

三种局部用抗组胺/肥大细胞稳定剂在成人过敏性结膜炎患者中的眼部舒适度与干燥效应：一项随机、双盲交叉研究

原文标题：Ocular Comfort and Drying Effects of Three Topical Antihistamine/Mast Cell Stabilizers in Adults with Allergic Conjunctivitis: A Randomized, Double-Masked Crossover Study

Clinical Therapeutics 2008; 30(7): 1264–1271 · Gail L. Torkildsen, MD; George W. Ousler III, BS; Paul Gomes, MS (Andover Eye Associates 及 ORA Clinical Research & Development, 美国马萨诸塞州)

摘要

目的：本研究旨在比较 3 种局部用抗组胺/肥大细胞稳定剂——依匹斯汀、氮卓斯汀和酮替芬——在过敏性结膜炎 (AC) 患者中的短期 (5 分钟) 眼部舒适度和干燥效应。

方法：纳入既往 2 年内皮肤试验证实有 AC 病史的成人，开展这项单中心、随机、双盲交叉研究。访视 1 时，患者随机接受单眼 1 滴依匹斯汀，对侧眼滴用氮卓斯汀或酮替芬。患者在滴药后即刻 (0 分钟) 以及 0.5、1、2 和 5 分钟采用 11 级评分 (0 = 非常舒适 至 10 = 非常不舒适) 评估眼部舒适度。患者还在 3 分钟时使用标准化描述词列表 (正面词：舒缓、顺滑、清爽、清凉和舒适；中性词：黏稠、发黏和有膜感；负面词：刺痛、刺激和烧灼) 描述双眼的感觉。访视 2 至 4 时，分别采用荧光素染色和眼表保护指数 (OPI) 评估检查患者的眼部干燥和泪膜稳定性。

结果：共纳入 40 例患者 (女 27 例，男 13 例；平均年龄 40 岁 [范围 18–73 岁])。依匹斯汀的平均舒适度评分在 0.5、1、2 和 5 分钟时显著低于 (即更舒适) 氮卓斯汀 (治疗间差值分别为 2.90、1.85、1.35 和 0.63; $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ 、 $P = 0.001$ 和 $P = 0.019$)，并在滴药后即刻显著低于酮替芬 (治疗间差值 1.2; $P = 0.014$)。酮替芬的平均眼部舒适度评分在 0.5、1 和 2 分钟时显著低于氮卓斯汀 (治疗间差值分别为 2.35、1.35 和 1.10; $P = 0.001$ 、 $P = 0.023$ 和 $P = 0.028$)。大多数患者 (85%) 选择正面舒适描述词来描述依匹斯汀，而氮卓斯汀仅为 34%。荧光素染色或 OPI 方面未观察到显著差异。

结论：在这项针对 AC 患者的小型研究中，单滴给药后，依匹斯汀的舒适度评价优于氮卓斯汀和酮替芬。所有受试药物均未引起显著的急性眼部干燥效应。(Clin Ther. 2008;30:1264-1271)

关键词：依匹斯汀，季节性过敏性结膜炎，干眼，酮替芬，氮卓斯汀，眼表保护指数。

引言

瘙痒和充血分别是过敏性结膜炎 (AC) 的主要症状和体征。虽然眼部过敏可能伴有鼻部症状，但在多达 70% 的季节性过敏患者中，眼部症状的严重程度可超过鼻部症状。[1] 由免疫球蛋白 E 刺激的结膜肥大细胞释放的组胺是 AC 急性症状的主要介质。肥大细胞释放的其他促炎介质 (如白三烯、前列腺素、细胞因子) 介导较严重类型眼部过敏中的迟发相炎症反应。[2]

