

局部抗过敏药物应用的当前观点

原文标题：Current perspectives on topical antiallergics
Indian Journal of Ophthalmology 2025;73:521-5 · 综述 · Nikhil S Gokhale (印度孟买 Gokhale 眼科医院角膜科)

摘要

过敏是眼表门诊中最常见的诊断之一，其治疗可以从简单的润滑剂到多个不同类别药物最复杂的联合用药。抗过敏药是所有类型过敏中最常用的药物。目前已有多种选择，了解如何开始、选择并持续使用它们十分重要。理解过敏的性质和严重程度，是理解这类药物在每位患者身上疗效与局限性的关键。本文为忙碌的临床医师提供抗过敏药物的简要概述。

关键词：过敏，抗过敏药，组胺，肥大细胞，受体

引言

过敏是机体对环境中通常无害的物质（称为过敏原）产生的异常超敏免疫反应。眼部过敏和干眼是门诊中最常见的眼表问题。来自印度的一项大数据分析研究显示，≤21岁年龄组过敏的患病率为10.12%，男女比例为3:1。[1] 眼部过敏的病谱很广，从轻度自限性疾病到极其严重的致盲性疾病均有。尽管科学不断进步，过敏治疗仍在持续发展，力求更好地控制炎症、减少并发症及其对视力的影响、防止视力丧失，并改善患者的生活质量。本文的主要目的是就局部抗过敏药——限于肥大细胞稳定剂、抗组胺药和双效药物——的应用提供当前观点。

所有类型过敏性眼病的标志性症状是瘙痒。有句常用格言：“不痒就不是过敏”（No Itch No Allergy）。此外，发红、流泪、眼睑肿胀、畏光、黏液分泌物和异物感也很常见。[2] 眼部过敏传统上分为四个亚型，即季节性过敏性结膜炎（SAC）、常年性过敏性结膜炎（PAC）、春季角结膜炎（VKC）和特应性角结膜炎（AKC）。根据致病机制，眼部过敏可分为[表1] IgE介导型和非IgE介导型。[3] 最近，眼部过敏又根据表型（phenotype）和内型（endotype）分类，这有助于将来提供更具通路特异性的治疗策略。[3] 过敏性结膜炎常与其他全身性过敏并存，最常见的是过敏性鼻炎和哮喘。

正常眼表具有上皮屏障功能，可阻止过敏原穿过结膜上皮。该功能的破坏是所有类型过敏发病机制的关键。过敏原具有内在的蛋白水解特性，有助于穿透。揉眼、炎症、泪膜功能障碍、机械刺激以及苯扎氯铵等防腐剂均可导致上皮屏障破坏，促进过敏原进入结膜。[4] 虽然结膜累及所有类型的眼部过敏，但在更严重的眼部过敏类型（即VKC和AKC）中，角膜和角膜缘也会继发受累。致病机制和组织受累情况在选择治疗方案和决定治疗反应方面起重要作用。

表1 过敏的分类

IgE介导的眼部过敏	非IgE介导的眼部过敏
季节性过敏性结膜炎（SAC）	春季角结膜炎（VKC）
常年性过敏性结膜炎（PAC）	特应性角结膜炎（AKC）
春季角结膜炎（VKC）	
特应性角结膜炎（AKC）	

季节性和常年性过敏性结膜炎

这是最常见的过敏类型，占病例的95%以上，累及全球15%~40%的人口。两性均可发病，各年龄段均可发生。季节性或常年性，顾名思义，指的是疾病的病程。草花粉等室外过敏原引起SAC，因而呈季节性；尘螨和动物皮屑等室内过敏原引起PAC，常年持续存在。这些是IgE介导的1型超敏反应，由过敏原与肥大细胞表面过敏原特异性IgE结合而触发，导致肥大细胞脱颗粒并释放组胺、白三烯和前列腺素等多种介质。这

