

0.05%依匹斯汀滴眼液用于有过敏性结膜炎病史的隐形眼镜佩戴者

原文标题: Epinastine 0.05% Ophthalmic Solution in Contact Lens-Wearing Subjects With a History of Allergic Conjunctivitis

Eye & Contact Lens 2009;35(1):26–31; Kelly K. Nichols、Scot Morris、Ian B. Gaddie、David Evans (美国) ; 2009年1月

摘要

目的: 评价0.05%依匹斯汀滴眼液在过敏季节期间有过敏性结膜炎病史及隐形眼镜不耐受的隐形眼镜佩戴者中的舒适性和疗效。

方法: 146例受试者纳入一项多中心、开放标签研究。入组受试者先每日2次滴用润眼液进行为期1周的导入期, 随后随机分配至0.05%依匹斯汀每日2次加按需润眼液组 (n=75) 或单纯按需润眼液组 (每日至少2次) (n=71)。受试者在导入期、基线及治疗期第2至7天记录隐形眼镜舒适佩戴时长、总佩戴时长、眼部瘙痒、整体舒适度及润眼液使用情况。

结果: 受试者平均年龄34岁, 79%为女性。基线时, 0.05%依匹斯汀每日2次加润眼液组与单纯润眼液对照组之间无显著差异。整个治疗期平均而言, 与对照组相比, 依匹斯汀显著增加了舒适佩戴时间 (1.33 ± 2.89 vs. 0.43 ± 2.28 小时, $P=0.012$) 和总佩戴时间 (0.35 ± 1.87 vs. -0.32 ± 1.81 小时, $P=0.008$)。依匹斯汀使用者额外润眼液使用频次平均每天减少0.56次, 与对照组 (每天减少0.06次) 相比差异显著 ($P=0.012$)。与单纯润眼液相比, 依匹斯汀在眼部瘙痒和整体眼部舒适度方面较基线的改善显著更大 ($P \leq 0.001$)。

结论: 0.05%依匹斯汀可用于治疗隐形眼镜佩戴者的季节性过敏性结膜炎。

关键词: 过敏—结膜炎—隐形眼镜—不适—瘙痒—依匹斯汀

引言

美国佩戴隐形眼镜者多达4,000万人, 新验配者中约90%在美国及全球范围内选择软性镜片。1 许多患者报告隐形眼镜舒适佩戴度下降, 主要表现为干涩和不适, 这限制了佩戴时间并导致停戴。2 与不戴镜者相比, 隐形眼镜佩戴者的泪膜破裂时间缩短, 3,4 泪液量减少, 4 泪液渗透压升高。5 与耐受戴镜者相比, 隐形眼镜不耐受者的泪液脂质易于降解, 可能与可溶性磷脂酶2增加有关。6 此外, 隐形眼镜佩戴者佩戴镜片上的脂质和蛋白质沉积可能存在差异, 6–8 这提示泪液成分存在差异, 并可能受过敏性结膜炎等眼表疾病相关泪液蛋白质组变化的影响。这些研究凸显了尽管隐形眼镜技术不断进步, 佩戴隐形眼镜仍可导致刺激和不耐受。

一般认为过敏的患病率一直在上升, 美国人口中受累者多达30%–50%; 此外, 过敏性鼻炎患者中报告有过敏性结膜炎者超过75%。9,10 因此, 过敏性结膜炎是同时患有季节性和常年性过敏患者的常见就诊原因, 推测其在戴镜者与非戴镜者中的受累比例相近。季节性过敏性结膜炎 (SAC) 可能加重隐形眼镜不耐受的症状, 或在戴镜所致症状之外引起额外症状。近期证据提示, 与非过敏对照相比, SAC患者的眼表和泪膜可能受损, 泪膜破裂时间显著缩短。11 同一研究中, 78%的SAC患者存在脂质层干涉成像 (TearScope) 异常, 而对照组泪膜形态正常。作者假设, 在SAC患者中, 增厚的角膜前脂质层代偿了因过敏介质在眼表释放所致的泪膜稳定性下降。在这一已改变的泪液环境中加入隐形眼镜可能导致症状加重。

这些新证据提示, 过敏性结膜炎对隐形眼镜佩戴者而言可能是一个重要问题。伴有SAC成分的隐形眼镜不耐受可定义为以眼部瘙痒为主诉、伴舒适戴镜时间缩短。镜片上沉积的蛋白质和脂质生物膜以及眼表过敏原颗粒的滞留可能使其加重。12,13 值得注意的是, 已证实隐形眼镜佩戴者泪液中过敏反应关键细胞因子白细胞介素-8的水平显著高于不戴镜者。14 此外, Moschos等15 报道, 过敏反应中嗜酸性粒细胞特异性

