego nepafenaku do 90 dni, nawet u chorych na cukrzycę obciążonych podwyższonym

ryzykiem wystąpienia powikłań ocznych (24). Należy pamiętać, że u pacjentów z oznakami uszkodzenia nabłonka rogówki należy natychmiast przerwać stosowanie nepafenaku i dokładnie kontrolować stan rogówki (26).

Wyniki innego badania, przeprowadzonego z udziałem pacjentów poddanych obuocznym zabiegom chirurgicznego usunięcia zaćmy, wykazały, że 0,1-procentowy nepafenak stosowany w czasie do 8 tygodni od operacji nie powoduje wzrostu wartości IOP (20).

##### **Nepafenak 0,3-procentowy**

W badaniu z 2014 roku, w którym porównywano działanie nepafenaku w stężeniach 0,1% i 0,3%, oceniono również działania niepożądane obu preparatów (36). Podczas badania z udziałem grupy 2042 pacjentów zdarzenia niepożądane, które spowodowały przerwanie leczenia, zaobserwowano u 47 osób. Nie odnotowano zgonów, a SAEs wystąpiły u 7 pacjentów stosujących 0,3-procentowy nepafenak i u 3 pacjentów stosujących 0,1-procentowy nepafenak. Po 2 pacjentów z każdej z grup leczonych nepafenakiem (0,3-procentowym i 0,1-procentowym) zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu SAEs. W całej badanej grupie odnotowano 3 przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – u jednego pacjenta z grupy otrzymującej 0,3-procentowy nepafenak zaobserwowano nadwrażliwość na lek, a u dwóch osób (u jednej z grupy otrzymującej 0,3-procentowy nepafenak i u jednej otrzymującej nośnik 0,1-procentowego nepafenaku) zaobserwowano ból oka. Na podstawie wyników stwierdzono, że profil bezpieczeństwa preparatu Nevanac® 0,3% stosowanego 1 raz dziennie jest identyczny jak preparatu Nevanac® 0,1% stosowanego 3 razy dziennie.

W publikacji z 2017 roku przedstawiono wyniki dwóch badań porównujących efekty uboczne działania 0,3-procentowego nepafenaku oraz samego nośnika (25). W pierwszym badaniu działania niepożądane związane ze stosowaniem leku zaobserwowano u 8 pacjentów (2,7%) z grupy otrzymującej 0,3-procentowy nepafenak oraz u 7 pacjentów (2,3%) z grupy stosującej nośnik. Odnotowano 4 przypadki działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku w okresie obserwacyjnym po zakończeniu leczenia: zapalenie rogówki (u 1 pacjenta z grupy otrzymującej 0,3-procentowy nepafenak i 2 pacjentów z grupy otrzymującej nośnik) i punktowe zapalenie rogówki (u 1 pacjenta z grupy otrzymującej nośnik). W czasie badania odnotowano jeden przypadek śmiertelny w grupie otrzymującej nośnik (z powodu posocznicy). Dodatkowo w okresie obserwacyjnym od zakończenia leczenia zmarło 4 pacjentów: 1 z grupy otrzymującej 0,3-procentowy nepafenak oraz 3 z grupy otrzymującej nośnik. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły przynajmniej jednokrotnie u 13 pacjentów. Przedwcześnie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych badanie zakończyło 4 pacjentów (1,3%) stosujących nośnik, takich przypadków nie odnotowano w grupie osób leczonych 0,3-procentowym nepafenakiem.

W drugim badaniu (25) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku zaobserwowano u 6 pacjentów (2,0%) z grupy otrzymującej 0,3-procentowy nepafenak oraz u 8 pacjentów (2,7%) z grupy stosującej nośnik. Odnotowano 3 przypadki działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku w okresie

obserwacyjnym po zakończeniu leczenia: punktowe zapalenie rogówki (u 1 pacjenta z grupy otrzymującej nośnik), odwarstwienie siatkówki (u 1 pacjenta z grupy otrzymującej 0,3-procentowy nepafenak) i cukrzycowy obrzęk płamki (u 1 pacjenta z grupy otrzymującej nośnik). W czasie badania odnotowano jeden przypadek śmiertelny w grupie otrzymującej nośnik (spowodowany niewydolnością serca). Dodatkowo w okresie obserwacyjnym przed rozpoczęciem leczenia zmarł 1 pacjent. Nie odnotowano zgonów w grupie pacjentów stosujących 0,3-procentowy nepafenak. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły przynajmniej jednokrotnie u 14 pacjentów (4,8%) leczonych 0,3-procentowym nepafenakiem i u 13 pacjentów (4,4%) stosujących nośnik.

