

准分子激光角膜表层切削术后的止痛措施

曾原¹, 黄一飞¹, 高建华²

作者单位:¹(100853)中国北京市,解放军总医院眼科;
²(650032)中国云南省昆明市,成都军区昆明总医院眼科
作者简介:曾原,博士研究生,主治医师,研究方向:屈光手术、
白内障。

通讯作者:黄一飞,医学博士,博士研究生导师,教授,主任医师,
研究方向:角膜病、人工角膜。 Huangyf@gmail.com

收稿日期:2014-04-18 修回日期:2014-07-03

Pain control after excimer laser corneal surface ablation

Yuan Zeng¹, Yi-Fei Huang¹, Jian-Hua Gao²

¹Department of Ophthalmology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Department of Ophthalmology, Kunming General Hospital of Chengdu Military Command, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Yi-Fei Huang. Department of Ophthalmology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China. Huangyf@gmail.com

Received:2014-04-18 Accepted:2017-07-03

Abstract

• By reshaping the cornea without the creation of a stromal flap, excimer laser corneal surface ablation eliminates flap-related complications and avoids the risk of ectasia that may occur after laser assisted *in situ* keratomileusis (LASIK). Post-operative pain is one of the most significant disadvantages of surface ablation and thus the management of pain and discomfort following surface ablation is of great importance. We summarize mechanism of corneal pain and current approaches to pain management after surface ablation.

• **KEYWORDS:** corneal surface ablation; pain control; laser epithelial keratomileusis; epipolis laser *in situ* keratomileusis

Citation: Zeng Y, Huang YF, Gao JH. Pain control after excimer laser corneal surface ablation. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(8):1421-1425

摘要

准分子激光角膜表层切削术因降低角膜膨隆的风险和避免准分子激光原位角膜磨镶术(LASIK)角膜瓣相关的并发症而受到青睐。但术后严重疼痛不适为表层切削的主要缺陷,因此表层切削术后疼痛不适的控制显得尤其重要。我们总结了表层切削术后疼痛的机制以及降低术后疼痛的措施的进展。

关键词: 角膜表层切削; 止痛; 准分子激光上皮瓣下磨镶

术;机械法准分子激光上皮瓣下磨镶术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.08.14

引用: 曾原, 黄一飞, 高建华. 准分子激光角膜表层切削术后的止痛措施. 国际眼科杂志 2014;14(8):1421-1425

0 引言

屈光性角膜切削术(PRK)是早在1996年,获美国FDA批准的第一种屈光手术。PRK用刮刀去除上皮,后来相继有多种改良PRK出现,包括化学法、自动角膜上皮刀及激光法来分离或者去除上皮。尽管这些技术去上皮方法不同,但针对近视度数的激光治疗都起始于角膜前弹力层并且在前弹力层和基质层进行,相对于准分子激光原位角膜磨镶术(LASIK)来说,近视度数治疗在角膜的浅层进行,故将这些技术称为准分子激光角膜表层切削术。尽管LASIK已经超越表层切削成为世界上最普及的屈光手术^[1],表层切削仍开始显现回归趋势^[2]。因为对于维持角膜稳定性来说,表层切削优于LASIK。由于不形成包含基质的角膜瓣,表层切削消除了瓣相关的并发症,降低了LASIK术后角膜扩张的风险^[3]。对于上皮基底膜疾病,薄角膜,过陡或过平角膜,有身体接触风险的职业运动员来说,表层切削都是首选的技术^[4]。美国空军中,表层切削是最多实施的屈光手术^[5-7]。

最影响表层切削被患者接受的限制在于术后的疼痛不适^[8]。绝大多数患者会经历明显的不适,多数患者主诉疼痛分值为8或9分(10分为最高分值),大约持续24h。症状包括异物感,怕光,流泪,刺痛,痒,烧灼感。疼痛在上皮重新覆盖后(术后72h)消失^[9]。至今未发现年龄、性别、种族因素与表层切削术后疼痛有关。该文我们对表层切削术后的疼痛控制方法进行综述。