引起急性发作的炎症反应，随后由于肥大细胞、嗜酸性粒细胞和其他炎性细胞在结膜中募集而出现更为迟发的反应。在这些类型的过敏中，角膜受累极为罕见。[3,5]

春季角结膜炎

这是一种更严重的过敏类型，常见于儿童（男性多于女性），尤其在温暖和热带地区多见。炎症累及睑结膜、角膜缘或两者，重症病例最终累及角膜。这些患儿常见乳头增生、铺路石样改变、角膜缘增厚、Horner-Trantas点、点状角膜炎、盾形溃疡、瘢痕、圆锥角膜和角膜缘功能不全。VKC与由CD4 T淋巴细胞介导的1型和4型（Th2）免疫机制相关。[3,5] 它可以是季节性的（间歇发作伴缓解期），也可表现为伴季节性加重的慢性疾病。虽然病情严重，但它最常是一种自限性疾病，青春期后消退，不过在部分人群中可持续至成年。最近，研究者描述了三种不同的临床表现集群。集群1为传统VKC，于青春期消退，伴低水平血清IgE和嗜酸性粒细胞计数。集群2为早发型AKC/VKC，可伴中等水平IgE和高嗜酸性粒细胞计数。集群3为青春期发病的AKC，伴高水平血清IgE和嗜酸性粒细胞计数，是病程迁延的最严重变异型。[6]

特应性角结膜炎

AKC是眼部过敏最严重的类型，是特应性皮炎的眼部表现。它是一种累及眼表及眼睑的瘢痕性疾病。在有特应性皮炎及哮喘、湿疹、荨麻疹等其他过敏病史的患者中更为常见，男性更多见，发病高峰在20~50岁年龄组。与其他过敏变异型不同，这些患者常见角化、睑球粘连、下睑板受累、眼睑畸形、疱疹病毒感染、角膜溃疡和瘢痕。AKC是1型和4型（Th1）介导的炎症。角膜瘢痕、角膜缘功能不全、圆锥角膜、白内障和青光眼等继发性并发症可导致视力丧失。[3,5]

过敏性结膜炎的治疗

眼部过敏的管理有多种非药物、药物和手术方法可供选择。建议根据过敏的性质和严重程度采用阶梯式方法。方案的选择基于以下若干变量：

1. 过敏的严重程度/分级（Bonini/Gokhale分级）——有无角膜受累是重要的决定因素。[7-9]
2. 疾病的周期性——间歇性伴完全缓解/慢性伴季节性加重/慢性重度疾病[8]
3. 炎症的性质——急性发作/慢性持续/慢性基础上急性加重
4. 过敏类型——SAC、PAC、VKC、AKC，以及相关全身性过敏
5. 患者年龄和预期的疾病持续年限
6. 既往治疗的不良反应，如激素反应性、白内障等
7. 合并病变——青光眼、白内障、圆锥角膜、瘢痕等
8. 过敏对日常功能和生活质量的影响

本文将重点讨论通过肥大细胞和组胺受体发挥作用的抗过敏药物。这些药物通过促进肥大细胞膜稳定和/或阻断组胺受体来控制过敏性炎症。类胰蛋白酶（tryptase）和胃促胰酶（chymase）是脱颗粒肥大细胞分泌的中性蛋白酶，是肥大细胞分类的基础。含类胰蛋白酶的肥大细胞（MCT）是位于鼻和肺黏膜的黏膜肥大细胞。结缔组织肥大细胞含类胰蛋白酶和胃促胰酶（MCTC），通常位于结膜和皮肤。MCT在过敏性眼病中数量增加。活化的肥大细胞释放类胰蛋白酶，使活动性过敏时泪液中其水平升高。[10,11]

