

依匹斯汀：无显著全身副作用的眼局部用第二代抗组胺药

原文标题：Epinastine: topical ophthalmic second generation antihistamine without significant systemic side effects

Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology (2009) 5(9):1135–1140; Shilpi Pradhan, Kumar Abhishek, Francis Mah; 2009

摘要

背景：依匹斯汀是一种眼局部用抗组胺药和肥大细胞稳定剂，适用于治疗与过敏性结膜炎相关的症状。

目的：本综述旨在全面概述依匹斯汀 0.05% 滴眼液的药理学、临床疗效、耐受性和安全性。

方法：对 1950 年至 2008 年的 Medline 文献进行综述。

结论：依匹斯汀 0.05% 滴眼液是缓解过敏性结膜炎症状的安全有效的药物。依匹斯汀的中枢神经系统毒性和心脏毒性极低。

关键词：过敏性结膜炎；依匹斯汀；眼部过敏。

1. 引言

过敏的眼部症状很常见，可包括流泪、瘙痒、充血和异物感。在美国过敏、哮喘与免疫学会开展的一项大型调查中，三分之一的受访者报告曾患过敏，其中 50% 报告伴有眼部症状[1]。眼部过敏是眼科和过敏科临床实践中的常见问题，症状可呈季节性或常年性，累及 40% 的人群[2]。

眼部过敏属于一系列免疫性疾病的范畴，包括季节性过敏性结膜炎（SAC）和常年性过敏性结膜炎、特应性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎（VKC）和巨乳头性结膜炎[3]。多种超敏反应共同构成了眼部过敏。已知 IgE 介导的肥大细胞激活、脱颗粒及趋化因子和组胺释放是 SAC 和常年性过敏性结膜炎的主要介质，而特应性角膜结膜炎和 VKC 则更多与慢性炎症细胞浸润及活化的肥大细胞和嗜酸性粒细胞有关[3]。辅助性 T1 和 T2 细胞的存在使 VKC 有别于其他疾病[4]。泪膜研究显示，78% 的 SAC 患者泪液中存在组胺、类胰蛋白酶、缓激肽、白三烯和前列腺素等肥大细胞介质，且 IgE 水平升高[2]。

组胺被认为是眼部过敏早期和晚期反应的主要介质[5]。组胺的眼部效应主要由结膜表面的 H1 和 H2 受体介导[6]。H1 受体激活导致瘙痒；而 H2 受体介导血管扩张和毛细血管通透性增加，导致充血和流泪[6]。复杂的眼部过敏级联反应及各种治疗选择超出本文范围，但此前已有优秀的综述[7]。

2. 市场概况

过敏患者报告称，鼻部及眼部症状对其健康相关生活质量产生负面影响，影响其履行正常体力职责的能力[8]。这些症状还可进一步影响情绪和学习能力[9]。眼部过敏的经济影响难以估计。1994 年预计过敏性鼻炎的年花费约为 12.3 亿美元，尚不包括因超过 80 万个缺勤工作日造成的生产力损失[10]。这些数字可能并未反映真实成本，因为难以准确估计过敏症状的经济影响。多数有过敏症状的患者不就医，另一些则使用非处方药。这些研究均是在新一代处方抗组胺药问世之前进行的，因而进一步限制了这些数据的有效用。此外，诊断性检查和免疫治疗也构成可观的额外经济负担。眼部过敏的花费及其造成的生产力损失可据此作类似程度的推算。眼部过敏的诊断以瘙痒为提示，可通过结膜刮片确认[3]。对于存在全身受累或需要确认特定过敏原者，建议请过敏专科会诊[3]。

回避和消除环境过敏原是处理过敏症状的首要步骤。第一代口服抗组胺药被发现具有镇静等中枢副作用[11]。单独使用较新的口服抗组胺药治疗眼部过敏已被证明不如局部用抗组胺药物[12]。局部应用抗组胺药可即刻缓解过敏症状。新一代双效药物（抗组胺药兼肥大细胞稳定剂）正日益成为治疗首选：它们与 H1 和 H2 受体结合，实现肥大细胞稳定并下调炎症标志物，且无中枢副作用。目前市场上已有多种双效眼局部

