

0.05%依匹斯汀与0.1%奥洛他定滴眼液作为季节性及季节前治疗用于过敏性结膜炎的疗效

原文标题: Efficacy of 0.05% epinastine and 0.1% olopatadine for allergic conjunctivitis as seasonal and preseasonal treatment

Clinical Ophthalmology 2017;11 1747–1753; Takanori Mizoguchi、Mineo Ozaki、Nobuchika Ogino (日本) ; 2017年9月27日发表

摘要

目的: 评价0.05%依匹斯汀滴眼液与0.1%奥洛他定滴眼液作为季节性及季节前治疗用于季节性过敏性结膜炎 (SAC) 患者的疗效与安全性。

对象与方法: 本研究为前瞻性、随机、病例对照研究, 涉及两家机构。研究对象为2014年2月至3月间在两家机构确诊为SAC的患者。为考察季节性治疗的临床效果, 给予0.05%依匹斯汀或0.1%奥洛他定, 每2周评估一次疗效 (第一阶段)。为评价季节前治疗的临床效果, 2015年1月, 对曾参加第一阶段并同意继续参加本研究的患者给予与第一阶段相同的滴眼液, 每月评估一次疗效 (第二阶段)。

结果: 第一阶段中, 0.05%依匹斯汀组43例, 0.1%奥洛他定组42例。给药后各时间点的症状总分和客观体征总分较基线均有显著改善, 但两组间无显著差异。第二阶段中, 0.05%依匹斯汀组15例, 0.1%奥洛他定组14例。治疗开始1个月后, 0.1%奥洛他定组症状总分较季节前治疗基线的变化率显著更高, 提示症状加重 ($P=0.025$)。两组间客观体征总分的变化率无显著差异。

结论: 0.05%依匹斯汀或0.1%奥洛他定作为季节性治疗对过敏性结膜炎患者同样有效。然而, 作为季节前治疗, 0.05%依匹斯汀比0.1%奥洛他定更有效。

关键词: 0.05%依匹斯汀; 0.1%奥洛他定; 季节性过敏性结膜炎; 季节前治疗; 季节性治疗; 反向激动剂

引言

眼部过敏在一般人群中的发生率为15%–25%。^{1,2} 其他国家的抗原包括草类花粉等,³ 与日本引起过敏性结膜炎的抗原不同。^{4,5} 日本杉树花粉症是一种常见病, 年龄调整后的估计患病率为19.4%,⁴ 被认为是一种“国民病”。⁵ 杉树花粉为日本特有, 与其他国家的抗原不同; 因此, 考察针对杉树花粉过敏的治疗效果十分重要。

目前, 兼具抗组胺活性和肥大细胞稳定活性的第二代抗过敏药物被选为治疗过敏性结膜炎的一线药物。多项研究^{6,7} 表明, 即使在没有激动剂的情况下, 部分G蛋白偶联受体 (GPCR) 也会被激活, 活化型与非活化型受体之间存在动态平衡。此外, 有学者提出了组胺受体反向激动剂的概念,^{6,8,9} 并认为它是影响季节前疗效的重要因素。0.05%依匹斯汀和0.1%奥洛他定均具有反向激动剂活性, 但据一项研究报告, 前者的作用更强。⁹ 作为第二代抗组胺滴眼液, 0.05%依匹斯汀和0.1%奥洛他定目前均在临床使用, 并显示出良好的疗效。^{10–14} 许多研究报道了这两种滴眼液用于季节前治疗的良好效果,^{15,16} 但尚无研究比较这两种药物的疗效。

我们开展本研究, 旨在考察季节性治疗与季节前治疗的治疗效果, 并比较两种药物的疗效。

对象与方法

本研究于2014年及2015年的2月至3月间, 招募了双眼均有杉树花粉季节性过敏性结膜炎 (SAC) 病史、且每年杉树花粉季节均出现眼部瘙痒和眼部过敏体征的患者。在日本, 杉树花粉所致SAC的体征和症状特征性地出现于2月至3月。研究纳入了2014年2月至3月后在沟口眼科诊所 (日本长崎) 或尾崎眼科医院 (日本宫

崎) 就诊的85例患者。其中51例 (男9例, 女42例) 就诊于沟口眼科诊所, 34例 (男8例, 女26例) 就诊于尾崎眼科诊所。排除以下患者: 1) 患有过敏性结膜炎以外的其他眼前节疾病者; 2) 正在口服类固醇、抗炎药、抗胆碱能药、免疫抑制剂或使用其他滴眼液者; 3) 患有重度过敏性眼病并形成巨大乳头者; 4) 佩戴隐形眼镜者。

本研究遵循《赫尔辛基宣言》进行, 并经沟口眼科诊所伦理委员会批准。所有患者均签署了本研究的书面知情同意书。研究注册于 <http://www.umin.ac.jp/> (注册号 UMIN 000013073) 。

为评估瘙痒、充血、异物感、流泪及分泌物等主观症状的严重程度 (采用5级评分, 0分=无, 4分=最重), 采用了日本过敏性结膜疾病生活质量问卷第1版 (<http://www.joasg.com/article/14534117.html>) 。

