

前列腺素类滴眼液副作用的研究进展

陆叶, 曹阳*

华中科技大学同济医学院附属协和医院眼科, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年2月6日; 录用日期: 2022年2月19日; 发布日期: 2022年3月7日

摘要

前列腺素类滴眼液由于其降眼压效果显著、副作用少、一天一次的使用频率成为治疗青光眼的一线药物。但随着人们对前列腺素类药物运用和研究的进一步深入,其在眼部及眼外的副作用及其机制被逐步报道。与此同时,一些副作用更少、降眼压效果良好的新型前列腺素类药物的出现,为饱受传统前列腺素类药物副作用折磨的青光眼患者带来了福音。本文将对目前主要的前列腺素类药物的副作用及其机制作一综述,旨在为眼科医生合理选择前列腺素类药物,防治其副作用提供参考。

关键词

前列腺素类药物, 青光眼, 副作用

Advances of the Side Effects of Prostaglandin Eye Drops

Ye Lu, Yang Cao*

Department of Ophthalmology, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Feb. 6th, 2022; accepted: Feb. 19th, 2022; published: Mar. 7th, 2022

Abstract

Prostaglandin eye drops have become first-line drugs for the treatment of glaucoma due to their significant efficacy of lowering intraocular pressure, few side effects, and the frequency of once a day. However, as the application and the study of it develops in depth, the intraocular and extraocular side effects of prostaglandin eye drops have gradually been reported. Simultaneously, the emergence of some new prostaglandin drugs with fewer side effects and comparable effects of lo-

*通讯作者。

wering intraocular pressure has also brought the gospel to glaucoma patients who suffer from the side effects of traditional prostaglandin drugs. This article will review the side effects of the main prostaglandin drugs and the mechanisms of their side effects, aiming to provide a reference for ophthalmologists to rationally select prostaglandin drugs and prevent their side effects.

Keywords

Prostaglandin, Glaucoma, Side Effect

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

青光眼是一种慢性进行性视神经退行性疾病,其主要特点是视乳头和神经纤维层的损害。这可导致周边视野缺损,甚至有时可影响中心视力[1]。青光眼亦是全球不可逆性失明的首要原因[2]。据估计,世界上有超过 7600 万人患有青光眼,预计到 2040 年,该数字将超过 1 亿[3]。而据 Song 等的估计,到 2050 年,我国青光眼患者人数也将达到 1500 万[4],因而需要更加重视该病。升高的眼压(Intraocular pressure, IOP)是其主要危险因素,且是唯一已知的可改变的危险因素。因此,目前治疗青光眼的干预措施均是降 IOP [1]。青光眼的治疗主要包括手术干预和药物治疗[5]。但是,由于手术过程和术后恢复的风险对患者来说较复杂,且费用昂贵[6],所以安全有效的药物治疗成为青光眼患者的首选[7]。抗青光眼药物的种类主要包括前列腺素类(Prostaglandins, PGs)、rho 激酶抑制剂、 α 肾上腺素能激动剂、 β 肾上腺素能阻滞剂(β -Adrenergic blocker, BB)和碳酸酐酶抑制剂。其中,PGs 由于其降 IOP 的能力、一天一次的频率和较少的副作用,成为青光眼的一线治疗药物[8]。虽然 PGs 副作用小,但青光眼患者需要长期使用它,因此了解其副作用对医生的决策和患者的依从性至关重要。目前还未见国内有关于 PGs 副作用的文献报道,遂本文将对目前主要的 PGs 副作用及其机制作一综述。

2. 前列腺素类滴眼液分类

前列腺素(Prostaglandins, PGs)与血栓烷 A_2 (Thromboxane A_2 , TXA_2)统称为前列腺素类化合物。它们是一组具有生理活性的脂质化合物,由细胞膜脂质合成,具有多种功能,并在其局部靶组织中立即降解。PGs 可分为前列腺素 $F_{2\alpha}$ (Prostaglandin $F_{2\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$), 前列腺素 E_2 (Prostaglandin E_2 , PGE_2), 前列腺素 I_2 和前列腺素 D_2 四类[9]。PGs 和 TXA_2 可与前列腺素受体结合并调节 IOP。前列腺素受体由前列腺素假阳性(Prostanoid false positive, FP)受体, EP_{1-4} 受体, IP 受体, DP_{1-2} 受体和 TP 受体组成。上述四种 PGs 分别与前四种受体结合,而 TXA_2 则与 TP 受体结合[9] [10] [11] [12] [13]。全球市场上最常见的四种 PGs 有拉坦前列素(Latanoprost, LAT)、曲伏前列素(Travoprost, TRA)、比马前列素(Bimatoprost, BIM)和他氟前列素(Tafluprost, TAF)。它们均属于 $PGF_{2\alpha}$, 因其化学结构与天然的 $PGF_{2\alpha}$, 所以亦被称为前列腺素类似物(Prostaglandin analogues, PGAs) [14]。

此外,新型 PGs 相继出现,详见表 1。对此, Aihara 建议:应当像 AA 和 BB, 将 PGs 按照其作用受体分类,如: PGAs 属于 FP 受体激动剂(Prostanoid false positive receptor agonist, FPRA), OMDI 属于 EP_2 受体激动剂等[9]。该方法能体现其药理特点,因此本文也将按此法分类。

Table 1. Classification of PGs**表 1.** PG 类药物的分类

药物名称	公司	开发阶段	作用机制	降眼压途径	副作用
LAT	辉瑞	我国上市	FPRA	葡萄膜巩膜途径	结膜充血, 干眼症, 角膜炎, 前列腺素相关性眶周病变综合征
TRA	爱尔康	我国上市	FPRA	葡萄膜巩膜途径	(Prostaglandin-associated periorbi-topathy syndrome, PAPS), 前葡萄膜炎, 黄斑水肿, 脉络膜脱离等[15]
BIM	眼力健	我国上市	FPRA	葡萄膜巩膜途径	[16] [17] [18]
TAF	参天	我国上市	FPRA	葡萄膜巩膜途径	
赛佩前列腺素 (DE-126/ONO-9056)	参天	IIb 期临床试验	EP3 和 FPRA	葡萄膜巩膜途径	结膜充血[19]
OMDI (DE-117)	参天	日本和韩国: 上市 美国: III 期临床试验	EP2 受体激动剂	葡萄膜巩膜途径	结膜充血, 角膜增厚, 黄斑水肿, 前葡萄膜炎等[20]
拉坦前列醇布诺德	Valeant	美国上市	NO 供体和 FPRA	葡萄膜巩膜途径和小梁网途径	结膜充血, 眼部刺激, 眼痛等[21]
NO 供体型 BIM (NCX-470)	Nicox	III 期临床试验	NO 供体和 FPRA	葡萄膜巩膜途径和小梁网途径	结膜充血[19]

3. 前列腺素类滴眼液的副作用

3.1. 眼表副作用

3.1.1. 角膜改变

1) 角膜上皮改变

为防止变质, FPRA 常含有防腐剂, 如苯扎氯氨(Benzalkonium chloride, BAK)和多季铵盐(Polyquad, PQ)。在研究含防腐剂(Preserved, P-)和不含防腐剂的(Preserved free, PF-)FPRA 对人角膜上皮细胞的影响中, Tong 等的体外实验发现适利达® (含 0.02% BAK 的 0.05% LAT)、0.01% 卢美根® (含 0.02% BAK 的 0.01% BIM)和 0.03% 卢美根® (含 0.005% BAK 的 0.03% BIM)会减少细胞活性并引起细胞形态改变, 其中适利达®和 0.01% 卢美根®还诱导了细胞坏死。此外, 适利达®、0.01% 卢美根®、0.03% 卢美根®和泰普罗斯® (含 0.001% BAK 的 0.0015% TAF)刺激了 ROS (活性氧)的产生。苏为坦® (含 PQ 的 0.004% TRA)和 0.03% 卢美根®提高了培养基白细胞介素 6 和白细胞介素 8 的产生。该结果提示适利达®和 0.01% 卢美根®比 0.03% 卢美根®、苏为坦®、泰普罗斯®和 PF-泰普罗斯®有更强的细胞毒性, 而这种细胞毒性与 BAK 有关[22]。在体内实验中, Lee 等在显微镜下发现, 含 0.015%BAK 的 TRA 组的兔角膜上皮细胞比其他组(含 0.001% BAK 的 TAF 组, 含 0.001% PQ 的 TRA 组和 PF-人工泪液组)有更多的空泡形成。他们还在电镜下观察到含 0.015% BAK 的 TRA 组和含 0.001% BAK 的 TAF 组的细胞表面微绒毛的减少和破坏[23]。这表明含更高浓度 BAK 的 FPRA 对角膜上皮有更强的毒性作用。此外, FPRA 还能减少角膜上皮的厚度[24]。分子机制上, Takada 等结果显示, 在细胞培养基中, TRA 的加入会上调表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)的 mRNA 表达和细胞增殖, 同时, 其细胞与细胞之间接触区域的 E-钙粘蛋白减少。添加 PD168393