眼部过敏的治疗药物包括肥大细胞稳定剂 (如奈多罗米钠、色甘酸钠)、抗组胺药 (如盐酸氮卓斯汀、盐酸左卡巴斯汀) 以及抗组胺/肥大细胞稳定剂复方制剂 (如盐酸依匹斯汀、富马酸酮替芬、盐酸奥洛他定)。最后一类药物既能抑制组胺与其受体结合，又能抑制肥大细胞脱颗粒。[2] 依匹斯汀属于这一抗组胺/肥大细胞稳定剂类药物，对组胺 H1 受体具有高亲和力 (半数抑制浓度 9.8 nmol/L) [3]，结膜神经细胞上该受体的激活表现为眼部瘙痒。[4] 一项采用结膜过敏原激发 (CAC) 模型的研究 ($n = 67$) 发现，依匹斯汀起效迅速——3 分钟内——作用持续时间 > 8 小时。[5] 一项为期 8 周的环境试验 ($n = 298$) [6] 发现，依匹斯汀治疗组报告眼部瘙痒的患者比例显著低于接受无活性赋形剂组 ($P = 0.045$)，进一步支持其疗效。在一项为期 2 周的环境临床试验 ($n = 144$) 中，氮卓斯汀在减轻瘙痒、流泪和结膜充血终点方面与色甘酸钠相近且优于安慰剂 ($P = 0.005$)。[7] 在一项 CAC 研究 ($n = 172$) 中，酮替芬在激发后 3 分钟即可显

著抑制眼部瘙痒和充血。[8] 在一项纳入花粉过敏诊断试验阳性患者、为期 4 周的环境试验 ($n = 519$) 中，酮替芬的主要疗效变量——应答率（基于患者对总体疗效的评估）——显著高于安慰剂（分别为 49.5% vs 33.0%； $P = 0.02$ ）。[9]

这些抗组胺/肥大细胞稳定剂的耐受性已被研究，[10-13] 特别是其对眼表的干燥效应。全身用抗组胺药已知会通过抗毒蕈碱活性引起眼部干燥，[12,14,15] 这会加重过敏患者的身体不适。此外，眼表干燥本身会削弱泪膜屏障——抵御过敏原的第一道眼部防线——并被认为是使过敏原更易穿透、加重 AC 的体征和症状。

患者滴药时的舒适度以及长期的干燥效应可能影响用药依从性。临床经验表明，双效抗过敏药物的肥大细胞稳定作用在预防性用药时最为突出[2]，因此良好的依从性对于成功控制 AC 的体征和症状至关重要。

当泪膜被破坏时，眼表失去抵御外来颗粒的第一道防线；由此产生的干燥效应还会引起不适和视物模糊。[16] 泪膜稳定性受多种因素影响，临床表现各异，难以客观量化。通过测量泪液流量和更新率以及泪膜破裂时间（TFBUT——从瞬目到泪膜首次破裂的时间），可以实现干眼体征和症状的可重复量化。[17] 泪液流量和更新率利用泪膜和眼表的荧光素染色计算（荧光光度法）。低 TFBUT 值与眼表暴露和染色增加相关。[18] 眼表保护指数（OPI）已被国际干眼研讨会认可为评估眼表保护的诊断工具，其计算方法为 TFBUT 除以瞬目间隔（IBI）。若 $OPI > 1$ ，眼表受到泪膜保护；若 $OPI < 1$ ，则眼表暴露，易出现干眼的体征和症状。[19] 由于间歇性眼表暴露是干眼体征和症状发生发展的第一步，OPI 可用于评估患者眼部干燥的严重程度。若滴用某药物后泪膜保持完整不受干扰，则 TFBUT 等于或超过 IBI；反之，若 TFBUT 短于 IBI，则该药物很可能正在破坏泪膜。通过这种方式，OPI 可以提供具有临床意义的眼表保护度量。

据我们所知，目前尚未有抗过敏药物之间舒适度和干燥效应的直接临床比较。为此，本研究的主要疗效变量是滴入 1 滴依匹斯汀、氮卓斯汀或酮替芬滴眼液后的舒适度和泪膜稳定性——这三种药物均为每日 2 次给药，且疗效和安全性特征相当。为进一步确定眼部干燥效应，荧光素染色结果为次要终点。泪膜稳定性的临床意义采用 OPI 评估。