组胺具有广泛的生物学功能，几乎影响全身每个器官。它通过四种受体发挥作用，即H1、H2、H3和H4。概括而言，H1受体介导过敏性炎症，H2受体介导胃酸分泌，H3受体调节神经传递，H4受体具有免疫调节作用。在眼部过敏中，H1受体介导瘙痒、肿胀和血管通透性增加。已证明H2受体在眼部过敏中引起血管扩张和血管通透性增加。氮卓斯汀、依匹斯汀和阿卡他定具有显著的H2阻断活性。[12] H3受体介导鼻塞；使用兼具H1和H3拮抗作用的非索非那定，在缓解过敏性鼻炎鼻塞方面更为有效。H4受体介导炎症细胞的趋化和募集，加重炎症反应。目前正被研究作为抗过敏治疗的潜在靶点。研究还发现它们介导眼部过敏中的瘙痒。H1和H4拮抗剂在控制眼部过敏症状方面具有协同作用。[12] 阿卡他定还具有额外的新型H4阻断能力。[13] VKC组织中可见H1、H2和H4受体表达增加，这提示它们在眼部过敏发病机制中的重要作用。相比之下，H3在VKC的正常和炎症结膜中均很少存在[表2]。[14]

表2 眼部过敏中的组胺受体

组胺受体亚型	正常结膜中的表达	过敏时的表达	在眼部过敏中的作用	阻断剂
H1	存在	增加	瘙痒、肿胀、血管通透性增加	所有抗组胺药和双效药物
H2	存在	增加	血管扩张、通透性增加	氮卓斯汀、依匹斯汀、阿卡他定
H3	极少	极少	仅在鼻塞中起作用	—
H4	存在	增加	趋化并加重炎症、瘙痒	阿卡他定

抗过敏药是所有类型过敏的一线治疗。由于它们不针对Th1和Th2机制（非IgE通路），因此在更严重的过敏类型中疗效有限。下文将讨论现有药物、作用机制、优缺点、使用适应证和选择标准。

肥大细胞稳定剂

这类药物抑制肥大细胞活化和脱颗粒，阻止炎性介质和细胞因子的释放，并减少炎性细胞的流入[表3]。包括2%和4%色甘酸钠、2%奈多罗米钠、4%司帕格鲁酸（spaglumic acid）、6% N-乙酰-天冬氨酰-谷氨酸（NAAG）和0.1%洛度沙胺氨丁三醇。[9] 它们需每日使用4~6次。其作用在数周后才开始显现，因此更适用于预防，而非急性症状抑制。奈多罗米还作用于嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、单核-巨噬细胞和血小板以抑制炎症。洛度沙胺通过抑制嗜酸性粒细胞活化和脱颗粒发挥作用。[9] 这些药物耐受性良好，仅引起轻微副作用，如一过性烧灼感。长期使用安全。

抗组胺药

这类药物[表3]通过阻断H1受体来阻断过敏级联反应中释放的组胺的作用。它们可减轻瘙痒和肿胀，在急性期有用。然而，其作用持续时间短，可能需要每日使用多达4次。它们耐受性良好，但可能引起烧灼感和干涩。与苯那敏（pheniramine）和安他唑啉（antazoline）等老药相比，新型选择性H1阻断剂如0.5%盐酸左卡巴斯汀和0.05%富马酸依美斯汀因作用时间更长、副作用更少而更受青睐。[9] 0.6%比拉斯汀（bilastine）是新上市的不含防腐剂制剂，耐受性好、有效，并能保持眼表上皮完整性。[15,16]

双效药物

双效药物[表3]将肥大细胞稳定作用与抗组胺活性相结合，因此能为眼部过敏患者提供即时且更持久的缓解。目前印度可获得的较新双效药物有0.1%、0.2%和0.7%奥洛他定、1.5%苯磺酸贝他斯汀（bepotastine besilate）和0.25%阿卡他定。0.05%氮卓斯汀、0.025%酮替芬和0.05%依匹斯汀目前在印度已无法获得。较新的双效药物还表现出多种免疫活性特性，包括抑制白介素-5（IL-5）、白三烯、血小板活化因子和嗜酸性粒细胞迁移。[9] 阿卡他定还可阻断H4受体，H4受体在过敏级联反应中与H1受体协同作用。[13] 双效药物常见轻度烧灼感、刺痛和眼部刺激。贝他斯汀还可引起异常味觉。