趋化因子eotaxin在隐形眼镜佩戴者泪液中的浓度高于正常不戴镜对照。

这些观察提示，减轻眼表过敏反应、从而促进泪膜恢复更“正常”的状态，将是佩戴隐形眼镜的过敏患者局部抗过敏治疗的理想特性。本研究旨在评估有过敏性结膜炎病史的隐形眼镜佩戴者对依匹斯汀或对照溶液（润眼液）在过敏状态整体管理中的反应。0.05%依匹斯汀滴眼液是一种眼部抗组胺药和肥大细胞稳定剂，已被证明治疗SAC有效。16,17 依匹斯汀的商品化制剂pH值为中性，18 且在小鼠中未显示抑制泪液分泌——这一点对隐形眼镜佩戴者可能至关重要。19 依匹斯汀所表现出的眼表中立性促使我们研究其在罹患SAC的隐形眼镜佩戴者中的应用。

方法

这是一项多中心、开放标签、为期7天的随机研究，比较0.05%依匹斯汀滴眼液（Elestat, Inspire Pharmaceuticals, Inc., Durham, NC）加润眼液（Walgreens润眼液, Walgreens, Deerfield IL；说明书：含枸橼酸盐缓冲剂和氯化钠的无菌缓冲等渗水溶液，以依地酸二钠0.05%和聚季铵盐-1 0.001%为防腐剂）与单纯润眼液的差异。Elestat的活性成分为盐酸依匹斯汀0.05%（0.5 mg/mL），相当于依匹斯汀0.044%（0.44 mg/mL），以苯扎氯铵0.01%为防腐剂。非活性成分包括依地酸二钠、纯化水、氯化钠、磷酸二氢钠，以及氢氧化钠和/或盐酸（调节pH）。Elestat的pH约为7，渗透压范围为250–310 mOsm/kg。18 选择7天给药的研究设计是为了与既往采用7天给药方案的依匹斯汀过敏试验保持一致，预期在该时间窗内可见改善。

受试者目前佩戴隐形眼镜，但报告过敏季节期间隐形眼镜舒适度下降。其表现为：筛选访视时0–4级舒适度评分 ≥ 2 分，且对以下问题回答为肯定：“受试者在春季花粉过敏季节是否出现症状，且目前有与过敏性结膜炎相关的隐形眼镜不耐受（镜片舒适度下降）的主诉？”研究在春季和初夏过敏季节进行。

所有受试者均签署书面知情同意书，研究经相应机构审查委员会按照《赫尔辛基宣言》审查后进行。符合条件的受试者年满18岁，过敏季节有症状，研究前佩戴日抛型以外的日用软性隐形眼镜至少1个月，且目前有与过敏性结膜炎相关的隐形眼镜不适主诉。女性受试者未怀孕或哺乳。受试者在研究期间未更换隐形眼镜护理液品牌，且不打算更换镜片类型或品牌；愿意在睡眠时不佩戴镜片；对0.05%依匹斯汀滴眼液或润眼液的任何成分无禁忌证或反应史；无需要局部眼科药物治疗的任何活动性眼部感染、疾病或状况；首次访视前7天内未更换治疗过敏性鼻炎或结膜炎的药物（尤其是鼻用或全身用抗组胺药或类固醇）。在试验期间及之前规定时间内未使用以下局部药物：眼部类固醇（30天）、眼部血管收缩剂（14天）或除研究滴眼液外的任何其他眼部药物（7天）。

受试者在2周内进行3次门诊访视。第一次为筛选访视，通过包括裂隙灯生物显微镜检查确定入选资格。向受试者发放一副与其一直使用的类型和品牌相同的新隐形眼镜。随后发放日记卡，要求每日填写，以评估依从性并记录使用润眼液的5–7天导入期内的基线值。第二次访视时，向每位受试者发放一副新隐形眼镜，并随机分配接受：（1）0.05%依匹斯汀滴眼液每日2次加按需润眼液；或（2）仅按需使用润眼液（但至少每日2次），治疗期为5–7天。治疗期间，受试者在每日日记卡上记录隐形眼镜舒适佩戴时长、总佩戴时长、眼部瘙痒程度、整体眼部舒适度及润眼液使用频次。接受依匹斯汀的受试者被告知于早晨戴镜前滴眼，和/或滴眼前取下隐形眼镜，滴眼后至少10分钟再戴镜，并在使用润眼液前间隔15分钟。每次滴眼与上一次间隔约12小时，晚间用药一般在当日取下镜片后进行。最后一次访视在治疗期结束后进行，回收数据和未用完的研究药物，并再次行裂隙灯检查。在第二次和第三次访视时监测不良事件。

眼部瘙痒按0–4级评分：0=无，1=轻度，2=中度，3=重度，4=极重度。眼部舒适度按0–4级评分：0=非常舒适，1=较舒适，2=轻度不适，3=中度不适，4=非常不适。