W obu badaniach (25) żaden z odnotowanych przypadków śmiertelnych czy też przerwania leczenia z powodu wystąpienia efektów ubocznych nie był związany ze stosowaniem 0,3-procentowego nepafenaku lub nośnika. Nie wykazano znaczących różnic w wartościach IOP oraz w obrazie oka w lampie szczelinowej między pacjentami stosującymi 0,3-procentowy nepafenak a stosującymi nośnik (25). Podsumowując, stwierdzono, że profil bezpieczeństwa 0,3-procentowego nepafenaku stosowanego 1 raz dziennie przez okres 3 miesięcy od operacji usunięcia zaćmy u chorych na retinopatię cukrzycową jest w pełni porównywalny z profilem bezpieczeństwa 0,1-procentowego nepafenaku stosowanego 3 razy dziennie w takim samym czasie (25).

#### Badania na modelu zwierzęcym

Afrashi i wsp. (37) w badaniu na modelu zwierzęcym udowodnili, że nepafenak podawany w iniekcjach doszkliskowych w dawkach od 0,3 do 1,5 mg nie jest toksyczny. Badacze nie stwierdzili żadnych zmian klinicznych w strukturze badanych oczu ani zmian w funkcji bioelektrycznej systemów czopkowego i pręcikowego mierzonych w badaniu elektroretinografii. Nie zaobserwowali także niekorzystnego wpływu nepafenaku na grubość siatkówki ani żadnych innych śladów toksyczności. Toksyczności nepafenaku w stężeniu 0,3% nie odnotowano również w innym badaniu przeprowadzonym na modelu zwierzęcym, w którym uwzględniono dodatkowo obciążenie cukrzycą (23).

#### Zalecany schemat stosowania nepafenaku

Leczenie nepafenakiem powinno się rozpocząć przed zabiegiem fakoemulsyfikacji zaćmy i kontynuować odpowiednio długo, aby można było obniżyć ryzyko wystąpienia późnego CME. Jeśli terapia jest długotrwała, należy kontrolować stan rogówki (26, 27).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) leku Nevanac® 0,1% (26) stosowanie nepafenaku 0,1-procentowego w prewencji CME u chorych na cukrzycę powinno przebiegać wg następującego schematu:

- 1 kropla leku Nevanac® 0,1% podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 3 razy na dobę w dniu poprzedzającym zabieg,
- 1 kropla leku Nevanac® 0,1% podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 3 razy na dobę w dniu operacji oraz dodatkowe podanie 30–120 minut przed operacją,
- 1 kropla leku Nevanac® 0,1% podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 3 razy na dobę przez okres do 60 dni od zabiegu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) leku Nevanac® 0,3% (27) stosowanie nepafenaku 0,3-procentowego w prewencji CME u chorych na cukrzycę powinno przebiegać następująco:

- 1 kropla leku Nevanac® 0,3% podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 1 raz na dobę w dniu poprzedzającym zabieg,
- 1 kropla leku Nevanac® 0,3% podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 1 raz na dobę w dniu operacji oraz dodatkowe podanie 1 kropli 30–120 minut przed operacją,
- 1 kropla leku Nevanac® 0,3% podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 1 raz na dobę przez okres do 60 dni od zabiegu.

