ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY REVIEW ARTICLE
DOI: 10.24292/01.OT.060921

Kwestia konserwantów w świetle dowodów *evidence-based medicine*

The issue of preservatives in the light of evidence-based medicine

Marta Misiuk-Hojło[1,2], Karolina Pawłowska[2]

[1]Klinika i Katedra Okulistyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło
[2]Oddział Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

NAJWAŻNIEJSZE

Podawanie leku bezpośrednio na gałkę oczną stwarza ryzyko infekcji bakteryjnych, a w konsekwencji – poważnego uszkodzenia oka, dlatego wszystkie preparaty okulistyczne są ściśle sterylne, za co odpowiedzialne są głównie konserwanty.

HIGHLIGHTS

Applying the drug directly to the eyeball carries a risk of bacterial infection and, consequently, serious eye damage. Therefore, all ophthalmic preparations are strictly sterile thanks to the presence of preservatives.

STRESZCZENIE

Jaskra jest główną przyczyną nieodwracalnej ślepoty na całym świecie. Większość pacjentów wymaga farmakoterapii do końca życia. Kluczową rolę w tworzeniu leków do stosowania miejscowego odgrywają konserwanty, których podstawowym zadaniem jest zapewnienie aktywności przeciwdrobnoustrojowej w celu utrzymania sterylności. Najbardziej rozpowszechnionym środkiem konserwującym jest chlorek benzalkoniowy, wykazujący działanie antybakteryjne, antygrzybicze i antywirusowe. Artykuł napisano na podstawie najnowszych badań, które zostały zidentyfikowane poprzez przeszukanie bazy MEDLINE i innych głównych baz bibliograficznych dla badań opublikowanych w języku angielskim do 1 sierpnia 2021 r. W pracy przedstawiono metaanalizy potwierdzające, że skutki uboczne kropli ocznych nie są powodowane wyłącznie obecnością w nich konserwantów, a skuteczność leków przeciwjaskrowych zawierających chlorek benzalkoniowy i niezawierających konserwantów jest porównywalna. Ponadto w czasie epidemii COVID-19 ukazały się badania wykazujące działanie ochronne konserwantów przeciwko SARS-CoV-2.

Słowa kluczowe: jaskra, SARS-CoV-2, konserwanty, krople do oczu, chlorek benzalkoniowy

ABSTRACT

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide. Most patients will require drug therapy for the rest of their lives. Preservatives play a key role in the development of topical medications whose primary role is to provide antimicrobial activity to maintain sterility. The most common preservative is benzalkonium chloride, which has antibacterial, antifungal, and antiviral properties. This article was written based on the latest research in MEDLINE and other major bibliographic databases for studies published in English by August 1st, 2021. Our meta-analyses confirm that eye drops side effects are not caused solely by the presence of preservatives, and the effectiveness of anti-glaucoma drugs containing benzalkonium chloride and those without preservatives is comparable. During the COVID-19 pandemic, studies showed the protective effect of preservatives against SARS-CoV-2.

Key words: glaucoma, SARS-CoV-2, preservatives, eye drops, benzalkonium chloride

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 23:23,12

WSTĘP

Jaskra to główna przyczyna nieodwracalnej ślepoty na całym świecie. Jest silnie związana ze wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, *intraocular pressure*), a jej progresję hamuje obniżenie IOP, co najczęściej następuje po podaniu kropli do oczu. Z uwagi na to, że jaskra jest chorobą przewlekłą, większość pacjentów wymaga terapii do końca życia. Osoby z jaskrą mogą wymagać leczenia miejscowego znacznie dłużej niż poprzednie pokolenia ze względu na wydłużającą się długość życia populacji. Terapia jaskry może być skuteczna tylko wtedy, gdy jest stosowana przez chorych, dlatego bardzo istotną kwestią jest przestrzeganie zaleceń. Jako ważny czynnik poprawy przestrzegania zaleceń zostało wskazane zadowolenie z leczenia [1].