患者与方法

这项随机、双盲交叉研究于 2006 年 8 月 17 日至 2006 年 9 月 9 日在单一研究中心（ORA Clinical Research & Development, North Andover, Massachusetts）进行。本研究经独立机构审查委员会（IntegReview, Austin, Texas）批准，遵循《药物临床试验质量管理规范》指南，方案符合 1996 年《赫尔辛基宣言》。

患者从既有的 AC 患者数据库中招募。符合条件的患者年龄 ≥ 18 岁，有 AC 病史（经既往 2 年内的皮肤试验证实），且双眼采用糖尿病视网膜病变早期治疗研究（ETDRS）视力表测得的最佳矫正视力为 $+0.7$ 或更佳（数值更低）。首次访视时存在活动性眼部过敏反应，或裂隙灯检查发现提示活动性眼部感染或炎症的任何有临床意义异常者，均被排除。患常与干眼相关的疾病（如活动性睑缘炎、睑板腺功能障碍、眼部炎症）者亦被排除。其他排除标准包括：研究入组前 72 小时内佩戴角膜接触镜或使用局部抗组胺药、研究前 24 小时内使用任何滴眼液、研究期间使用全身抗组胺药、研究前 30 天内使用抗胆碱能药物、已知对任何研究药物过敏、有 LASIK 手术史，或存在可能干扰研究参数的任何全身性或未控制的内科疾病。妊娠、哺乳或计划妊娠的女性患者被排除。所有符合条件的受试者均签署书面知情同意书。

研究药物为盐酸依匹斯汀 0.05%、盐酸氮卓斯汀 0.05% 和富马酸酮替芬 0.025% 滴眼液。研究访视 1 进行眼部舒适度评估，随后访视 2 至 4 进行急性眼部干燥效应评估。相邻研究访视间隔 7 ± 3 天。

眼部舒适度评估

访视 1（第 0 天）时，采用计算机生成的随机编码将患者随机分组，单眼滴入 1 滴依匹斯汀，对侧眼滴入氮卓斯汀或酮替芬（对侧给药）。患者和研究者均对每瓶研究药物的身份保持盲态。患者在滴药后即刻（0 分钟）以及 0.5、1、2 和 5 分钟采用标准化 11 级滴眼舒适度评分（0 = 非常舒适至 10 = 非常不舒适）对每眼的舒适度进行评分。[20] 滴药后 3 分钟，向患者出示正面词（舒缓、顺滑、清爽、清凉和舒适）、

中性词（黏稠、发黏和有膜感）和负面词（刺痛、刺激和烧灼）描述词列表[21]，请其选出最能描述每眼感觉的 3 个词语。

眼部干燥与泪膜稳定性评估

访视 2 至 4（第 7、14 和 21 天，± 3 天）时，患者按随机方案接受单滴双眼剂量的研究治疗。患者在 3 次访视间交叉换药，使每位患者在研究期间接受全部 3 种受试药物。每次访视时，采用荧光素染色、TFBUT 和瞬目频率评估眼部干燥和泪膜稳定性。荧光素染色在滴药前 15 分钟和滴药后 45 分钟进行。一位设盲研究者采用标准化 5 级评分（0 = 无至 4 = 重度）对 3 个角膜区域和 2 个结膜区域的染色进行分级。[22]