表3 抗过敏药物

类别及代表药物	靶点/给药频率/用途	作用	不良反应
肥大细胞稳定剂：色甘酸钠2%和4%、奈多罗米2%、洛度沙胺氨丁三醇0.1%、司帕格鲁酸4%、NAAG 6%	肥大细胞；每日4~6次；慢性过敏的预防	抑制肥大细胞活化和脱颗粒，↓细胞因子释放，↓炎性细胞流入；洛度沙胺还可↓嗜酸性粒细胞活化和脱颗粒	一过性烧灼感
抗组胺药：盐酸左卡巴斯汀0.5%、富马酸依美斯汀0.05%、比拉斯汀0.6%	组胺受体；每日4次；急性和慢性过敏	阻断组胺受体并↓细胞因子释放	一过性烧灼感和干涩
双效药物：盐酸奥洛他定0.1%、0.2%、0.7%；苯磺酸贝他斯汀1.5%；阿卡他定0.25%；氮卓斯汀0.05%；依匹斯汀0.05%；酮替芬0.025%	组胺受体；H4受体（阿卡他定）；肥大细胞；每日1~2次；急性和慢性过敏	肥大细胞稳定、组胺阻断、↓细胞因子释放；酮替芬和奥洛他定还可↓TNF-α、↓白三烯、↓血小板活化、↓趋化	一过性烧灼感、眼部刺激、异常味觉（贝他斯汀）

注：NAAG = N-乙酰-天冬氨酰-谷氨酸；TNF-α = 肿瘤坏死因子-α。

抗过敏药物的比较研究

目前有大量（实验性和临床）研究比较各组内和组间的各种药物。大多数研究倾向于显示各药物的疗效和耐受性相当。由于分析时选取的参数较多，某一药物在某一特定参数上可能显得比另一药物更有效。更重要的是了解何时使用、预期效果如何以及这类药物的局限性。选择药物时，可获得性、所用防腐剂及其浓度、给药方案和耐受性是需要关注的重要参数。遗憾的是，印度目前尚无不含防腐剂的抗过敏药物。

肥大细胞稳定剂与抗组胺药

多项比较色甘酸与奈多罗米的临床研究一致显示，奈多罗米在抑制过敏性眼病体征和症状方面优于色甘酸。[17,18] 临床研究显示洛度沙胺优于色甘酸和左卡巴斯汀。[19,20] 比拉斯汀已显示不劣于酮替芬，且因不含防腐剂并以透明质酸钠配制，具有保护上皮屏障的额外优势。[15,16]

双效药物

印度有多项比较研究。在Priyadarshini和Das[21]于印度开展的一项调查中，最常处方的抗过敏药是双效药物（40%），其次是肥大细胞稳定剂（31.1%）和抗组胺药（10%）。奥洛他定和色甘酸是该报告中最常用的药物。该调查专门考察了阿卡他定的使用情况以及受访者观察到的疗效，但超过半数的受访者从未使用过该药，且鉴于样本量小，使用观察结果尚无定论。Ayyappanavar等[22]开展了一项前瞻性观察者设盲研究，纳入180例轻中度过敏患者，比较每日一次0.25%阿卡他定、每日两次1.5%贝他斯汀和每日一次0.2%奥洛他定。他们得出结论：三种药物治疗过敏性结膜炎均安全有效。然而，在第14天随访时，贝他斯汀和阿卡他定在缓解过敏性结膜炎症状和减轻充血方面似乎优于奥洛他定。在一项类似研究中，Dudeja等[23]比较了每日两次0.25%阿卡他定、每日两次1.5%贝他斯汀和每日两次0.1%奥洛他定，未能证明三种药物疗效存在任何差异[表4]。