为评估包括睑结膜、球结膜及浅层点状角膜病变 (SPK) 在内的客观体征的严重程度 (采用5级评分, 0分=无, 4分=最重), 使用裂隙灯生物显微镜进行分级。客观检查包括睑结膜检查 (充血、肿胀、滤泡、乳头) 和球结膜检查 (充血、水肿、Trantas点、肿胀); SPK评分采用Miyata等的方法。¹⁷

研究设计

第一阶段 (季节性治疗)

本项调查作为季节性治疗开展, 纳入确诊为SAC并同意参加本研究的患者。采用信封法将患者随机分配至0.05%依匹斯汀组或0.1%奥洛他定组。随后进行为期3个月的滴眼治疗, 并嘱患者每2周来院一次进行问卷调查和检查。两种滴眼液均为每日4次、双眼滴用。治疗期间仅使用各自的滴眼液, 禁止患者使用其他抗过敏滴眼液 (图1) 。

第二阶段 (季节前治疗)

向参加第一阶段的患者发出参加季节前治疗效果研究的邀请, 同意者纳入第二阶段研究。嘱其在杉树花粉播散前1个月来院。给予与第一阶段相同的滴眼液, 每日4次、双眼滴用。治疗期间仅使用各自的滴眼液, 禁止使用其他抗过敏滴眼液 (图1) 。在第二阶段, 还禁止患者使用类固醇滴眼液或口服抗过敏药物。

统计学分析

第一阶段的组间比较采用混合效应模型进行估计, 并使用各观察点的最小二乘均值进行比较。第二阶段以杉树花粉播散前1个月的检查结果作为基线值, 比较各检查点相对基线值的变化率。两组间比较采用卡方检验和非配对t检验。P值<0.05视为有统计学意义。区间估计的置信系数为95%。统计软件采用SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 。

图1 第一阶段与第二阶段的研究设计 (原图为流程图, 此处以表格形式转录)

阶段/机构	依匹斯汀 0.05%	奥洛他定 0.1%
入组机构	沟口眼科诊所 51例 (男9/女42)	尾崎眼科诊所 34例 (男8/女26)
随机分组	随机分配 (信封法)	随机分配 (信封法)
第一阶段 (季节性治疗)	n=43 (男9/女34)	n=42 (男8/女34)
第二阶段 (季节前治疗)	n=15 (男5/女10)	n=14 (男2/女12)

结果

2014年 (第一阶段) 和2015年 (第二阶段) 1月至3月的杉树花粉粒数见表1。

表1 杉树花粉粒数 (粒/m3)

地点	1月	2月	3月
长崎 (2014年)	0	85.6	201.0
宫崎 (2014年)	0	42.6	91.0

地点	1月	2月	3月
长崎（2015年）	0	20.2	10.3
宫崎（2015年）	0	40.6	29.0

第一阶段（季节性治疗）

第一阶段患者的背景资料见表2。0.05%依匹斯汀组和0.1%奥洛他定组初诊时的主观症状总分分别为 4.86 ± 3.23 和 5.67 ± 3.96 ，两组间无显著差异（ $P=0.16$ ）。各时间点的评分见图2。滴眼治疗开始后，各时间点的主观评分和客观评分较基线期均有显著改善，但两组间在任何时间点均无显著差异。尽管采用信封法随机分组，0.05%依匹斯汀组和0.1%奥洛他定组治疗开始时的客观体征总分分别为 4.64 ± 1.80 和 5.75 ± 2.59 ，后者显著更高（ $P=0.0048$ ）。然而，滴眼治疗开始后，两组间在任何时间点均无显著差异（图2）。

表2 第一阶段（季节性治疗）受试者的基线人口学资料

项目	依匹斯汀组	奥洛他定组	P值
受试者例数	43	42	0.83
男/女	9/34	8/34	0.44
平均年龄，岁 ± SD	59.8 ± 17.0	62.4 ± 14.2	

