Review Article/บทความฟื้นฟูวิชาการ

Ocular Allergy Drugs

อรสิริ ธนธานี, พ.บ.
โอฬาร สุวรรณอภิชน, พ.บ.

โรคภูมิแพ้ของตา (ocular allergy) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วไปโดยเฉพาะเด็ก จากรายงานของ International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three ซึ่งศึกษาในภูมิภาคต่างๆ ทั่วโลก พบว่าในเด็กอายุ 13-14 ปี มีค่าเฉลี่ยความชุกของคนที่เคยมีอาการภูมิแพ้ของตาและจมูก (rhinoconjunctivitis) ถึงร้อยละ 14.6 โดยค่าความชุกแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค ซึ่งอยู่ในช่วงระหว่างร้อยละ 1.0-45[1,2] แสดงให้เห็นว่าโรคนี้เป็นปัญหาที่สำคัญของโลก การรักษาโรคภูมิแพ้ของตานอกจากวิธีใช้ยาแล้ว ยังมีวิธีซึ่งไม่จำเป็นต้องใช้ยา (non-pharmacologic or nonprescriptive interventions)[3] ได้แก่ การหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ การประคบเย็น และการหยอดน้ำตาเทียมซึ่งมีความสำคัญและจำเป็นต้องให้การรักษาควบคู่ไปกับการใช้ยา

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคภูมิแพ้ของตามีหลายกลุ่มแตกต่างกันไปตามกลไกการออกฤทธิ์ โดยมีการพัฒนายาตัวใหม่ๆ อีกมากมาย ซึ่งแนวโน้มของการรักษาด้วยยาในปัจจุบันมุ่งเน้นในการพัฒนายาที่สามารถใช้รักษาอาการได้อย่างจำเพาะเจาะจงมากขึ้น

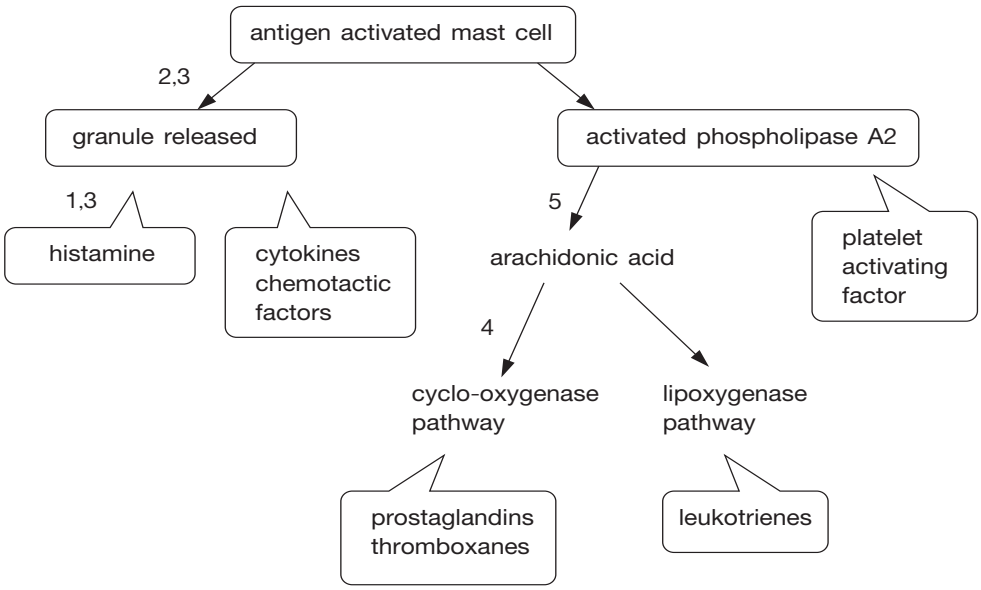
ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะยาที่มีบทบาทสำคัญในโรคภูมิแพ้ของตา ซึ่งจะแบ่งออกได้เป็น 6 กลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ดังนี้

1. antihistamines
2. mast cell stabilizers
3. mast cell-antihistamine combinations (multiple action drugs)
4. NSAIDs
5. corticosteroids
6. cyclosporine

