



## Zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w alergii ocznej

Julia Janiszewska-Salamon<sup>1</sup>, Monika Obrok<sup>1</sup>, Ewa Mrukwa-Kominek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Okulistyki Dorosłych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Klinika Okulistyki, Katedra Okulistyki, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### STRESZCZENIE

Alergia oczna jest schorzeniem często spotykanym przez lekarzy rodzinnych, pediatrów, alergologów i okulistów. Oko, ze względu na brak mechanicznej bariery zapobiegającej wpływowi alergenów, jest częstym miejscem odpowiedzi alergicznej.

W pracy przedstawiono możliwości zastosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek.

**SŁOWA KLUCZOWE:** niesteroidowe leki przeciwzapalne, alergiczne zapalenie spojówek, BAK.

### WPROWADZENIE

Częstość występowania chorób alergicznych na świecie stale się zwiększa. Alergia oczna nie jest pojedynczą chorobą, ale grupą zaburzeń dotyczącą powiek, spojówek oraz czasami również rogówki, często towarzyszą jej objawy ogólnoustrojowe, takie jak alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry i astma oskrzelowa [1].

### ALERGICZNE CHOROBY NARZĄDU WZROKU

Wyróżnia się wiele podziałów alergii ocznej, najczęściej stosowanym w praktyce okulistycznej jest podział dokonany przez *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) z 2001 r. Według EAACI alergię oczu można podzielić na atopowe, czyli IgE-zależne, oraz nieatopowe, czyli IgE-niezależne. Do pierwszej grupy należą: sezonowe (okresowe) alergiczne zapalenie spojówek (*seasonal/intermittent allergic conjunctivitis* – SAC), przewlekłe (przetrwale) alergiczne zapalenie spojówek (*perennial/persistent allergic conjunctivitis* – PAC), wiosenne zapalenie spojówek i rogówki (*vernal keratoconjunctivitis* – VKC), atopowe zapalenie rogówki i spojówek (*atopic keratoconjunctivitis* – AKC), z kolei w drugiej grupie wyróżnia się kontaktowe zapalenie skóry powiek i spojówki (*contact blepharoconjunctivitis* – ConBC), wiosenne zapalenie spojówek i rogówki (VKC) oraz atopowe zapalenie rogówki i spojówek (AKC) [2, 3].

Patomechanizm chorób należących do pierwszej grupy wynika z obecności alergenowoswoistych immunoglobulin E (IgE) na powierzchni komórek tucznych. Pierwszy kontakt z alergenem powoduje powstanie IgE, które łączą się z powierzchnią komórek tucznych. W wyniku ponownego

kontaktu alergeny przyłączają się do powierzchni komórek tucznych, powodując ich degranulację i uwolnienie wielu substancji, m.in. histaminy, heparyny, leukotrienów, prostaglandyn i cytokin, odpowiedzialnych za wystąpienie objawów, takich jak świąd, łzawienie, zaczerwienienie, nastryk, obrzęk spojówek oraz wystąpienie odczynu brodawkowego [1, 2].

W drugiej grupie dominuje odpowiedź typu komórkowego. Wśród komórek immunokompetentnych przeważają limfocyty T, ważną rolę odgrywają także fibroblasty i komórki nabłonka spojówki. Czynniki i mechanizmy wyzwalające nie są do końca poznane. W przebiegu reakcji zapalnej dochodzi do napływu eozynofików, bazofików, komórek tucznych i plazmatycznych oraz limfocytów [2].