(表皮生长因子受体抑制剂)可逆转该过程。在小鼠眼球培养基中也出现了类似的结果。这提示 TRA 可上调 EGF 相关信号以激活上皮细胞增殖, 同时抑制细胞之间接触区域的 E-钙粘蛋白定位。这可能与 TRA 对角膜屏障功能的破坏有关, 并部分揭示 TRA 对角膜上皮损害的分子机制。此外, 调节 EGF 信号可能是逆转 TRA 的角膜上皮损害的策略[25]。

2) 角膜基质的改变

Bergonzi 等的病例对照研究对 129 只眼进行了激光共聚焦显微镜扫描, 并将角膜基质分为前、中、后基质 3 个亚层。结果显示 FPRA 组的全角膜基质细胞密度比对照组大($P < 0.001$), 前基质($P = 0.001$)和后基质($P = 0.016$)也是如此。此外, FPRA 组的全角膜基质细胞密度比 BB 组大($P < 0.001$), 且各层的基质细胞密度也比 BB 组大。而对照组和 BB 组之间无统计学差异。这表明 FPRA 能提高角膜基质各层的细胞密度, 尤其是前角膜基质层。这可能与基质金属蛋白酶的激活和金属蛋白酶组织抑制因子的抑制有关[26]。

3) 角膜神经和内皮的改变

Rossi 等的前瞻性队列研究将成年参与者被分为 3 组: 1 组(对照组): 16 名健康参与者; 2 组(新患者组): 20 名新诊断的开角型青光眼或高眼压患者; 3 组(已治疗组): 39 名已经使用过一种 P-眼药水的开角型青光眼或高眼压患者。其中, 2 组和 3 组接受 PF-TAF 治疗。结果显示, 基线时, 3 组的角膜上皮细胞和角膜神经数量明显少于另外两组, 而角膜细胞活化、珠样结构和神经弯曲则比另外两组多; 在第 12 个月时, 3 组的角膜上皮细胞和角膜神经数量增加, 而角膜细胞活化、珠样结构和神经弯曲减少, 并且角膜内皮没有明显改变。与此对应的, 2 组的激光共聚焦显微镜的结果没有显著改变。此外, 2 组和 3 组的眼压均明显下降, 而他们的中央角膜厚度(Cornea central thickness, CCT)没有明显改变。该研究证明了 PFTAF 不仅具有良好的降 IOP 效果, 并且也有更好的角膜安全性[27]。Ranno 等人观察了使用 FPRA 或 BB 至少 2 年的患者的角膜神经纤维和内皮细胞。他们发现, 已治疗组的神经纤维数、弯曲、反应性和内皮细胞密度与对照组和新患者组有明显差异。与 Rossi 等的研究不同, 这项研究还第一次记录了使用 FPRA 患者的内皮细胞减少[28]。此外, 其他几项关于使用抗青光眼药物患者的角膜亚基底神经丛(Sub-basalnerve plexus, SNP)特点的研究也揭示了其密度、数量和长度的减少, 以及神经纤维反应性和弯曲的增加[29] [30] [31] [32] [33]。Agnifili 等还发现, 青光眼患者的药物治疗方案越复杂, SNP 改变越明显。这提示 SNP 的改变可能是青光眼治疗相关眼表疾病的一个特点, 并且对患者的生活质量有着消极影响[34]。

4) 角膜厚度的改变

较薄的角膜是原发性开角型青光眼发生和进展的独立危险因素[35]。目前测量眼压的金标准是 Goldmann 眼压计, 而 CCT 会影响其测量的准确性。所以, 了解 PGs 对 CCT 的影响很重要, 但关于 PGs 对 CCT 的影响的结果有很大的不一致性。Bafa 等人发现在使用拉坦前列素 1 年后 CCT 明显变薄, 但在随后的第二年里 CCT 没有明显改变[36]。Uzunel 的长达 5 年的回顾性研究中也发现了 FPRA 有减少青光眼患者 CCT 的作用, 且在 1~3 年减少不明显, 在 4~5 年出现明显改变。此外, 作者还通过亚组分析发现 BIM 和 TRA 减少 CCT 的作用更显著[37]。Jang 等人回顾性研究中也发现, 在 FPRA 使用了 3 年后, 正常眼压性青光眼患者的 CCT 明显减少。并且, 这种 CCT 改变在 LAT 组、TAF 组和 TRA 组之间没有显著区别[38]。但也有人认为 FPRA 对角膜厚度无影响[39] [40]。目前关于 FPRA 对 CCT 影响的研究的参与者人数都较少且均未收集视野、神经纤维层厚度等视神经相关数据, 因此, 尚不能从现有研究中推断出 PGs 相关的角膜变薄对青光眼的发生和进展的作用, 需要更大的样本、更长时间的随访以探究该作用。

5) 角膜缘的改变

角膜缘是角膜到巩膜的移行区域, 角膜上皮干细胞就位于此处。Schwartz 和 Holland 首次报道了抗青光眼药物毒性能引起接受眼部手术的青光眼患者的角膜缘干细胞的缺乏[41]。Liang 等证明了接受 BAK 或 P-LAT 处理的兔眼角膜缘有炎症细胞浸润, 而 PF-TAF 组的角膜缘无明显改变[42]。该结果也被 Pauly

等[43]支持。他们发现 BAK 组和 P-LAT 组兔的角膜缘和周边角膜有炎症细胞浸润, 而 PF-LAT 组无该变化。关于抗青光眼药物对人角膜缘的影响的研究很少, Mastropasqua 等发现与使用 PF-抗青光眼药物的患者相比, 使用 P-抗青光眼药物(FPRA 或 BB)患者的角膜边缘过渡细胞、基底内皮细胞和更深层的 Vogt 栅中出现了代表炎症征兆的点状反射元素, 且其角膜缘树突细胞(骨髓来源的抗原提呈细胞)密度更高[44] [45]。但该结果不能明确 P-FPRA 和 BB 之间的差别以及 PF-FPRA 和 BB 的差别, 因而不能确定是防腐剂还是药物本身对树突细胞产生影响。此外, Mastropasqua 等的结果与其之前报道的干眼症(Dry eye disease, DED)患者和多药物治疗的青光眼患者的相关结果一致, 提示树突细胞在青光眼相关眼表疾病(Ocular surface disease, OSD)中起到重要作用, 但其具体机制还需进一步研究[45]。

3.1.2. 结膜副作用

1) 结膜充血

结膜充血是公认的 FPRA 的副作用。为明确不同 FPRA 发生结膜充血的差异, Honrubia 等的荟萃分析显示, LAT 的结膜充血发生率比 TRA 和 BIM 低[15]。此后, PR-FPRA 越来越受重视。Ameen 等的横断面研究结果显示患者从 P-LAT 换成 PF-药物后, 其眼部症状和结膜充血明显改善, 且其 IOP 控制良好[46]。Hedengran 等的荟萃分析与该结果不同。该研究显示, 结膜充血或眼部充血、眼部不良事件和泪膜破裂时间(Tear broke up time, TBUT)在使用含 BAK 的眼药水(FPRA 或 BB)、含其他非 BAK 防腐剂的眼药水和 PF-眼药水的患者之间无明显差异。但因纳入的研究对副作用的测量方法和评级方式的差异, 故应谨慎看待该结果[47]。此外, 赛佩前列腺素、OMDI、LBN 和 NCX-470 等新型 PGs 的主要副作用亦是结膜充血(表 1)。结膜充血会影响青光眼患者的外观, 从而降低患者依从性, 因此医生应在患者使用前向其强调结膜充血的副作用。

2) 结膜上皮的改变

FPRA 可影响结膜上皮细胞和杯状细胞(Goblet cells, GC)。Moreno 等对使用 LAT 的患者进行了 6 个月的观察。印记细胞学结果显示在不同的治疗时间后非 GC 上皮细胞密度无明显改变, 但其大小在 1 个月后有减少并在后期恢复到初始的形态。相应的, GC 密度则在 1 个月后增加, 而在后来的治疗后又减少, 并且其大小没有改变。该研究表明 P-LAT 能使结膜上皮发生大小和密度的变化[48]。Ammar 等研究了含不同防腐剂的 FPRA 对人角结膜上皮细胞的毒性作用。其结果显示含 BAK 的 FPRA (LAT, TAF 和 TRA) 的毒性与其各自浓度的 BAK 相似。含 sofZia 的 TRA (0.004%)比含 BAK 的 TRA 具有更高的角膜和结膜细胞存活率。含 PQ 的 TRA (0.004%)的毒性在统计学上也优于其含 BAK 的制剂。该研究表明, 与 sofZia 和 PQ 相比, BAK 对人的角膜和结膜上皮细胞具有更显著的毒性[49]。Yang 等发现 0.005% LAT 能通过促进鼠眼表的炎症来减少泪液产生, 诱导 GC 减少, 破坏角膜上皮屏障和促进眼表细胞的凋亡, 这形成了鼠的干眼样眼表损害[50]。Hedengran 等发现 LAT (0.02% BAK)、酒石酸溴莫尼定(0.005% BAK)和多佐胺(0.0075% BAK)以一种时间依赖的方式减少人 GC 的存活率, 而噻吗洛尔(0.01% BAK)则没有改变细胞的存活率。在这些药物中, 还发现 LAT 组的细胞存活率最低。该研究提示 GC 的存活率可能与 BAK 浓度有关, 且浓度越小其存活率越高。但由于药物活性成分不同, BAK 浓度反应关系不能在该研究中明确[51]。为此, Mullertz 等最近研究了 P-LAT 和 PF-LAT 对 GC 的活性和对黏蛋白分泌的影响。粘蛋白由 GC 产生, 是泪膜的组成部分, 在稳定泪膜和保护眼表等方面有重要作用。GC 的损失导致粘蛋白产生减少, 增加泪膜的不稳定性, 最终导致 DED [52]。他们发现经过 30 分钟的孵育后, 与名牌 P-LAT 和普通 P-LAT 相比, PF-LAT 更能维持人 GC 活性, 且不会刺激黏蛋白的分泌, 这表明 PF-LAT 对人 GC 的毒性更小。该结果还需在活体实验中得到进一步验证[53]。