1. Antihistamines

ยากลุ่มนี้ทำหน้าที่ยับยั้งการจับของ histamine กับ H-receptor ซึ่งเป็นสาเหตุของอาการคันตาและตาแดง จากการศึกษาพบว่า H1-receptor เป็นสาเหตุสำคัญของอาการคันตา ส่วน H2-receptor ทำให้เกิดอาการตาแดง (vasodilation)[4] จึงมีความพยายามผลิตยาที่ออกฤทธิ์เจาะจงกับ H1-receptor มากขึ้น

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น



รูปที่ 1. *แสดงกลไกการเกิดโรคภูมิแพ้ และกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มต่างๆ*
ตัวเลขแสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาแต่ละกลุ่ม โดยเลข 1 = antihistamines, 2 = mast cell stabilizers, 3 = mast cell-antihistamine combinations, 4 = NSAIDs, 5 = corticosteroids

1.1 oral antihistamines

พบว่าช่วยลดอาการภูมิแพ้ขึ้นตาได้[3] โดยแบ่งเป็น

(1) first generation ได้แก่ diphenhydramine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, brompheniramine, clemastine และ promethazine

ยาในกลุ่มนี้มีความเฉพาะเจาะจงต่อ H1-receptor ทำให้ลดอาการคันได้ดีแต่กดระบบประสาทส่วนกลางมากกว่ากลุ่มที่สองจึงนิยมให้เวลาผู้ป่วยนอนหลับ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ antimuscarinic action มากกว่ากลุ่มที่สอง ทำให้มีอาการปากแห้ง คอแห้งรวมถึงตาแห้งได้มากกว่า[5]

(2) second generation ได้แก่ cetirizine hydrochloride, fexofenadine hydrochloride, loratadine และ desloratadine

ยาในกลุ่มที่สองนี้มีข้อดีคือกดระบบประสาทส่วนกลางน้อยกว่ากลุ่มแรกส่งผลให้ไม่มีอาการง่วงนอนหรือมีน้อย จึงนิยมให้ระหว่างวันซึ่งเป็นช่วงเวลาทำงานได้ นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ยาวกว่ากลุ่มแรกทำให้ใช้ยาแค่ 1-2 ครั้งต่อวัน รวมทั้งมีฤทธิ์ antimuscarinic น้อยกว่า[6]

1.2 topical antihistamines

(1) first generation คือ 0.5% antazoline phosphate และ 0.3% pheniramine maleate

เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าถ้าให้ร่วมกับยากลุ่ม vasoconstriction ซึ่งช่วยลดอาการตาแดงนั้นมีประโยชน์มากกว่า เพราะลดได้ทั้งอาการคันตาและตาแดง จึงมักผสมกับ 0.025-0.050% naphazoline[6,7]

(2) second generation คือ 0.05% levocabastine hydrochloride และ 0.05% emedastine difumarate ยากลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ได้ดีกว่ากลุ่มแรก[8] เนื่องจากสามารถออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อ H1-receptor และยับยั้งการหลั่งของสาร histamine ได้ นอกจากนี้ยังไม่มีผลต่อ α-adrenergic, dopamine และmuscarinic receptors จึงเป็นการลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยา

โดยผลจากการศึกษาพบว่า emedastine นั้นมีประสิทธิภาพสูงกว่า levocabastine ทั้งในแง่การป้องกันและรักษาในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไป[9]

ผลข้างเคียงหลังการหยอดยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยบางคน

อาจมีอาการเคืองตา ตาแดงได้ และหากใช้นานเกิน 7 วัน อาจมีอาการตาแดงจาก rebound congestion จึงไม่ควรใช้นานติดต่อกันเกิน 7 วัน นอกจากนี้ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในคนที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มนี้และคนที่มีมุมตาแคบ (narrow angle) เนื่องจากอาจทำให้เกิดมุมตาปิดเฉียบพลัน (acute attack angle closure glaucoma)ได้จาก mydriatic effect (anticholinergic properties)

2. Mast cell stabilizers

ยาจะออกฤทธิ์ที่ mast cell โดยป้องกันไม่ให้หลั่งสารก่อภูมิแพ้ต่างๆ ออกมา เป็นการป้องกันและควบคุมอาการ ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นภายใน 24-48 ชั่วโมง[10] แต่จะออกฤทธิ์เต็มที่อาจใช้เวลาเป็นอาทิตย์ขึ้นกับชนิดของยา ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จึงต้องให้ควบคู่กับกลุ่มที่ออกฤทธิ์ทันที เช่น antihistamines