### DIAGNOSTYKA

Podstawowymi badaniami umożliwiającymi rozpoznanie alergii ocznej są wywiad i badanie w lampie szczelinowej. Badając pacjenta, należy ocenić powieki, zwracając uwagę na ich zaczerwienienie i obrzęk, oraz brzegi powiek wraz z gruczołami Meiboma. W AKC charakterystyczne jest wypadanie lub przerzedzenie brwi od skroni, natomiast w SAC i PAC występują długie, jedwabiste rzęsy [3]. Cienie pod oczami, czyli niebieskawe przebarwienie skóry powieki dolnej, mogą wystąpić w SAC, PAC oraz AKC i są wynikiem przekrwienia żylnego [1, 3]. Z kolei typowy dla AZS jest dodatkowy fałd skórny pod powieką dolną, tzw. fałd Dennie-Morgana [3]. Spojówka gałkowa i powiekowa wymagają precyzyjnej oceny. Chemoza i obrzęk spojówek może mieć różne nasilenie od łagodnego do ciężkiego w stanach ostrych. Istotna jest ocena spojówki powiekowej, gdzie po odwinięciu powieki górnej

### AUTOR DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Julia Janiszewska-Salamon, Oddział Okulistyki Dorosłych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego, ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice, e-mail: jj.janiszevska@gmail.com

widoczne są zmiany brodawkowate. W worku spojówkowym często obecna jest śluzowa wydzielina. W przebiegu VKC i AKC dochodzi do powstania w rąbku rogówki tzw. plamek Trantasa utworzonych ze złuszczonej komórki nabłonka spojówki i eozynofilii [2, 3].

Kolejnym etapem diagnostycznym jest wykonanie punktowych testów skórnych oraz oznaczenie poziomu całkowitego stężenia IgE oraz swoistych alergenowo IgE w surowicy krwi oraz we łzach. Pozostałe badania, takie jak: dospójwkowa próba prowokacyjna, ocena zeszkobin spojówkowych, cytologia impresyjna, biopsja spojówki oraz oznaczenia mediatorów zapalnych i poziomu histaminy we łzach w codziennej praktyce lekarskiej są nieczęsto stosowane, lecz znalazły zastosowanie w badaniach klinicznych.

Diagnostyka różnicowa alergii narządu wzroku obejmuje zespół suchego oka, bakteryjne, wirusowe, chlamydowe zapalenie spojówek, nieskorygowane wady wzroku, zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, choroby autoimmunologiczne, trądzik różowaty, sarkoidozę oraz jaskrę.

## LECZENIE

Diagnostyka i leczenie alergii ocznej jest wyzwaniem zarówno dla alergologa, jak i dla okulisty i wymaga ściślejszej współpracy.

Istotną rolę w leczeniu alergicznych schorzeń oczu odgrywa leczenie nefarmakologiczne. Ograniczenie narażenia pacjenta na ekspozycję na alergeny oraz nefarmakologiczne łagodzenie objawów alergii, pozwala na ograniczenie stosowania środków farmakologicznych. Pacjent powinien być poinformowany o właściwej higienie i pielęgnacji oczu. Zalecane jest unikanie tarcia oczu, ograniczenie ekspozycji na alergeny, stosowanie preparatów sztucznych łez i zimnych okładów [4, 5]. Do nefarmakologicznych sposobów leczenia zalicza się także immunoterapię swoistą, prowadzoną przez alergologów [4].

W farmakologicznym leczeniu chorób alergicznych oczu mają zastosowanie: preparaty przeciwhistaminowe miejscowe i ogólne, leki stabilizujące mastocyty i eozynofile, glikokortykosteroidy miejscowe i ogólne, leki immunosupresyjne oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [4].

## NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są wykorzystywane w okulistyce w postaci kropli do oczu od końca lat 70. XX wieku, są jedną z najczęściej przepisywanych grup leków na świecie [6].

### Mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Mechanizm działania NLPZ stosowanych miejscowo i ogólnie polega na hamowaniu etapu konwersji kwasu arachidonowego do prostaglandyny  $H_2$ , w której uczestniczy cyklooksygenaza (COX). Wyróżnia się dwie izoformy cyklooksygenazy: cyklooksygenazę konstytutywną (COX-1), która jest aktywna cały czas i cyklooksygenazę indukowaną (COX-2), której aktywność pojawia się w określonych sytuacjach, np.

