

· 论 著 ·

他氟前列素治疗开角型青光眼和高眼压症的有效性及安全性评价

张静琳¹, 唐细兰^{1,2*}

(1. 广州爱尔眼科医院, 广州 510080; 2. 中山大学中山眼科中心, 广州 510080)

【摘要】 目的: 综述他氟前列素滴眼液降低开角型青光眼和高眼压症患者眼内压的有效性及安全性评价。**方法:** 使用“他氟前列素”、“开角型青光眼”、“高眼压症”、“有效性”、“安全性”作为检索词在 PubMed 数据库和中文数据库维普全文、电子期刊等对已发表的文献进行检索, 检索 2004 年至 2015 年英文文献共 52 篇及中文文献多篇, 包括多中心临床研究及药品信息资料, 并对检索结果进行归纳性分析。**结果:** 现有的研究已显示, 他氟前列素是一种有效降低眼内压的药物。循证医学也发现他氟前列素安全有效, 患者依从性良好。不含防腐剂他氟前列素的降眼压效果与含防腐剂的相同。**结论:** 研究提示, 他氟前列素每日 1 次滴眼可安全有效地降低开角型青光眼及高眼压症患者的眼内压。

【关键词】 他氟前列素; 开角型青光眼; 高眼压症; 有效性; 安全性

【中图分类号】 R681

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)05-0019-005

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.05.004

Systematic review on efficacy and safety of Tafluprost for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension

ZHANG Jing-lin¹, TANG Xi-lan^{1,2*}

(1. Guangzhou Aier Eye Hospital, Guangzhou 510080, China; 2. Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

【Abstract】 Objective: To review the efficacy and safety of tafluprost for the treatment of elevated intraocular pressure in open-angle glaucoma and ocular hypertension. **Methods:** Literature search in PUBMED, MEDLINE, EMBASE, CQVIP, CNKI was performed using “tafluprost”, “open-angle glaucoma”, “ocular hypertension”, “efficacy” and “safety” as key words, which included 52 English articles and several Chinese articles. **Results:** Studies have shown that tafluprost is effective in elevating the intraocular pressure and is well tolerated. A preservative-free tafluprost formulation is as potent as a preserved one, but it has milder toxic effects on the eye surface with fewer adverse side effects. **Conclusion:** Application of tafluprost once daily is safe and effective treatment for patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension.

【Key words】 Tafluprost; open-angle glaucoma; ocular hypertension; efficacy; safety

全球大约有 6.05 亿已患青光眼 (OAG) 患者, 其中大约有 800 万人因此致盲, 青光眼已成为工业化国家的第二大致盲性眼病。降低眼内压 (intraocular pressure, IOP) 是目前公认的有效治疗青光眼的方法。现有降低 IOP 药物主要作用机制是减少房水生成和促进房水外流。前列腺素类药物由于可靠的降低 IOP 效应、良好的依从性, 已经成

为发达国家治疗开角型青光眼的一线药物^[1]。批准用于临床的前列腺素类药物包括拉坦前列素、贝美前列素、曲伏前列素和最近在我国上市的新药他氟前列素 (Tafluprost)。他氟前列素滴眼液 2008 年在日本上市, 2012 年 2 月获得美国 FDA 的上市批准, 我国 2015 年 5 月获得了 CFDA 批准。拉坦前列素是临床上用于治疗原发性开角型青光眼 (open-angle

[收稿日期] 2016-05-10

[基金项目] 广东省中医药局重点项目 (201233004)

[作者简介] 张静琳, 女, 副主任药师; 研究方向: 眼底病及青光眼诊疗; Tel: 020-87313480; E-mail: zhjinglin@126.com

[通讯作者] * 唐细兰, 女, 主任药师; 研究方向: 眼科临床药学; Tel: 020-87313480; E-mail: txilan@163.com

glaucoma, POAG) 最为广泛的药物之一, 他氟前列素的国际临床试验大多以其作为对照药物, 笔者拟对他氟前列素的有效性和安全性进行综述。

1 检索方法

全面检索英文数据库 PubMed、MEDLIEN@OVID、EMBASE.com; 中文数据库包括 CNKI、维普全文、电子期刊、万方电子期刊; 以及他氟前列素的多中心临床试验总结报告和药品信息等资料。共检索 2004 年至 2015 年英文文献共 52 篇及中文文献多篇, 包括多中心临床研究及药品信息资料。