2.1 cromolyn sodium 2%, 4% เป็นยาตัวแรกที่มีการผลิตขึ้นมาในกลุ่มนี้ ทำหน้าที่ยับยั้งการหลั่งpreformed mediators จาก granules ของ mast cell ไม่มีฤทธิ์ antihistamine, anti-inflammatory หรือ vasoconstictive activity[6] โดยเริ่มออกฤทธิ์ 2-5 วันหลังหยอดแต่แสดงผลสูงสุดที่ 2 สัปดาห์[3] ยาตัวนี้มีฤทธิ์ในการรักษาต่ำที่สุดในกลุ่ม แม้ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองเปรียบเทียบกับ necrodomil sodium จะพบว่าผลการรักษาไม่แตกต่างกันทางสถิติ[11] แต่ผลการศึกษาในคนพบว่าด้อยกว่า[15]

2.2 lodoxamide 0.1% กลไกการออกฤทธิ์เหมือน cromolyn sodium แต่สามารถป้องกันการหลั่งของ histamine ได้ดีกว่า cromolyn sodium 2,500 เท่า[12] และสามารถยับยั้งการรวมตัวของ eosinophil[13] ทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่า cromolyn sodium[14]

2.3 necrodomil 2% เนื่องจากมีกลไกการออกฤทธิ์ 2 อย่างคือ anti-allergic (mast cell stabilization) และ anti-inflammatory action (inflammatory cell action modification) ทำให้สามารถรักษาอาการได้รวดเร็วใน 15-30 นาทีโดยไม่ต้องรอฤทธิ์การยับยั้ง mast cell จึงมีประสิทธิภาพสูงกว่า cromolyn sodium[15] แต่พบว่าด้อยกว่า pemirolast[16]

2.4 pemirolast 0.1% มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือน lodoxamide นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าถ้าให้ร่วมกับ levocabastine จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น[17]

ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้พบได้น้อยมาก อาจมีแค่อาการเคืองตาเล็กน้อย ส่วนข้อห้ามในการใช้ยาคือคนที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มนี้

3. Mast cell-antihistamine combinations (multiple action drugs)

เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาจึงมีการนำเอายาทั้ง 2 กลุ่มมาผสมกัน คือ mast cell stabilizers ช่วยป้องกันการหลั่งของสารก่อภูมิแพ้เพื่อป้องกันการเกิดโรค และ antihistamine ช่วยรักษาอาการทันทีที่เกิดจากสารก่อภูมิแพ้ออกมาแล้ว ยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย

3.1 olopatadine hydrochloride 0.1%, 0.2% นอกจากมีฤทธิ์ 2 กลไกดังกล่าวไปแล้ว ยังพบว่าสามารถยับยั้งการหลั่ง cytokine ได้ รวมทั้งยับยั้งการกระตุ้น eosinophil cells[13] และจากรายงานพบว่ามีประสิทธิภาพเหนือกว่า ketotifen[18], azelastine[19] และ epinastine[20] ทั้งในแง่ลดอาการภูมิแพ้ ผลแทรกซ้อน และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่ายาทั้ง 3 ชนิด[21]

3.2 ketotifen fumarate 0.025%, 0.05% มีการทดลองใน guinea pig และ albino rat พบว่า ketotifen สามารถลดการบวมและแดงของเยื่อบุตารวมถึงเปลือกตาได้ดีกว่า olopatadine และ levocabastine[22] เนื่องจากออกฤทธิ์เจาะจงกับ H1-receptor มากกว่า[4] ซึ่งตรงข้ามกับการศึกษาในคนที่พบว่า olopatadine รักษาอาการได้ดีกว่า สันนิษฐานว่าเพราะ ketotifen ทำให้เกิดผลข้างเคียงคืออาการเคือง (mild stinging) ผู้ป่วยจึงรู้สึกไม่สบายตาเวลาหยอดยา[18,23]