w przebiegu procesu zapalnego. Cyklooksygenaza 1 występuje w organizmie w warunkach fizjologicznych, biorąc udział w przemianie kwasu arachidonowego do prostaglandyny E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> oraz tromboksanu A<sub>2</sub> [7].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne cechują się zróżnicowanym powinowactwem do izoenzymów COX-1 i COX-2. Podział NLPZ uwzględniający ich zdolność do hamowania aktywności poszczególnych izoenzymów COX klasyfikuje je na cztery grupy:

- leki hamujące zarówno COX-1 i COX-2 z większym powinowactwem do COX-1,
- leki hamujące aktywność izoenzymu COX-2 z 5–50 razy większą selektywnością,
- leki wykazujące ponad 50 razy większe powinowactwo do izoenzymu COX-2 niż do COX-1,
- leki, które są względnie słabymi inhibitorami obu izoform.

Wszystkie NLPZ stosowane w okulistyce w postaci kropli do oczu należą do pierwszej grupy [7].

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane w okulistyce

Na polskim rynku znajdują się obecnie 6 substancji czynnych z grupy NLPZ wykorzystywanych w okulistyce w postaci kropli. Są to:

- diklofenak (Dicloabak – lek nie zawiera konserwantów, Difadol, Naclof),
- indometacyna (Indocollyre),
- nepafenak (Nevanac),
- bromfenak (Yellox),
- pranoprofen (Prattack),
- ketorolac (Acular).

Pierwszym NLPZ, który znalazł zastosowanie w okulistyce we wczesnych latach 80. ubiegłego wieku, była indometacyna. Następnie na świecie wprowadzono flurbiprofen i suprofen jako leki okulistyczne, jednak w Polsce były one niedostępne. Początkowo we wskazaniach terapeutycznych flurbiprofenu i suprofenu (obecnie już niestosowany) była prewencja miozy podczas zabiegów okulistycznych. Diklofenak i pranoprofen w pierwotnym wskazaniu były stosowane w profilaktyce zapalenia po operacji zaćmy, natomiast ketorolac znajdował zastosowanie w redukcji świądu w przebiegu alergicznego zapalenia spojówek [7].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne okazały się przydatne w hamowaniu zwiężenia źrenic w trakcie operacji zaćmy, w zapobieganiu zapaleniu w obrębie gałki ocznej po operacjach przedniego odcinka, zwalczaniu bólu po zabiegach chirurgii refrakcyjnej i innych zabiegach w obrębie przedniego odcinka gałki ocznej, zmniejszeniu ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usuwania zaćmy oraz łagodzeniu objawów towarzyszących alergicznym chorobom oczu, a także w zespole suchego oka [6, 8].

Przyczyna zespołu suchego oka jest wieloczynnikowa, uważa się, że ważną rolę w jego patogenezie odgrywa stan zapalny. Niesteroidowe leki przeciwzapalne ze względu na swoje działanie przeciwzapalne uznano za jedną z możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu zespołu suchego oka. Wykazano

także cytoprotekcyjne działanie diklofenaku na ludzkie hodowane komórki nabłonka rogówki oraz w szczurzym modelu zespołu suchego oka, poprzez hamowanie indukowanej hiperosmolarności apoptozy [9].

Żaden z NLPZ w postaci kropli do oczu dostępnych w Polsce nie ma rejestracji w leczeniu alergicznych chorób oczu. Polskie porozumienie alergologów i okulistów w sprawie leczenia i diagnostyki alergicznych chorób narządu wzroku dopuszcza do leczenia miejscowego NLPZ w postaci kropli do oczu [4].

Miejscowe NLPZ mają zastosowanie w przypadku, gdy mimo leczenia lekami przeciwhistaminowymi i stabilizatorami komórek tucznych objawy nadal się utrzymują lub stosowanie miejscowe steroidu nie jest u danego pacjenta zalecane [1]. Poprzez blokadę szlaku cyklooksygenazy hamują wytwarzanie prostaglandyn, jednego z głównych mediatorów zapalenia, zmniejszając objawy dyskomfortu towarzyszące odpowiedzi alergicznej, takie jak: swędzenie, obrzęk, nastrzyk spojówek i łzawienie [1]. W alergiach oczu stosowane są 0,5% ketorolak trometamolu, 0,1% diklofenak oraz 0,1% nepafenak [1, 10].