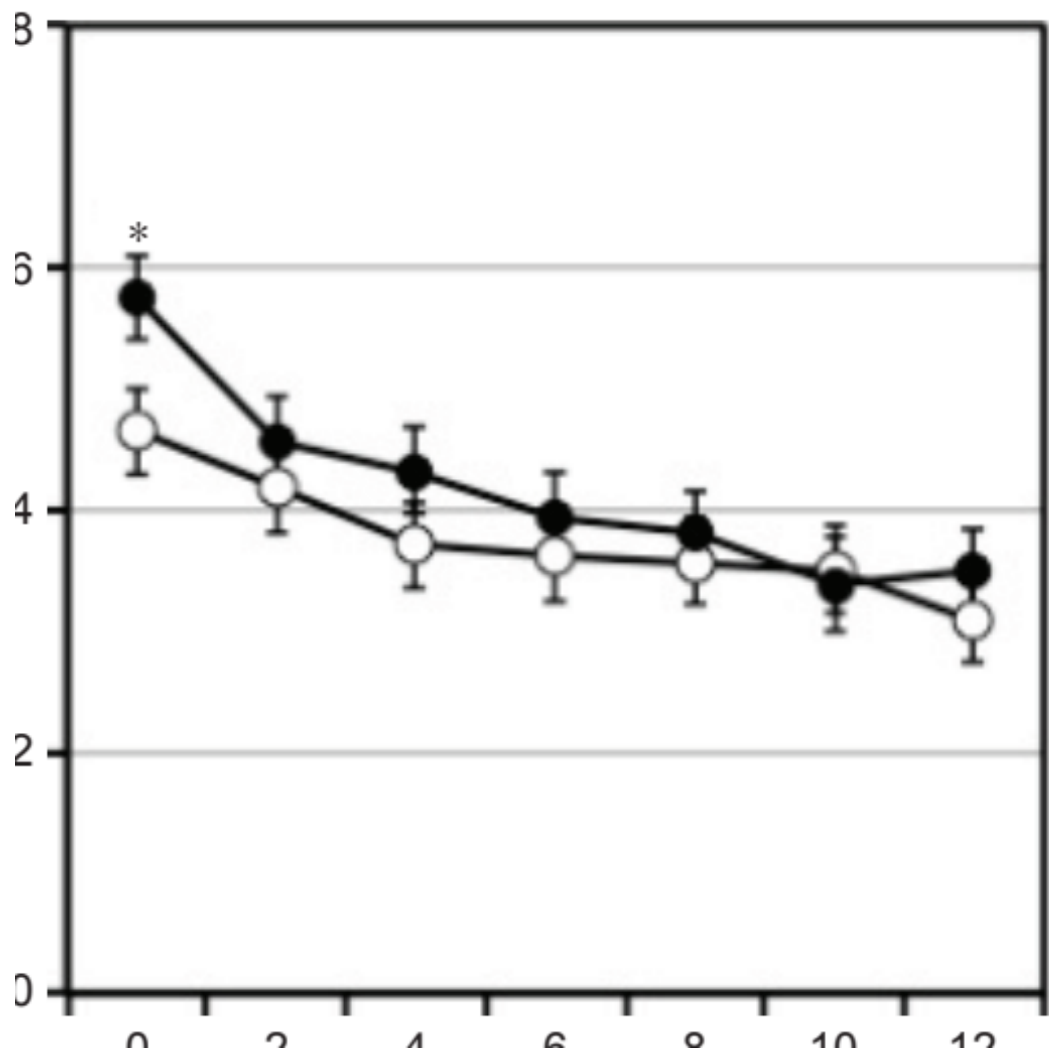


图2A 第一阶段（季节性治疗）中依匹斯汀组与奥洛他定组受试者主观症状总分的时间变化。*表示差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

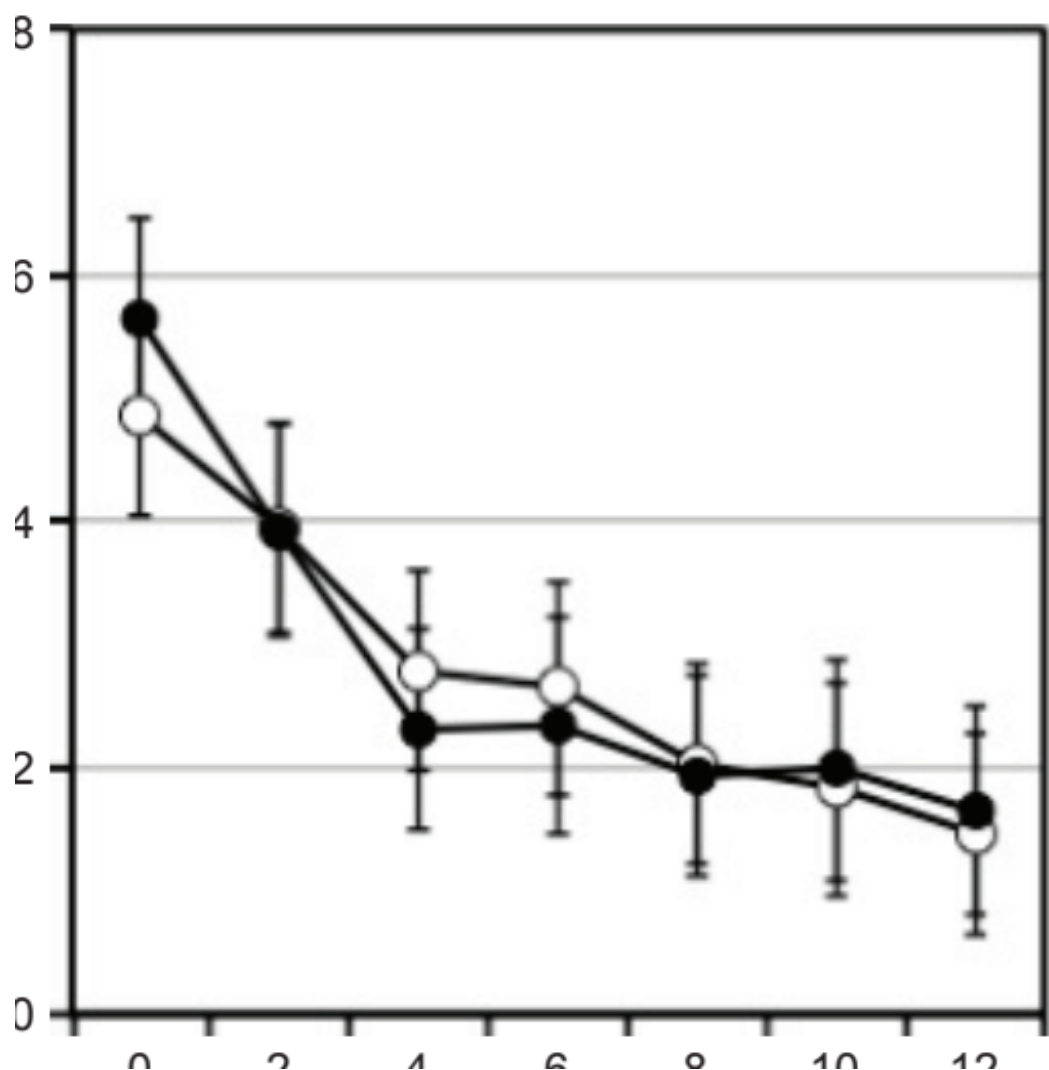


图2B 第一阶段（季节性治疗）中依匹斯汀组与奥洛他定组受试者客观体征总分的时间变化。*表示差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