#### Możliwości modyfikacji schematu leczenia

Eksperti dopuszczają możliwość indywidualizacji schematu terapii za pomocą leku nepafenak, biorąc pod uwagę:

- cechy chorego takie jak: wiek, rodzaj cukrzycy, występowanie chorób towarzyszących, w tym nawracających zapaleń przedniego odcinka oka,
- charakterystykę przeprowadzonego zabiegu, w tym: rodzaj wszczepianej soczewki, rodzaj wszczepienia: do- lub natarbkowe, oraz występowanie powikłań śródoperacyjnych. Eksperti zalecają stosowanie nepafenaku według zmodyfikowanego schematu:

- 1 kropla leku Nevanac® podawana do worka spojówkowego chorego oka 3 razy na dobę (Nevanac® 0,1%) lub 1 raz na dobę (Nevanac® 0,3%) 1–3 dni przed operacją,
- 1 kropla leku Nevanac® podawana do worka spojówkowego chorego oka 4 razy na dobę (Nevanac® 0,1%) lub 2 razy na dobę (Nevanac® 0,3%) w dniu operacji, w tym podanie 30–120 minut przed operacją,
- 1 kropla leku Nevanac® podawana do worka spojówkowego chorego oka 3 razy na dobę (Nevanac® 0,1%) lub 1 raz na dobę (Nevanac® 0,3%) przez okres 60–90 dni od zabiegu.

U pacjentów szczególnego ryzyka podawanie nepafenaku można rozpocząć już 1–3 dni przed operacją (38). Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez Singh i wsp. (24) eksperci stwierdzają, że w okresie pooperacyjnym nepafenak może być stosowany maksymalnie do 90 dni od zabiegu – zależnie od stanu miejscowego i w zmniejszającej się dawce. Ponadto wskazują, że można go stosować w połączeniu ze steroidami. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Okulistycznego w odniesieniu do leków steroidowych umożliwiają ich stosowanie w opiece pooperacyjnej – steroidy oddziałujące miejscowo mogą być stosowane przez 4 tygodnie (39).

W składzie obu dostępnych form nepafenaku znajduje się substancja konserwująca (chlorek benzalkoniowy). Ze względu na ograniczony czas stosowania leku (do maksymalnie 3 miesięcy) potencjalny negatywny wpływ tej substancji nie powinien być istotny. Jednakże stosując nepafenak, należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia reakcji alergicznych u pacjentów uczulonych na chlorek benzalkoniowy.

Eksperti podkreślają, że w celu ułatwienia pacjentom stosowania się do zaleceń lekarskich można także rozważać stosowanie nepafenaku w preparacie o stężeniu 0,3-procentowym – 1 lub 2 razy na dobę. Stosując nepafenak 0,3-procentowy,

należy wziąć pod uwagę następujące aspekty. Preparat 0,3-procentowy charakteryzuje się podwyższoną lepkością w porównaniu z lepkością preparatu 0,1-procentowego, to może utrudniać prawidłowe podawanie leku w pierwszym okresie jego stosowania. Istotne jest zapoznanie pacjenta z prawidłowym sposobem aplikacji leku. Ważne jest również poinformowanie pacjenta o tym, że po podaniu nepafenaku 0,3-procentowego mogą występować przemijające zaburzenia ostrości wzroku. Z drugiej strony chwilowe niewyraźne widzenie może zostać wykorzystane jako wskaźnik poprawności aplikacji leku. Z uwagi na żółwą formułę nepafenaku 0,3-procentowego możliwe jest wystąpienie tzw. precypitatów w obrębie brzegów powiek. Te zmiany znikają w miarę upływu czasu i nie wywierają negatywnego wpływu na tkankę.

Nepafenak 0,1-procentowy jest łatwiejszy w aplikacji, ale jego stosowanie jest kłopotliwe dla pacjenta ze względu na konieczność częstego podawania. Nepafenak 0,3-procentowy jest preparatem technologicznie bardziej zaawansowanym, stosuje się go raz na dobę, lecz możliwe są problemy z prawidłowym podawaniem tego leku przynajmniej w pierwszym okresie jego użytkowania. Ostateczną decyzję o wyborze preparatu (0,1-procentowy lub 0,3-procentowy) podejmuje lekarz w porozumieniu z pacjentem.