2 药理及药动学

前列腺素类滴眼液可有效地降低 IOP, 每晚滴眼液 1 次, 使用方便, 已成为很多国家治疗 OAG 或高眼压症 (ocular hypertension, OHT) 的一线用药。他氟前列素是一种新型的前列腺素类药物, 是 PGF₂α 氟化的类似物, 分子式: C₂₅H₃₄F₂O₅, 相对分子质量: 452.53。化学结构式见图 1。其作用的机理是促进房水从葡萄膜巩膜途径排出, 从而降低 OAG 或 OHT 患者的 IOP^[2]。传统的前列腺素类药物结构中的第 15 位羟基是前列腺素受体激动剂发挥生理活性的必需官能团, 他氟前列素将第 15 位羟基替换为 2 个氟原子, 这是一种异丙基酯, 因此他氟前列素不但和其他前列腺素类药物一样, 可被角膜酯酶迅速水解为他氟前列素的游离酸, 即该药物的活性形式; 而且作为一种选择性前列腺素 (PG) 受体激动剂, 他氟前列素对虹膜睫状体的 FP 受体的亲和力约比拉坦前列素的羧酸产物强 12 倍^[3]。

3 临床有效性

3.1 降低眼内压

3.1.1 I 期临床试验 Sutton 等^[4]进行的一项 I 期

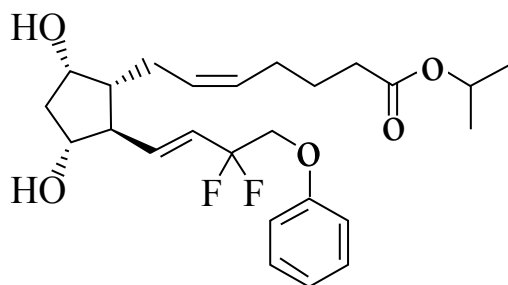


图 1 他氟前列素的化学结构式

安慰剂对照试验主要研究了他氟前列素的耐受性、药代和药效。16 名健康受试者先后使用了 4 种不同浓度的他氟前列素 (0.000 1%, 0.000 5%, 0.002 5% 和 0.005%), 对侧眼使用安慰剂, 每次治疗时间为 2 d, 间隔期为 5 d。结果发现他氟前列素具有良好的耐受性, 能有效降低 IOP, 其中尤以 0.002 5% 和 0.005% 的作用最为显著。该课题组又在健康成人中进行了 0.002 5% 和 0.005% 的他氟前列素与 0.005% 拉坦前列素和安慰剂的对照研究, 两种浓度的他氟前列素均有良好的安全性和耐受性, 0.005% 他氟前列素在降眼压方面较 0.005% 拉坦前列素更为显著^[5]。

3.1.2 II 期临床试验 根据一项 II 期临床试验^[6]的结果, 他氟前列素的治疗浓度被设定为 0.001 5%。Traverso 等^[7]在另一项 II 期临床试验中证实 0.001 5% 他氟前列素与 0.005% 拉坦前列素的降低眼内压作用相当。

3.1.3 III 期临床试验证实降眼压效果好 中国 III 期临床试验数据, 1 项多中心随机单盲平行对照研究比较了 0.001 5% 他氟前列素和 0.005% 拉坦前列素治疗开角型青光眼和 OHT 的降压幅度, 非劣效性的界值定义为 2 mmHg。治疗 4 周后或治疗终止时, 他氟前列素组平均降压幅度为 (9.8 ± 4.0) mmHg, 拉坦前列素组的平均降压幅度为 (9.2 ± 4.1) mmHg, 因此得出结论他氟前列素降低 IOP 的作用非劣效于拉坦前列素^[8](表 1)。

表 1 他氟前列素主要临床试验总结^[8]