文中所示基线值为研究导入期所有记录值的平均值。统计学P值基于包含治疗、中心和基线值的协方差分析模型。任何终点（舒适戴镜时间、总戴镜时间、眼部瘙痒、眼部舒适度和润眼液使用）的分析均不包括第1天的数值，因为该天数值为导入期与治疗期数值的混合。

结果

本研究在有过敏性结膜炎病史的隐形眼镜使用者样本中评估了0.05%依匹斯汀滴眼液与润眼液的差异。样本的人口学资料见表1。共146例受试者随机分组，导入期后接受了至少一剂研究药物，其中75例接受依匹斯汀，71例仅接受润眼液。受试者平均年龄34岁，79%为女性，91%为白人。60%的受试者佩戴水凝胶镜片，39%佩戴硅水凝胶镜片。最常用的过敏药物为口服抗组胺药（占受试者30%）。多数受试者（66%）目前未使用任何局部或口服过敏药物。除平均舒适佩戴时间外，两组间人口学或基线特征无统计学显著差异。该差异在分析中进行了校正，并在讨论部分进一步阐述。

表1 研究人口学资料

项目	依匹斯汀组	润眼液组	合计
N, 患者数	75	71	146
平均年龄, 岁 (范围)	34.5 (19–76)	34.0 (18–57)	34.3 (18–76)
性别 n (%) : 男	15 (20)	16 (23)	31 (21)
女	60 (80)	55 (77)	115 (79)
种族 n (%) : 白人	66 (88)	67 (94)	133 (91)
黑人	6 (8)	2 (3)	8 (5)
亚裔	2 (3)	2 (3)	4 (3)
其他	1 (1)	0 (0)	1 (1)
隐形眼镜类型 n (%) : 水凝胶	48 (64)	40 (56)	88 (60)
硬性透气性	0 (0)	1 (1)	1 (1)
硅水凝胶	27 (36)	30 (42)	57 (39)
目前使用的过敏药物 n (%) : 无	48 (64)	48 (68)	96 (66)
口服抗组胺药	24 (32)	20 (28)	44 (30)
鼻用抗组胺药	2 (3)	2 (3)	4 (3)
鼻用类固醇	3 (4)	4 (6)	7 (5)
吸入性类固醇	1 (1)	0 (0)	1 (1)
口服类固醇	1 (1)	0 (0)	1 (1)
脱敏注射	0 (0)	1 (1)	1 (1)

图1显示了平均舒适戴镜时间较基线的变化，基线为导入期数值的平均值，代表两组（所有患者）均使用润眼液的时期。治疗期第2至7天，依匹斯汀组舒适佩戴时间较基线的增加大于仅接受润眼液的对照组。这些差异在第2天（均值±标准差：依匹斯汀1.35±4.11，润眼液0.26±3.49；P=0.042）和第7天（依匹斯汀2.31±4.57，润眼液0.50±3.25；P=0.020；图1）具有统计学意义。整个治疗期舒适佩戴时间的平均增加，依匹斯汀组显著更大：1.33±2.89小时（从基线舒适佩戴时间7.88小时增至治疗期平均9.21小时），对照组为0.43±2.28小时（从基线6.96小时增至治疗期平均7.39小时）（P=0.012）。治疗期总戴镜时间较基线的平均增加，依匹斯汀组同样显著更大：0.35±1.87小时，润眼液组为-0.32±1.81小时（P=0.008；图2）。治疗期平均总佩戴时间依匹斯汀组为13.22±2.11小时，润眼液组为12.26±3.02小时。