据报道，阿卡他定在结膜过敏原激发试验[24]和临床症状评分[25]方面优于奥洛他定。McCabe和McCabe[26]发现，与奥洛他定相比，贝他斯汀能更好地缓解眼部过敏症状和鼻炎症状。这可作为在鼻结膜炎患者中优先选择该药的一个因素。

表4 双效药物的比较

项目	奥洛他定	贝他斯汀	阿卡他定
抗组胺效价（H1） [12]	较低	中等	最高
H2、H4阻断	无	无	有
抗毒蕈碱效价[12]	中等	低	低
对鼻炎的获益	无	有	无
异常味觉	无	有	无
每日使用次数/浓度	每日两次（0.1%）； 每日一次（0.2%和0.7%）	每日两次（1.5%）	每日一次（0.25%）

抗过敏药物在过敏管理中的应用指南与建议

治疗过敏性眼病的基本准则是先对疾病进行分类和严重程度分级，然后选择适当的治疗方案。现有的最佳且易于临床使用的分级算法由Bonini等[7]和Gokhale[8]描述，有助于避免对所有来诊的过敏患者采用一刀切的标准方案。[9] 它允许根据每次就诊时记录的症状和体征为个体患者量身定制治疗。治疗不足和治疗过度在过敏中均可能有害。遵循治疗指南有助于提供一致性、改善治疗反应并减少不良反应。已有易于遵循的阶梯式治疗算法可供使用。

所有类型过敏的治疗均应包括避免过敏原（A）、润滑剂（L）和抗过敏药（H）（A + L + H）[图1]。

a. 避免过敏原。

b. 润滑剂——润滑剂有助于冲刷掉眼表的过敏原和炎性细胞因子，促进上皮愈合并维持屏障功能。它们可缓解症状，并有助于治疗常与过敏并存的干眼。

c. 抗过敏药——它们是过敏管理的基石。它们安全、耐受性好，能即时且持续地缓解症状。由于作用持续时间短、需频繁给药且无法立即起效，单纯的肥大细胞稳定剂如今已不常用。目前仅色甘酸滴眼液可获得，可作为慢性难治性过敏的附加治疗用于预防。抗组胺药目前在印度无法获得，但以透明质酸配制的不含防腐剂的0.6%比拉斯汀似乎是一种有前景的药物，在临床研究中显示出良好反应。双效药物是印度实践中最常用的药物。在现有的三种选择（奥洛他定、贝他斯汀和阿卡他定）中，总体疗效充其量相当[表4]。应尽可能优先选择不含苯扎氯铵（BAK）防腐剂的制剂。更高浓度的药物选择可能更可取，因为它可减少给药频率，同时减少进入眼表的防腐剂负荷。[15,16] 合并过敏性鼻炎时，贝他斯汀可能更为适合。[26] 这些滴眼液滴入后立即起效，但其全部获益可能要在约2周后才能显现。需要长期使用以维持其有益作用。较高浓度的奥洛他定（0.7%）有效且耐受性好。由于每日一次给药，患者依从性和接受度更好。[27]

d. 肥大细胞稳定剂、抗组胺药和双效药物的局限性在于它们仅能作用于IgE介导的机制，因此在VKC和AKC等双重机制过敏中仅起辅助作用。不应期望它们在重度过敏中控制炎症，需与其他类别药物联合使用才能达到充分控制。

e. 中度-慢性、重度和致盲性过敏（分别为Bonini 2b、3和4级）需要额外的免疫抑制药物来控制非IgE介导的炎症通路。由于这些药物更可能引起不良反应，应持续使用直至炎症控制至0/1/2a级水平[图1]。达到该水平后，应继续A + L + H治疗以维持抑制，或直至因加重需要升级治疗。尽管经最大限度治疗仍无法控制至这些水平的患者，应继续A + L + H并联合所有其他治疗。