3) 结膜上皮微囊(Conjunctival Epithelial Microcysts, CEM)的改变

CEM 首先在功能性小梁切除术的滤过疤上皮中被发现, 是房水跨结膜运输的指标[54] [55] [56]。其

3D 重建结构显示 CEM 为椭圆形、透明的微囊肿, 位于上皮下[57]。CEM 不仅存在于滤过性手术眼中, 它还存在于未经治疗的高眼压症、药物治疗的开角型青光眼和无滤过疤的手术眼中[58]-[64]。Ciancaglini 等首次研究了抗青光眼药物对 CEM 的影响。他们发现使用 BB 和 FPRA 联合治疗的患者的球结膜中的 ECM 平均密度(Microcyst mean density, MMD)和平均面积(Microcyst mean area, MMA)比仅使用一种 FP 受体激动剂或 BB 治疗的患者大, 这表明联合治疗比单药治疗更能加强房水跨结膜运输。但作者不能排除 BAK 对 MMD 和 MMA 的影响[65]。为此, Mastropasqua 等做了进一步的研究并发现: 经过 3 个月的时间, 与 P-BB 组、PF-BB 组和对照组相比, P-LAT 组和 PF-LAT 组的 MMA 明显增加, 且二者中 P-LAT 组 MMA 值更高。但所有组的 MMD 无明显改变。这表明 FPRA 可通过已存在的结膜通路来加强跨结膜房水引流, 而 BB 无该作用[63]。

4) 结膜相关淋巴组织(Conjunctiva-associated lymphoid tissue, CALT)改变

CALT 是眼相关淋巴组织的结膜部分, 在睑结膜和球结膜中发育, 形成了眼表和外部环境之间的免疫界面[66] [67]。Mastropasqua 报道了 LAT 引起的 CALT 改变。在新诊断的患者使用 P-LAT 后, 出现了炎症细胞浸润的滤泡和滤泡间间隙, 而在使用 PF-TAF 患者中却未发现此炎症表现。此外, 被治疗眼也出现了由于胶原蛋白的积累而发生的结构改变。但由于该结果是基于共聚焦显微镜观察到的, 所以不能完全将其观察到的结构与 CALT 相对应, 因而还需免疫组织学研究证明该结果[62] [68]。

3.1.3. 睑板腺(Meibomian gland, MG)副作用

睑板腺功能障碍(Meibomian gland dysfunction, MGD)常发生在使用 FPRA 的患者中, 其特点是终末导管阻塞和腺体定性或定量的改变[69]。MGD 与泪膜改变、刺痛、炎症和 OSD 有关。Cunniffe 等发现, 43 名接受过霰粒肿手术的患者中, 8 名患者(19%)有 FPRA 滴眼液的使用史, 于是推测 FPRA 可能通过直接刺激或改变 MG 的分泌来促进睑板腺囊肿的形成[70]。Mocan 等也发现使用 FPRA 的患者的 MGD 患病率为 92%, 明显高于使用非 FPRA 药物的患者(58.3%), 且其 MGD 类型主要为阻塞型(95.7%) [71]。此外, Cho 等的结果显示, 使用 FPRA 的患者的睑板腺缺失率比使用其他抗青光眼药物的患者更高, 且 TBUT 更短[72]。Arita 等的横断面研究也证明了类似的结果[73]。但上述结果没有明确防腐剂和药物本身对睑板腺的影响。Ha 等解决了该问题, 其研究结果显示: P-FPRA 组比 PF-FPRA 组和对照组拥有更高的眼表疾病指数(Ocular surface disease index, OSDI), 更短的 TBUT, 更严重的眼表染色(Ocular surface staining, OSS)和更差的 MG 相关参数。此外, PF-FPRA 组比对照组也显示了更差的睑板评分, 睑脂评分和 OSS 分数。该结果表明, 防腐剂和 FPRA 本身都会对 MG 造成损害, 但 PF-FPRA 对 MG 的损害要比 P-FPRA 轻。因此患有 OSD 或 MGD 的患者应使用 PF-FPRA。另外, 更长时间的前瞻性研究和停用 FPRA 是否能逆转 MGD 是未来需要研究的课题[74]。

3.1.4. 泪膜的改变

评价泪膜的客观指标有: TBUT, 泪膜渗透压, Schirmer's 试验和泪河高度。其中, 前两者体现泪膜的稳定性, 而后两者体现泪腺的分泌量。Wong 等的研究结果显示, 与对侧眼相比, 使用抗青光眼药物眼的 TBUT、泪膜渗透压、Schirmer's 试验(麻醉后)和泪河高度的表现更差。但该研究没有直接指出 FPRA 对泪膜的影响[75]。Su 等为研究单独的 FPRA 对眼表的影响进行前瞻性研究。其结果显示, 使用 P-LAT 的 4 个月后, 青光眼患者的泪膜不稳定(TBUT < 10 s)的百分比从 6.21% 增加到 9.11%, Schirmer's 试验从 9.42 下降到 6.84 mm。这表明 P-LAT 可通过减少基础泪液分泌和泪膜稳定性来引起青光眼患者的眼表改变。且在患者中, 一部分人因眼部干涩使用人工泪液后, 其 TBUT 和 Schirmer's 试验有了轻微的改善。这提示对泪液分泌少和泪膜稳定性差较敏感的使用 FPRA 的患者, 可选择人工泪液来缓解症状[76]。对于该过程的分子机制, Sedlak 等的横断面研究评估了使用不同类型的 FPRA 的患者泪膜中的氧化应激标志

(如: 高级氧化蛋白产物含量, 总巯基基团含量, 超氧化物歧化酶活性等)。其结果提示 FPRA 的使用与泪膜中的氧化应激反应的增加有关, 且防腐剂的存在能加重该反应。由此推测, 氧化应激参数的变化是产生影响的第一个迹象, 并且进一步长期使用 FPRA 将导致该药物的局部副作用(例如炎症和/或 DED)的氧化应激表现的恶化。但目前关于氧化应激系统对泪膜影响的研究很少, 还需更多的研究证明氧化应激与抗青光眼药物之间的关系[77]。

3.2. 其他眼部副作用

3.2.1. 前葡萄膜炎和眼底改变

自 FPRA 上市后, 关于使用该药物后发生前葡萄膜炎和黄斑囊样水肿(Cystoid macular edema, CME)的罕见不良反应时有报道。Hu 等对此类报道做一系统综述并发现: 前葡萄膜炎和 CME 在使用 FPRA 的患者中的发生率分别为 0.22% 和 0.09%。此外, 与 BIM 相比, LAT 使用者的葡萄膜炎和 CME 的发生率更高。需要注意的是, 该项研究没有排除眼部手术、无晶体眼和人工晶状体半脱位等混杂因素, 且关于 FPRA 相关的前葡萄膜炎和 CME 的前瞻性研究过少, 所以应谨慎看待 FPRA 的这一副作用[78]。最近报道了一例 FPRA 相关的双眼前葡萄膜炎的女患者。她的双眼是人工晶状体眼, 其中左眼做过小梁切除术。在使用 BIM 后, 她发生了双眼前葡萄膜炎和左眼的脉络膜脱离。在停用 BIM 并局部使用类固醇激素后, 其视力提升, 且局部症状缓解。该报道再一次揭示了 FPRA 相关葡萄膜炎的病理生理学机制[79]。此外, 一项关于 OMDI 的 2 期和 3 期临床试验的汇总分析显示, CME 在所有被治疗的患者中的发生率为 5.2%。且这些患有 CME 的患者均有人工晶状体植入的手术史[20]。因此, 根据缺乏有晶状体眼患者发生 PG 相关 CME 的报道, 可以推断 PG 相关 CME 可能只特定的发生在人工晶状体眼中[80]。