3.3 azelastine hydrochloride 0.05% จากการศึกษาพบว่าได้ผลใกล้เคียงกับ levocabastine แต่ออกฤทธิ์เร็วกว่า[24] คือออกฤทธิ์ภายใน 3 นาที[25]

3.4 epinastine hydrochloride 0.05% เป็นยาที่เพิ่งได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาในสหรัฐอเมริกา (FDA) ให้ใช้รักษาโรคภูมิแพ้ของตา และเมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับ olopatadine พบว่าด้อยกว่า[20] แต่มีผลข้างเคียงเรื่องตาแห้งน้อยกว่า[26]

3.5 ยาตัวใหม่ที่อยู่ในการทดลองและยังไม่มีรูปแบบหยอด เป็นการให้ทางการกิน คือ mizolastine, picumast และ amlexanox พบว่าช่วยลดอาการภูมิแพ้ที่ตาได้[3]

ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้คือ มีอาการเคืองตา คันตา และตาแห้งได้ ส่วนข้อห้ามในการใช้ยาคือแพ้สารประกอบในตัวยานั้น

4. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

4.1 ketorolac tromethamine 0.5% ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase เพื่อยับยั้งไม่ให้ arachidonic acid เปลี่ยนเป็น prostaglandins ซึ่งเป็นสาเหตุของอาการคันและเยื่อบุตาแดงมีการศึกษาพบว่าสามารถรักษาได้ทั้งผู้ป่วยที่เป็น seasonal allergic conjunctivitis (SAC)[27] และ vernal allergic conjunctivitis (VKC)[28] แม้ว่า FDA จะอนุมัติให้ใช้เฉพาะใน SAC เท่านั้น

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับกลุ่ม antihistamines, mast cell stabilizers และกลุ่ม multi-action drugs แล้ว พบว่าด้อยกว่า แต่มีบางรายงานเท่านั้นที่แสดงว่าเทียบเท่า antihistamines[29]

4.2 diclofenac 0.1% ออกฤทธิ์เหมือนกับ ketorolac มีการศึกษาพบว่าใช้ในการรักษา SAC ได้ผลดี[30]

ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้คือ อาการเคืองตา แสบตา และมีรายงานว่ามีผลต่อกระจกตาทำให้บางลงได้[31] ดังนั้นจึงไม่ควรให้ NSAIDs ในผู้ป่วยที่เป็นโรคกระจกตา และยังห้ามในคนที่แพ้ acetylsalicylic acid, phenylacetic acid derivatives รวมถึง NSAIDs ชนิดอื่นเพราะมี cross-sensitivity ได้

5. Corticosteroids

ยากลุ่มนี้ใช้ในการรักษาโรคภูมิแพ้ขึ้นตาชนิดรุนแรง เนื่องจากมีฤทธิ์ต้านการอักเสบได้ดี แต่มีข้อควรระวังเพราะอาจมีผลข้างเคียงที่ร้ายแรงได้ คือ ต้อกระจก ต้อหิน และการติดเชื้อ จึงไม่ควรให้เกิน 2 สัปดาห์ ร่วมกับต้องมีการเฝ้าสังเกตผลข้างเคียงและอาจต้องให้ยาหยอดฆ่าเชื้อป้องกันไว้ ปัจจุบันมีการพัฒนายาที่ลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงแต่มีประสิทธิภาพดีในการรักษา คือ loteprednol etabonate และ fluorometholone

5.1 prednisolone acetate 1% และ dexamethasone 0.1% เป็นยากลุ่มที่มี ketone group เป็นส่วนประกอบ จึงมีโอกาสเกิดต้อกระจกมาก[3] นอกจากนี้ยังสามารถซึมเข้าในช่องด้านหน้าลูกตาได้ดีจึงออกฤทธิ์ต่อ trabecular meshwork ทำให้มีโอกาสเกิดต้อหินมากกว่า loteprednol และ fluorometholone[10]

5.2 loteprednol 0.2%, 0.5% มีการแทนที่ของ ketone group โดย ester group ทำให้มีข้อดีกว่าคือ มี high lipophilicity ทำให้ออกฤทธิ์ต่อ inflammatory cells ได้ดี นอกจากนี้ทำให้โอกาสเกิดต้อหินน้อยกว่า prednisolone acetate[32] และ dexamethasone[33] เพราะเปลี่ยนเป็น inactive form เร็วหลังออกฤทธิ์ และสุดท้ายคือพบระดับในเลือดต่ำจึงลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่อร่างกาย