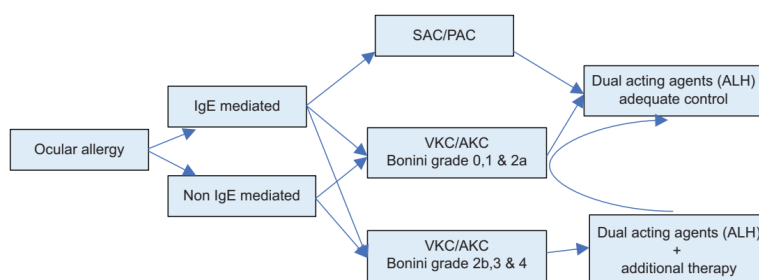


图1 抗过敏药物的使用路径。AKC = 特应性角结膜炎，PAC = 常年性过敏性结膜炎，SAC = 季节性过敏性结膜炎，VKC = 春季角结膜炎

f. 最好避免非处方使用含或不含第一代抗组胺药（如苯那敏）的血管收缩剂滴眼液，因为它们不作用于任何过敏介质、作用持续时间短、与反跳性充血相关，长期使用还会导致药物性结膜炎和毒性。[4]

g. 面对明显的过敏性鼻炎时，可使用全身性第二代口服抗组胺药，尽管其抗胆碱能作用可能加重眼部干涩。口服白三烯抑制剂对过敏性鼻炎也有用（尽管其疗效不如抗组胺药），但对眼部过敏作用有限。[4]

h. 未来，我们应期待开发一种理想的滴眼液：它是H1、H2和H4受体的强效阻断剂，同时也是肥大细胞稳定剂，不含防腐剂且耐受性良好。

经费支持与赞助：无。利益冲突：不存在利益冲突。

参考文献

1. Das AV, Donthineni PR, Sai Prashanthi G, Basu S. Allergic eye disease in children and adolescents seeking eye care in India: Electronic medical record driven big data analytics report II. Ocul Surf 2019;17:683-9.
2. Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, Leonardi A, Rosario N, Vichyanoud P. ICON: Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124:118-34.
3. Bonini S, Leonardi A. The multifaceted aspects of ocular allergies: Phenotypes and endotypes. Ocul Surf 2022;26:174-83.
4. Leonardi A, Quintieri L, Presa IJ, Lloves JM, Montero J, Benítez-Del-Castillo JM, et al. Allergic conjunctivitis management: Update on ophthalmic solutions. Curr Allergy Asthma Rep

2024;24:347-60.

5. Villegas BV, Benitez-del-Castillo JM. Current knowledge in allergic conjunctivitis. *Turk J Ophthalmol* 2021;51:45-54.

6. Fujita H, Ueno T, Suzuki S, Harada K, Tsukahara-Kawamura T, Ozaki H, et al. Classification of subtypes of vernal keratoconjunctivitis by cluster analysis based on clinical features. *Clin Ophthalmol* 2023;17:3271-9.

7. Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:436-41.

8. Gokhale NS. Systematic approach to managing vernal keratoconjunctivitis in clinical practice: Severity grading system and a treatment algorithm. *Indian J Ophthalmol* 2016;64:145-8.

9. Ali A, Bielory L, Dotchin S, Hamel P, Strube YNJ, Koo EB. Management of vernal keratoconjunctivitis: Navigating a changing treatment landscape. *Surv Ophthalmol* 2024;69:265-78.

10. Irani AM, Butrus SI, Tabbara KF, Schwartz LB. Human conjunctival mast cells: Distribution of mast cells^T and mast cells^{TC} in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:34-40.

11. Chigbu DI, Karbach NJ, Abu SL, Hehar NK. Cytokines in allergic conjunctivitis: Unraveling their pathophysiological roles. *Life (Basel)* 2024;14:350.

12. Wade L, Bielory L, Rudner S. Ophthalmic antihistamines and H1-H4 receptors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:510-6.