抗过敏药，例如依匹斯汀、氮卓斯汀、酮替芬和奥洛他定。依匹斯汀已占据局部抗过敏市场 9% 的份额，处方量仅次于奥洛他定[13]。

3. 依匹斯汀简介

依匹斯汀 0.05% 适用于预防和治疗与过敏性结膜炎相关的眼部刺激和瘙痒。它是第二代抗组胺药，没有口服第一代药物所具有的中枢神经系统或心脏副作用。

3.1 化学

依匹斯汀是选择性组胺（H1）受体拮抗剂和肥大细胞稳定剂，可抑制肥大细胞释放组胺及其他炎症介质。依匹斯汀的化学名为 3-氨基-9,13b-二氢-1H-二苯并(c,f)咪唑并(1,5-a)氮杂草盐酸盐，分子量 285.78，为澄清、无色、无菌的等渗溶液。盐酸依匹斯汀（HCl）是依匹斯汀 HCl 0.05% 滴眼液的活性成分，含量为 0.5 mg/ml。该滴眼液还含 0.01% 苯扎氯铵（BAK）作为防腐剂，以及其他非活性成分，如依地酸钠、纯化水、氯化钠溶液、磷酸二氢钠、氢氧化钠和/或盐酸。溶液 pH 约 7，渗透压为 250–310 mOsm/kg。

3.2 药效学

依匹斯汀是强效的抗组胺药物，通过阻断 H1 受体发挥作用，从而在发生眼部过敏时减弱组胺释放的效应。在豚鼠回肠的体外研究和受体结合研究中，依匹斯汀对 H1 受体表现出高亲和力[14]。口服及静脉制剂的体内研究证实了其作用：在经变应原致敏的豚鼠中抑制组胺诱发的皮肤和肺部反应，并呈剂量依赖性抑制粒细胞，后者是其抗过敏效应的另一机制[15]。依匹斯汀还被证明可通过拮抗 H1 受体及抑制 P 物质，抑制动物中与被动皮肤过敏反应相关的搔抓行为[16]。

在健康人体志愿者中，口服依匹斯汀对人工组胺诱发的皮肤风团呈剂量依赖性抑制[17]，且与安慰剂相比起效迅速（1 小时内）[18]。一项纳入 14 名健康志愿者的双盲、安慰剂对照、随机交叉研究评价了皮肤组胺的风团和红晕反应，药物间设 7 天洗脱期，结果显示效力排序为：西替利嗪（最强）、依匹斯汀、特非那定、依巴斯汀、非索非那定、氯雷他定和安慰剂[19]。依匹斯汀起效最快，作用持续 24 小时[19]。

依匹斯汀也是一种肥大细胞稳定剂，可抑制肥大细胞释放 IgE 介导的组胺及其他促炎介质，其效果优于酮替芬[20,21]。在产生 IgE 的杂交瘤小鼠模型中，依匹斯汀还被发现可在转录后水平抑制 IgE，不影响 mRNA 水平或细胞因子水平；而氮卓斯汀则同时影响细胞内 Ca^{++} 通路和 mRNA 水平以及 IL-6、TNF- α 和 IL-8 水平[22]。不过依匹斯汀在更低剂量下即可起效[22]。另一项细胞培养研究还提出，依匹斯汀通过 Ca^{++} /钙调蛋白依赖方式抑制大鼠肺和腹腔细胞的组胺释放[23]。

除抗组胺作用外，依匹斯汀在体内外研究中均表现出抗炎作用。动物研究显示，依匹斯汀能剂量依赖性地通过抑制血栓素 A2、白三烯 D4、前列腺素 D2、P 物质、神经激肽 A、内皮素-1 尤其是缓激肽等多种化学介质来预防支气管收缩[24]。在抑制血小板活化因子诱发的豚鼠支气管收缩方面，依匹斯汀的效力强于酮替芬和氮卓斯汀[25]。

依匹斯汀还可阻止嗜酸性粒细胞释放 IL-8——这在特应性疾病中很重要——从而阻止嗜酸性粒细胞的趋化[26,27]。在细胞培养中，依匹斯汀呈剂量依赖性地抑制活化的 CD4+ T 细胞产生 IL-4 和胸腺活化调节趋化因子（TARC），从而有利地调节过敏反应[28]，其效果优于第一代药物氯苯那敏[29]。在过敏原激发的小鼠模型中，依匹斯汀预处理可减少中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润，而奥洛他定仅影响嗜酸性粒细胞[30]。