Konserwanty odgrywają kluczową rolę w tworzeniu miejscowych leków okulistycznych stosowanych w terapii wielu różnych schorzeń oczu. Ich podstawową rolą jest zapewnienie aktywności przeciwdrobnoustrojowej w celu utrzymania sterylności, a tym samym opłacalnego wydłużenia okresu przydatności do spożycia [1]. Najbardziej rozpowszechnionym środkiem konserwującym jest chlorek benzalkoniowy (BAK), stosowany w ok. 70% preparatów okulistycznych [2, 3], i z tego powodu będący głównym przedmiotem zainteresowania autorów tego artykułu. Chlorek benzalkoniowy jest czwartorzędowym związkiem amoniowym zawierającym zarówno elementy hydrofilowe, jak i hydrofobowe, dzięki czemu jest wysoce rozpuszczalny w wodzie [2, 4]. Działanie bakteriobójcze zachodzi poprzez interakcje BAK z błonami komórkowymi bakterii, co prowadzi do niestabilności błony i lizy komórek [2]. Chlorek benzalkoniowy jest skuteczny zarówno przeciwko bakteriom Gram(+), jak i Gram(-), a także przeciwko grzybom [4]. Może również działać jako wzmacniacz penetracji rogówki, co może poprawiać penetrację do oka składników aktywnych w preparatach konserwowanych BAK [4–6].

Pojawiły się jednak obawy dotyczące stosowania konserwantów w odniesieniu do profilu skuteczności i bezpieczeństwa. Doprowadziły one do opracowania nowych klas konserwantów, do których należą m.in. polyquaternium 1 (Polyquad®), który jest detergentem, utleniające środki konserwujące, takie jak stabilizowany kompleks oksychloro (Purite®) i nadboran sodu (GenAqua®) oraz buforowany jonowo środek konserwujący SofZia®. Dzięki mechanizmom dozującym, a przez to wydłużającym żywotność butelek w preparatach takich jak COMOD® oraz ABAK®, możliwe było zastosowanie kropli bez konserwantów (PF, *preservative free*) [7].

MATERIAŁ I METODY

Badania zostały zidentyfikowane poprzez przeszukanie bazy MEDLINE i innych głównych baz bibliograficznych dla badań opublikowanych w języku angielskim do 1 sierpnia 2021 r. Dodatkowe informacje uzyskano z przeszukiwania materiałów konferencyjnych z okresu 2 lat poprzedzających sierpień 2021 r. oraz ukierunkowanego przeszukiwania baz danych ekonomii zdrowia. Nie uwzględniono szarej literatury, takiej jak niepublikowane raporty ze stron internetowych rejestru chorób. Badania oparte na tym samym zbiorze danych były systematycznie wykluczane, aby uniknąć wielokrotnego zgłaszania tych samych danych.

REZULTATY

Badania laboratoryjne oraz przeprowadzone na zwierzętach dotyczące wpływu BAK na struktury oka były siłą napędową przeciw konserwantom [8]. Brakuje randomizowanych badań, które potwierdziłyby toksyczność BAK u ludzi (dotąd raportowaną w badaniach *in vivo* oraz na zwierzętach, a także *in vitro*), konieczne są dalsze randomizowane badania oceniające wpływ BAK na tkanki oka [1]. Podczas stosowania kropli na jaskrę wielu pacjentów zgłasza działania niepożądane, takie jak: zaczerwienienie, pieczenie i podrażnienie oczu. Zakłada się, że konserwanty mogą powodować uszkodzenie powierzchni oka, a tym samym nasilać działania niepożądane i powikłania związane z miejscowym leczeniem jaskry [8]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że BAK ma szkodliwy wpływ na wiele struktur oka, w tym na tkankę spojówki i nabłonek rogówki, a także utkanie beleczkowe i nabłonek soczewki [9]. Wprowadzenie kropli bez konserwantów miało ograniczyć występowanie skutków ubocznych. Jednak krople PF są często produkowane w małych fiolkach jednodawkowych, z których podanie leku dla niektórych pacjentów może być utrudnione. Koszt tych kropli jest często wyższy niż tych zawierających konserwanty, a do ich wyrobu zużywane jest więcej plastiku [8].