TFBUT 和瞬目频率在滴药前 15 分钟以及滴药后 1、5、10、15、20、30 和 45 分钟获取。将荧光素溶液滴入每眼下结膜囊，静置 30 秒以达到最大荧光。使用裂隙灯从睁眼时起监测泪膜破裂的形成。为确保 TFBUT 测量准确，使用秒表和数字成像系统并配合计算机数字计时器。采用 Wratten #12 黄色滤光片（Eastman Kodak Co., Los Angeles, California）增强 TFBUT 分级能力。[18,23] 瞬目频率（每分钟瞬目次数）使用配备红外照明器、朝向患者的头戴式数字微型摄像机测量。瞬目频率换算为 IBI。[18] OPI 以 TFBUT 除以 IBI 计算。[19,24]

耐受性评估

整个研究期间监测诱发性和观察到的不良事件。

统计学分析

对意向治疗（ITT）人群（即所有随机分组接受治疗的患者）仅使用观察数据（即不进行数据填补）进行分析。舒适度采用 Wilcoxon 秩和检验分析，荧光素染色评分和 OPI 采用 Kruskal-Wallis 检验[25] 分析。统计学分析由 Statistics and Data Corporation（Tempe, Arizona）完成。

结果

研究人群

共入组并随机分组 40 例患者（女 27 例，男 13 例；平均年龄 40 岁 [范围 18–73 岁] ），构成 ITT 人群（见表）。1 例患者在访视 1 后因时间安排问题退出；另有 3 例患者在访视 2 至 4 期间退出。36 例患者完成研究。

表 意向治疗人群的基线人口学特征（接受依匹斯汀、氮卓斯汀和酮替芬治疗的过敏性结膜炎患者；N = 40）。除另有说明外，数值为患者数（%）。

特征	数值
年龄，平均值，岁	39.58
性别	
女	27 (67.5)
男	13 (32.5)
种族	
白人	39 (97.5)
西班牙裔	1 (2.5)
虹膜颜色	
棕色	21 (52.5)
蓝色	11 (27.5)
淡褐色	6 (15.0)
绿色	2 (5.0)

眼部舒适度

滴药后 0.5、1、2 和 5 分钟，依匹斯汀的平均舒适度评分显著低于（即更舒适）氮卓斯汀（治疗间差值分别为 2.90、1.85、1.35 和 0.63； $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ 、 $P = 0.001$ 和 $P = 0.019$ ），滴药后即刻显著低于酮替芬（治疗间差值 1.2； $P = 0.014$ ）。酮替芬的平均舒适度评分在 0.5、1 和 2 分钟时显著低于氮卓斯汀（治疗间差值分别为 2.35、1.35 和 1.10； $P = 0.001$ 、 $P = 0.023$ 和 $P = 0.028$ ）。结果见图1。