3.3 药代动力学与代谢

依匹斯汀局部应用后迅速吸收，并几乎以原形经粪便和尿液排出体外。即使在最大剂量 10 倍时，依匹斯汀也几乎无心脏副作用[31]。它不在肝脏代谢，因此对 CYP3A4 无直接抑制作用[32]。在一项针对年轻健康志愿者的人脑正电子发射断层扫描（PET）研究中，依匹斯汀对中枢组胺 H1 受体的占有率低（13%，而氯苯那敏为 77%），这或许解释了其对中枢神经系统的极小影响[33]。

在一项纳入 62 名健康成人和 62 名特应性皮炎儿童的 III 期开放标签试验的群体药代动力学模型中，以血浆水平测得的口服清除率和分布容积与体重及进食状态相关，成人与儿童之间的药代动力学差异仅由体重贡献[34]。研究中的口服剂量为：体重 10–24 kg 的儿童 10 mg；>24 kg 的儿童 10 或 20 mg；成人 10、20 或 40 mg[34]。口服依匹斯汀 20 mg 生物利用度良好：在特应性皮炎患者中，通过皮肤水疱法进行的皮肤样本体内研究显示其皮肤药物水平与血浆水平相近[35]。这些患者瘙痒的统计学显著减轻，据推测系因抑制肥大细胞释放 P 物质（特应性疾病中升高）、抑制感觉神经以及抗组胺作用所致[35]。大鼠模型中，口服依匹斯汀吸收率 40%，给药后 2 小时达峰，4 小时出现第二个峰——后者被认为系其可能的轻度抗胆碱能特性使胃动力下降所致[36]。

4. 临床疗效

在一项 III 期随机、双盲研究中，与单用药物溶媒相比，局部依匹斯汀治疗的 SAC 患者报告的眼部瘙痒显著更少（ $p = 0.045$ ），结膜充血也更轻[37]。在另一项采用结膜抗原激发模型的前瞻性随机 III 期试验中，眼部过敏的各种体征和症状——如眼部瘙痒、眼睑肿胀、结膜及巩膜表层充血——均随眼用依匹斯汀的应用而显著改善，且起效迅速（< 3 分钟）、作用持久（≥ 8 小时）[38]。

4.1 依匹斯汀与奥洛他定的比较

在一项纳入 30 名对猫皮屑敏感的参与者的“猫屋模型”中，依匹斯汀在 5、15、30、45、60 分钟各时间点显著缓解眼部瘙痒、烧灼感、流泪、鼻痒和流涕，效果略优于奥洛他定；两者均显著优于基线，且对球结膜水肿亦有一定缓解[39]。在双盲、随机、安慰剂对照的结膜抗原激发研究中，无论是 0.1% 奥洛他定[40,41]还是 0.2% 奥洛他定制剂[42]，依匹斯汀在激发后 5、7 分钟的眼部瘙痒及各时间点充血方面的疗效均略逊于奥洛他定。依匹斯汀对 H1 受体的作用起效更快（3 分钟内）、持续时间比奥洛他定或酮替芬更长[14]。

5. 安全性与耐受性

以每日 5、10 或 20 mg 给药时，口服依匹斯汀在中枢神经系统功能的心理测量学测试中与安慰剂无差异——这是第一代抗组胺药所不具备的[17]。其他对中枢安全的第二代抗组胺药（如特非那定或阿司咪唑）偶可通过 QT 间期延长引起心律失常，据认为作用于 HERG 受体[43]。依匹斯汀对 HERG 通道的体外研究显示其活性极低，这可能是其心脏毒性低、H1 受体阻断选择性安全的原因[43]。体内动物研究还表明，口服依匹斯汀可抑制组胺刺激引起的支气管收缩，可能为合并哮喘的患者带来额外获益[24,44]。