Ketorolak jest zatwierdzonym do leczenia SAC przez *Food and Drug Administration* [11, 12]. Dwa wieloośrodkowe badania potwierdzają skuteczność 0,5% ketorolaku w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek. W jednym badaniu liczącym 148 uczestników Ballas i wsp. wykazali zmniejszenie świądu, uczucia ciała obcego, obrzęku i nastrzyku spojówek przy stosowaniu ketorolaku 4 razy dziennie przez 7 dni [13]. W drugim badaniu przeprowadzonym przez Tinkelmanna i wsp. z udziałem 93 pacjentów również wykazano efekt terapeutyczny w łagodzeniu objawów alergicznego zapalenia spojówek przy takim dawkowaniu [14]. Podobne wyniki otrzymali Tauber i wsp., oceniając skuteczność i bezpieczeństwo 0,1% diklofenaku i 0,5% ketorolaku u pacjentów z ostrym sezonowym alergicznym zapaleniem spojówek. Przebadano 60 pacjentów, potwierdzając skuteczność obu leków w zmniejszaniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem spojówek. Diklofenak sodu był istotnie statystycznie bardziej skuteczny w łagodzeniu bólu po 30 minutach i w 7. dniu badania. Nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych stosowanych leków. Zaobserwowano jedynie u kilku osób pieczenie i klucie po wkropleniu leku oraz podrażnienie. U jednego pacjenta z grupy badanej stwierdzono erozję nabłonka rogówki, którą przypisywano pocieraniu oka z powodu swędzenia [12].

Zgodnie z polskim konsensusem dotyczącym diagnostyki i leczenia alergicznych chorób narządu wzroku, preparatem miejscowym zalecanym w leczeniu AKC, VKC i PAC jest diklofenak sodu, który istotnie zmniejsza aktywność fibroblastów i komórek nabłonka spojówki, a także stabilizuje mastocyty i limfocyty [4].

W badaniu klinicznym z randomizacją przeprowadzonym przez Laibovitz i wsp., którego wyniki opublikowano w „*Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*” w 1995 r. porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 0,1% diklofenaku w postaci kropli do oczu z placebo u pacjentów z ostrym sezonowym zapaleniem spojówek. Wykazano

skuteczność zastosowanego NLPZ w łagodzeniu objawów ocznych SAC i brak wpływu zastosowanego leczenia na ostrość wzroku oraz wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego u leczonych pacjentów. Jedynie 20% badanych zgłaszało przejściowe pieczenie lub klucie w trakcie leczenia [15].

Li i wsp. w 2015 r. przeprowadzili badanie z udziałem 261 pacjentów z całorocznym alergicznym zapaleniem spojówek, oceniając skuteczność stosowania kropli do oczu z 0,1% diklofenakiem sodu w porównaniu z 0,1% fluorometolonu. Wykazano porównywalną skuteczność NLPZ i steroidów oraz w przypadku żadnego z leków nie odnotowano żadnych znaczących działań niepożądanych [16].

Swamy i wsp. swojej pracy przeanalizowali wyniki 8 badań obejmujących łącznie 712 pacjentów, porównując skuteczność miejscowych NLPZ i placebo w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek. Wykazano, że miejscowe NLPZ powodowały istotnie statystycznie większą skuteczność kontrolowania świądu spojówek niż placebo oraz znacząco zmniejszały nastrzyk spojówek. Jednak miejscowe NLPZ nie wykazały skuteczności w zmniejszaniu obrzęku powiek, świątłowstrętu, uczucia pieczenia oczu i ciała obcego [17].