Z uwagi na ciągłe obawy dotyczące preparatów konserwowanych za pomocą BAK istnieje potrzeba przeprowadzenia przeglądu badań klinicznych porównujących skuteczność i ewentualne działania niepożądane kropli obniżających IOP zawierających konserwanty i PF. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi European Glaucoma Society (EGS Guidelines 5th Edition) nie wszyscy pacjenci są wrażliwi na obecność środków konserwujących w kroplach do oczu i nie wszystkie działania niepożądane występujące w czasie stosowania kropli obniżających IOP można przypisać obecności konserwantów w preparacie. Zalecenia podkreślają, że szczególna uwaga podczas przyjmowania leków zawierających konserwanty powinna być skierowana na pacjentów z istniejącymi zaburzeniami powierzchni oka (OSD, *ocular surface disease*), jak np. zespół suchego oka lub dysfunkcja gruczołów Meiboma (MGD, *meibomain gland dysfunction*) [10].

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 23:23,12

DYSKUSJA

W metaanalizie przeprowadzonej przez Hedengran i wsp. [8] wykonano obszerną analizę opartą na 16 randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo kropli do oczu stosowanych w leczeniu jaskry. Porównywane preparaty zawierały chlorek benzalkoniowy, konserwanty alternatywne (AP, m.in. PQ1, *polyquaternium-1*) i były pozbawione konserwantów. Na podstawie 10 włączonych badań porównywano środki zawierające BAK ze środkami PF, kolejne sześć – ze środkami AP. Metaanalizę pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiany IOP) zaplanowano zgodnie z protokołem i zastosowano metaanalizę losowego efektu odwrotnej wariancji dla danych zbiorczych. Różnicę większą lub równą 2 mmHg uznano za znamienną klinicznie. Metaanalizy drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono, gdy było to możliwe *post hoc*. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zgłaszane działania niepożądane, wpływ na powierzchnię oka i wszelkie miary ostrości wzroku, postęp choroby, jakość życia, preferencję pacjenta, przestrzeganie zaleceń, konieczność przerwania lub zmiany leczenia. Dla każdej metaanalizy przeprowadzono analizy podgrup dotyczące AP i PF w porównaniu z BAK [8].

Ogólna tolerancja kropli ocznych, których substancją czynną były analogi prostaglandyn lub β-blokery, zarówno zawierających konserwanty, jak i ich pozbawionych, była dobra. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania. Nie stwierdzono statystycznie i klinicznie istotnych różnic w obniżaniu IOP pomiędzy grupami leków zawierającymi BAK i grupą kontrolną (preparaty PF lub AP). Przekrwienie spojówek analizowano w dziewięciu z badań (wśród 3800 chorych) i nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic: 14,9% w grupie BAK i 14,2% w grupie porównywanej. Następną analizę dotyczącą przekrwienia oczu przeprowadzono na podstawie pięciu badań (2268 pacjentów): częstość jego występowania w grupie BAK wynosiła 7,7%, a w grupie porównywanej 5,7%. Różnica nie była istotna statystycznie. Wszystkie działania niepożądane ze strony narządu wzroku analizowano w pięciu uwzględnionych badaniach (1906 chorych), z częstością występowania 24,5% w grupie BAK i 23,12% w grupie porównywanej. Czas przerwania filmu łzowego (TBUT) badano w trzech pracach (130 pacjentów); metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic [8]. Badanie przeprowadzone przez Goldberg i wsp. wskazało na istotnie statystycznie częstsze występowanie hiperpigmentacji po stosowaniu preparatów bez konserwantów vs z zawierającymi BAK [11].