5.1 眼用依匹斯汀

在为期 8 周的研究期间，眼用依匹斯汀耐受良好[37]，未发生被认为与研究药物相关的严重不良事件[38,42]。依匹斯汀的不良反应谱低，最常见的是眼部反应：烧灼感（8%）、滤泡增生（3%）、充血（1%）和瘙痒（1%）；全身反应（1–3%）为头痛、鼻炎、鼻窦炎和咽炎，与基线眼部过敏情况相似[45]。其 pH 为 6.5–7.5，与泪液相近。鉴于其所含 BAK 防腐剂及吸收迅速的特点，依匹斯汀应在配戴隐形眼镜前 10 分钟滴入[45]。

5.2 依匹斯汀与干眼

在一项掩蔽交叉研究中，与基线相比，依匹斯汀对健康志愿者的泪液量、泪流量及全眼荧光素染色均无影响；而口服氯雷他定则引起眼部干燥体征的统计学显著差异，包括泪液量和泪流量减少、角膜染色增加[46]。在另一项纳入 40 名过敏性结膜炎成人患者的随机、双盲交叉研究中，依匹斯汀的耐受性优于酮替芬和氮卓斯汀，且荧光素染色或眼部保护指数（国际干眼工作组认可的一种诊断工具，以泪膜破裂时间除以眨眼间隔计算）无显著差异[47]。该研究排除了干眼综合征患者，且未设安慰剂对照[47]。在一项病例对照小鼠模型中，于滴药后不同间隔采用棉线湿润试验测定，依匹斯汀不抑制泪液分泌，而奥洛他定虽有抑制但弱于阿托品（抗胆碱能阳性对照）[48]。依匹斯汀对毒蕈碱受体无作用，这可能使其避免了眼干副作用[45]。

6. 监管事务

盐酸依匹斯汀 0.05% 滴眼液 (Elestat®, Inspire Pharmaceuticals, 美国北卡罗来纳州达勒姆; Allergan, 美国加利福尼亚州欧文) 于 2003 年 10 月 12 日获 FDA 批准用于眼部过敏。推荐用法为每日两次滴眼。孕妇或哺乳期妇女应慎用。3 岁以下儿童不适用。在相当于人体最大剂量 30,000 倍的剂量下, 该药无致癌性或致突变性[45]。

7. 结论

眼部过敏和全身过敏是患者的重要困扰, 因其影响生活质量、工作能力, 且红而含泪的眼睛也有碍外观。依匹斯汀已被证明是一种安全有效的眼用抗过敏药物, 通过抑制多种炎症介质发挥抗过敏作用。其起效迅速、作用持久的特点使其成为治疗眼部过敏症状的有力药物。与第一代抗过敏药物不同, 依匹斯汀的全身副作用极小。

8. 专家观点

第二代局部用抗组胺药是治疗眼部过敏的一类药物副作用低的强效药物。对于同时存在全身和眼部症状的患者, 口服依匹斯汀似乎是所有抗组胺药中中枢和心脏副作用最低的。实验研究显示, 全身用依匹斯汀优于其他第二代抗组胺药, 但口服依匹斯汀在美国尚未上市。它在合并哮喘的疾病中可能也有一定作用, 并对以瘙痒为主的疾病 (即特应性疾病) 具有出色的皮肤生物利用度。依匹斯汀在全身疗效和安全性以及眼用制剂方面均已得到研究, 并在市场上证明了其效用, 尤其是局部制剂。

局部用依匹斯汀每日两次给药, 疗效确切, 对合并干眼症状或特应性症状的患者可能尤为有用。动物模型显示依匹斯汀不影响泪液生成。它似乎还能有效靶向肥大细胞释放的 P 物质——这在伴有明显瘙痒的特应性患者的级联反应中最为突出。尽管临床有效, 但在随机双盲试验中, 眼用依匹斯汀的疗效略逊于局部用奥洛他定 (0.1% 或 0.2%) [40–42]。与其他药物相比, 眼用依匹斯汀起效最快、作用持续时间最长, 达 8–24 小时[19]。鉴于其中性 pH、BAK 防腐剂和快速吸收的特性, 它可在配戴隐形眼镜前滴用而不会引起进一步刺激。根据 FDA 指南, 该药适用于 3 岁以上儿童。口服剂型方面, 其生物利用度和分布容积仅受体重影响, 即使在儿童中也无显著全身副作用。所有处方抗过敏药物的费用可能限制其在临床实践中的应用; 然而, 依匹斯汀 0.05% 滴眼液凭借良好的安全性和疗效特性, 可显著改善眼部过敏患者的生活质量。