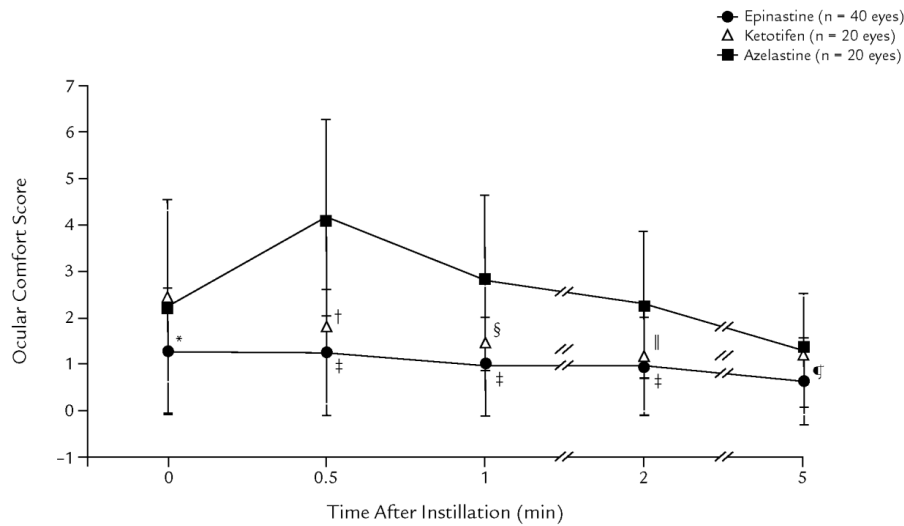


图1 过敏性结膜炎患者滴入抗组胺/肥大细胞稳定剂依匹斯汀、氮卓斯汀和酮替芬后的平均（SD）眼部舒适度评分（评分标准：0 = 非常舒适 至 10 = 非常不舒适）。* $P = 0.014$ vs 酮替芬；† $P = 0.001$ vs 氮卓斯汀；‡ $P < 0.001$ vs 氮卓斯汀；§ $P = 0.023$ vs 氮卓斯汀；|| $P = 0.028$ vs 氮卓斯汀；¶ $P = 0.019$ vs 氮卓斯汀。

依匹斯汀的描述词中 85% 为正面词、5% 为负面词；氮卓斯汀分别为 41% 和 34%；酮替芬分别为 55% 和 28%。依匹斯汀、氮卓斯汀和酮替芬使用中性描述词的比例分别为 10%、25% 和 17%（图2）。

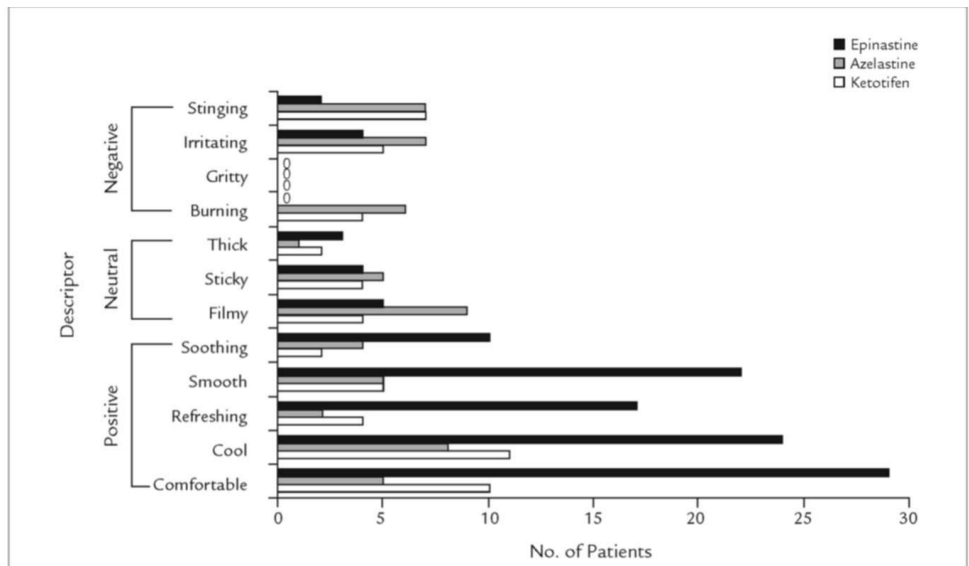


图2 滴入抗组胺/肥大细胞稳定剂依匹斯汀、氮卓斯汀和酮替芬治疗过敏性结膜炎后 3 分钟时选择各描述词的患者人数（N = 40）。描述词按负面（刺痛、刺激、砂砾感、烧灼）、中性（黏稠、发黏、有膜感）、正面（舒缓、顺滑、清爽、清凉、舒适）分组。

眼部干燥与泪膜稳定性

交叉分析显示，各治疗间荧光素染色评分（图3）和 OPI 值均无显著差异。下方角膜染色平均评分范围为 1.12–1.17；上方角膜为 0.60–0.68；中央角膜为 0.23–0.26。颞侧结膜评分为 0.85–0.98，鼻侧结膜为 1.10–1.46。任何眼表区域的平均评分以及各区域评分总和均无显著差异。依匹斯汀、氮卓斯汀和酮替芬的平均 OPI 评分分别为 1.16、1.17 和 1.18。各治疗间无显著差异。