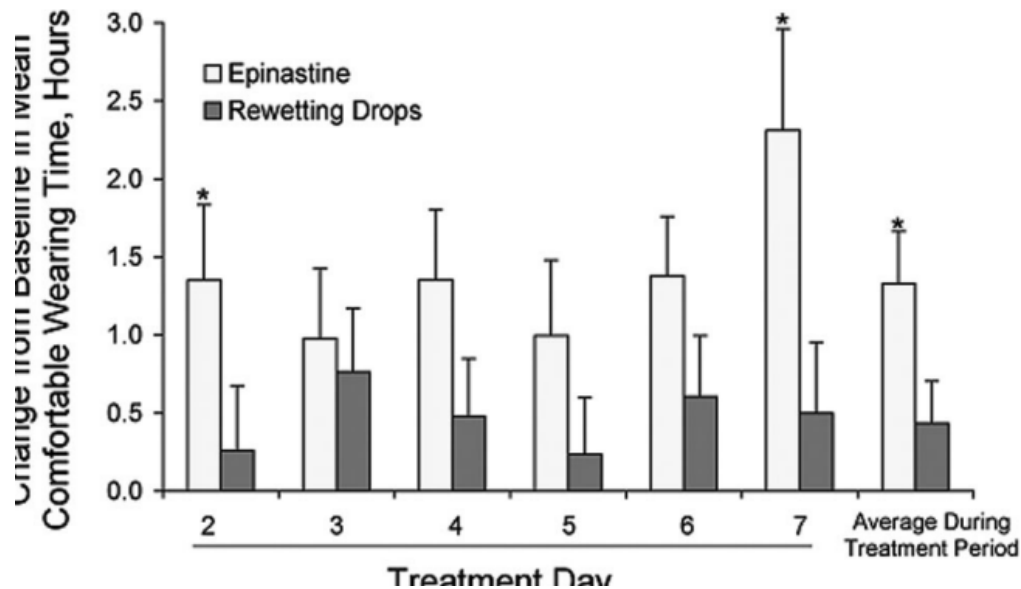


图1 平均舒适戴镜时间较基线的变化。依匹斯汀组基线均值为7.88小时，润眼液组为6.96小时。治疗期平均值包括基线后所有数值。图中给出均值的标准误（SEM）。*与单纯润眼液组相比 $P < 0.05$ ，其中 $P = 0.042$ （第2天）、 $P = 0.002$ （第7天）、 $P = 0.012$ （整个治疗期）。

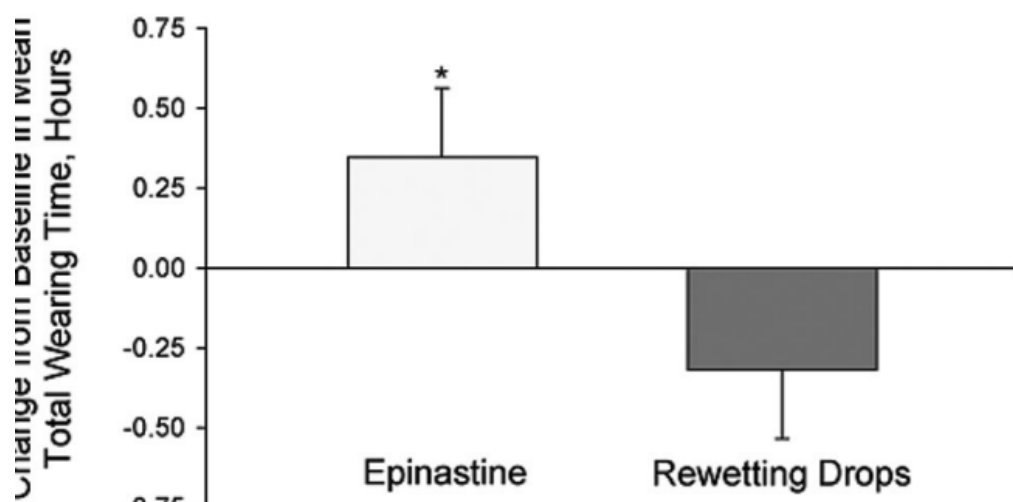


图2 治疗期平均总戴镜时间较基线的变化。依匹斯汀组基线均值为12.89小时，润眼液组为12.58小时。*与单纯润眼液组相比 $P = 0.008$ 。图中给出SEM。

图3显示了平均眼部瘙痒较基线的变化，按0–4级评分，0=“无瘙痒”。基线指导入期的平均值（此时两组均使用润眼液）；依匹斯汀组与润眼液组的基线值相当。在所有治疗日，依匹斯汀使眼部瘙痒较基线的平均下降均显著大于单纯润眼液，全部治疗日的均值亦如此（依匹斯汀 -0.54 ± 0.73 ，润眼液 -0.07 ± 0.64 ； $P < 0.001$ ）。整个治疗期平均眼部瘙痒评分依匹斯汀组为 1.11 ± 0.88 单位，单纯润眼液组为 1.59 ± 1.00 单位。