1 术后疼痛的产生机制

与LASIK不同,表层切削导致角膜中央约8mm直径范围内的上皮缺损,神经受到激光切削并且暴露。角膜是全身当中神经分布最密集的组织。绝大多数(约70%)传入感觉神经纤维为多调式疼痛感受器,负责感受外界的过冷或过热和化学刺激,以及内源性炎性介质的释放,这类神经纤维向大脑传递灼痛和刺痛样感觉;单纯机械性感受器约占20%,刺激后感受到异物感,如角膜损伤后眼睑摩擦创面时;另有10%感觉神经纤维负责感觉寒冷^[10]。表层切削术后疼痛是多种因素联合所致,因此术后止痛措施应考虑针对所有类型感受器,比如绷带性角膜接触镜减少眼睑对角膜创面的机械性摩擦,从而减轻了患者术眼的异物感。非甾体抗炎药通过抑制环氧化酶而减少前列腺素类炎症因子,糖皮质激素除抑制前列腺素,也减少许多炎症介质如白三烯、缓激肽、白细胞介素的合成减轻多调式感受器刺激。局部使用表面麻醉药物通过抑制细胞钠-钾通道而阻断神经脉冲的传

递,口服麻醉药物作用于中枢神经系统受体,都能达到止痛效果。局部低温止痛原理类似于表面麻醉。

2 去上皮方式以及“去”“留”上皮对疼痛的影响

原始的表层切削去上皮技术是用虹膜恢复器或者刮刀的机械法。其它的主要去上皮技术包括 Amoils 旋转塑料刷、用稀释乙醇浸泡角膜上皮、自动角膜上皮刀和激光去除上皮^[11]。

保留上皮技术的发明意在减轻术后疼痛。1998年, Camellin^[12]描述了准分子激光上皮瓣下磨镶术(LASEK),乙醇浸泡使上皮松弛,然后将其掀起,在激光切削之后再铺放回基质床。Pallikaris等^[13]描述了一种LASEK的改良方法,称为机械法准分子激光上皮瓣下磨镶术(Epi-LASIK)。术中用上皮刀分离上皮,激光切削之后将其复位。如果上皮瓣被去除,两种手术就分别被称为去瓣LASEK和去瓣Epi-LASIK。

2.1 去上皮方式对疼痛的影响 由于多项有关研究的结果相互矛盾,是否LASEK和Epi-LASIK术后疼痛感小于PRK,至今不明确。在Lee等^[14]所做的一个早期的前瞻性研究中,27例患者的一眼行PRK另一眼行LASEK,LASEK治疗眼的主观疼痛分值低。然而,在另一项由Litwak等^[15]进行的前瞻性研究中,患者主诉在术后早期阶段(术后2h)PRK治疗眼比LASEK治疗眼不适轻些,但是在术后12,24,48h差别不明显。Torres等^[16]发现,Epi-LASIK和PRK术后第1d的疼痛相近,但术后3,6d Epi-LASIK患者疼痛明显。

有关激光去上皮表层切削术后疼痛的文献很有限,并且结论颇有争议:早在2000年Kanitkar等^[17]报告说,他们将9个近视患者双眼做了自身对照研究,在术后24h内,激光去上皮的疼痛平均值高于去瓣LASEK眼一倍多;而2011年Fadlallah等^[18]做了更大样本(每组50例)的临床配对试验来比较激光去上皮表层切削和去瓣LASEK,与得到的结果相反,术后48h内激光去上皮的疼痛平均值只有去瓣LASEK眼的一半不到。

2.2 “去”“留”上皮瓣对疼痛的影响 Saleh等^[19]为14个近视患者的双眼分别行去瓣和留瓣LASEK后发现,术后2h内留瓣和去瓣LASEK疼痛值分别为 3.5 ± 2.24 和 5.7 ± 2.02 ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。但在术后12,24,48h,两组疼痛值无明显差别。Liu等^[20]对582例患者也进行了双眼自身对照研究,发现去瓣LASEK组疼痛值低于留瓣LASEK组。Taneri等^[21]的双眼对照研究则没有发现去瓣和留瓣LASEK在术后疼痛、上皮愈合时间、视力和haze形成方面有任何区别。Epi-LASIK术中去瓣和留瓣对术后疼痛和上皮愈合时间的影响也是众说纷纭。Kalyvianaki等^[22]比较了去瓣和留瓣Epi-LASIK发现,在去瓣组术后2h主观疼痛分值低,但是在术后4,6,8,10,24h未发现差别。并且上皮愈合时间两组接近。Wang等^[23]发现去瓣和留瓣Epi-LASIK术后疼痛感相近,但是在去瓣组中上皮愈合更快。在最近的一项双盲随机研究中,Zhang等^[24]发现去瓣Epi-LASIK组在术后2h患者不适更明显,但是留瓣Epi-LASIK组患者在术后5d时更疼痛。去瓣Epi-LASIK组在术后5d上皮愈合的百分比更高。