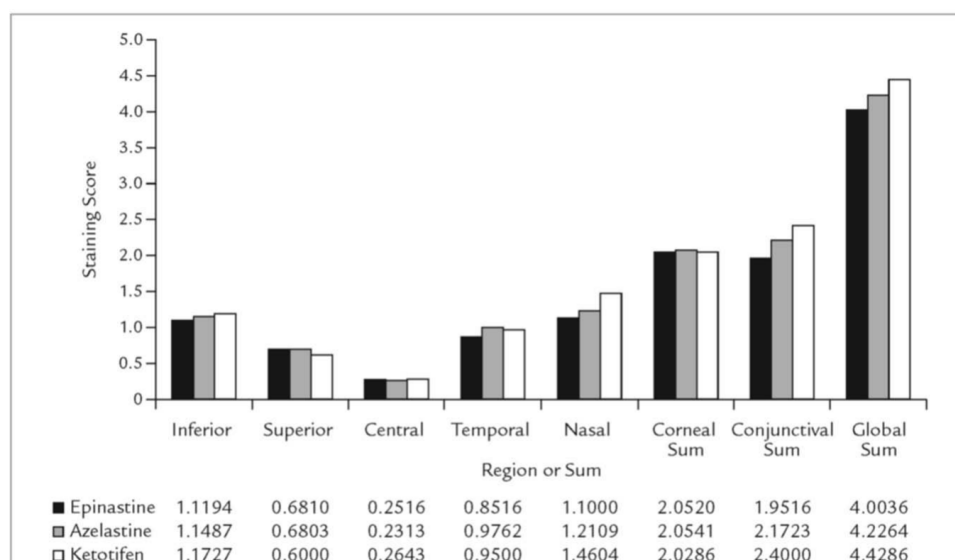


图3 滴入抗组胺/肥大细胞稳定剂依匹斯汀、氮卓斯汀和酮替芬治疗过敏性结膜炎后，按眼表区域划分的平均荧光素染色评分（N = 39 例患者）。图中下方附各区域评分数值：角膜区域（下方、上方、中央）、结膜区域（颞侧、鼻侧）及角膜总和、结膜总和、总体总和。

耐受性

报告的 26 起不良事件均为非严重不良事件。依匹斯汀、氮卓斯汀和酮替芬分别报告 6、12 和 7 起不良事件。访视 1 时，1 例接受对侧依匹斯汀和氮卓斯汀给药的患者报告 1 起味觉异常。访视 2 至 4（双眼给药）期间，依匹斯汀、氮卓斯汀和酮替芬分别有 3、4 和 3 例患者报告轻度味觉异常。氮卓斯汀组 3 例、酮替芬组 4 例患者报告滴药时轻度烧灼感。氮卓斯汀组 2 例、酮替芬组 1 例患者报告滴药时轻度刺痛。依匹斯汀无轻度烧灼或轻度刺痛报告。

讨论

对于现有的眼科抗过敏药物，确立其滴药舒适度和以眼部干燥效应衡量的长期耐受性十分重要。对于开具抗过敏药物的医师而言，更高的舒适度可能意味着更好的依从性和更少的调整用药随访次数。此外，泪膜干燥不仅可能导致干眼的不适体征和症状，还可能促进过敏原进入结膜，从而加重过敏反应。因此，抗过敏治疗不应破坏泪膜、引发干眼症状，这一点十分重要。本研究评估了 3 种抗组胺/肥大细胞稳定剂——氮卓斯汀、依匹斯汀和酮替芬——在 AC 患者中的眼部舒适度和眼表干燥效应。依匹斯汀的平均舒适度评分始终优于氮卓斯汀和酮替芬，在大多数时间点与氮卓斯汀相比差异有统计学意义，并在滴药后即刻优于酮替芬。各治疗间舒适度的差异可能与溶液的活性成分、配方或 pH 值不同有关。例如，依匹斯汀的 pH 约为 7，而氮卓斯汀和酮替芬的 pH 略偏酸性，分别为 5.0–6.5 和 4.4–5.8。[26–29]