Steven i wsp. przeprowadzili badanie, które miało na celu zebranie i analizę wyników z randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą, dotyczących stosowania u chorych na jaskrę kropli zawierających substancję obniżającą IOP z konserwantami i bez konserwantów [1].

Randomizowane badanie kliniczne Shedden i wsp. przeprowadzone na 261 pacjentach porównywało skuteczność i bezpieczeństwo preparatu dorzolamid + tymolol w dwóch grupach podzielonych 1 : 1 (1 – preparat zawierający BAK; 2 – preparat bez konserwantów) [12]. Skuteczność oceniano na podstawie pomiarów IOP wykonanych po 3-tygodniowym wstępnym leczeniu samym tymololem, a następnie po 2, 6 i 12 tygodniach po terapii PF lub konserwowaną kombinacją dorzolamid + tymolol. Tolerancję oceniano na podstawie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez chorych i obiektywnej oceny klinicznej. Wykazano, że skuteczność preparatu w obu grupach była identyczna i oba warianty leku miały dobrą tolerancję. Nie znaleziono żadnych statystycznie istotnych różnic w występowaniu działań niepożądanych. Ponadto podobny odsetek w każdej badanej grupie miał punktowe erozje nabłonka rogówki (23,8% preparaty z BAK vs 16,8% bez konserwantów) [12].

Kolejne randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą przeprowadzone przez Day i wsp. porównywało bimatoprost pozbawiony konserwantów oraz zawierający 0,005% BAK. Zrandomizowano 597 pacjentów z OHT i różnymi typami jaskry [13]. Wykluczono osoby przyjmujące przewlekle inne leki lub ze zmianami na powierzchni oka. Czas trwania leczenia wynosił 12 tygodni, z oceną na początku badania oraz po 2, 6 i 12 tygodniach. Wyniki badań wykazały, że oba preparaty były równie dobrze tolerowane przez chorych w trakcie prowadzenia badania, a ich skuteczność była identyczna. Oczne działania niepożądane wystąpiły u 32% pacjentów stosujących wariant bez konserwantów oraz u 35% uczestników grupy bimatoprostu z BAK. Częstość występowania przekrwienia, świądu i punkcikowatego zapalenia rogówki była praktycznie identyczna w obu badanych grupach, a „uczucie ciała obcego" w oku było częściej rejestrowane w grupie stosującej bimatoprost bez konserwantów (2,3%) vs BAK (0,7%) [13].

Praca Goldberg i wsp. analizowała dwa warianty preparatu bimatoprost 0,03% + tymolol 0,5%: w wersji bez konserwantów oraz z 0,005% BAK [11]. Zrandomizowano 561 osób z OHT lub POAG. Było to podwójnie maskowane randomizowane badanie kliniczne, które prowadzono przez 12 tygodni po okresie wypłukiwania wynoszącym 4–28 dni. Bezpieczeństwo oceniono na podstawie zgłaszanych działań niepożądanych, badania w lampie szczelinowej i oceny przekrwienia spojówek w oparciu o system punktacji przekrwienia Oxford. Zarówno wersja z BAK, jak i pozbawiona konserwantów były dobrze tolerowane przez pacjentów. Działania niepożądane wynikające ze stosowania preparatów miały następującą częstość: 28,8% w grupie bimatoprost + tymolol bez konserwantów vs 28,7% w grupie bimatoprost + tymolol z BAK [11].

W badaniu Aptel i wsp. stwierdzono podobną skuteczność analogu prostaglandyn konserwowanego BAK oraz pozbawionego konserwantów – oba rodzaje kropli obniżały IOP

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 23:23,12

w podobnym stopniu. W obu grupach raportowano dobrą *compliance*. Nie było również istotnych statystycznie różnic w zakresie działań niepożądanych (tj. świądu) między grupą stosującą krople z BAK a przyjmującą krople bez konserwantów [14].

W randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą Katz i wsp. wykazano, że u osób z OSD o średnim nasileniu pewną ulgę w objawach można uzyskać dzięki zmianie kropli zawierających konserwanty na preparat pozbawiony konserwantów. W obu grupach stwierdzono podobne odbarwienie rogówki, jednakże w grupie bez konserwantów raportowano więcej objawów bólowych, przypadków przekrwienia i podrażnień niż w grupie z konserwantami [15].

We wszystkich powyższych badaniach działanie obniżające IOP było porównywalne. Nie ma na tę chwilę dowodów wskazujących na różnice w skuteczności działania preparatów bez konserwantów i zawierających BAK w leczeniu jaskry.

Sugerowano, że stosowanie BAK w kroplach obniżających IOP powoduje słabą tolerancję i działania niepożądane, które mogą wpływać na stosowanie leku i kontrolę choroby. Bardzo trudno jest replikować dane o negatywnym wpływie BAK opublikowane w badaniach klinicznych – często otrzymywane wyniki są niepowtarzalne, a nawet zaprzeczają poprzednim wynikom. Na przykład francuskie badanie na grupie 4 tys. pacjentów Pisella i wsp. [16] podkreśla, że chorzy stosujący krople bez konserwantów mają o połowę mniej objawów zaburzeń powierzchni oka (OSD, *ocular surface disease*). Z kolei inne badania kliniczne [17] dowodzą, że różne stężenia BAK zastosowane w preparatach nieznacznie wpływają lub w ogóle nie mają wpływu na toksyczność rogówkową. Dodatkowo krople do oczu zawierające BAK nie wywołały toksyczności rogówkowej wśród znaczącej większości chorych. Nie ma również dowodów na różnice w stopniu przebarwienia rogówki zależnego od ilości dobowej dawki BAK [1].

Ponadto wykazano działanie ochronne BAK wobec SARS-CoV-2 w badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Hirose i wsp. Skuteczność dezynfekcji BAK przeciwko SARS-CoV-2 i IAV (wirus grypy) na ludzkiej skórze była stosunkowo wysoka i wykazywała podobny trend do obserwowanego w wynikach oceny *in vitro* [18].

PODSUMOWANIE

Termin *jaskra* to określenie grupy chorób, których główną cechą jest postępująca neuropatia nerwu wzrokowego prowadząca do rozwoju nieodwracalnej ślepoty w razie braku terapii. Głównym czynnikiem ryzyka jej rozwoju jest podwyższone IOP. Leczenie jaskry polega na regularnym przyjmowaniu kropli obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe. Wymaga to zdyscyplinowania ze strony pacjentów, którzy zwykle nie zauważają objawów swojej choroby, za to często obserwują występujące miejscowo skutki uboczne kropli, takie jak przekrwienie spojówek i zespół suchego oka. W artykule przedstawiono metaanalizy potwierdzające, że działania niepożądane kropli ocznych nie są powodowane wyłącznie przez obecne w nich konserwanty, a skuteczność leków przeciwjaskrowych zawierających BAK i bez konserwantów jest porównywalna. W przypadku chorych poddawanych polipragmazji lub z OSD sumaryczna wyższa dawka lub stężenie BAK w filmie łzowym może oznaczać, że preparaty bez konserwantów są preferowane w tej grupie chorych. W oparciu o aktualne dowody nie ma uzasadnienia dla rutynowego stosowania leków PF u osób bez znaczącego OSD, a zwłaszcza wymagających tylko niewielkiej liczby leków (1–2) dziennie. W czasie epidemii COVID-19 ukazały się badania wykazujące działanie ochronne konserwantów przeciwko SARS-CoV-2. Jednakże wymagane jest potwierdzenie działania antywirusowego w kolejnych badaniach randomizowanych.