第二阶段（季节前治疗）

在参加第一阶段的患者中，同意继续接受治疗者纳入第二阶段，其背景资料见表3。0.05%依匹斯汀组和0.1%奥洛他定组在第一阶段与第二阶段的主观及客观基线总分分别见表4和表5。第二阶段中，0.05%依匹斯汀组和0.1%奥洛他定组的基线主观总分分别为 2.73 ± 3.88 和 1.57 ± 1.55 ，两组间无显著差异（ $P=0.25$ ）。治疗开始时各主观及客观评分的比较见表6。治疗开始前，两组间瘙痒评分存在显著差异（ $P=0.03$ ），其余各项症状评分均无显著差异。为评价治疗效果，我们考察了从治疗开始前至治疗结束时症状评分的变化率（图3）。0周和8周时，0.05%依匹斯汀组的症状总分显著更低（分别为 $P=0.024$ 和 $P=0.026$ ）（图3A）。此外，由于症状稳定，症状总分的变化率较低。考察各单项症状时，两组间瘙痒评分和异物感评分无显著差异，但8周时0.05%依匹斯汀组的眼部分泌物评分显著更低（ $P=0.028$ ）（图3A）。

0.05%依匹斯汀组和0.1%奥洛他定组治疗开始时的客观体征总分分别为 2.33 ± 1.52 和 3.07 ± 1.18 ，无显著差异（ $P=0.30$ ）。然而，两组间结膜滤泡评分存在显著差异（表6）。为评价治疗效果，我们考察了从治疗开始前至治疗结束时客观体征评分的变化率（图3B）。0周时，0.05%依匹斯汀组的充血评分显著更低，但其余任何时间点均无显著差异。两组间泪液量及滤泡/角膜检查结果均无显著差异。

表3 第二阶段（季节前治疗）受试者的基线人口学资料

项目	依匹斯汀组	奥洛他定组	P值
受试者例数	15	14	0.23
男/女	5/10	2/12	0.90

项目	依匹斯汀组	奥洛他定组	P值
平均年龄, 岁 ± SD	64.1±18.6	63.4±12.8	

表4 依匹斯汀组季节性治疗（第一阶段）与季节前治疗（第二阶段）基线评分的比较

指标	第一阶段季节性治疗基线评分 , 均值 ± SD	第二阶段季节前治疗基线评分 , 均值 ± SD	P值
主观总分	4.86±3.23	2.73±3.88	<0.0001
瘙痒	1.56±0.98	0.73±1.10	<0.0001
异物感	0.91±0.87	0.47±1.13	<0.0001
分泌物	0.72±0.88	0.36±0.50	<0.0001
客观总分	4.64±1.80	2.33±1.52	<0.0001
充血	1.19±0.45	0.60±0.50	<0.0001
滤泡	0.65±0.68	0.43±0.50	
SPK评分	0.44±0.57	0.50±0.78	

表5 奥洛他定组季节性治疗（第一阶段）与季节前治疗（第二阶段）基线评分的比较

指标	第一阶段季节性治疗基线评分 , 均值 ± SD	第二阶段季节前治疗基线评分 , 均值 ± SD	P值
主观总分	5.67±3.96	1.57±1.55	<0.0001
瘙痒	2.02±1.28	0.21±0.43	<0.0001
异物感	1.02±1.14	0.36±0.63	<0.0001
分泌物	0.71±1.04	0.36±0.50	<0.0001
客观总分	5.75±2.59	3.07±1.18	<0.0001
充血	1.36±0.55	0.75±0.44	<0.0001
滤泡	1.01±0.87	0.86±0.65	
SPK评分	0.56±0.59	0.86±0.80	

表6 季节前治疗（第二阶段）中依匹斯汀组与奥洛他定组基线评分的比较

指标	依匹斯汀组, 均值 ± SD	奥洛他定组, 均值 ± SD	P值
主观总分	2.73±3.88	1.57±1.55	0.25
瘙痒	0.73±1.10	0.21±0.43	0.03
异物感	0.47±1.13	0.36±0.63	0.61
分泌物	0.53±0.52	0.36±0.50	0.60
客观总分	2.33±1.52	3.07±1.18	0.30
充血	0.47±1.13	0.21±0.43	0.65
滤泡	0.43±0.50	0.86±0.65	0.007
SPK评分	0.50±0.78	0.86±0.80	0.15