除 CME 外, FPRA 相关的脉络膜脱离也时有报道。目前文献中报道的 FPRA 有关的脉络膜脱离主要发生在人工晶状体眼患者[17] [81]-[86]和 Sturge-Weber 综合征患者中[87] [88]。其主要机制是 FPRA 增加了葡萄膜巩膜途径的房水引流并出现了巩膜上静脉压增加, 这导致了脉络膜上腔的房水的聚积, 从而引起脉络膜脱离和炎症。因此, FPRA 有引起白内障术后患者的脉络膜脱离的副作用。一旦发生此类情况, 应当停用 FPRA 并使用口服或局部类固醇类药物以及睫状肌麻痹剂。而未发生脉络膜脱离的, 需要使用降眼压的白内障术后患者应当在术后早期停用 FPRA 而改用其他类型的降 IOP 药物[17]。

3.2.2. 老视

FPRA 可作用于睫状肌来增加葡萄膜巩膜途径的房水引流, 从而降低 IOP, 该过程是通过调节睫状肌来控制的。而睫状肌在调节晶状体曲率上起到主要作用。Romano 和 Lograno 比较了 BIM、LAT 和 TRA 对人睫状肌收缩的作用。其结果显示 BIM 能显著收缩睫状肌, 这提示 FPRA 可诱导老视[89]。Ayaki 等回顾了 23 名使用 LAT 超过 6 个月的患者临床资料。他们在对这些资料进行生存分析后发现, LAT 组的屈光度比对照组更早到达+3.00 D。因此, 加速老视是使用 LAT 的潜在副作用[90]。更早的研究结果也证明了这一点[91]-[96]。

3.3. 眼附属器副作用

3.3.1. 睫毛增长

FPRA 不仅能有效降 IOP, 也能促进睫毛增长, 该副作用甚至被用来治疗毛发稀少症和斑秃[97]。Johnstone 最先报道了 LAT 引起的睫毛增长和毛发色素沉着[98]。虽然 FPRA 的睫毛增长这一副作用对毛发稀少症患者是有益的, 但其主要的降 IOP 作用也会成为这些患者的副作用。因此在使用 FPRA 用于治疗毛发稀少症时, 应当注意其低 IOP 的风险并定期复查眼压, 此外, 其结膜充血、干眼、眼部刺痛、虹膜色素沉着以及上眼沟加深等副作用也应当监测[99]。而当青光眼患者想避免睫毛增长这一副作用时,

EP₂受体激动剂可能是更好的选择。Esaki 等人的小鼠实验结果显示, OMDI 组的睫毛数量(P = 0.795)、厚度(分为短、中、长睫毛 3 个亚组, 每个亚组的 P 值均大于 0.05)和球状乳突生长期的百分比(P > 0.05)与对照组(生理盐水)无差异, 并且 OMDI 组的睫毛数量、睫毛厚度(短、中长度亚组)和睫毛球状乳突生长长期百分比均显著低于 BIM 组(P < 0.05) [100]。

3.3.2. 眶周病变

Pelinski 和 Albiani 首次报道了 BIM 引起的眼眶加深[101]。随后在 LAT、TRA 和 TAF 引起的眼眶加深被相继报道[102]-[108], 于是 Sarnoff 和 Gotkind 对 PGs 引起的眶周病变做了总结, 提出了 PAPS 的概念。PAPS 包括 10 种体征: 上眼睑沟加深(deepening of the upper eyelid sulcus, DUES)、下眼袋变平(flattening of the lower eyelid bags, FLEB)、上睑下垂、皮肤松弛老化, 眼眶脂肪萎缩, 轻度眼球内陷、下巩膜暴露, 眼眶狭窄, 睫毛过多症以及虹膜和眶周皮肤色素沉着。这一概念能很好的概括 FPRA 引起的眶周外观改变[109]。

已有体外实验证明 FPRA 通过作用 FP 受体来抑制脂肪合成[16], 并引起眼部周围的一系列改变[110], 这提示 FPRA 可通过抑制脂肪合成引起 DUES。FPRA 引起的前列腺素相关性眶周病变(Prostaglandin-associated periorbitopathy, PAP)的程度还因药物种类的不同而不同。Kucukevcilioglu 等的回顾性观察性病例系列的结果显示, 在使用过 FPRA 一个月的 105 名患者中, BIM、TRA 和 LAT 的 PAP (包括上睑下垂、上眼睑加深、皮肤松弛老化、眶周脂肪垫消失和眼球内陷)发生率分别为 93.3%, 70% 和 41.4%。这表明 BIM 最易引起 PAP [107]。Hikage 等使用 3D 细胞培养技术来模拟人的眼眶脂肪组织。他们的结果显示, OMD (Omidenepag, 是 OMDI 渗透进眼内的活性成分)与 BIM 酸(BIM 渗透进眼内的活性成分)对人眼眶成纤维细胞的脂肪合成的作用效果完全不同。这暗示着 OMD 可能没有参与 DUES 的发展过程[111]。此外, Oogi 等的一项观察性研究也显示: 12 个使用 FPRA 的患者换成 OMDI 后, 近一半的人的 DUES 有改善。但该研究未报道更换药物前后患者的 IOP 值[112]。一项最近的观察性研究也发现: 在更换药物后, OMDI 能改善 70% 的参与者的 DUES, 且这些患者在换药后的 IOP 也与之之前使用 FPRA 时无明显差别[110]。该结果提示 OMDI 不仅能有效降 IOP, 且其在 DUES 方面的副作用也比 FPRA 小。

3.4. 其他副作用

3.4.1. 头痛

Wang 等报道了 3 个 LAT 相关的头痛病例。患者们在使用 LAT 后出现了头痛, 且其头痛能在阻塞泪小点或改用 TRA 后缓解。这三个病例有以下共同点: 相同的头痛部位, 不伴随其他神经症状, 随时间自我缓解和没有预兆[113]。这些特点与典型的偏头痛不同, 且更像继发性头痛[114]。虽然 Weston 曾用“偏头痛”来描述其报道的 3 个 LAT 相关的头痛病例, 但该病例不符合偏头痛的标准[113] [115]。目前关于 LAT 引起的头痛的机制尚不清楚, 三叉神经血管系统可能在该过程起主要作用。前列腺素激活了三叉神经血管系统中的伤害性感受器并诱发了头痛[113] [116]。因此, 当患者在使用 FPRA 后出现头痛, 应当考虑药物引起的继发性头痛, 从而减少患者不必要的痛苦和检查。

3.4.2. 心血管不良事件

众所周知, 心血管不良事件是 BB 的副作用之一, 但 FPRA 也与该不良事件有关。美国药品和保健品监管机构曾收到 49 例与 LAT 有关的心血管疾病的报告, 包括心悸、心肌病、心力衰竭、缺血性心脏病、多种心律失常以及两例心脏停搏的死亡病例[117]。De 等也第一次报道了与 LAT 有关的 2 度房室传导阻滞。一名 54 岁开角型青光眼女性患者, 从开始使用的 BB 改为 LAT 一周后, 出现了轻微劳累性呼吸急促、嗜睡和心悸, 于是被诊断为 3:1 房室传导。随后, 该患者停用 LAT 2 天后, 心电图转为 2:1 房室

传导,但其症状没有缓解。最后,该患者被植入了永久性心脏起搏器并康复[118]。既往 FPRA 的心血管不良事件报告不足可能是因为 FPRA 有良好的心脏安全性,但不能排除未及时报道和其他非药物因素。因此,即使 FPRA 常被作为有 BB 的心肺禁忌症的患者的首选,FPRA 的心血管不良事件也不能被忽略。对于医生,在采集心脏病患者病史时不能忽略眼部用药史。未来需要更加深入和系统的研究来明确 FPRA 与心血管系统的关系[118]。

4. 问题与展望

随着前列腺素类药物临床应用和研究的逐步深入,存在于这些药物中的眼及其附属器和全身的副作用也逐渐被揭示,可能大大降低青光眼患者用药的依从性,严重影响治疗效果。彻底弄清这些副作用的具体发生机制以及预防和治疗的方法成为亟待解决的问题。虽然新型的前列腺素药物也表现出良好的治疗效果,但这些新药物目前还处在试验或刚上市的阶段,对新药物的疗效和副作用的了解还不够透彻,还需要更长的时间来研究来加以明确。