Warto pamiętać o tym, że do CME może dojść w wyniku oddziaływania innych mechanizmów patofizjologicznych, wówczas może być wymagane przeprowadzenie dokładnej diagnostyki różnicowej.

### Podsumowanie

Według opinii Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Okulistycznego stosowanie nepafenaku (zarówno 0,1-procentowego, jak i 0,3-procentowego) w profilaktyce pooperacyjnego obrzęku płamki powstałego po chirurgicznym zabiegu usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę jest celowe i uzasadnione. Zaproponowany optymalny schemat stosowania nepafenaku w okresach przed- i pooperacyjnym może być modyfikowany w celu indywidualizacji terapii.

### Podziękowania

Autorzy dziękują firmie Proper Medical Writing Sp. z o. o. za usługi medical writing oraz pomoc w przygotowaniu publikacji.

### Piśmiennictwo:

1. *Niebieska Księga Cukrzyca – Koalicja na rzecz walki z cukrzycą*. Warszawa 2013.
2. Polakowska M, Piotrowski W: *Incidence of diabetes in the Polish population*. *Pol Arch Med Wewn.* 2011; 121(5): 156–163.
3. IDF Atlas 5<sup>th</sup> Edition 2011.
4. IDF Atlas 7<sup>th</sup> Edition 2015.
5. Gulkilik G, Kocabora S, Taskapili M, Engin G: *Cystoid macular edema after phacoemulsification: risk factors and effect on visual acuity*. *Can Ophtalmol.* 2006; 41(6): 699–703.
6. Lobo C: *Pseudophakic Cystoid Macular Edema*. *Ophtalmologica.* 2012; 227: 61–67.
7. Janeczko-Sosnowska E: *Przewlekłe powikłania cukrzyca*. Kształcenie Podyplomowe. 2012; 5(3): 30–34.
8. Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng J, Rezaei KA, Lalezary M, Cherney E: *Increased prostaglandin E2 (PGE<sub>2</sub>) levels in proli-*

*ferative diabetic retinopathy, and correlation with VEGF and inflammatory cytokines*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 5906–5911.

9. Miyake K, Ibaraki N: *Prostaglandins and cystoid macular edema*. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47(suppl 1): S203–S218.
10. Chen L, Yang G, Grosser T: *Prostanoids and inflammatory pain*. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2013; 104–105: 58–66.
11. Rouzer CA, Marnett LJ: *Cyclooxygenases: structural and functional insights*. *J Lipid Res.* 2009; 50: S29–S34.
12. Chin MS, Nagineni CN, Hooper LC, Detrick B, Hooks JJ: *Cyclooxygenase-2 Gene Expression and Regulation in Human Retinal Pigment Epithelial Cells*. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42: 2338–2346.
13. Ahuja M, Dhake AS, Sharma SK, Majumdar DK: *Topical ocular delivery of NSAIDs*. *AAPS. J.* 2008; 10: 229–241.
14. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM: *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology*. *Surv Ophthalmol.* 2011; 55: 108–133.
15. Javey G, Schwartz SG, Flynn HW Jr.: *Emerging Pharmacotherapies for Diabetic Macular Edema*. *Exp Diabetes Res.* 2011; doi:10.1155/2012/548732
16. Acosta MC, Luna C, Graff G, Meseguer VM, Viana F, Gallar J, et al.: *Comparative effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug nepafenac on corneal sensory nerve fibers responding to chemical irritation*. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 182–188.
17. Walters T, Raizman M, Ernest P, Gayton J, Lehmann R: *In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac*. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33(1): 539–1545.
18. Jones BM, Neville MW: *Nepafenac: An ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug for pain after cataract surgery*. *Ann Pharmacother.* 2013; 47: 892–896.
19. Chastain JE, Sanders ME, Curtis MA, Chemuturi NV, Gadd ME, Kapin MA, et al.: *Distribution of topical ocular nepafenac and its active metabolite amfenac to the posterior segment of the eye*. *Exp Eye Res.* 2016; 45: 58–67.
20. Paaraj D, Shah K, Ramchandani B, Jain R: *Effect of nepafenac eye drops on intraocular pressure: A randomized prospective study*. *Am J Ophtalmol.* 2014; 157: 735–738.
21. Lindstrom R, Kim T: *Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation: an examination of data and expert opinion on the clinical utility of nepafenac*. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(2): 397–404.
22. Nardi M, Lobo C, Bereczki A, Cano J, Zagato E, Potts S, et al.: *For the International C-04-65 Study Group: Analgesic and anti-inflammatory effectiveness of nepafenac 0.1% for cataract surgery*. *Clin Ophtalmol.* 2007; 1(4): 527–533.
23. Kern TS, Miller CM, Du Y, Zheng L, Mohr S, Ball SL, et al.: *Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology*. *Diabetes.* 2007; 56: 373–379.
24. Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, Lehmann RP, Lim J, Reiser HJ, et al.: *Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy*. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 1259–1269.
25. Singh RP, Lehmann R, Martel J, Jong K, Pollack A, Tsohatzoglou A, et al.: *Nepafenac 0.3% after Cataract Surgery in Patients with Diabetic Retinopathy: Results of 2 Randomized Phase 3 Studies*. *Ophthalmology.* 2017; 124(6): 776–785.