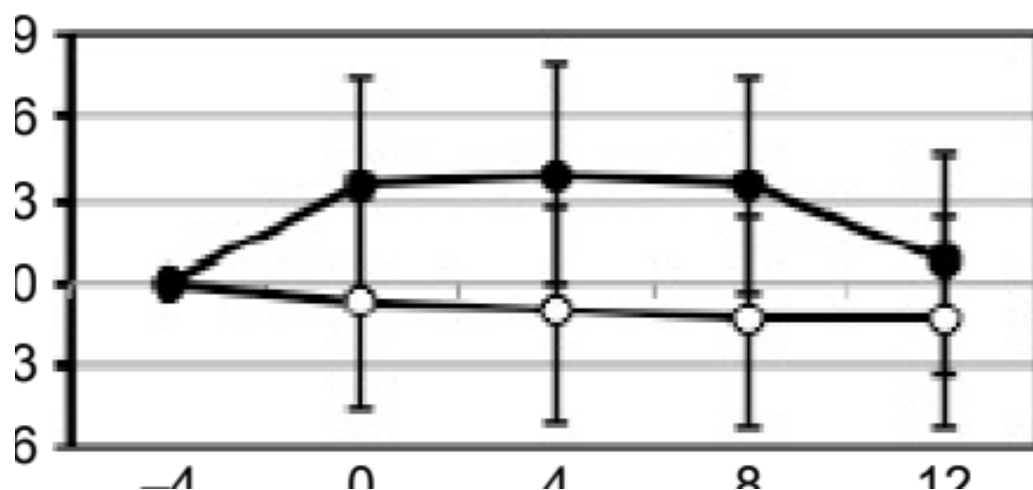


图3A-1 第二阶段（季节前治疗）主观总分相对-4周的变化值随时间的变化

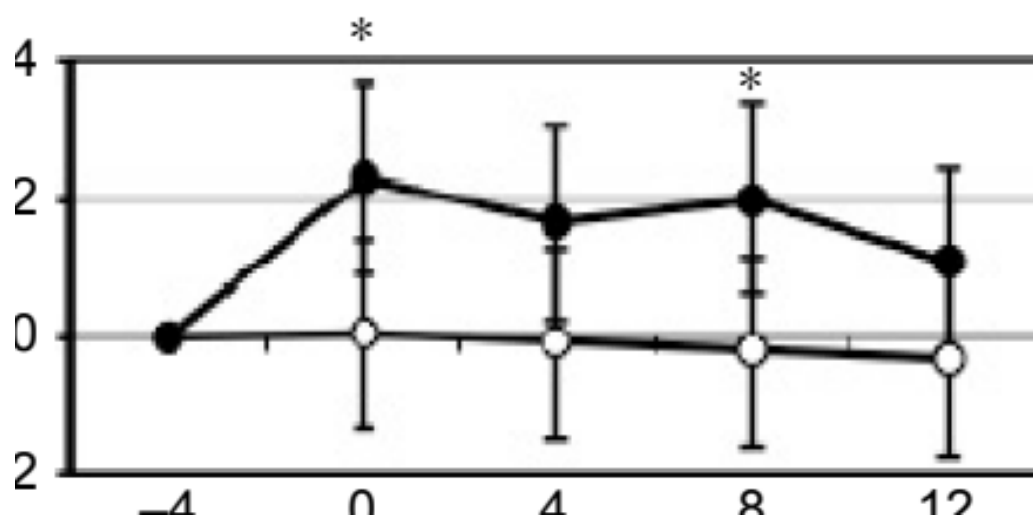


图3A-2 第二阶段（季节前治疗）眼部瘙痒评分相对-4周的变化值随时间的变化

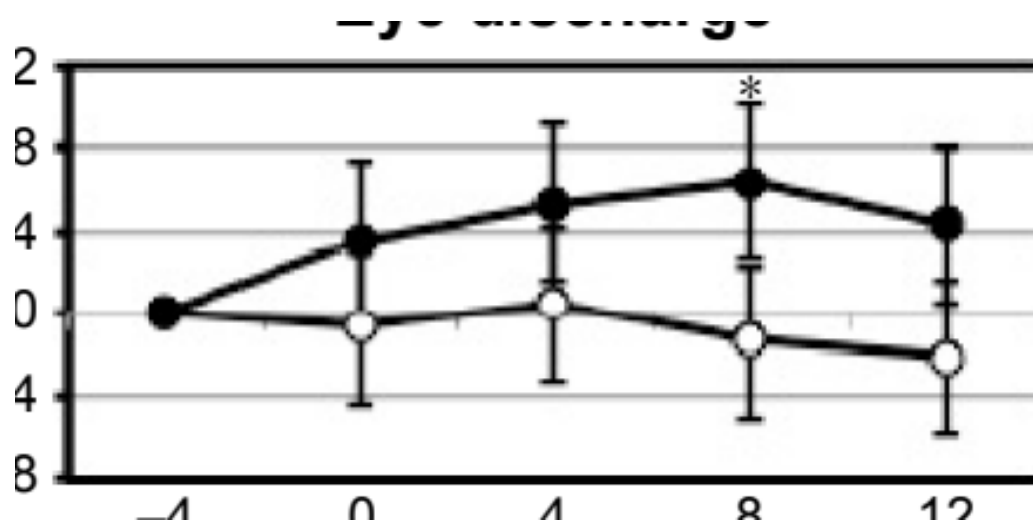


图3A-3 第二阶段（季节前治疗）异物感评分相对-4周的变化值随时间的变化

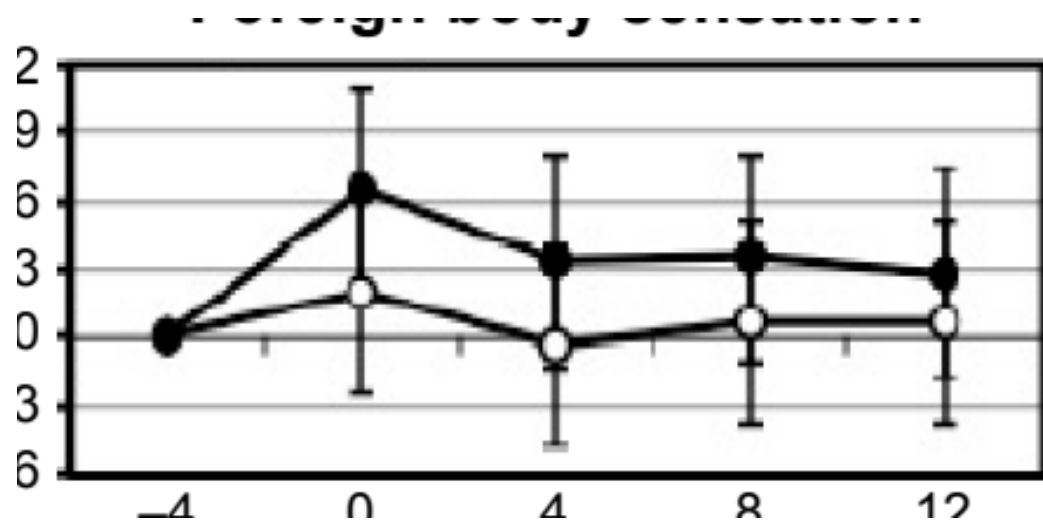


图3A-4 第二阶段（季节前治疗）眼部分泌物评分相对-4周的变化值随时间的变化

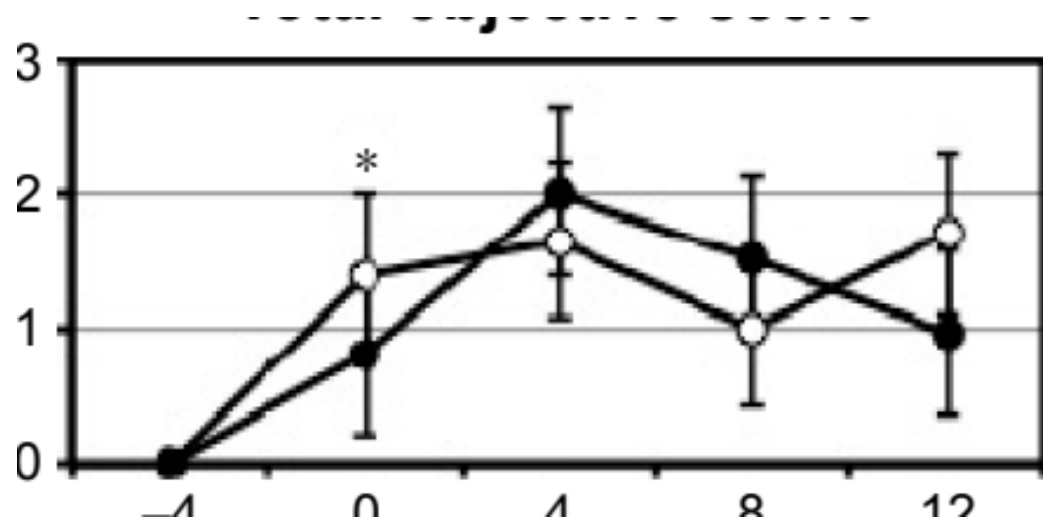