มีการศึกษาพบว่า loteprednol ใช้รักษาได้ทั้งใน giant papillary conjunctivitis[34], seasonal allergic conjunctivitis[35,36] และ perennial allergic conjunctivitis[36] และให้ได้อย่างปลอดภัยแม้นานมากกว่า 1 ปี[36]

5.3 fluorometholone 0.1% ใช้รักษาได้ผลดีในโรคภูมิแพ้ขึ้นตา[37,38] นอกจากนี้ยังมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงน้อย เพราะเปลี่ยนเป็น inactive form อย่างรวดเร็วเมื่อเข้าไปในช่องด้านหน้าลูกตาจึงลดโอกาสที่ยาจะไปมีผลต่อ trabecular meshwork หรือเลนส์ตา ทำให้โอกาสเกิดต้อหิน หรือต้อกระจกน้อยกว่ายากลุ่มแรก[10]

6. Cyclosporine (CsA)

เป็นกลุ่ม immunomodulator ซึ่งยับยั้ง CD4 T-lymphocyte proliferation และยังออกฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้น eosinophil cells และ mast cell รวมทั้งการหลั่งของสารก่อภูมิแพ้[39,40] แต่ข้อด้อยคือต้องหยอดเป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์จึงจะดีขึ้น ส่วนปริมาณยามีรายงานตั้งแต่ขนาด 0.05-2% ว่าใช้ได้ผลแม้ในโรคภูมิแพ้ขึ้นตาชนิดรุนแรง[40,41]

สรุปขั้นตอนในการให้การรักษาโรคภูมิแพ้ของตา

มีการรักษา 4 ขั้นตอน โดยการเลือกใช้ขั้นตอนใดขึ้นกับความรุนแรงของโรค โดยพิจารณาเลือกวิธีการรักษาเป็นลำดับขั้นดังที่แสดงในรูปที่ 2 นี้

ในการรักษาทุกระดับความรุนแรงจำเป็นต้องมีขั้นที่ 1 เสมอเนื่องจากเป็นการรักษาที่สาเหตุเพราะการหลีกเลี่ยงสิ่งที่แพ้ช่วยป้องกันการเกิดอาการได้ เมื่อความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้นก็สามารถเพิ่มการรักษาตามลำดับขั้นขึ้นไปเรื่อยๆ ส่วนการรักษาขั้นสุดท้ายคือขั้นที่ 4 เป็นการใช้ immuno-

ขั้นที่ 1	ขั้นที่ 2	ขั้นที่ 3	ขั้นที่ 4
avoidance no rubbing lubrication cool compression	topical antihistamines (+ vasoconstrictors) topical NSAIDs topical mast cell stabilizers	multiple action drugs topical steroids	immunotherapy

รูปที่ 2 *แสดงการรักษาตามลำดับขั้น*

therapy คือการใช้สารก่อภูมิแพ้ (allergen) กระตุ้นให้ร่างกายของผู้ป่วยเกิดภูมิต้านทานต่อสารนั้น ซึ่งการกระตุ้นมีหลายวิธี เช่น การฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) การอมใต้ลิ้น (sublingual) หรือการวางบนเยื่อบุตา (local conjunctival immunotherapy)[42] เป็นต้น ซึ่งมีรายงานว่าได้ผลดีพอสมควรในการรักษาโรคภูมิแพ้ของตา[42,43]