利益声明

尽管 F. Mah 是 Allergan, Inc.、Inspire Pharma 和 Alcon Labs 的顾问, 但本文的撰写未收取任何报酬。

参考文献

1. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye: part II. Ocular allergy. J Allergy Clin Immunol 2000;106(6):1019-32
2. Bielory L, Friedlaender MH. Allergic conjunctivitis. Immunol Allergy Clin North Am 2008;28(1):43-58
3. Bielory L. Ocular Allergy Overview. Immunol Allergy Clin North Am 2008;29:1-23
4. Leonardi A, Motterle L, Bortolotti M. Allergy and the eye. Clin Exp Immunol 2008;153(Suppl 1):17-21
5. Bachert C. Histamine – A major role in allergy? Clin Exp Allergy 1998;28(Suppl 6):15-9
6. Bielory L, Ghafoor S. Histamine receptors and the conjunctiva. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5(5):437-40
7. Bielory L. Ocular allergy treatment. Immunol Allergy Clin North Am 2008;28(1):189-224

8. Meltzer EO. The prevalence and medical and economic impact of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S805-28
9. Marshall PS, Colon EA. Effects of allergy season on mood and cognitive function. *Ann Allergy* 1993;71:251-8
10. Malone DC, Lawson KA, Smith DH, et al. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:22-7
11. Oppenheimer JJ, Casale TB. Next generation antihistamines: therapeutic rationale, accomplishments, and advances. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(6):807-17
12. Lanier BQ, Gross RD, Marks BB, et al. Olopatadine ophthalmic solution adjunctive to loratadine compared with loratadine alone in patients with active seasonal allergic conjunctivitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(6):641-8
13. Friedlaender MH. Epinastine in the management of ocular allergic disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(4):85-6
14. Fügner A, Bechtel WD, Kuhn FJ, Mierau J. In vitro and in vivo studies of the non-sedating antihistamine epinastine. *Arzneimittelforschung* 1988;38(10):1446-53
15. Fügner A, Meissner C. Accumulation of granulocytes in the lung and skin of guinea pigs. Inhibition by the anti-H1 antiallergic agent epinastine. *Arzneimittelforschung* 1994;44(12):1338-42
16. Inagaki N, Nagao M, Nakamura N, et al. Evaluation of anti-scratch properties of oxatomide and epinastine in mice. *Eur J Pharmacol* 2000;400(1):73-9
17. Schilling JC, Adamus WS, Kuthan H. Antihistaminic activity and side effect profile of epinastine and terfenadine in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990;28(12):493-7
18. Leroy T, van Neste D. Dermal objective pharmacodynamic profile of cetirizine and epinastine: two controlled, randomised, double-blind, crossover studies. *Int J Clin Pract* 2002;56(8):568-73
19. Grant JA, Danielson L, Rihoux JP, DeVos C. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects. *Allergy* 1999;54(7):700-7
20. Mita H, Shida T. Comparison of anti-allergic activities of the histamine H1 receptor antagonists epinastine, ketotifen and oxatomide in human leukocytes. *Arzneimittelforschung* 1995;45(1):36-40
21. Amon U, Gibbs BF, Buss G, Nitschke M. In vitro investigations with the histamine H1 receptor antagonist, epinastine (WAL 801 CL), on isolated human allergic effector cells. *Inflamm Res* 2000;49(3):112-6
22. Hanashiro K, Sunagawa M, Tokeshi Y, et al. Antiallergic drugs, azelastine hydrochloride and epinastine hydrochloride, inhibit ongoing IgE secretion of rat IgE-producing hybridoma FE-3 cells. *Eur J Pharmacol* 2006;547(1-3):174-83
23. 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* 1991;14(1-2):191-205