图3B-1 第二阶段（季节前治疗）客观总分相对-4周的变化值随时间的变化

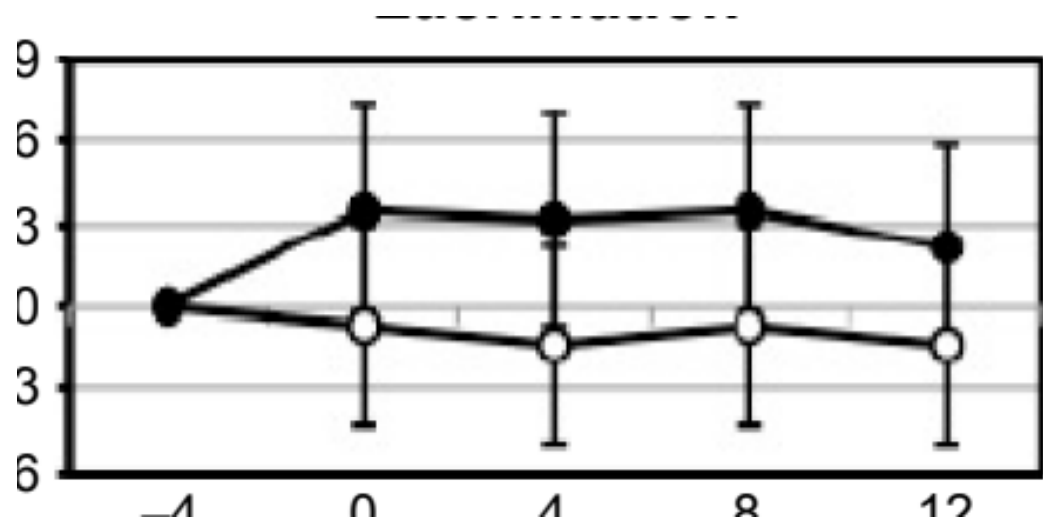


图3B-2 第二阶段（季节前治疗）流泪评分相对-4周的变化值随时间的变化

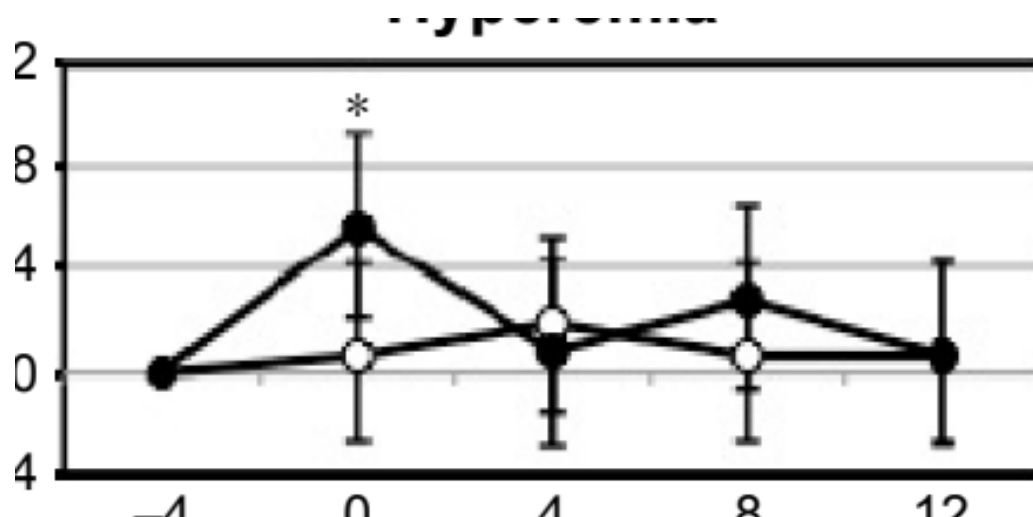


图3B-3 第二阶段（季节前治疗）充血评分相对-4周的变化值随时间的变化

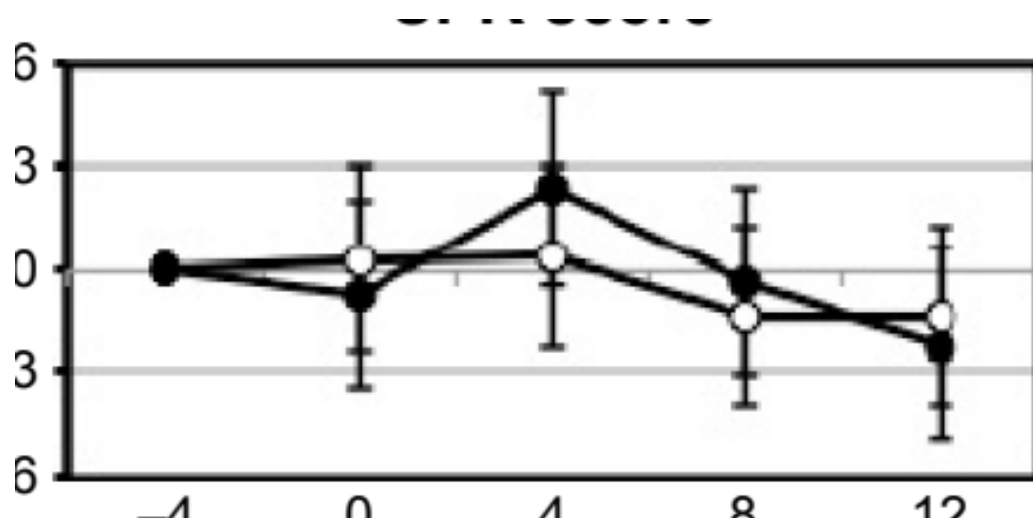


图3B-4 第二阶段（季节前治疗）SPK评分相对-4周的变化值随时间的变化。图3注：（A）第二阶段眼部主观症状的时间变化；（B）第二阶段眼部客观体征的时间变化；*表示差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。SPK=浅层点状角膜病变。

讨论

第一阶段（季节性治疗）

目前，兼具组胺H1受体拮抗和介质释放抑制两种药理作用的药物被选为一线治疗药物。0.05%依匹斯汀和0.1%奥洛他定均具有这两种作用，在日本是常用的抗过敏滴眼液。曾有研究采用杉树花粉结膜过敏原激发（CAC）试验比较0.05%依匹斯汀与0.1%奥洛他定的效果，报道称后者较前者能更明显地减轻瘙痒和充血。¹²然而，在临床实践中，不存在像CAC试验那样单次暴露于大量抗原的机会；该试验结果反映的是特定环境下的治疗效果。本研究考察了自然环境下与杉树花粉播散相关的症状；在此情形下评价疗效具有重要的临床意义。从症状总分来看，0.05%依匹斯汀和0.1%奥洛他定给药后均显著减轻了症状，显示出改善。然而，两组间各时间点的客观体征和主观症状均无显著差异。基于这些结果可以认为，0.05%依匹斯汀作为季节性治疗的疗效可能与0.1%奥洛他定相当。