在干眼动物模型中进行的耐受性研究可能有助于深入了解眼科药物的潜在干燥效应。两种啮齿动物干眼模型评估了依匹斯汀的干燥效应。[30,31] 其中一项研究向 42 只小鼠的泪腺注射肉毒杆菌毒素以模拟干眼；依匹斯汀和奥洛他定治疗均未引起泪液生成显著减少。[30] 另一模型使用气流（“吹风机”小鼠）（n = 85）诱导干眼。[31] 该研究报告依匹斯汀对泪液量无显著影响，但奥洛他定引起泪液量显著减少（ $P < 0.001$ ）。[31] 相反，一项对已发表临床评估的文献回顾（N = 2696 例受试者）发现，眼科抗组胺药（依匹斯汀 0.05%、氮卓斯汀 0.05%、酮替芬 0.25%、奥洛他定 0.1% 和奥洛他定 0.2%）均与干燥效应无关[32]，凸显了临床模型在药物疗效评估中的重要性。

随着更多药物获批，处方医师不仅要了解各种药物的疗效，还要了解其耐受性特征，这一点十分重要。尤其对于眼科药物而言，滴眼液的耐受性与患者满意度、依从性和治疗成功密不可分。[33]

量化眼部干燥的程度十分困难，因为干眼的病理生理学在患者之间差异巨大。在本研究中，未预期也未发现各治疗间干燥效应的显著差异，因为本研究测量的是 AC 患者中抗过敏滴眼液的急性干燥效应和舒适度。此外，研究人群由无干眼病史的患者组成；本研究评估的是局部抗组胺药对其他方面健康的 AC 患者眼

表的影响。鉴于干眼与 AC 预期常常共存，希望开展在合并干眼和过敏的患者中反复使用抗过敏滴眼液的更长期研究。

结论

在这项针对 AC 患者的小型研究中，单滴给药后，依匹斯汀的舒适度评价优于氮卓斯汀和酮替芬。所有受试药物均未引起有统计学意义的眼部干燥效应。基于本研究结果，依匹斯汀很可能成为 AC 患者中舒适且耐受良好的治疗选择。

致谢

本研究由 Inspire Pharmaceuticals, Inc. (Durham, North Carolina) 资助。论文发表由 ORA Clinical Research & Development (North Andover, Massachusetts) 资助。

作者感谢 ORA Clinical Research & Development (North Andover, Massachusetts) 的 Lauren Lilyestrom、Ciera Maffei 和 Stephanie Leung 提供的编辑协助，以及 Statistics and Data Corporation (Tempe, Arizona) 的 Katherine Kennedy 在数据分析方面的协助。

参考文献

1. Wüthrich B, Brignoli R, Canevascini M, Gerber M. Epidemiological survey in hay fever patients: Symptom prevalence and severity and influence on patient management. *Schweiz Med Wochenschr.* 1998;128:139-143.
2. Abelson MB, Smith L, Chapin M. Ocular allergic disease: Mechanisms, disease sub-types, treatment. *Ocul Surf.* 2003;1:127-149.
3. Epinastine 0.05% Clinical Pharmacology and Biopharmaceutical Review [Center for Drug Evaluation and Research Web site]. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-565_Elestat_BioPharmr.pdf. Accessed June 17, 2008.
4. Abelson MB, Pyun J. Histamine. In: Abelson MB, ed. *Allergic Diseases of the Eye*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2000:57-68.
5. 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.
6. 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.
7. James IG, Campbell LM, Harrison JM, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of topically administered azelastine, sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis and rhinoconjunctivitis. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:313-320.
8. Greiner JV, Mundorf T, Dubiner H, et al. Efficacy and safety of ketotifen fumarate 0.025% in the conjunctival antigen challenge model of ocular allergic conjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:1097-1105.
9. Kidd M, McKenzie SH, Steven I, et al, for the Australian Ketotifen Study Group. Efficacy and safety of ketotifen eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1206-1211.