13. Gallois-Bernos AC, Thurmond RL. Alcaftadine, a new antihistamine with combined antagonistic activity at histamine H1, H2 and H4 receptors. *J Receptor Ligand Channel Res* 2012;5:9-20.

14. Leonardi A, Di Stefano A, Vicari C, Motterle L, Brun P. Histamine H4 receptors in normal conjunctiva and in vernal keratoconjunctivitis. *Allergy* 2011;66:1360-6.

15. Arana E, Gonzalo A, Andollo N, Goñi-de-Cerio F, Gómez-Fernández P, Salado C, et al. The new preservative-free ophthalmic formulation of bilastine 0.6% preserves the ocular surface epithelial integrity in a comparative in vitro study. *Sci Rep* 2024;14:9598.

16. Gomes PJ, Ciolino JB, Arranz P, Gonzalo A, Fernández N, Hernández G. Bilastine 0.6% preservative-free eye drops, an effective once-daily treatment to reduce signs and symptoms of allergic conjunctivitis: A pooled analysis of two randomized clinical trials. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023;21. doi: 10.18176/jiaci.0940.

17. el Hennawi M. A double blind placebo controlled group comparative study of ophthalmic sodium cromoglycate and nedocromil sodium in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1994;78:365-9.

18. Verin PH, Dicker ID, Mortemousque B. Nedocromil sodium eye drops are more effective than sodium cromoglycate eye drops for the long-term management of vernal keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:529-36.

19. Avunduk AM, Avunduk MC, Kapicioglu Z, Akyol N, Tavli L. Mechanisms and comparison of anti-allergic efficacy of topical lodoxamide and cromolyn sodium treatment in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2000;107:1333-7.

20. Verin P, Allewaert R, Joyaux JC, Piozzi E, Koliopoulos J, Bloch-Michel E, et al. Comparison of Iodoxamide 0.1% ophthalmic solution and levocabastine 0.05% ophthalmic suspension in vernal keratoconjunctivitis. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:120-5.
21. Priyadarshini SR, Das S. Practice patterns and opinions in the treatment of allergic eye disease: A survey among Indian ophthalmologists. *Indian J Ophthalmol* 2023;71:80-5.
22. Ayyappanavar S, Sridhar S, Kumar K, Jayanthi CR, Gangasagara SB, Rathod BLS, et al. Comparative analysis of safety and efficacy of Alcaftadine 0.25%, Olopatadine hydrochloride 0.2% and Bepotastine besilate 1.5% in allergic conjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* 2021;69:257-61.
23. Dudeja L, Janakiraman A, Dudeja I, Sane K, Babu M. Observer-masked trial comparing efficacy of topical olopatadine (0.1%), bepotastine (1.5%), and alcaftadine (0.25%) in mild to moderate allergic conjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* 2019;67:1400-4.
24. Ackerman S, D'Ambrosio F Jr, Greiner JV, Villanueva L, Ciolino JB, Hollander DA. A multicenter evaluation of the efficacy and duration of action of alcaftadine 0.25% and olopatadine 0.2% in the conjunctival allergen challenge model. *J Asthma Allergy* 2013;6:43-52.
25. McLaurin EB, Marsico NP, Ackerman SL, Ciolino JB, Williams JM, Villanueva L, et al. Ocular itch relief with alcaftadine 0.25% versus olopatadine 0.2% in allergic conjunctivitis: Pooled analysis of two multicenter randomized clinical trials. *Adv Ther* 2014;31:1059-71.
26. McCabe CF, McCabe SE. Comparative efficacy of bepotastine besilate 1.5% ophthalmic solution versus olopatadine hydrochloride 0.2% ophthalmic solution evaluated by patient preference. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1731-8.
27. Logan A, Pucker AD, Franklin Q, McGwin G Jr, Hogan C, Kelley LR, et al. Determining initial ocular comfort differences between 0.7% olopatadine and 0.035% ketotifen fumarate. *Cont Lens Anterior Eye* 2023;46:101769. doi: 10.1016/j.clae.2022.101769.