第二阶段（季节前治疗）

组胺H1受体是GPCR的一种。6 H1受体存在两种异构体：活化型和非活化型。在无激动剂刺激的情况下，以非活化型组胺H1受体为主，二者处于平衡状态。7-9 反向激动剂在激动剂出现之前抑制活化型组胺H1受体。6 0.05%依匹斯汀和0.1%奥洛他定滴眼液对组胺受体均表现出反向激动作用。据报道，使用这些滴眼液进行季节前治疗对过敏性结膜炎有效。然而，两种药物的反向激动活性存在差异。Mizuguchi等⁷报道0.05%依匹斯汀的反向激动活性强于0.1%奥洛他定。如果在组胺播散前开始滴眼治疗能增加非活化型组胺

H1受体的数量，则可抑制受体表达、降低对过敏反应的刺激反应阈值，从而有可能减轻播散后的主观症状；这一点对季节前治疗尤为重要。7,15 在本研究中，于杉树花粉播散前4周开始滴眼治疗，0.05%依匹斯汀组症状总分的变化率显著低于0.1%奥洛他定组。此外，在随后的3个月中获得了稳定的效果。这提示具有较强反向激活活性的0.05%依匹斯汀作为季节前治疗，在预防症状和维持疗效方面是有用的。

在过敏性结膜炎的各种症状中，瘙痒、不适感和眼部分泌物对生活质量的降低最为明显。明确季节前治疗对这些症状的预防作用十分重要。本研究中，给药3个月后0.05%依匹斯汀组的眼部分泌物显著减少。两组间对瘙痒或不适感的预防作用无显著差异，两药效果可能相近。然而，0.05%依匹斯汀组的症状变化较小，提示症状可能减轻得更明显，且减轻症状的效果可能维持得更稳定。

局限性

本研究存在若干局限性。在第一阶段（季节性治疗）中，尽管采用信封法随机分配药物，两组基线的客观体征总分仍存在差异。然而，此后各时间点均无显著差异，因此两种滴眼液治疗的疗效可能并无差别。今后应纳入更多患者进行研究。在第二阶段（季节前治疗）中，患者例数较少，今后可能有必要进一步考察。

总之，作为季节性治疗，0.05%依匹斯汀的疗效可能与0.1%奥洛他定相当；但作为季节前治疗，0.05%依匹斯汀可能比0.1%奥洛他定更有效。

利益披露

TM获得参天制药株式会社（Santen Pharmaceutical Co.）的部分研究经费。作者声明在本工作中无其他利益冲突。

参考文献

1. Bielory BP, Shah SP, O'Brien TP, Perez VL, Bielory L. Emerging therapeutics for ocular surface disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(5):477–486.
2. La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2013;14:18.
3. Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988–1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):778–783.
4. Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:288–296.
5. Yamada T, Saito H, Fujieda S. Present state of Japanese cedar pollinosis: the national affliction. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):632.e5–639.e5.
6. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(4):489–498.
7. Mizuguchi H, Ono S, Hattori M, et al. Usefulness of HeLa cells evaluate inverse agonistic activity of antihistamines. *Int Immunopharmacol*. 2003;15:539–543.
8. Bakker RA, Wieland K, Timmerman H, Leurs R. Consecutive activity of the histamine H(1) receptor reveals inverse agonism of histamine H(1) receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 2000;387(1):R5–R7.
9. Das AK, Yoshimura S, Mishima R, et al. Stimulation of histamine H1 receptor up-regulates histamine H1 receptor itself through activation of receptor gene transcription. *J Pharmacol Sci*. 2007;103:374–382.

10. Trattler WB, Luchs J, Majmudar P. Elestat (epinastin HCl ophthalmic solution 0.05%) as a therapeutic for allergic conjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46(46):87–99.

11. Fujishima H, Ohashi Y, Takamura E. Efficacy of epinastine hydrochloride ophthalmic solution in allergic conjunctivitis by conjunctival cedar pollen allergen challenge. *Ann Allergy Asthem Immunol*. 2014;113(4):476–481.

12. Fukushima A, Ebihara N. Efficacy of olopatadine versus epinastine for treating allergic conjunctivitis caused by Japanese cedar pollen: a double-blind randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2014;31:1045–1058.

13. Nakagawa Y, Ohashi Y, Takamura E, Fujishima H. Safety and efficacy of long-term treatment with 0.05% epinastine ophthalmic solution for allergic conjunctivitis. *Atarashii Ganka*. 2014;31(1):97–104.

14. Ogiso T, Takano Y, Kawashima S, Fujishima H. Clinical efficacy of olopatadine hydrochloride ophthalmic solution for allergic conjunctivitis: comparison with combination therapy using anti-histamic and mast cell stabilizer ophthalmic solutions. *Atarashii Ganka*. 2008;25(11):1553–1556.

15. Ebihara N. Preventive effect of olopatadine ophthalmic solution in seasonal allergic conjunctivitis. *Atarashii Ganka*. 2007;24(11):1523–1525.

16. Shimura M, Yasuda K, Miyazawa T. Pre-seasonal treatment with topical olopatadine suppresses the clinical symptoms of seasonal allergic conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4):697–702.

17. Miyata K, Amano S, Sawada M, Nishida T. A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with corneal permeability. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(11):1537–1539.