致 谢

感谢学校及导师的培养,感谢家人默默的支持。

参考文献

- [1] Stein, J.D., Khawaja, A.P. and Weizer, J.S. (2021) Glaucoma in Adults—Screening, Diagnosis, and Management. *JAMA*, **325**, 164-174. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21899>
- [2] Bourne, R.R.A., Flaxman, S.R., Braithwaite, T., Cicinelli, M.V., Das, A., Jonas, J.B., Keeffe, J., Kempen, J.H., Leasher, J., Limburg, H., Naidoo, K., Pesudovs, K., Resnikoff, S., Silvester, A., Stevens, G.A., Tahhan, N., Wong, T.Y., Taylor, H.R. and Vision Loss Expert, G. (2017) Magnitude, Temporal Trends, and Projections of the Global Prevalence of Blindness and Distance and Near Vision Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Global Health*, **5**, e888-e897. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30293-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30293-0)
- [3] Allison, K., Patel, D. and Alabi, O. (2020) Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus*, **12**, e11686. <https://doi.org/10.7759/cureus.11686>
- [4] Song, P., Wang, J., Bucan, K., Theodoratou, E., Rudan, I. and Chan, K.Y. (2017) National and Subnational Prevalence and Burden of Glaucoma in China: A Systematic Analysis. *Journal of Global Health*, **7**, Article ID: 020705. <https://doi.org/10.7189/jogh.07.020705>
- [5] Webb, T.E.R. (2021) A Review of Glaucoma Surgical Therapy. *Veterinary Ophthalmology*, **24**, 34-38. <https://doi.org/10.1111/vop.12852>
- [6] Razeghinejad, M.R. and Lee, D. (2019) Managing Normal Tension Glaucoma by Lowering the Intraocular Pressure. *Survey of Ophthalmology*, **64**, 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.07.003>
- [7] Guglielmi, P., Carradori, S., Campestre, C. and Poce, G. (2019) Novel Therapies for Glaucoma: A Patent Review (2013-2019). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **29**, 769-780. <https://doi.org/10.1080/13543776.2019.1653279>
- [8] Angeli, A. and Supuran, C.T. (2019) Prostaglandin Receptor Agonists as Antiglaucoma Agents (a Patent Review 2013-2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **29**, 793-803. <https://doi.org/10.1080/13543776.2019.1661992>
- [9] Aihara, M. (2021) Prostanoid Receptor Agonists for Glaucoma Treatment. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **65**, 581-590. <https://doi.org/10.1007/s10384-021-00844-6>
- [10] Hellberg, M.R., McLaughlin, M.A., Sharif, N.A., DeSantis, L., Dean, T.R., Kyba, E.P., Bishop, J.E., Klimko, P.G., Zinke, P.W., Selliah, R.D., Barnes, G., DeFaller, J., Kothe, A., Landry, T., Sullivan, E.K., Andrew, R., Davis, A.A., Silver, L., Bergamini, M.V., Robertson, S., Weiner, A.L. and Sallee, V.L. (2002) Identification and Characterization of the Ocular Hypotensive Efficacy of Travoprost, a Potent and Selective FP Prostaglandin Receptor Agonist, and AL-6598, a DP Prostaglandin Receptor Agonist. *Survey of Ophthalmology*, **47**, S13-S33. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(02\)00293-X](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(02)00293-X)
- [11] Ota, T., Aihara, M., Narumiya, S. and Araie, M. (2005) The Effects of Prostaglandin Analogues on IOP in Prostanoid FP-Receptor-Deficient Mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **46**, 4159-4163. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0494>
- [12] Ota, T., Aihara, M., Saeki, T., Narumiya, S. and Araie, M. (2006) The Effects of Prostaglandin Analogues on Prosta-

- noid EP1, EP2, and EP3 Receptor-Deficient Mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **47**, 3395-3399. <https://doi.org/10.1167/iops.06-0100>
- [13] Saeki, T., Ota, T., Aihara, M. and Araie, M. (2009) Effects of Prostanoid EP Agonists on Mouse Intraocular Pressure. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **50**, 2201-2208. <https://doi.org/10.1167/iops.08-2800>
- [14] Winkler, N.S. and Fautsch, M.P. (2014) Effects of Prostaglandin Analogues on Aqueous Humor Outflow Pathways. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **30**, 102-109. <https://doi.org/10.1089/jop.2013.0179>
- [15] Honrubia, F., García-Sánchez, J. and Polo, V. (2009) Conjunctival Hyperaemia with the Use of Latanoprost versus Other Prostaglandin Analogues in Patients with Ocular Hypertension or Glaucoma: A Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *British Journal of Ophthalmology*, **93**, 316. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.135111>
- [16] Taketani, Y., Yamagishi, R., Fujishiro, T., Igarashi, M., Sakata, R. and Aihara, M. (2014) Activation of the Prostanoid FP Receptor Inhibits Adipogenesis Leading to Deepening of the Upper Eyelid Sulcus in Prostaglandin-Associated Periorbitopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **55**, 1269-1276. <https://doi.org/10.1167/iops.13-12589>
- [17] Krishnamurthy, R., Senthil, S. and Garudadri, C.S. (2015) Late Postoperative Choroidal Detachment Following an Uneventful Cataract Surgery in a Patient on Topical Latanoprost. *BMJ Case Reports*, **2015**, bcr2015211408. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211408>
- [18] Bitton, E.O.D.M.F.F., Courey, C.O.D.F., Giancola, P.O.D., Diaconu, V.P., Wise, J.M.D. and Wittich, W.P.F.C. (2017) Effects of LATISSE (Bimatoprost 0.03 Percent Topical Solution) on the Ocular Surface. *Clinical and Experimental Optometry*, **100**, 583-589. <https://doi.org/10.1111/cxo.12507>
- [19] Jayanetti, V., Sandhu, S. and Lusthaus, J.A. (2020) The Latest Drugs in Development That Reduce Intraocular Pressure in Ocular Hypertension and Glaucoma. *Journal of Experimental Pharmacology*, **12**, 539-548. <https://doi.org/10.2147/JEP.S281187>
- [20] Duggan, S. (2018) Omidenedapag Isopropyl Ophthalmic Solution 0.002%: First Global Approval. *Drugs*, **78**, 1925-1929. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1016-1>
- [21] Weinreb, R.N., Liebmann, J.M. and Martin, K.R. (2018) Latanoprostene Bunod 0.024% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: Pooled Phase 3 Study Findings. *Journal of Glaucoma*, **27**, 7-15. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000831>
- [22] Tong, L., Matsuura, E., Takahashi, M., Nagano, T. and Kawazu, K. (2019) Effects of Anti-Glaucoma Prostaglandin Ophthalmic Solutions on Cultured Human Corneal Epithelial Cells. *Current Eye Research*, **44**, 856-862. <https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1597127>
- [23] Lee, H.J., Jun, R.M., Cho, M.S. and Choi, K.-R. (2015) Comparison of the Ocular Surface Changes Following the Use of Two Different Prostaglandin F_{2α} Analogues Containing Benzalkonium Chloride or Polyquad in Rabbit Eyes. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, **34**, 195-202. <https://doi.org/10.3109/15569527.2014.944650>
- [24] Nam, M. and Kim, S.W. (2021) Changes in Corneal Epithelial Thickness Induced by Topical Antiglaucoma Medications. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, 3464. <https://doi.org/10.3390/jcm10163464>
- [25] Takada, Y., Yamanaka, O., Okada, Y., Sumioka, T., Reinach, P.S. and Saika, S. (2020) Effects of a Prostaglandin F_{2α} Derivative Glaucoma Drug on EGF Expression and E-cadherin Expression in a Corneal Epithelial Cell Line. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, **39**, 75-82. <https://doi.org/10.1080/15569527.2020.1722152>
- [26] Bergonzi, C., Giani, A., Blini, M., Marchi, S., Luccarelli, S. and Staurenghi, G. (2010) Evaluation of Prostaglandin Analogue Effects on Corneal Keratocyte Density Using Scanning Laser Confocal Microscopy. *Journal of Glaucoma*, **19**, 617-621. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181ca7c7a>
- [27] Rossi, G.C., Blini, M., Scudeller, L., Ricciardelli, G., Depolo, L., Amisano, A., Bossolesi, L., Pasinetti, G.M. and Bianchi, P.E. (2013) Effect of Preservative-Free Tafluprost on Keratocytes, Sub-Basal Nerves, and Endothelium: A Single-Blind One-Year Confocal Study on Naive or Treated Glaucoma and Hypertensive Patients versus a Control Group. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **29**, 821-825. <https://doi.org/10.1089/jop.2013.0069>
- [28] Ranno, S., Fogagnolo, P., Rossetti, L., Orzalesi, N. and Nucci, P. (2011) Changes in Corneal Parameters at Confocal Microscopy in Treated Glaucoma Patients. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, **5**, 1037-1042. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S22874>
- [29] Baratz, K.H., Nau, C.B., Winter, E.J., McLaren, J.W., Hodge, D.O., Herman, D.C. and Bourne, W.M. (2006) Effects of Glaucoma Medications on Corneal Endothelium, Keratocytes, and Subbasal Nerves among Participants in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Cornea*, **25**, 1046-1052. <https://doi.org/10.1097/01.icc.0000230499.07273.c5>
- [30] Martone, G., Frezzotti, P., Tosi, G.M., Traversi, C., Mittica, V., Malandrini, A., Pichierrri, P., Balestrazzi, A., Motolese, P.A., Motolese, I. and Motolese, E. (2009) An *in Vivo* Confocal Microscopy Analysis of Effects of Topical Antiglaucoma Therapy with Preservative on Corneal Innervation and Morphology. *American Journal of Ophthalmology*, **147**, 725-735.e721. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.10.019>
- [31] Labbe, A., Alalwani, H., Van Went, C., Brasnu, E., Georgescu, D. and Baudouin, C. (2012) The Relationship between