Singer i wsp., stosując 0,1% diklofenak sodu, 0,5% ketorolak trometamolu, 0,3% napafenak i 0,07% bromfenak w grupie 10 pacjentów wykazali, że zastosowanie wszystkich czterech NLPZ znacząco zmniejsza czucie rogówkowe. Dokładny mechanizm działania miejscowych NLPZ zmniejszających wrażliwość rogówki jest niejasny. Badacze sugerują istotną rolę NLPZ w hamowaniu COX, istnieją również doniesienia o bezpośrednim działaniu znieczulającym diklofenaku sodu na włókna A-delta i C unerwiające rogówkę [8]. Zmniejszenie wrażliwości rogówki może prowadzić do nieumyślnych urazów poprzez potarcie oczu przez pacjenta. Należy również podkreślić, że niektóre badania sugerują opóźnienie gojenia ran przy stosowaniu miejscowego znieczulenia [18]. Jednak *systemic review* obejmujący 5 zaślepionych badań klinicznych z randomizacją nie wykazał opóźnienia w gojeniu erozji nabłonka rogówki i jej epitelializacji podczas stosowania NLPZ [19].

Ze względu na możliwe działania niepożądane w postaci podrażnienia i pieczenia oczu po podaniu, a w rzadkich przypadkach, również punktowego zapalenia rogówki, owrzodzenia lub perforacji rogówki, zaleca się stosowanie NLPZ krótkoterminowo [1, 11]. Podczas ich stosowania zgłaszano rzadkie przypadki ciężkich powikłań w postaci ścieńczenia rogówki po zastosowaniu 0,1% diklofenaku sodu, 0,5% ketorolaku, 0,1% nepafenaku i 0,09% bromfenaku [20–22].

Flash przeanalizował 11 przypadków pacjentów z rozpoznaniem ścieńczenia rogówki po zastosowaniu 0,5% diklofenaku, stwierdzając, że wiele innych czynników mogło mieć wpływ na rozwój toksyczności zastosowanego preparatu, takich jak współistniejące choroby oczu (zespół suchego oka), towarzyszące choroby ogólne (zespół Sjorgena, cukrzyca), stan po zabiegach refrakcyjnych gałki ocznej, długotrwałe stosowanie miejscowych NLPZ, a także jednoczesne stosowanie miejscowo innych leków, m.in. kortykosteroidów [23].

Należy pamiętać o niekorzystnym profilu działania substancji konserwujących zawartych w kroplach do oczu, szczególnie u pacjentów ze schorzeniami alergicznymi narządu wzroku, najpopularniejszym z nich jest chlorek benzalkonium (BAK) [24].

Ich działanie może nie tylko nasilać objawy alergicznego zapalenia, ale również wywołać dodatkową reakcję alergiczną, m.in. w postaci egzemy i zapalenia skóry powiek. Obecnie na rynku dostępne są preparaty NLPZ w kroplach bez konserwantów (Dicloabak), pozbawione tych skutków ubocznych.

## PODSUMOWANIE

Podsumowując – na podstawie analizy dostępnej literatury wydaje się, że stosowanie miejscowych NLPZ bez substancji konserwujących przez krótki okres czasu u odpowiednio

dobranej grupy pacjentów jest bezpieczną opcją terapeutyczną leczenia schorzeń alergicznych oczu. Wskazane jest monitorowanie stanu narządu wzroku pacjenta leczonego zarówno miejscowo, jak i ogólnie NLPZ. Obecnie leczenie alergii również w obrębie narządu wzroku opiera się o liczne grupy wcześniej wymienionych leków. Ponieważ alergii ocznej towarzyszy składowa zapalna, wskazane wydaje się dołączenie NLPZ jako leków wspomagających ograniczenie odczynu zapalnego przed włączeniem steroidów.

Celowe byłoby przeprowadzenie badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo NLPZ z pozostałymi lekami stosowanymi w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek.