24. Misawa M, Kanai Y. Effect of the new antiallergic drug epinastine on chemical mediator induced bronchoconstrictions in guinea pigs. *Arzneimittelforschung* 1991;41(11):1145-9
25. Kamei C, Mio M, Kitazumi K, et al. Antiallergic effect of epinastine (WAL 801 CL) on immediate hypersensitivity reactions: (II). Antagonistic effect of epinastine on chemical mediators, mainly antihistaminic and anti-PAF effects. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992;14(1-2):207-18
26. 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(1):125-8
27. Matsukura M, Yajima A, Yamazaki F, et al. Epinastine inhibits eosinophil chemotaxis and adhesion molecules in atopic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16(6):405-10
28. Kanai K, Asano K, Hisamitsu T, Suzaki H. Suppressive activity of epinastine hydrochloride on TARC production from human peripheral blood CD4+ T cells in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 2005;57(8):1027-36
29. Kanai K, Asano K, Watanabe S, et al. Epinastine hydrochloride antagonism against interleukin-4-mediated T cell cytokine imbalance in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140(1):43-52
30. Galatowicz G, Ajayi Y, Stern ME, Calder VL. Ocular anti-allergic compounds selectively inhibit human mast cell cytokines in vitro and conjunctival cell infiltration in vivo. *Clin Exp Allergy* 2007;37(11):1648-56
31. Ohtani H, Kotaki H, Sawada Y, Iga T. A comparative pharmacokinetic-pharmacodynamic study of the electrocardiographic effects of epinastine and terfenadine in rats. *J Pharm Pharmacol* 1997;49(4):458-62
32. Kishimoto W, Hiroi T, Sakai K, et al. Metabolism of epinastine, a histamine H1 receptor antagonist, in human liver microsomes in comparison with that of terfenadine. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997;98(3):273-92
33. Yanai K, Ryu JH, Watanabe T, et al. Positron emission tomographic study of central histamine H1-receptor occupancy in human subjects treated with epinastine, a second-generation antihistamine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17(Suppl C):64-9
34. Sarashina A, Tatami S, Yamamura N, et al. Population pharmacokinetics of epinastine, a histamine H1 receptor antagonist, in adults and children. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(1):43-53
35. Toyoda M, Nakamura M, Nakagawa H. Distribution to the skin of epinastine hydrochloride in atopic dermatitis patients. *Eur J Dermatol* 2007;17(1):33-6
36. Ogiso T, Kasutani M, Tanaka H, et al. Pharmacokinetics of epinastine and a possible mechanism for double peaks in oral plasma concentration profiles. *Biol Pharm Bull* 2001;24(7):790-4
37. 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(1):29-34
38. 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(1):35-47

39. Monson BK, Rothman JS, Raizman MB. Efficacy of epinastine ophthalmic solution for post-exposure treatment of signs and symptoms of allergic conjunctivitis in cat-sensitive subjects. Presented at Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma, and Immunology, November 12-17, 2004, Boston, MA
40. Lanier BQ, Finegold I, D'Arienzo P, et al. Clinical efficacy of olopatadine vs epinastine ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. *Curr Med Res Opin* 2004;20(8):1227-33
41. Finegold I, Granet DB, D'Arienzo PA, Epstein AB. Efficacy and response with olopatadine versus epinastine in ocular allergic symptoms: a post hoc analysis of data from a conjunctival allergen challenge study. *Clin Ther* 2006;28(10):1630-8
42. Mah FS, Rosenwasser LJ, Townsend WD, et al. Efficacy and comfort of olopatadine 0.2% versus epinastine 0.05% ophthalmic solution for treating itching and redness induced by conjunctival allergen challenge. *Curr Med Res Opin* 2007;23(6):1445-52
43. Chachin M, Katayama Y, Yamada M, et al. Epinastine, a nonsedating histamine H1 receptor antagonist, has a negligible effect on HERG channel. *Eur J Pharmacol* 1999;374(3):457-60
44. Tasaka K, Kamei C, Nakamura S. Inhibitory effect of epinastine on bronchoconstriction induced by histamine, platelet activating factor and serotonin in guinea pigs and rats. *Arzneimittelforschung* 1994;44(3):327-9
45. Trattler WB, Luchs J, Majmudar P. Elestat (epinastine HCl ophthalmic solution 0.05%) as a therapeutic for allergic conjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(4):87-99
46. Ousler GW 3rd, 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(4):611-6
47. Torkildsen GL, Ousler GW, 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(7):1264-71
48. Villareal AL, Farley W, Pflugfelder SC. Effect of topical ophthalmic epinastine and olopatadine on tear volume in mice. *Eye & Contact Lens. Sci Clin Pract* 2006;32(6):272-6