การใช้ยาควรเลือกด้วยความระมัดระวังโดยศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของยาแต่ละชนิดโดยละเอียด รวมถึงเฝ้าติดตามดูผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการดูแลผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Axelrod SH, Singh K, Bielory L. Epidemiology of Ocular Allergy: An NHANES III Data Review, 1988-1994. J Allergy Clin Immunol 2009;123(2 Suppl 1):S127.
2. Aït-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J; the ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. Allergy 2009;64:123-48.
3. Bielory L. Ocular Allergy Treatment. Immunol Allergy Clin North Am 2008 Feb;28(1):189-224.
4. Bielory L, Ghafoor S. Histamine receptors and the conjunctiva. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:437-40.
5. Liu H, Farley JM. Effects of first and second generation antihistamines on muscarinic induced mucus gland cell ion transport. BMC Pharmacol 2005;5:8.
6. Adamczyk DT, Jaanus SD. Antiallergy Drugs and Decongestants. In: Bartlett JD, Jaanus SD, editors. Clinical Ocular Pharmacology. 5th ed. St.Louis: Butterworth-Heinemann; 2008. p. 245-61.
7. Abelson MB, Allansmith MR, Friedlaender MH. Effects of topically applied ocular decongestant and antihistamine. Am J Ophthalmol 1980;90:254-7.
8. Yanni JM, Weimer LK, Sharif NA, Xu SX, Gamache DA, Spellman JM. Inhibition of histamine-induced human conjunctival epithelial cell responses by ocular allergy drugs. Arch Ophthalmol 1999;117:643-7.
9. Verin P, Easty DL, Secchi A, Cipradi G, Partouche P, Nemeth-Wasmer G, et al. Clinical evaluation of twice-daily emedastine 0.05% eye drops (Emadine eye drops) versus levocabastine 0.05% eye drops in patients with allergic conjunctivitis. Am J Ophthalmol 2001;131:691-8.
10. Bielory L, Friedlaender MH. Allergic conjunctivitis. Immunol Allergy Clin N Am 2008;28:43-58
11. Calonge M, Montero JA, Herreras JM, Ramón JJ, Pastor JC. Efficacy of nedocromil sodium and cromolyn sodium in an experimental model of ocular allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;77:124-30.
12. Johnson HG, VanHout CA, Wright JB. Inhibition of allergic reactions by cromoglycate and by a new anti-allergy drug U-42,585E.I. Activity in rats. Int Arch Allergy Appl Immunol 1978;56:416-23.
13. Capron M, Loiseau S, Papin JP, Robertson S, Capron A. Inhibitory effects of lodoxamide on eosinophil activation. Int Arch Allergy Immunol 1998;116:140-6.
14. Fahy GT, Easty DL, Collum LM, Benedict-Smith A, Hillery M, Parsons DG. Randomised double-masked trial of lodoxamide and sodium cromoglycate in allergic eye disease. A multicentre study. Eur J Ophthalmol 1992;2:144-9.
15. Corin RE. Nedocromil sodium: a review of the evidence for a dual mechanism of action. Clin Exp Allergy 2000;30:461-8.
16. Shulman DG. Two mast cell stabilizers, pemirolast potassium 0.1% and nedocromil sodium 2%, in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis: a comparative study. Adv Ther

2003;20:31-40.