- Subbasal Nerve Morphology and Corneal Sensation in Ocular Surface Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **53**, 4926-4931. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8708>
- [32] Villani, E., Sacchi, M., Magnani, F., Nicodemo, A., Williams, S.E., Rossi, A., Ratiglia, R., De Cilla, S. and Nucci, P. (2016) The Ocular Surface in Medically Controlled Glaucoma: An *in Vivo* Confocal Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, 1003-1010. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17455>
- [33] Agnifili, L., Brescia, L., Oddone, F., Sacchi, M., D'Ugo, E., Di Marzio, G., Perna, F., Costagliola, C. and Mastropasqua, R. (2019) The Ocular Surface after Successful Glaucoma Filtration Surgery: A Clinical, *in Vivo* Confocal Microscopy, and Immune-Cytology Study. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 11299. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47823-z>
- [34] Agnifili, L., Brescia, L., Villani, E., D'Onofrio, G., Figus, M., Oddone, F., Nucci, P. and Mastropasqua, R. (2022) *In Vivo* Confocal Microscopy of the Corneal Sub-Basal Nerve Plexus in Medically Controlled Glaucoma. *Microscopy and Microanalysis*, 1-8. <https://doi.org/10.1017/S1431927621013969>
- [35] Society, E.G. (2020) Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th Edition.
- [36] Bafa, M., Georgopoulos, G., Mihas, C., Stavrakas, P., Papaconstantinou, D. and Vergados, I. (2011) The Effect of Prostaglandin Analogues on Central Corneal Thickness of Patients with Chronic Open-Angle Glaucoma: A 2-Year Study on 129 Eyes. *Acta Ophthalmologica*, **89**, 448-451. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01731.x>
- [37] Duygu, U.U. (2018) The Effect of Prostaglandin Analogues on Central Corneal Thickness. *International Journal of Ophthalmology and Clinical Research*, **5**, 84. <https://doi.org/10.23937/2378-346X/1410084>
- [38] Jang, M., Kang, K.E. and Cho, B.J. (2020) Effect of Prostaglandin Analogues on Central Corneal Thickness: 3-Year Follow-Up Results. *Korean Journal of Ophthalmology: KJO*, **34**, 347-352. <https://doi.org/10.3341/kjo.2019.0129>
- [39] Lass, J., Eriksson, G., Osterling, L. and Simpson, C. (2001) Comparison of the Corneal Effects of Latanoprost, Fixed Combination Latanoprost-Timolol, and Timolol: A Double-Masked, Randomized, One-Year Study. *Ophthalmology*, **108**, 264-271. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00531-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00531-5)
- [40] Wierzbowska, J., Łagocka, A., Siemiatkowska, A., Robaszekiewicz, J., Stankiewicz, A. and Sierdziński, J. (2009) The Impact of Common Classes of Topical Antiglaucoma Medications on Central Corneal Thickness—Own Observations. *Klinika Oczna*, **111**, 323-326.
- [41] Schwartz, G.S. and Holland, E.J. (1998) Iatrogenic Limbal Stem Cell Deficiency. *Cornea*, **17**, 31-37. <https://doi.org/10.1097/00003226-199801000-00006>
- [42] Liang, H., Baudouin, C., Pauly, A. and Brignole-Baudouin, F. (2008) Conjunctival and Corneal Reactions in Rabbits Following Short- and Repeated Exposure to Preservative-Free Tafluprost, Commercially Available Latanoprost and 0.02% Benzalkonium Chloride. *British Journal of Ophthalmology*, **92**, 1275-1282. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.138768>
- [43] Pauly, A., Roubex, C., Liang, H., Brignole-Baudouin, F. and Baudouin, C. (2012) *In Vitro* and *in Vivo* Comparative Toxicological Study of a New Preservative-Free Latanoprost Formulation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **53**, 8172-8180. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10766>
- [44] Mastropasqua, R., Agnifili, L., Fasanella, V., Curcio, C., Brescia, L., Lanzini, M., Fresina, M., Mastropasqua, L. and Marchini, G. (2015) Corneoscleral Limbus in Glaucoma Patients: *In Vivo* Confocal Microscopy and Immunocytological Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **56**, 2050-2058. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15890>
- [45] Mastropasqua, R., Agnifili, L., Fasanella, V., Lappa, A., Brescia, L., Lanzini, M., Oddone, F., Perri, P. and Mastropasqua, L. (2016) *In Vivo* Distribution of Corneal Epithelial Dendritic Cells in Patients with Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, 5996-6002. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20333>
- [46] El Ameen, A., Vandermeer, G., Khanna, R.K. and Pisella, P.J. (2019) Objective Ocular Surface Tolerance in Patients with Glaucoma Treated with Topical Preserved or Unpreserved Prostaglandin Analogues. *European Journal of Ophthalmology*, **29**, 645-653. <https://doi.org/10.1177/1120672118805877>
- [47] Hedengran, A., Steensberg, A.T., Virgili, G., Azuara-Blanco, A. and Kolko, M. (2020) Efficacy and Safety Evaluation of Benzalkonium Chloride Preserved Eye-Drops Compared with Alternatively Preserved and Preservative-Free Eye-Drops in the Treatment of Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Ophthalmology*, **104**, 1512-1518. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315623>
- [48] Moreno, M., Villena, A., Cabarga, C., Sanchez-Font, E. and Garcia-Campos, J. (2003) Impression Cytology of the Conjunctival Epithelium after Antiglaucomatous Treatment with Latanoprost. *European Journal of Ophthalmology*, **13**, 553-559. <https://doi.org/10.1177/112067210301300608>
- [49] Ammar, D.A., Noecker, R.J. and Kahook, M.Y. (2010) Effects of Benzalkonium Chloride-Preserved, Polyquad-Preserved, and sofZia-Preserved Topical Glaucoma Medications on Human Ocular Epithelial Cells. *Advances in Therapy*, **27**, 837-845. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0070-1>
- [50] Yang, Y., Huang, C., Lin, X., Wu, Y., Ouyang, W., Tang, L., Ye, S., Wang, Y., Li, W., Zhang, X. and Liu, Z. (2018)