Piśmiennictwo

1. Steven DW, Alaghband P, Lim KS. Preservatives in glaucoma medication. Br J Ophthalmol. 2018; 102(11): 1497-503.
2. Freeman PD, Kahook MY. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. Expert Rev Ophthalmol. 2009; 4: 59-64.
3. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C et al. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. ii. the outcome of filtration surgery. Arch Ophthalmol. 1994; 112: 1446-54.
4. Baudouin C, Labbé A, Liang H et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res. 2010; 29: 312-34.
5. Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka MA. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. Int J Pharm. 2008; 348: 175-8.
6. Yenice I, Mocan MC, Palaska E et al. Hyaluronic acid coated poly-epsilon-caprolactone nanospheres deliver high concentrations of cyclosporine a into the cornea. Exp Eye Res. 2008; 87: 162-7.
7. Anwar Z, Wellik SR, Galor A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: current literature and recommendations. Curr Opin Ophthalmol. 2013; 24: 136-43.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 23:23,12

8. Hedengran A, Steensberg AT, Virgili G et al. Efficacy and safety evaluation of benzalkonium chloride preserved eye-drops compared with alternatively preserved and preservative-free eye-drops in the treatment of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol. 2020; 104(11): 1512-8. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315623.
9. Pellinen P, Huhtala A, Tolonen A et al. The cytotoxic effects of preserved and preservative-free prostaglandin analogs on human corneal and conjunctival epithelium in vitro and the distribution of benzalkonium chloride homologs in ocular surface tissues in vivo. Curr Eye Res. 2012; 37: 145-54.
10. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition.
11. Golberg I, Gil Pina R, Lanzagorta-Aresti A et al. Bimatoprost 0,03% Timolol 0,5% preservative-free ophthallic solution versus bimatoprost 0,03% Timolol 0,5% ophthalmic solution (Ganfort) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week randomized controlled trail. Br J Ophthalmol. 2014; 98(7): 926-31.
12. Shedden A, Adamsons IA, Getson AJ et al. Comparison of the efficacy and tolerability of preservative-free and preservative-containing formulations of the dorzolamide/timolol fixed combination (COSOPT tm) in the patients with elevated intraocular pressure in a randomized clinical trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010; 248(12): 1757-64.
13. Day DG, Walters TR, Schwartz GF et al. Bimatoprost 0,03% preservative free ophthalmic solution versus bimatoprost 0,03% ophthalmic solution (Lumigan) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week, randomized, double-masked trial. Br J Ophthalmol. 2013; 97(8): 989-93.
14. Aptel F, Choudhry R, Stalmans I. Preservative-free versus preserved latanoprost eye drops in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Curr Med Res Opin. 2016; 32(8): 1457-63.
15. Katz G, Springs CL, Craven ER et al. Ocular surface disease in patiens with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. Clin Ophthalmol. 2010; 4: 1253-61.
16. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. Br J Ophthalmol. 2002; 86(4): 418-23.
17. Trocme S, Hwang LJ, Bean GW et al. The role of benzalkonium chloride in the occurrence of punctate keratitis: a meta-analysys of randomized, controlled clinical trials. Ann Pharmacother. 2010; 44(12): 1914-21.
18. Hirose R, Bandou R, Ikegaya H et al. Disinfectant effectiveness against SARS-CoV-2 and influenza viruses present on human skin: model-based evaluation. Clin Microbiol Infect. 2021; 27(7): 1042.e1-1042.e4. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.009.

For non-commercial use only

ADRES DO KORESPONDENCJI
lek. Karolina Pawłowska
Klinika i Katedra Okulistyki,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
50-532 Wrocław, ul. Borowska 213, budynek A, II piętro
e-mail: kara040693@icloud.com; klo@usk.wroc.pl

ORCID
Marta Misiuk-Hojło – ID – http://orcid.org/0000-0002-4020-3203
Karolina Pawłowska – ID – http://orcid.org/0000-0002-0882-7032

Wkład autorów:
Autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania artykułu.

Konflikt interesów:
Nie występuje.

Finansowanie:
Nie występuje.

Etyka:
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:
All authors contributed equally to the article.

Conflict of interest:
None.

Financial support:
None.

Ethics:
The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 23:23,12