国家	患者 (n)	药品名称	治疗时间	IOP 降幅
日本	患 POAG 和 OHT 的 109 患者	0.001 5% 他氟前列素	4 周	(6.6 ± 2.5) mmHg 27.6% ± 9.6%
日本	患 OAG (包括 NTG) 和 OHT 的 351 例患者	0.001 5% 他氟前列素	52 周	4.9-5.7 mmHg
日本	患 NTG 的 44 例患者 (IOP ≤ 16 mmHg)	0.001 5% 他氟前列素	12 周	(3.0 ± 1.4) mmHg
欧洲	患 OAG 和 OHT 的 533 例患者	0.001 5% 他氟前列素	24 周	7.1 mmHg (29.1%)
意大利	患 OAG 或 OHT、噻吗洛尔单药治疗未能控制的 185 例患者	0.001 5% 他氟前列素	12 周	6.22-6.79 mmHg
美国、西班牙	患 OAG 或 OHT 的 643 例患者	不含防腐剂的 0.001 5% 他氟前列素	12 周	6.6-7.2 mmHg
瑞士、中国	POAG 和 OHT 的 246 患者	0.001 5% 他氟前列素	4 周	(9.8 ± 4.0) mmHg 37.2% ± 13.4%

欧洲^[9]和日本^[10]等国家的Ⅲ期临床试验也取得类似的结果。Hamacher等^[11]进行了含防腐剂和不含防腐剂的 he 氟前列素治疗 OAG 和 OHT 的有效性和安全性的Ⅲ期临床试验,证实两种剂型的有效性和安全性相当。这个结果与在健康志愿者^[12]中取得的结果是一致的,防腐剂并不影响 he 氟前列素的降眼压作用。

Kuwayama 等^[13]研究了他氟前列素在真实临床实践中的降眼压作用 and 安全性,日本 553 个医疗中心的 4 180 名 OAG 患者或正常眼压青光眼患者参与了此项研究,在该研究的各种治疗模式下 he 氟前列素均有良好的降眼压作用,不良反应发生率为 7.70%,主要为眼部或眼周皮肤的不良反应。其他类似的研究也取得了相似的研究结果^[14]。

3.1.4 与其他含防腐剂的 he 氟前列素类药物降眼压作用相当 he 氟前列素是 he 氟前列素类药物中唯一有不含防腐剂的配方的药物,对于一些不能耐受拉坦前列素或其他青光眼药物的不良反应的患者,转换为不含防腐剂的 he 氟前列素后也能取得很好的降压效果以及更好的耐受性。Januleviciene 等^[14]观察了 30 例因无法耐受拉坦前列素的患者,所有患者至少使用拉坦前列素 1 个月以上,记录停药时的眼压作为基线眼压 (16.2 ± 2.9) mmHg,转换为 he 氟前列素后使用 12 周,用药 2、6 和 12 周时的眼压分别为 (16.2 ± 2.8) mmHg、(16.2 ± 2.6) mmHg 和 (16.3 ± 2.3) mmHg,与基线眼压相比并无统计学差异。Uusitalo 等^[15]使用不含防腐剂的 he 氟前列素替换含防腐剂的拉坦前列素后,认为 he 氟前列素可以和拉坦前列素一样维持良好的眼压,但是具有更好的耐受性。Ranno 等^[16]对 89 例至少使用贝美前列素、拉坦前列素或曲伏前列素 3 个月以上、由于眼部的不适症状不能耐受的患者,改用 he 氟前列素治疗。使用 he 氟前列素治疗 3 个月的眼压与换药前使用其他 he 氟前列素药的平均眼压并无统计学差异。另外有一项针对 118 例 POAG 患者,从含防腐剂的拉坦前列素、贝美前列素和曲伏前列素转换为不含防腐剂的 he 氟前列素,第 12 周时,原来使用拉坦前列素、曲伏前列素、贝美前列素的眼压从基线均有降低^[17](表 2)。综上所述,在转换治疗中,从使用其他 he 氟前列素药转换为 he 氟前列素后,其降压的作用不逊于原来使用的其他 he 氟前列素药物。

表 2 与其他含防腐剂的 he 氟前列素类药物降眼压作用相当^[17]. $\bar{x} \pm s$

he 氟前列素类药物	转换前(IOP) /mm Hg	转换为 he 氟前列素 (IOP) /mm Hg	转换 时间	P 值
拉坦前列素	16.2 ± 4.6	14.8 ± 3.1	12 周	$P < 0.001$
曲伏前列素	16.2 ± 4.3	14.9 ± 3.3	12 周	$P < 0.05$
贝美前列素	16.4 ± 3.5	15.0 ± 3.3	12 周	$P = 0.252$