- 0.005% Preservative-Free Latanoprost Induces Dry Eye-Like Ocular Surface Damage via Promotion of Inflammation in Mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **59**, 3375-3384. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24013>
- [51] Hedengran, A., Begun, X., Mullertz, O., Mouhammad, Z., Vohra, R., Bair, J., Dartt, D.A., Cvenkel, B., Heegaard, S., Petrovski, G. and Kolko, M. (2021) Benzalkonium Chloride-Preserved Anti-Glaucomatous Eye Drops and Their Effect on Human Conjunctival Goblet Cells *in Vitro*. *Biomed Hub*, **6**, 69-75. <https://doi.org/10.1159/000517845>
- [52] Gipson, I.K. (2016) Goblet Cells of the Conjunctiva: A Review of Recent Findings. *Progress in Retinal and Eye Research*, **54**, 49-63. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.04.005>
- [53] Mullertz, O., Hedengran, A., Mouhammad, Z.A., Freiberg, J., Nagymihaly, R., Jacobsen, J., Larsen, S.W., Bair, J., Utheim, T., Dartt, D.A., Heegaard, S., Petrovski, G. and Kolko, M. (2021) Impact of Benzalkonium Chloride-Preserved and Preservative-Free Latanoprost Eye Drops on Cultured Human Conjunctival Goblet Cells upon Acute Exposure and Differences in Physicochemical Properties of the Eye Drops. *BMJ Open Ophthalmology*, **6**, e000892. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2021-000892>
- [54] Addicks, E.M., Quigley, H.A., Green, W.R. and Robin, A.L. (1983) Histologic Characteristics of Filtering Blebs in Glaucomatous Eyes. *Archives of Ophthalmology*, **101**, 795-798. <https://doi.org/10.1001/archophth.1983.01040010795021>
- [55] Amar, N., Labbe, A., Hamard, P., Dupas, B. and Baudouin, C. (2008) Filtering Blebs and Aqueous Pathway an Immunocytological and *In Vivo* Confocal Microscopy Study. *Ophthalmology*, **115**, 1154-1161.e1154. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.10.024>
- [56] Ciancaglini, M., Carpineto, P., Agnifili, L., Nubile, M., Fasanella, V., Mattei, P.A. and Mastropasqua, L. (2009) Conjunctival Characteristics in Primary Open-Angle Glaucoma and Modifications Induced by Trabeculectomy with Mitomycin C: an *In Vivo* Confocal Microscopy Study. *British Journal of Ophthalmology*, **93**, 1204-1209. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.152496>
- [57] Staso, S.D., Agnifili, L., Gregorio, A.D., Climastone, H., Galassi, E., Fasanella, V. and Ciancaglini, M. (2017) Three-Dimensional Laser Scanning Confocal Analysis of Conjunctival Microcysts in Glaucomatous Patients before and after Trabeculectomy. *In Vivo*, **31**, 1081-1088. <https://doi.org/10.21873/invivo.11173>
- [58] Ciancaglini, M., Carpineto, P., Agnifili, L., Nubile, M., Lanzini, M., Fasanella, V. and Mastropasqua, L. (2008) Filtering Bleb Functionality: A Clinical, Anterior Segment Optical Coherence Tomography and *in Vivo* Confocal Microscopy Study. *Journal of Glaucoma*, **17**, 308-317. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815c3a19>
- [59] Mastropasqua, L., Agnifili, L., Ciancaglini, M., Nubile, M., Carpineto, P., Fasanella, V., Figus, M., Lazerri, S. and Nardi, M. (2010) *In Vivo* Analysis of Conjunctiva in Gold Micro Shunt Implantation for Glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, **94**, 1592-1596. <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.179994>
- [60] Agnifili, L., Carpineto, P., Fasanella, V., Mastropasqua, R., Zappacosta, A., Di Staso, S., Costagliola, C. and Mastropasqua, L. (2012) Conjunctival Findings in Hyperbaric and Low-Tension Glaucoma: An *In Vivo* Confocal Microscopy Study. *Acta Ophthalmologica*, **90**, e132-e137. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02255.x>
- [61] Mastropasqua, L., Agnifili, L., Salvetat, M.L., Ciancaglini, M., Fasanella, V., Nubile, M., Mastropasqua, R., Zeppieri, M. and Brusini, P. (2012) *In Vivo* Analysis of Conjunctiva in Canaloplasty for Glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, **96**, 634-639. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301058>
- [62] Mastropasqua, L., Agnifili, L., Mastropasqua, R., Fasanella, V., Nubile, M., Toto, L., Carpineto, P. and Ciancaglini, M. (2014) *In Vivo* Laser Scanning Confocal Microscopy of the Ocular Surface in Glaucoma. *Microscopy and Microanalysis*, **20**, 879-894. <https://doi.org/10.1017/S1431927614000324>
- [63] Mastropasqua, R., Fasanella, V., Pedrotti, E., Lanzini, M., Di Staso, S., Mastropasqua, L. and Agnifili, L. (2014) Trans-Conjunctival Aqueous Humor Outflow in Glaucomatous Patients Treated with Prostaglandin Analogues: An *In Vivo* Confocal Microscopy Study. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **252**, 1469-1476. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2664-9>
- [64] Mastropasqua, R., Agnifili, L., Fasanella, V., Toto, L., Brescia, L., Di Staso, S., Doronzo, E. and Marchini, G. (2016) Uveo-Scleral Outflow Pathways after Ultrasonic Cyclocoagulation in Refractory Glaucoma: An Anterior Segment Optical Coherence Tomography and *in Vivo* Confocal Study. *British Journal of Ophthalmology*, **100**, 1668-1675. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-308069>
- [65] Ciancaglini, M., Carpineto, P., Agnifili, L., Nubile, M., Fasanella, V. and Mastropasqua, L. (2008) Conjunctival Modifications in Ocular Hypertension and Primary Open Angle Glaucoma: An *In Vivo* Confocal Microscopy Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **49**, 3042-3048. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1201>
- [66] Siebelmann, S., Gehlsen, U., Huttmann, G., Koop, N., Bolke, T., Gebert, A., Stern, M.E., Niederkorn, J.Y. and Steven, P. (2013) Development, Alteration and Real Time Dynamics of Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue. *PLoS ONE*, **8**, e82355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082355>
- [67] Agnifili, L., Mastropasqua, R., Fasanella, V., Di Staso, S., Mastropasqua, A., Brescia, L. and Mastropasqua, L. (2014)

- In Vivo* Confocal Microscopy of Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue in Healthy Humans. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **55**, 5254-5262. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14365>
- [68] Mastropasqua, R., Agnifili, L., Fasanella, V., Nubile, M., Gnana, A.A., Falconio, G., Perri, P., Di Staso, S. and Mariotti, C. (2017) The Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue in Chronic Ocular Surface Diseases. *Microscopy and Microanalysis*, **23**, 697-707. <https://doi.org/10.1017/S1431927617000538>
- [69] Aydin Kurna, S., Acikgoz, S., Altun, A., Ozbay, N., Sengor, T. and Olcaysu, O.O. (2014) The Effects of Topical Anti-glaucoma Drugs as Monotherapy on the Ocular Surface: A Prospective Study. *Journal of Ophthalmology*, **2014**, Article ID: 460483. <https://doi.org/10.1155/2014/460483>
- [70] Cunniffe, M.G., Medel-Jimenez, R. and Gonzalez-Candial, M. (2011) Topical Antiglaucoma Treatment with Prostaglandin Analogues May Precipitate Meibomian Gland Disease. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, **27**, e128-e129. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e318201d32f>
- [71] Mocan, M.C., Uzunozmanoglu, E., Kocabeyoglu, S., Karakaya, J. and Irkec, M. (2016) The Association of Chronic Topical Prostaglandin Analog Use with Meibomian Gland Dysfunction. *Journal of Glaucoma*, **25**, 770-774. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000495>
- [72] Cho, W.H., Lai, I.C., Fang, P.C., Chien, C.C., Tseng, S.L., Lai, Y.H., Huang, Y.T. and Kuo, M.T. (2018) Meibomian Gland Performance in Glaucomatous Patients with Long-Term Instillation of IOP-Lowering Medications. *Journal of Glaucoma*, **27**, 176-183. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000841>
- [73] Arita, R., Itoh, K., Maeda, S., Maeda, K., Furuta, A., Tomidokoro, A., Aihara, M. and Amano, S. (2012) Effects of Long-Term Topical Anti-Glaucoma Medications on Meibomian Glands. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **250**, 1181-1185. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-1943-6>
- [74] Ha, J.Y., Sung, M.S. and Park, S.W. (2019) Effects of Preservative on the Meibomian Gland in Glaucoma Patients Treated with Prostaglandin Analogues. *Chonnam Medical Journal*, **55**, 156-162. <https://doi.org/10.4068/cmj.2019.55.3.156>
- [75] Wong, A.B.C., Wang, M.T.M., Liu, K., Prime, Z.J., Danesh-Meyer, H.V. and Craig, J.P. (2018) Exploring Topical Anti-Glaucoma Medication Effects on the Ocular Surface in the Context of the Current Understanding of Dry Eye. *The Ocular Surface*, **16**, 289-293. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.03.002>
- [76] Su, C.C., Lee, Y.C. and Lee, P.R.C. (2021) Assessment of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients with Benzalkonium Chloride-Preserved Latanoprost Eye Drops: A Short-Term Longitudinal Study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **259**, 1243-1251. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-05067-y>
- [77] Sedlak, L., Zych, M., Wojnar, W. and Wygledowska-Promienska, D. (2019) Effect of Topical Prostaglandin F2alpha Analogs on Selected Oxidative Stress Parameters in the Tear Film. *Medicina (Kaunas)*, **55**, 366. <https://doi.org/10.3390/medicina55070366>
- [78] Hu, J., Vu, J.T., Hong, B. and Gottlieb, C. (2020) Uveitis and Cystoid Macular Oedema Secondary to Topical Prostaglandin Analogue Use in Ocular Hypertension and Open Angle Glaucoma. *The British Journal of Ophthalmology*, **104**, 1040-1044. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315280>
- [79] Massimo, L., Micelli Ferrari, L., Nikolopoulou Gisotti, E., Zito, R., MicelliFerrari, T., Anna, F. and Bordinone, M.A. (2021) Granulomatous Uveitis and Choroidal Detachment in a Patient after Topical Treatment with Bimatoprost: A Case Report. *European Journal of Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1177/1120672121990573>
- [80] Holló, G., Aung, T., Cantor, L.B. and Aihara, M. (2020) Cystoid Macular Edema Related to Cataract Surgery and Topical Prostaglandin Analogs: Mechanism, Diagnosis, and Management. *Survey of Ophthalmology*, **65**, 496-512. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.02.004>
- [81] Wu, G. and Morrell, A. (2000) Severe Hypotony Following Cataract Extraction in a Patient on Latanoprost. *Eye*, **14**, 915-916. <https://doi.org/10.1038/eye.2000.255>
- [82] Gupta, R. and Vernon, S.A. (2001) Choroidal Detachment Following Extracapsular Cataract Extraction in a Patient Treated with Latanoprost. *British Journal of Ophthalmology*, **85**, 1268. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.10.1260i>
- [83] Marques Pereira, M.L. and Katz, L.J. (2001) Choroidal Detachment after the Use of Topical Latanoprost. *American Journal of Ophthalmology*, **132**, 928-929. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(01\)01143-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(01)01143-6)
- [84] Sodhi, P.K., Sachdev, M.S., Gupta, A., Verma, L.K. and Ratan, S.K. (2004) Choroidal Detachment with Topical Latanoprost after Glaucoma Filtration Surgery. *Annals of Pharmacotherapy*, **38**, 510-511. <https://doi.org/10.1345/aph.1D281>
- [85] Pathanapitoon, K. and Kunavisarut, P. (2005) Choroidal Detachment after Topical Prostaglandin Analogs: Case Report. *Journal of the Medical Association of Thailand*, **88**, 1134-1136.
- [86] Cheggour, M. and Gambrelle, J. (2012) Massive Choroidal Detachment Secondary to Topical Use of Bimatoprost: Report of Two Cases. *Journal Francais D'ophtalmologie*, **35**, 176-180. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2011.09.009>