10. Tasaka K. Epinastine: An update of its pharmacology, metabolism, clinical efficacy and tolerability in the treatment of allergic diseases. *Drugs Today (Barc)*. 2000;36:735-757.
11. Leonardi A, Zafirakis P. Efficacy and comfort of olopatadine versus ketotifen ophthalmic solutions: A double-masked, environmental study of patient preference. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1167-1173.
12. Ousler GW III, Workman DA, Torkildsen GL. An open-label, investigator-masked, crossover study of the ocular drying effects of two antihistamines, topical epinastine and systemic loratadine, in adult volunteers with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther*. 2007;29:611-616.
13. Artal MN, Luna JD, Discepolo M. A forced choice comfort study of olopatadine hydrochloride 0.1% versus ketotifen fumarate 0.05%. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2000;230:64-65.
14. Ousler GW, Wilcox KA, Gupta G, Abelson MB. An evaluation of the ocular drying effects of 2 systemic antihistamines: Loratadine and cetirizine hydrochloride. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:460-464.
15. Welch D, Ousler GW III, Nally LA, et al. Ocular drying associated with oral antihistamines (loratadine) in the normal population—an evaluation of exaggerated dose effect. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506:1051-1055.
16. Abelson MB, Doane MG, Ousler G. Tear film and blink dynamics. In: Albert DM, Miller JW, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology*, 3rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008:281-292.
17. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J*. 1995;21:221-232.
18. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:108-152.
19. Ousler GW III, Wilcox Hagberg K, Schindelar M, et al. The Ocular Protection Index. *Cornea*. 2008;27:509-513.
20. Granet D, Lichtenstein SJ, Onofrey B, Katz JA. An assessment of the tolerability of moxifloxacin 0.5% compared to azithromycin 1.0% in DuraSite. *Clin Ophthalmol*. 2007;1:519-525.
21. Greiner JV, Minno G. A placebo-controlled comparison of ketotifen fumarate and nedocromil sodium ophthalmic solutions for the prevention of ocular itching with the conjunctival allergen challenge model. *Clin Ther*. 2003;25:1988-2005.
22. Ousler GW III, Anderson RT, Osborn KE. The effect of senofilcon A contact lenses compared to habitual contact lenses on ocular discomfort during exposure to a controlled adverse environment. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:335-341.
23. Abelson MB, Ousler GW III, Nally LA, et al. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506:1121-1125.
24. Ousler GW, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the study of ocular surface disease. *Ocul Surf*. 2005;3:143-154.
25. Rosner B, ed. *Fundamentals of Biostatistics*. Boston, Mass: Duxbury Press; 2006.

26. Elestat label approved on 8/15/2005. NDA no. 21-565/S-005.
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021565s005lbl.pdf>. Accessed July 3, 2008.
27. Optivar label approved 4/30/2004. NDA no. 021127.
http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21127s007,008_optivar_lbl.pdf. Accessed July 3, 2008.
28. Zaditor label approved 10/19/2006. NDA no. 021066.
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021066s011lbl.pdf>. Accessed July 3, 2008.
29. Zaditor label approved 7/20/2001. NDA no. 021066.
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021066s4lbl.pdf>. Accessed July 3, 2008.
30. Lekhanont K, Park CY, Combs JC, et al. Effect of topical olopatadine and epinastine in the botulinum toxin B-induced mouse model of dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23:83-88.
31. 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.
32. Krokhmal L, Gomes P, Welch D, Abelson MB. The incidence of dry eye with topical anti-allergic therapies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:E-2300.
33. Leonardi A, Zafirakis P. Efficacy and comfort of olopatadine versus ketotifen ophthalmic solutions: A double-masked, environmental study of patient preference. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1167-1173.