26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nevanac 1 mg/ml.
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nevanac 3 mg/ml.
28. Voragen ACJ: Polysaccharides: *Galactomannans*. W: Ullmann's Encyclopedia of Chemical Industrial Chemistry. John Wiley and Sons, Inc., 2003.
29. Naithani P, Puranik S, Vasisht N, Khanduja S, Kumar S: *Role of topical nepafenac in prevention and treatment of macular edema after vitreoretinal surgery*. Retina, The Journal of Retinal and Vitreous Diseases. 2011; 10(10).
30. Kawahara A, Utsunomiya T, Kato Y, Takayanagi Y: *Comparison of effect of nepafenac and diclofenac ophthalmic solutions on cornea, tear film, and ocular surface after cataract surgery: the results of a randomized trial*. Clinical Ophthalmology. 2016; 10: 385–391.
31. Miyake K, Ota I, Miyake G, Numaga J: *Nepafenac 0.1% versus fluoromethalone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery*. J Cataract Refract Surg. 2011; 37: 1581–1588.
32. Zaczek A, Artzen D, Laurell CG, Stenevi U, Montan P: *Nepafenac 0.1% plus dexamethasone 0.1% versus dexamethasone alone: Effect on macular swelling after cataract surgery*. J Cataract Refract Surg. 2014; 40: 1498–1505.
33. Callanam D, Williams P: *Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema*. Clin Ophthalmol. 2008; 2(4): 689–692.
34. Hariprasad SM, Callanan D, Gainey S, He YG, Warren K: *Cystoid and diabetic macular edema treated with nepafenac 0.1%*. J Ocul Pharmacol Ther. 2007; 23(6): 585–589.
35. Warren KA, Bahrani H, Fox JF: *NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema*. Retina J Ret Vit Dis. 2010; 30(2): 261–266.
36. Modi SS, Lehmann RP, Walters TR, Fong R, Christie WC, Roel L, et al.: *Once-daily nepafenac ophthalmic suspension 0.3% to prevent and treat ocular inflammation and pain after cataract surgery: phase 3 study*. J Cataract Refract Surg. 2014; 40(2): 203–211.
37. Afrashi F, Hashas ASK, Shahbazov, Arici M, Yikilmaz MS, Devenci Rnet, et al.: *Reliability of intravitreal nepafenac in rabbits*. J Ocul Pharmacol Ther. 2015; 31(1): 43–50.
38. Kessel L, Tendal B, Jorgenson KJ, Erngaard E, Flesner P, Andreassen JL, et al.: *Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review*. Ophthalmology. 2014; 121(10): 1915–1924.
39. Postępowanie okołoperacyjne w chirurgii zaćmy – wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (stan na 10 grudnia 2014, aktualizacja z dnia 13 kwietnia 2016).

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**  
prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek  
Oddział Kliniczny Okulistyki SPSK  
im. prof. W. Orłowskiego CMKP  
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa  
e-mail: [iliberek@gmail.com](mailto:iliberek@gmail.com)