3.1.5 长期用药维持较好的降眼压作用 he 氟前列素的长期降眼压作用也得到了证实。Inoue 等^[18]对 55 名正常眼压性青光眼患者(normal-tension glaucoma, NTG)进行了长达 3 年的观察,每 1~3 个月测量 1 次眼压,每 6 个月测量 1 次视野。结果发现,平均眼压从治疗前的 (15.7 ± 2.2) mmHg 降低到 (12.8 ± 2.8) mmHg,降眼压的幅度及安全性都是令人满意的。

3.2 增加视神经乳头的血流

he 氟前列素还有一个重要的作用:增加视神经乳头(optic nerve head, ONH)的血流。Izumi 等^[19]报道了猫使用 0.0015% he 氟前列素后,通过激光多普勒测速仪发现能显著地提高视网膜的血流和流速。Akaishi 等^[20]的研究通过激光散斑流量图(laser speckle flowgraphy, LSFG)也证实了这个结论,兔子连续使用 3 种 he 氟前列素类滴眼液滴眼 28 d 后,ONH 的血流均可显著增加,用药第 28 天,滴眼后 60 min 时,he 氟前列素(+11.9%)的增加幅度>拉坦前列素(+7.2%)和曲伏前列素(+6.7%)。此外,he 氟前列素还能抑制内皮素诱导的兔眼 ONH 的血流的损害,其作用强于曲伏前列素和拉坦前列素^[21]。he 氟前列素增加 ONH 血流的结论在近视眼患者中也得到证实。Tsuda 等^[22]对 24 例 48 只眼进行了研究,这些眼均具有近视眼视盘改变(椭圆形,视盘向颞侧倾斜,近视弧形斑等也被包括在研究中),同样使用 LSFG 的方法发现在用药后的 60、90 和 120 min,he 氟前列素均可显著增加 ONH 的血流。日本学者^[23]在 24 例 OAG 患者中也进行了类似的研究,结果发现 he 氟前列素可以增加 ONH 的血流而拉坦前列素则没有此作用。由此看来,he 氟前列素可能存在视神经保护作用,然而目前尚无确切的证据,这仍有待临床研究进一步证实。

4 安全性及耐受性

4.1 主要不良反应

4.1.1 结膜充血 前列腺素类药物的眼部常见不良反应有结膜过敏、结膜充血、角膜上皮损害、睑缘炎等；结膜充血是前列腺素类药物的最常见的不良反应，多数发生在用药初期，随着时间延长逐渐减轻^[24]。据各项临床试验的报道，使用他氟前列素后结膜充血的发生率约为4.0%~31.7%^[9,11,15,25,26]。

4.1.2 睫毛增长、增粗 他氟前列素的长期的不良反应包括了眼睑皮肤色素沉着，虹膜色素沉着，睫毛增长增粗，上睑沟加深（deepening of the upper eyelid sulcus, DUES）等。Inoue等^[27]对包括他氟前列素和拉坦前列素在内的5种前列腺素类药物的眼部不良反应进行了观察，通过使用用药前后的眼部照片和直接测量睫毛的长度，发现在使用贝美前列素、曲伏前列素、拉坦前列素、他氟前列素和乌诺前列酮（unoprostone）的患者中，睫毛增长、增粗和眼睑色素沉着的比例分别为54%和6%，46%和4%，26%和6%，46%和4%，8%和0%。5种前列腺素药物导致眼睑色素沉着的发生率并没有统计学差异，而使用乌诺前列酮导致的睫毛增长增粗的比例则是最低的。

4.1.3 上睑沟加深 前列腺素类滴眼液导致上睑沟加深最早报道^[28]于2004年，患者在使用贝美前列素时发现。这种现象是一种新发现的前列腺素类药物的副作用，只发生在使用药物的眼睛，对侧眼不受影响。在Inoue等^[29]的研究中，分别通过客观（对比用药前后的照片，由眼科医生进行判别）和主观（患者调查问卷）两个方面研究了DUES。在50个使用他氟前列素超过3个月的患者中，客观检查有18%和主观有10%的患者发生了DUES。其发生率远低于贝美前列素（Bimatoprost）（60%和40%）。客观检查发现有DUES的患者的平均用药时间为 (12.6 ± 4.5) 月，没有发现明显DUES患者的平均用药时间为 (10.6 ± 6.5) 月。提示DUES的发生与用药时间的长短可能有关。单眼用药患者DUES发生率更高，这可能是由于用药眼与非用药眼有对比所致。上睑沟加深的原因普遍认为与Müller纤维有关，最近的证据表明，胶原通过PG降解也许是最主要的原因。前列腺素可以抑制脂肪的生成，脂肪的萎缩会导致DUES的形成。