he provided significantly greater reduction from baseline in use

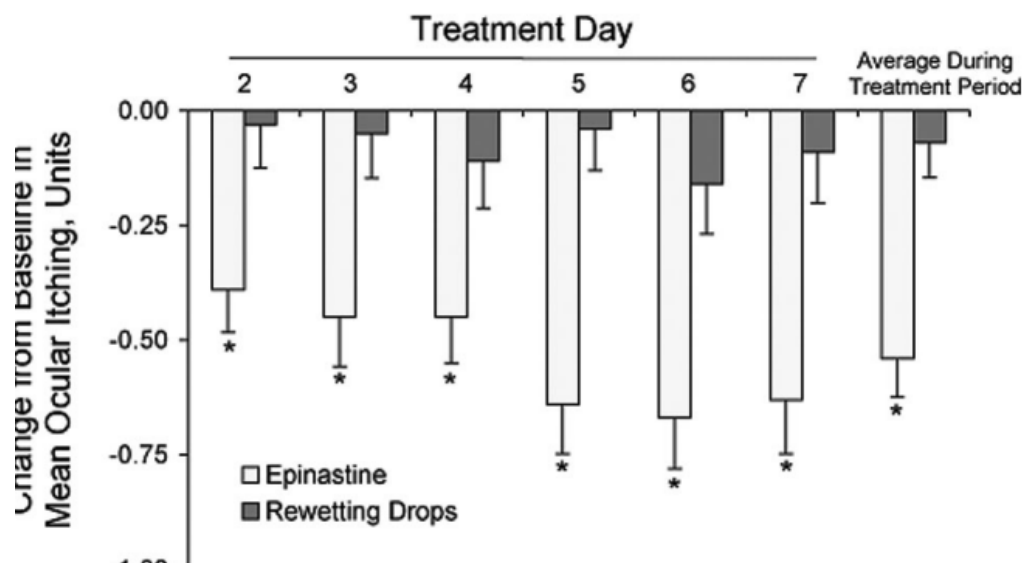


图3 平均眼部瘙痒较基线的变化。评分范围0-4，0代表无瘙痒。依匹斯汀组基线均值为1.65，润眼液组为1.66。治疗期平均值包括基线后所有数值。图中给出SEM。*与单纯润眼液组相比 $P < 0.02$ ，其中 $P = 0.005$ （第2天）、 $P = 0.007$ （第3天）、 $P = 0.015$ （第4天）、 $P < 0.001$ （第5天）、 $P = 0.001$ （第6天）、 $P = 0.001$ （第7天）、 $P < 0.001$ （整个治疗期）。

两组每日平均润眼液使用次数较基线的变化见图4。基线时和治疗期间，两组均按需使用润眼液。治疗期间，仅使用润眼液的对照组要求每日使用2次。与对照组相比，依匹斯汀使润眼液使用较基线的减少显著更大，在第5天（ $P = 0.007$ ）、第6天（ $P = 0.015$ ）及全部治疗日平均使用次数（依匹斯汀 -0.55 ± 1.32 ，对照组 0.06 ± 1.38 ； $P = 0.012$ ；图4）均具统计学意义。整个治疗期润眼液平均使用次数依匹斯汀组为每日 2.79 ± 1.94 次，对照组为每日 3.35 ± 1.76 次。

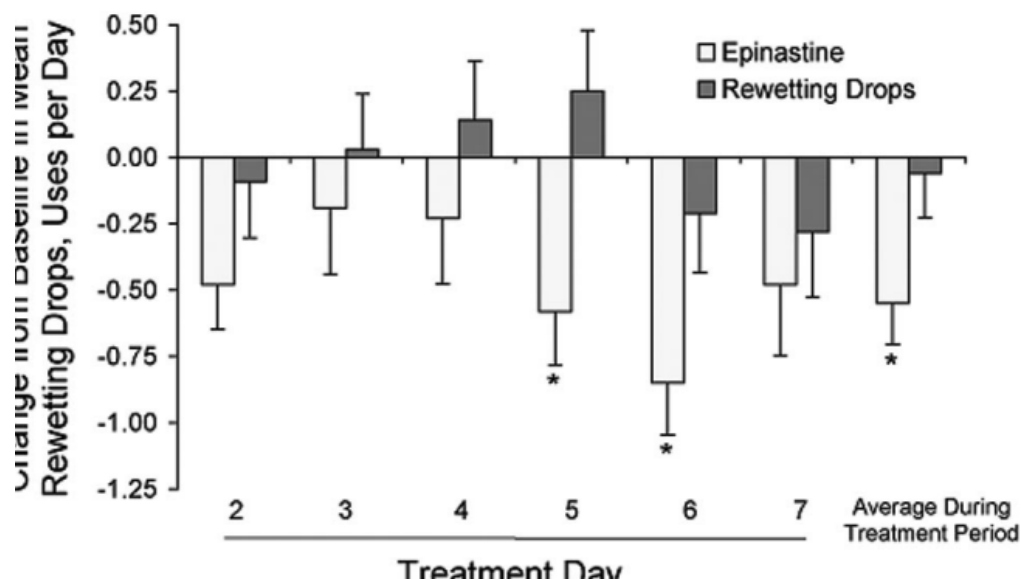


图4 平均润眼液使用次数较基线的变化。依匹斯汀组基线均值为每日3.24次，润眼液组为每日1.94次。治疗期平均值包括基线后所有数值。图中给出SEM。*与单纯润眼液组相比 $P < 0.02$ ，其中 $P = 0.007$ （第5天）、 $P = 0.015$ （第6天）、 $P = 0.012$ （整个治疗期）。