17. Minami K, Hossen MA, Kamei C. Increasing effect by simultaneous use of levocabastine and pemirolast on experimental allergic conjunctivitis in rats. Biol Pharm Bull 2005;28: 473-6.
18. Aquilar AJ. Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1% olopatadine hydrochloride versus 0.05% ketotifen fumarate. Acta Ophthalmol Scand Suppl 2000;230:52-5.
19. Spangler DL, Bensch G, Berdy GJ. Evaluation of the efficacy of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and azelastine hydrochloride 0.05% ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. Clin Ther 2001;23:1272-80.
20. Lanier BQ, Finegold I, D'Arienzo P, Granet D, Epstein AB, Ledgerwood GL. Clinical efficacy of olopatadine vs epinastine ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. Curr Med Res Opin 2004;20:1227-33.
21. Beauregard C, Stephens D, Roberts L, Gamache D, Yanni J. Duration of action of topical antiallergy drugs in a Guinea pig model of histamine-induced conjunctival vascular permeability. J Ocul Pharmacol Ther 2007;23:315-20.
22. Schoch C. Effect of ketotifen fumarate, olopatadine, and levocabastine on ocular active anaphylaxis in the guinea pig and ocular immediate hypersensitivity. Ocul Immunol Inflamm 2005;13:39-44.
23. Torkildsen GL, Ousler GW 3rd, Gomes P. Ocular comfort and drying effects of three topical antihistamine/mast cell stabilizers in adults with allergic conjunctivitis: a randomized, double-masked crossover study. Clin Ther 2008;30:1264-71.
24. Giede C, Metzenauer P, Petzold U, Ellers-Lenz B. Comparison of azelastine eye drops with levocabastine eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Curr Med Res Opin 2000;16:153-63.
25. Friedlaender MH, Harris J, LaVallee N, Russell H, Shilstone J. Evaluation of the onset and duration of effect of azelastine eye drops (0.05%) versus placebo in patients with allergic conjunctivitis using an allergen challenge model. Ophthalmology 2000;107:2152-7.
26. Lekhanont K, Park CY, Combs JC, Suwan-Apichon O, Rangsin R, Chuck RS. Effect of topical olopatadine and epinastine in the botulinum toxin B-induced mouse model of dry eye. J Ocul Pharmacol Ther 2007 ;23:83-8.
27. Ballas Z, Blumethal M, Tinkelman DG, Kriz R, Rupp G. Clinical evaluation of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Surv Ophthalmol 1993;38 Suppl:141-8.
28. Sharma A, Gupta R, Ram J, Gupta A. Topical ketorolac 0.5% solution for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. Indian J Ophthalmol 1997;45:177-80.
29. Donshik PC, Pearlman D, Pinnas J, Raizman MB, Tauber J, Tinkelman K, et al. Efficacy and safety of ketorolac tromethamine 0.5% and levocabastine 0.05%: a multicenter comparison in patients with seasonal allergic conjunctivitis. Adv Ther 2000;17:94-102.
30. Tauber J, Raizman MB, Ostroy CS, Laibovitz RA, Abelson MB, Betts JG, et al. 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;14:137-45.
31. Marcon AS, Rapuano CJ, Tabas JG. Tissue adhesive to treat 2-site corneal melting associated with topical ketorolac use. J Cataract Refract Surg 2003;29:393-4.
32. Bartlett JD, Horwitz B, Laibovitz R, Howes JF. Intraocular pressure response to loteprednol etabonate in known steroid responders. J Ocul Pharmacol 1993;9;157-65.
33. Holland EJ, Bartlett JD, Paterno MR, Usner DW, Comstock TL. Effects of loteprednol/tobramycin versus dexamethasone/tobramycin on intraocular pressure in healthy volunteers. Cornea 2008;27:50-5.
34. Bartlett JD, Howes JF, Ghormley NR, Amos JF. Laibovitz R, Horwitz B. Safety and efficacy of loteprednol etabonate for treatment of papillae in contact lens-associated giant papillary conjunctivitis. Curr Eye Res 1993;12:313-21.
35. Pavesio CE, Decory HH. Treatment of ocular inflammatory conditions with loteprednol etabonate. Br J Ophthalmol 2008;92:455-9.
36. Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, Favetta JR, Schulman M. Long-term safety of loteprednol etabonate 0.2% in the treatment of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. Eye Contact Lens 2004;30:10-3.
37. Fujishima H, Fukagawa K, Takano Y, Tanaka M, Okamoto S, Miyazaki D, et al. Comparison of Efficacy of Bromfenac Sodium 0.1% Ophthalmic Solution and Fluorometholone 0.02% Ophthalmic Suspension for the Treatment of Allergic Conjunctivitis. J Ocul Pharmacol Ther 2009;25(3):265-70.
38. Akman A, Irkec M, Orhan M. Effects of lodoxamide, disodium cromoglycate and fluorometholone on tear leukotriene levels in vernal keratoconjunctivitis. Eye 1998;12:291-5.
39. Fukushima A, Yamaguchi T, Ishida W, Fukata K, Liu FT, Ueno H. Cyclosporin A inhibits eosinophilic infiltration into the conjunctiva mediated by type IV allergic reactions. Clin Experiment Ophthalmol 2006;34:347-53.

40. Ozcan AA, Ersoz TR, Dulger E. Management of severe allergic conjunctivitis with topical cyclosporine a 0.05% eyedrops. Cornea 2007;26:1035-8.

41. Mendicute J, Aranzasti C, Eder F, Ostolaza JI, Salaberria M. Topical cyclosporine A 2% in the treatment of vernal kerato-conjunctivitis. Eye 1997;11:75-8.

42. Bielory L, Mongia A. Current opinion of immunotherapy for ocular allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2:447-52.

43. Bielory L, Heimall J. Review of complementary and alternative medicine in treatment of ocular allergies. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:395-9.