4.2 不含防腐剂的 he 氟前列素滴眼液不良反应少

158例高眼压患者从含防腐剂的拉坦前列素转换为不含防腐剂的 he 氟前列素后，眼部的不良反应（结膜充血，眼痒，流泪、刺激、灼热、刺痛、异物感等）减少约50%，转换用药后12周，泪膜破裂时间显著增加，从 (4.5 ± 2.5) 秒增加到 (7.8 ± 4.9) 秒^[15]。

4.3 患者的配合性与舒适感

他氟前列素与无防腐剂的 he 氟前列素自2008年投入市场，患者使用拉坦前列素时，对治疗的完全满意度16%，非常满意者占36%。改用无防腐剂 he 氟前列素12周后，完全满意度2%，非常满意占45%^[15]。而其他的研究也表明，对药物局部耐受性较差的患者改用无防腐剂的0.0015% he 氟前列素之后，主观症状和临床征象出现了显著改善。青光眼患者一旦选择药物治疗，需要长时间用药，他氟前列素滴眼液和其他前列腺素类药物一样只需每晚给药1次即可较好地降低IOP，患者的满意度及依从性均较好。

5 评价

他氟前列素是一种选择性的前列腺素受体激动剂，用于降低开角型青光眼或眼高压患者升高的眼压，其作用机制是促进房水经葡萄膜巩膜（即经虹膜根部）流出，降低眼压^[30]。他氟前列素的降压效果非劣效于拉坦前列素等前列腺素类滴眼液，也并未增加不良反应的发生率与文献^[31]综述一致。无防腐剂的 he 氟前列素是前列腺素类药物中仅有的无防腐剂配方，因此与含防腐剂的 he 氟前列素类药物相比，由于减少了防腐剂所造成的眼部不良反应从而使患者的耐受性和舒适性增加。他氟前列素还具有增加视神经乳头血流的作用，这提示了他氟前列素在青光眼的治疗中不但能降低眼压，还可能具有神经保护作用，这还有待临床的进一步证实。青光眼的药物治疗是长期用药，因此考虑患者的顺应性非常重要，最好能选择每天滴眼1~2次的药物，前列腺素类药物具有良好的降低IOP作用，且每晚滴眼1次，患者依从性好，该类 he 氟前列素已是发达国家青光眼患者治疗的一线用药。他氟前列素在治疗OAG及OHT患者中，其降眼压效果良好，与拉坦前列素相当；同时具备良好的安全性和眼部耐受性，具有良好的临床应用前景。