## OŚWIADCZENIE

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A i wsp. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020; 16: 5.
- Stanowisko grupy ekspertów PTA i PTO w sprawie diagnostyki i leczenia chorób alergicznych narządu wzroku. 2007. [https://www.pta.med.pl/uploads/files/pl/strony/o-nas/sekcje-problemowe/sekcja-okulistyczna/Stanowisko\\_Grupy\\_Ekspertow\\_PTA\\_i\\_PTO\\_naradz\\_wzroku.pdf](https://www.pta.med.pl/uploads/files/pl/strony/o-nas/sekcje-problemowe/sekcja-okulistyczna/Stanowisko_Grupy_Ekspertow_PTA_i_PTO_naradz_wzroku.pdf).
- Bogacka E. Współpraca alergologów, okulistów i dermatologów w leczeniu alergicznych chorób narządu wzroku. *Okulistyka. Program edukacyjny „Kompendium okulistyki”* 2015.
- Bogacka E, Górski P, Groblewska A i wsp. Polski konsensus diagnostyki i leczenia alergicznych chorób narządu wzroku. *Alergia, Astma, Immunologia* 2009, 2: 75-86.
- Baab S, Le PH, Kinzer EE. Allergic Conjunctivitis. 2021 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2010; 55: 108-133.
- Prost M, Jachowicz R, Nowak J. *Kliniczna farmakologia okulistyka*. Edra Urban & Partner, Wrocław 2016.
- Singer DD, Kennedy J, Wittmann JR. Topical NSAIDs effect on corneal sensitivity. *Cornea* 2015; 34: 541-543.
- Sawazaki R, Ishihara T, Usui S i wsp. Diclofenac protects cultured human corneal epithelial cells against hyperosmolarity and ameliorates corneal surface damage in a rat model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 2547-2556.
- Ackerman S, Smith LM, Gomes PJ. Ocular itch associated with allergic conjunctivitis: latest evidence and clinical management. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7: 52-67.
- Dehar N, Gupta A, Singh G. Comparative study of the ocular efficacy and safety of diclofenac sodium (0.1%) ophthalmic solution with that of ketorolac tromethamine (0.5%) ophthalmic solution in patients with acute seasonal allergic conjunctivitis. *Int J Appl Basic Med Res* 2012; 2: 25-30.
- Tauber J, Raizman MB, Ostrov CS i wsp. A multicenter comparison of the ocular efficacy and safety of diclofenac 0.1% solution with that of ketorolac 0.5% solution in patients with acute seasonal allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 1998; 14: 137-145.
- Ballas Z, Blumenthal M, Tinkelman DG i wsp. Clinical evaluation of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38 Suppl: 141-148.
- Tinkelman DG, Rupp G, Kaufman H i wsp. Double-masked, paired-comparison clinical study of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution compared with placebo eyedrops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38 Suppl: 133-140.
- Laibovitz RA, Koester J, Schaich L, Reaves TA. Safety and efficacy of diclofenac sodium 0.1% ophthalmic solution in acute seasonal allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 1995; 11: 361-368.
- Li Z, Chen W, Zhang Y i wsp. Topical Fluorometholone Versus Diclofenac Sodium in Cases With Perennial Allergic Conjunctivitis. *Eye Contact Lens* 2015; 41: 310-313.
- Swamy BN, Chilov M, McClellan K, Petsoglou C. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in allergic conjunctivitis: meta-analysis of randomized trial data. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14: 311-319.
- McGee HT, Fraunfelder FW. Toxicities of topical ophthalmic anesthetics. *Expert Opin Drug Saf* 2007 6: 637-640.
- Weaver CS, Terrell KM. Evidence-based emergency medicine. Update: do ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the pain associated with simple corneal abrasion without delaying healing? *Ann Emerg Med* 2003; 41: 134-140.
- Asai T, Nakagami T, Mochizuki M i wsp. Three cases of corneal melting after instillation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Cornea* 2006; 25: 224-227.
- Bekendam PD, Narváez J, Agarwal M. Case of corneal melting associated with the use of topical nepafenac. *Cornea* 2007; 26: 1002-1003.
- Congdon NG, Schein OD, von Kulajta P i wsp. Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 622-631.
- Flach AJ. Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001; 99: 205-210.
- Coroi MC, Bungau S, Tit M. Preservatives from the eye drops and the ocular surface. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59: 2-5.