- [87] Sakai, H., Sakima, N., Nakamura, Y., Nakamura, Y., Hayakawa, K. and Sawaguchi, S. (2002) Ciliochoroidal Effusion Induced by Topical Latanoprost in a Patient with Sturge-Weber Syndrome. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **46**, 553-555. [https://doi.org/10.1016/S0021-5155\(02\)00542-7](https://doi.org/10.1016/S0021-5155(02)00542-7)
- [88] Gambrelle, J., Denis, P., Kocaba, V. and Grange, J.D. (2008) Uveal Effusion Induced by Topical Travoprost in a Patient with Sturge-Weber-Krabbe Syndrome. *Journal Francais D'ophtalmologie*, **31**, e19. [https://doi.org/10.1016/S0181-5512\(08\)74730-2](https://doi.org/10.1016/S0181-5512(08)74730-2)
- [89] Romano, M.R. and Lograno, M.D. (2007) Evidence for the Involvement of Cannabinoid CB1 Receptors in the Bimatoprost-Induced Contractions on the Human Isolated Ciliary Muscle. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **48**, 3677-3682. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0896>
- [90] Ayaki, M., Tsuneyoshi, Y., Yuki, K., Tsubota, K. and Negishi, K. (2019) Latanoprost Could Exacerbate the Progression of Presbyopia. *PLoS ONE*, **14**, e0211631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211631>
- [91] Alphen, G.W., Wilhelm, P.B. and Elsenfeld, P.W. (1977) The Effect of Prostaglandins on the Isolated Internal Muscles of the Mammalian Eye, Including Man. *Documenta Ophthalmologica*, **42**, 397-415. <https://doi.org/10.1007/BF02742255>
- [92] Crawford, K.S. and Kaufman, P.L. (1991) Dose-Related Effects of Prostaglandin F2 Alpha Isopropylester on Intraocular Pressure, Refraction, and Pupil Diameter in Monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **32**, 510-519.
- [93] Millar, J.C. and Kaufman, P.L. (1995) PGF2 Alpha/Pilocarpine Interactions on IOP and Accommodation in Monkeys. *Experimental Eye Research*, **61**, 677-683. [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(05\)80018-1](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(05)80018-1)
- [94] Otsuka, N., Yoshitomi, T., Tsuchiya, K., Ukai, K., Ooki, C. and Ishikawa, S. (1996) Effects of Topical Application of Isopropyl Unoprostone on Refraction and Accommodation. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, **100**, 531-534.
- [95] Troiano, P., Oldani, A., Gozzini, C., Iraci, M., Dalpozzo, R., Baratta, M. and De Mattia, M. (2000) Latanoprost 0.005%: Evaluation of Its Effect on Accommodative Capacity. *Acta ophthalmologica Scandinavica. Supplement*, **232**, 52-54. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2000.tb01104.x>
- [96] Kurtz, S., Leibovitch, I., Shemesh, G., Rothkoff, L. and Loewenstein, A. (2003) The Effect of Latanoprost on Accommodation in Young Patients with Ocular Hypertension. *Journal of Glaucoma*, **12**, 54-56. <https://doi.org/10.1097/00061198-200302000-00011>
- [97] Bhat, S., Handa, S. and De, D. (2021) A Randomized Comparative Study of the Efficacy of Topical Latanoprost versus Topical Betamethasone Dipropionate Lotion in the Treatment of Localized Alopecia Areata. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, **87**, 42-48. https://doi.org/10.25259/IJDVL.787_19
- [98] Johnstone, M.A. (1997) Hypertrichosis and Increased Pigmentation of Eyelashes and Adjacent Hair in the Region of the Ipsilateral Eyelids of Patients Treated with Unilateral Topical Latanoprost. *American Journal of Ophthalmology*, **124**, 544-547. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)70870-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)70870-0)
- [99] Steinsapir, K.D. and Steinsapir, S.M.G. (2021) Revisiting the Safety of Prostaglandin Analog Eyelash Growth Products. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery*, **47**, 658-665. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002928>
- [100] Esaki, Y., Katsuta, O., Kamio, H., Noto, T., Mano, H., Iwamura, R., Yoneda, K., Odani-Kawabata, N., Morishima, K. and Shams, N.K. (2020) The Antiglaucoma Agent and EP2 Receptor Agonist Omidenepag Does Not Affect Eyelash Growth in Mice. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **36**, 529-533. <https://doi.org/10.1089/jop.2020.0003>
- [101] Peplinski, L.S. and Albiani Smith, K. (2004) Deepening of Lid Sulcus from Topical Bimatoprost Therapy. *Optometry and Vision Science*, **81**, 574-577. <https://doi.org/10.1097/01.opx.0000141791.16683.4a>
- [102] Yang, H.K., Park, K.H., Kim, T.W. and Kim, D.M. (2009) Deepening of Eyelid Superior Sulcus during Topical Travoprost Treatment. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **53**, 176-179. <https://doi.org/10.1007/s10384-008-0623-x>
- [103] Jayaprakasam, A. and Ghazi-Nouri, S. (2010) Periorbital Fat Atrophy—An Unfamiliar Side Effect of Prostaglandin Analogues. *Orbit*, **29**, 357-359. <https://doi.org/10.3109/01676830.2010.527028>
- [104] Nakakura, S., Tabuchi, H. and Kiuchi, Y. (2011) Latanoprost Therapy after Sunken Eyes Caused by Travoprost or Bimatoprost. *Optometry and Vision Science*, **88**, 1140-1144. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3182231202>
- [105] Park, J., Cho, H.K. and Moon, J.I. (2011) Changes to Upper Eyelid Orbital Fat from Use of Topical Bimatoprost, Travoprost, and Latanoprost. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **55**, 22. <https://doi.org/10.1007/s10384-010-0904-z>
- [106] Inoue, K., Shiokawa, M., Wakakura, M. and Tomita, G. (2013) Deepening of the Upper Eyelid Sulcus Caused by 5 Types of Prostaglandin Analogs. *Journal of Glaucoma*, **22**, 626-631. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31824d8d7c>
- [107] Kucukevcilioglu, M., Bayer, A. and Uysal, Y. (2014) Prostaglandin Associated Periorbitopathy in Patients Using Bimatoprost, Latanoprost and Travoprost. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **42**, 126-131. <https://doi.org/10.1111/ceo.12163>

-
- [108] Sakata, R., Shirato, S. and Miyata, K. (2014) Incidence of Deepening of the Upper Eyelid Sulcus on Treatment with a Tafluprost Ophthalmic Solution. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **58**, 212-217. <https://doi.org/10.1007/s10384-013-0299-8>
- [109] Sarnoff, D.S. and Gotkin, R.H. (2015) Bimatoprost-Induced Chemical Blepharoplasty. *Journal of Drugs in Dermatology*, **14**, 472-477.
- [110] Sakata, R., Fujishiro, T. and Saito, H. (2021) Recovery of Deepening of the Upper Eyelid Sulcus after Switching from Prostaglandin FP Receptor Agonists to EP2 Receptor Agonist: A 3-Month Prospective Analysis. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **65**, 591-597. <https://doi.org/10.1007/s10384-021-00855-3>
- [111] Hikage, F., Ida, Y. and Ouchi, Y. (2021) Omidenepag, a Selective, Prostanoid EP2 Agonist, Does Not Suppress Adipogenesis in 3D Organoids of Human Orbital Fibroblasts. *Translational Vision Science & Technology*, **10**, 6. <https://doi.org/10.1167/tvst.10.4.6>
- [112] Oogi, S., Nakakura, S. and Terao, E. (2020) One-Year Follow-Up Study of Changes in Prostaglandin-Associated Periorbital Syndrome after Switch from Conventional Prostaglandin F2alpha to Omidenepag Isopropyl. *Cureus*, **12**, e10064. <https://doi.org/10.7759/cureus.10064>
- [113] Wang, H., Masselos, K., Kalloniatis, M. and Phu, J. (2021) Headaches Related to Latanoprost in Open-Angle Glaucoma. *Clinical and Experimental Optometry*, **104**, 625-633. <https://doi.org/10.1080/08164622.2021.1878846>
- [114] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalgia*, **38**, 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- [115] Weston, B.C. (2001) Migraine Headache Associated with Latanoprost. *Archives of Ophthalmology*, **119**, 300-301.
- [116] Olesen, J., Burstein, R., Ashina, M. and Tfelt-Hansen, P. (2009) Origin of Pain in Migraine: Evidence for Peripheral Sensitisation. *The Lancet Neurology*, **8**, 679-690. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70090-0)
- [117] (MHRA) M.a.H.p.R.A. (2011) Latanoprost Drug Analysis Print, 7 May 2011. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_1306406731772.pdf
- [118] De Smit, E., Theodorou, M., Hildebrand, G.D. and Bloom, P. (2011) Heart Block Following Topical Latanoprost Treatment. *BMJ Case Reports*, **2011**, bcr0820114607. <https://doi.org/10.1136/bcr.08.2011.4607>