平均整体眼部舒适度较基线的变化见图5。舒适度按0-4级评估，0为“非常舒适”（即较基线的下降表示眼部舒适度改善）。导入期两组基线整体眼部舒适度相当。在所有治疗日，与对照治疗相比，依匹斯汀使整体眼部舒适度较基线的改善显著更大，全部治疗日的均值亦如此（图5）。整个治疗期平均整体眼部舒适度依匹斯汀组为 1.43 ± 0.82 ，单纯润眼液组为 1.87 ± 0.92 。

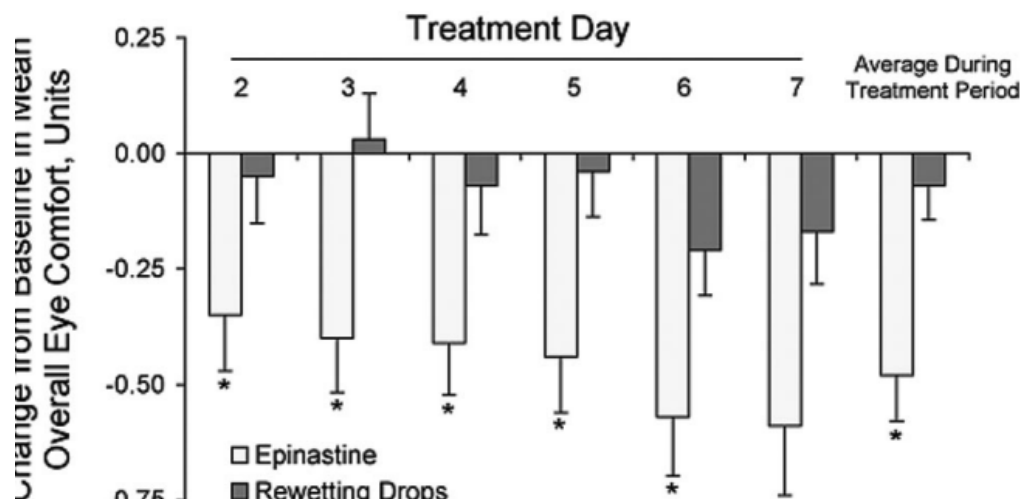


图5 平均整体舒适度评分较基线的变化。舒适度按0–4级评估，0代表“非常舒适”。按此评分，较基线下降表示舒适度改善。依匹斯汀组基线均值为1.91，润眼液组为1.94。治疗期平均值包括基线后所有数值。图中给出SEM。*与单纯润眼液组相比 $P < 0.05$ ，其中 $P = 0.040$ （第2天）、 $P = 0.003$ （第3天）、 $P = 0.023$ （第4天）、 $P = 0.011$ （第5天）、 $P = 0.017$ （第6天）、 $P = 0.007$ （第7天）、 $P = 0.001$ （整个治疗期）。

两个治疗组的眼部不良事件均为轻度至中度，研究期间记录的全部5起不良事件均自行缓解。依匹斯汀组1例受试者报告轻度充血，经判定与研究药物无关。润眼液组1例受试者出现轻度眼睑浮肿，被认为可能与研究药物有关。每组各有1例受试者报告滴眼时中度刺痛，被认为与给药有关，但这发生于使用润眼液的导入期。1例润眼液组受试者报告与治疗无关的轻度角膜擦伤。

讨论

本项0.05%依匹斯汀滴眼液与对照润眼液比较的研究，在患有与SAC相关的隐形眼镜不耐受（隐形眼镜舒适度下降）主诉的隐形眼镜佩戴者中进行。受试者在约1周的导入期内滴用润眼液并报告基线值，随后随机分配至研究药物加润眼液组或对照组（单纯润眼液），治疗期5–7天。

该患者样本的人口学特征不同于典型SAC人群，更接近一般隐形眼镜人群：年轻白人女性更多。在该样本中，与单纯润眼液相比，依匹斯汀显著延长了隐形眼镜的舒适佩戴时间。依匹斯汀使用者报告治疗期隐形眼镜舒适佩戴时间平均每天增加1.33小时，比单纯润眼液提供的增加多0.9小时（ $P = 0.012$ ）。依匹斯汀还使总佩戴时间每天增加0.35小时，而润眼液组每天减少0.32小时（ $P = 0.008$ ），净获益1.07小时。还值得注意的是，这些结果是与被认为能提高舒适度的活性对照（润眼液）比较获得的，这意味着依匹斯汀观察到的戴镜时间增加不太可能是安慰剂效应。基线平均舒适佩戴时间依匹斯汀组为7.88小时，润眼液组为6.96小时，该差异可能具有潜在的临床意义。造成这一差异的原因尚不清楚；但重要的是，统计学分析（即协方差分析模型）已将基线差异考虑在内。