【参考文献】

- [1] 彭蔚,钟晓,余敏斌. 选择性激光小梁成形术或前列腺素类药物初始治疗开角型青光眼和高眼压症的 Meta 分析[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(5):343-348.
- [2] Neacsu A M. Receptors involved in the mechanism of action of topical prostaglandins[J]. Oftalmologia, 2009, 53(2):3-7.
- [3] Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug[J]. Exp Eye Res, 2004, 78(4):767-776.
- [4] Sutton A, Gouws P, Ropo A. Tafluprost, a new potent prostanoid receptor agonist: a dose-response study on pharmacodynamics and tolerability in healthy volunteers[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2008, 46(8):400-406.
- [5] Sutton A, Gilvarry A, Ropo A. A comparative, placebo-controlled study of prostanoid fluoroprostaglandin-receptor agonists tafluprost and latanoprost in healthy males[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2007, 23(4):359-365.
- [6] Aihara M. Clinical appraisal of tafluprost in the reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in open-angle glaucoma and ocular hypertension[J]. Clin Ophthalmol, 2010, 4:163-170.
- [7] Traverso C E, Ropo A, Papadia M, et al. A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of Tafluprost compared with latanoprost[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010, 26(1):97-104.
- [8] 葛坚,黎晓新,孙兴怀,等. 0.001 5% 他氟前列素滴眼液与 0.005% 拉坦前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼和高眼压症的多中心随机单盲平行对照试验[J]. 中华眼科杂志, 2015, 2(51):95-102.
- [9] Uusitalo H, Pillunat L E, Ropo A. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study[J]. Acta Ophthalmol, 2010, 88(1):12-19.
- [10] Kuwayama Y, Komemushi S. Intraocular pressure lowering effect of 0.001 5% tafluprost as compared to placebo in patients with normal tension glaucoma: randomized, double-blind, multicenter, phase III study[J]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2010, 114(5):436-443.
- [11] Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, et al. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis[J]. Acta Ophthalmol Suppl (Oxf), 2008, 242:14-19.
- [12] Uusitalo H, Kaarniranta K, Ropo A. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers[J]. Acta Ophthalmol Suppl (Oxf), 2008, 242:7-13.
- [13] Kuwayama Y, Nomura A. Prospective observational post-marketing study of tafluprost for glaucoma and ocular hypertension: short-term efficacy and safety[J]. Adv Ther, 2014, 31(4):461-471.
- [14] Januleviciene I, Derkac I, Grybauskiene L, et al. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma[J]. Clin Ophthalmol, 2012(6):103-109.
- [15] Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication[J]. Acta Ophthalmol, 2010, 88(3):329-36.
- [16] Ranno S, Sacchi M, Brancato C, et al. A prospective study evaluating IOP changes after switching from a therapy with prostaglandin eye drops containing preservatives to nonpreserved tafluprost in glaucoma patients[J]. ScientificWorldJournal, 2012(2012):804730.
- [17] Hommer A, Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost[J]. Clin Ophthalmol, 2011(5):623-631.
- [18] Inoue K, Tanaka A, Tomita G. Effects of tafluprost treatment for 3 years in patients with normal-tension glaucoma[J]. Clin Ophthalmol, 2013(7):1411-1416.
- [19] Izumi N, Nagaoka T, Sato E, et al. Short-term effects of topical tafluprost on retinal blood flow in cats[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2008, 24(5):521-526.
- [20] Akaishi T, Kurashima H, Odani-Kawabata N, et al. Effects of repeated administrations of tafluprost, latanoprost, and travoprost on optic nerve head blood flow in conscious normal rabbits[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010, 26(2):181-186.
- [21] Kurashima H, Watabe H, Sato N, et al. Effects of prostaglandin F(2alpha) analogues on endothelin-1-induced impairment of rabbit ocular blood flow: comparison among tafluprost, travoprost, and latanoprost[J]. Exp Eye Res, 2010, 91(6):853-859.
- [22] Tsuda S, Yokoyama Y, Chiba N, et al. Effect of topical tafluprost on optic nerve head blood flow in patients with myopic disc type[J]. J Glaucoma, 2013, 22(5):398-403.
- [23] Ikeda TSMSSKMUT. Changes in microcirculation in the optic nerve head following topical tafluprost in eyes with primary open-angle glaucoma[J]. Jpn J Clin Ophthalmol, 2011, 65(4):5.
- [24] Inoue K. Managing adverse effects of glaucoma medications[J]. Clin Ophthalmol, 2014(8):903-913.
- [25] Mochizuki H, Itakura H, Yokoyama T, et al. Twenty-four-hour ocular hypotensive effects of 0.0015% tafluprost and 0.005% latanoprost in healthy subjects[J]. Jpn J Ophthalmol, 2010, 54(4):286-290.
- [26] Chabi A, Varma R, Tsai J C, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of preservative-free tafluprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension[J]. Am J Ophthalmol, 2012, 153(6):1187-1196.
- [27] Inoue K, Shiokawa M, Higa R, et al. Adverse periocular reactions to five types of prostaglandin analogs[J]. Eye (Lond), 2012, 26(11):1465-1472.
- [28] Peplinski L S, Albani Smith K. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy[J]. Optom Vis Sci, 2004, 81(8):574-577.
- [29] Inoue K, Shiokawa M, Wakakura M, et al. Deepening of the upper eyelid sulcus caused by 5 types of prostaglandin analogs[J]. J Glaucoma, 2013, 22(8):626-631.
- [30] 唐奇,尚广磊,张宝振,等. 他氟前列素合成纵览[J]. 海峡药学, 2016, 28(4):250-251.
- [31] 胡春阳,韩晟,邢冬乐,等. 他氟前列素和拉坦前列素治疗原发性开角型青光眼临床试验研究综述[J]. 中国药物经济学, 2013, 3:9-13.