依匹斯汀缓解了与过敏性结膜炎相关的症状。与对照组相比，依匹斯汀组在治疗期每天及整个治疗期的眼部瘙痒评分较基线的改善均显著更大（分别为 $P \leq 0.007$ 和 $P < 0.001$ ）。尽管环境花粉水平未知——这是环境试验的一个风险——且受试者未按最低瘙痒评分进行预先筛选，结果依然如此。该结果与既往研究一致：在过敏季节开展的一项为期8周的环境研究中，依匹斯汀在控制眼部瘙痒方面优于溶媒。¹⁶

与上述结果一致，治疗期依匹斯汀使整体眼部舒适度较基线的改善显著大于对照治疗（ $P = 0.001$ ），这可能转化为更长的戴镜时间。如果患者感觉不到镜片的存在，就可能维持更长的自报舒适佩戴时间。润眼液使用较基线的减少在依匹斯汀组显著大于仅接受润眼液的对照组（ $P = 0.012$ ）。这可能源于依匹斯汀单独或联合其抗过敏作用所提供的整体舒适度。然而需要注意的是，治疗组中润滑剂滴眼液使用的减少被依匹斯汀滴眼液的使用所取代。从患者管理角度看，需要说明的是：尽管舒适度和佩戴时间应有所改善，但滴眼的总次数可能大致保持不变。当然，可以预期在依匹斯汀给药间隔期间继续联用润滑剂滴眼液，可持续

冲刷眼表和隐形眼镜上的过敏原。此前为美国食品药品监督管理局（FDA）批准依匹斯汀滴眼液而开展的试验发现，其商品化制剂耐受性良好。^{16,17} 作为抗组胺药，依匹斯汀对组胺H1受体具有高亲和力 and 异常持久的作用时间。²⁰ 此外，它还具有肥大细胞稳定特性，可阻止组胺及白细胞介素-8、前列腺素D₂、白三烯B₄和C₄等炎症分子的释放。^{21–24} 依匹斯汀还能稳定嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞，并抑制中性粒细胞活化。^{25,26} 因此，0.05%依匹斯汀被认为是针对眼部过敏体征和症状患者的多重作用治疗药物。

眼部干燥是抗组胺药使用者需要关注的问题，尤其是对于本身倾向于干燥、或因泪液减少致过敏原浓缩而易使过敏症状加重的隐形眼镜佩戴者。尽管本研究未测量泪膜特征，但依匹斯汀似乎并未引起更多眼部干燥，因为依匹斯汀组使用的润眼液少于对照“仅润眼液”组。与对照组相比，依匹斯汀治疗的受试者还报告了更长的舒适戴镜时间和更好的整体眼部舒适度。因此，对于易出现口服药物干燥副作用的患者，局部应用依匹斯汀可能是合适的，值得进一步开展比较研究。

除本研究结果外，还有证据表明依匹斯汀的眼表耐受性良好，与临床滴眼舒适的报告一致。0.05%依匹斯汀滴眼液商品化制剂的渗透压为250–310 mOsm/kg，与天然泪液（据报道约300–304 mOsm/kg）²⁷ 相近或略低渗。泪液高渗透压可导致泪膜稳定性下降，从而引起不适，并已被列为干眼的核心机制。²⁸ 此外，一项小鼠研究表明，与其他抗过敏制剂相比，局部眼用依匹斯汀不会导致泪液量显著减少。¹⁹ 一项临床研究中，每日1次口服氯雷他定4天显著减少泪液量和泪液流量，并显著增加角膜荧光素染色，而局部依匹斯汀每日2次给药相同时间未观察到此类效应。²⁹ 最后，Elestat中的防腐剂苯扎氯铵在每日3次给药时被报道可降低泪膜稳定性并破坏上皮细胞功能。³⁰ 尽管本研究未进行临床测量，但症状的改善提示防腐剂的任何影响均可忽略不计。

对于合并结膜炎的季节性过敏性鼻炎患者，另一种替代或联合管理策略是考虑日抛型隐形眼镜。尽管本研究未直接调查，未来研究可关注日抛型镜片和/或不同隐形眼镜材料单独或联合局部治疗的影响。

环境过敏研究（如本研究）可能具有挑战性，因为条件每天和各中心之间都会变化，这是本研究设计的一个局限。此外，为控制成本，本研究设计为开放标签；尽管采用盲法滴眼液并使用安慰剂对照更为理想，但本研究获得的显著结果仍值得考虑。在盲法情况下，依匹斯汀的反应或许不会如此明显，但由于导入期使用的是同样的滴眼液，润眼液的结果也不太可能出现戏剧性改善。本研究结果支持依匹斯汀作为治疗过敏性结膜炎的有效、眼表中立、不引起干燥的治疗药物这一概念。鉴于其能延长隐形眼镜佩戴时间、改善整体眼部舒适度，加之无干燥特性，对于罹患季节性眼部过敏的隐形眼镜佩戴者，依匹斯汀值得考虑。

资助：本研究由Inspire Pharmaceuticals, Inc.资助。

参考文献

1. Morgan PB, Woods CA, Knajian R, et al. International contact lens prescribing in 2007. *Contact Lens Spectrum* 2008;23:36–41.
2. Richdale K, Sinnott LT, Skadahl E, et al. Frequency of and factors associated with contact lens dissatisfaction and discontinuation. *Cornea* 2007;26:168–174.
3. Doughty MJ, Jalota V, Bennett E, et al. Use of a high molecular weight fluorescein (fluorexon) ophthalmic strip in assessments of tear film break-up time in contact lens wearers and non-contact lens wearers. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005;25:119–127.
4. Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, et al. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116–5124.
5. Martin DK. Osmolality of the tear fluid in the contralateral eye during monocular contact lens wear. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987;65:551–555.
6. Glasson M, Stapleton F, Willcox M. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25:227–235.

7. Green-Church KB, Nichols JJ. Mass spectrometry-based proteomic analyses of contact lens deposition. *Mol Vis* 2008;14:291–297.
8. Jones L, Senchyna M, Glasier MA, et al. Lysozyme and lipid deposition on silicone hydrogel contact lens materials. *Eye Contact Lens* 2003;29:S75–S79.
9. Bielory L. Ocular allergy overview. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:1–23.
10. Nathan H, Meltzer EO, Selner JC, et al. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1999;99:s808–s814.
11. Suzuki S, Goto E, Dogru M, et al. Tear film lipid layer alterations in allergic conjunctivitis. *Cornea* 2006;25:277–280.
12. Suchecki JK, Donshik P, Ehlers WH. Contact lens complications. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16:471–484.
13. Lemp MA. Contact lenses and associated anterior segment disorders: Dry eye, blepharitis, and allergy. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16:463–469.
14. Thakur A, Willcox MD. Contact lens wear alters the production of certain inflammatory mediators in tears. *Exp Eye Res* 2000;70:255–259.
15. Moschos MM, Eperon S, Guex-Crosier Y. Increased eotaxin in tears of patients wearing contact lenses. *Cornea* 2004;23:771–775.
16. Whitcup SM, Bradford R, Lue J, et al. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine: A randomized, double-masked, parallel-group, active- and vehicle-controlled environmental trial in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther* 2004;26:29–34.
17. Abelson MB, Gomes P, Crampton HJ, et al. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. *Clin Ther* 2004;26:35–47.
18. Elestat [Package Insert]. Irvine, CA, Allergan Inc., 2004.
19. Villareal AL, Farley W, Pflugfelder SC. Effect of topical ophthalmic epinastine and olopatadine on tear volume in mice. *Eye Contact Lens* 2006;32:272–276.
20. Fugner A, Bechtel WD, Kuhn FJ, et al. In vitro and in vivo studies of the non-sedating antihistamine epinastine. *Arzneimittelforschung* 1988;38:1446–1453.
21. Kamei C, Akagi M, Mio M, et al. Antiallergic effect of epinastine (WAL 801 CL) on immediate hypersensitivity reactions. I. Elucidation of the mechanism for histamine release inhibition. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992;14:191–205.
22. Matsushita N, Aritake K, Takada A, et al. Pharmacological studies on the novel antiallergic drug HQL-79: II. Elucidation of mechanisms for antiallergic and antiasthmatic effects. *Jpn J Pharmacol* 1998;78:11–22.
23. Amon U, Gibbs BF, Buss G, et al. In vitro investigations with the histamine H1 receptor antagonist, epinastine (WAL 801 CL), on isolated human allergic effector cells. *Inflamm Res* 2000;49:112–116.
24. Kohyama T, Takizawa H, Akiyama N, et al. A novel antiallergic drug epinastine inhibits IL-8 release from human eosinophils. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;230:125–128.
25. Ohmori K, Manabe H, Akuta-Ohnuma K. Inhibitory effect of oxatomide on oxygen-radical generation and peptide-leukotriene release from guinea pig eosinophils. *Arzneimittelforschung*

1998;48:43–46.

26. Fukuishi N, Kan T, Hirose K, et al. Inhibitory effect of epinastine on superoxide generation by rat neutrophils. *Jpn J Pharmacol* 1995;68:449–452.

27. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677–681.

28. The definition, classification of dry eye disease: Report of the Definition, Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75–92.

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

30. Rolando M, Brezzo V, Giordano G, et al. The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. In: van Bijsterveld OP, Lemp MA, Spinelli D, eds. *The Lacrimal System*. New York, Kugler and Ghedini, 1991, pp 87–91.