3 冰镇平衡盐溶液冲洗创面

激光切削前后以冷的平衡盐溶液(BSS)冲洗角膜,可通过减少神经传导冲动、去除前列腺素等致痛物质来

止痛。动物实验证明,冷的BSS冲洗兔角膜创面可以使角膜局部温度从 41°C 下降至 24°C ^[25]。很多医生在激光切削后用冰镇BSS冲洗切削面,并且推荐患者术后用冷的人工泪液点眼^[26,27]。同时也存在具有相反结论的研究:Neuffer等^[28]对40例80眼做了前瞻随机单盲自身对照的研究,发现去瓣LASEK术中分别用冰镇BSS和用室温BSS冲洗创面的双眼在术后5d内的疼痛值并没有差别。

4 绷带式角膜接触镜

绷带式角膜接触镜通过减少眼睑对角膜创面的机械性摩擦减轻了患者术眼的异物感。文献已经证实,在角膜表面切削术后连续配戴角膜接触镜4~5d有助于保护创面,加快上皮愈合和减轻眼部刺激症状和疼痛^[29-31]。为了减轻疼痛,人们经常将角膜接触镜与非甾体抗炎药和麻醉药联合使用^[29,32]。Edwards等^[33]发现配戴低透氧镜片的患者相较于戴高透氧性镜片的患者在术后1,4d的疼痛分值更高,但上皮重新覆盖的时间两者之间没有差异。地塞米松加载于角膜接触镜,地塞米松的持续释放可维持至术后7d^[34]。角膜接触镜的主要副作用是角膜感染和上皮浸润^[35,36]。

5 局部用药

5.1 表面麻醉剂 表面麻醉剂是通过抑制细胞膜上的钠通道从而阻断神经冲动的传导而起作用的,其麻醉效应与其渗透能力和被清除率有关。表面麻醉剂对角膜上皮愈合的影响也一直备受关注,有的医生在表面切削术后不推荐患者使用麻醉剂镇痛,其理由是担心表面麻醉剂的角膜毒性。目前认为表面麻醉剂是通过抑制角膜上皮细胞的迁移而影响角膜上皮的愈合速度。角膜上皮愈合的过程一般分为两个时相:潜伏相和加速愈合相^[37]。角膜上皮缺损后,邻近伤口的损伤细胞丧失其表面微绒毛,1h以内相应部位的上皮基底细胞开始变扁,表面细胞的桥粒连接和糖原储存均减少,开始为运动做准备,时限大概6h,即为潜伏相,此时相角膜伤口边缘的角膜上皮细胞坏死脱落,同时有结构蛋白的分泌和肌原纤维形成。伤口周边开始出现多形核白细胞聚集,开始清除细胞碎屑。而角膜上皮细胞通过分裂再生对角膜上皮缺损的修复却很少。因表面麻醉剂主要是通过抑制角膜上皮的移动而影响角膜上皮愈合,所以在此时相适量应用局部麻醉药对角膜愈合的影响不大。潜伏相之后是加速愈合相,此时相角膜上皮细胞增大、增生、移行、扩展,直至角膜上皮的缺损被完全覆盖。如果缺损小,通过上皮细胞含水量的增加,体积变大,而将缺损覆盖;如果缺损大,则要通过上皮细胞的增生、移动、体积变大等多种机制将缺损覆盖;愈合由周边向心性发展,伤口逐渐缩小至愈合,此时使用表面麻醉剂会抑制细胞的移动,从而影响角膜的愈合。Shahinian等^[38]采用稀释后的1.5g/L丙美卡因治疗表层切削术后疼痛,取得了很好的效果,未曾发现对上皮细胞有明显的抑制作用。

5.2 非甾体抗炎眼液 局部应用的非甾体抗炎(NSAIDs)滴剂是控制表层切削术后疼痛最常用的方法之一。NSAIDs的作用机制是通过抑制环氧酶(COX)阻止前列腺素的生物合成及释放,阻止炎症介质对眼部刺激损害,发挥较强的消炎、止痛作用,同时,还具有稳定细胞膜作用,可有效缓解神经致敏引起的疼痛增强以及组织充血、水肿等症^[39]。而且它不像糖皮质激素那样,会引起眼

压升高。

常见的 NSAIDs 眼液有吲哚美辛滴眼液、双氯芬酸钠滴眼液、酮咯酸氨丁三醇滴眼液以及氟比洛芬钠滴眼液等。Vetrugno 等^[40]报道称,对表层切削术后疼痛的控制应用四种非甾体类抗炎药——消炎痛、双氯芬酸钠、ketorolac 和 flurbiprofen,其中 flurbiprofen 被认为效果最佳而副作用最小。普拉洛芬也是一种非甾体类抗炎药,其对于眼前段炎症的控制,在疗效安全性等方面与 flurbiprofen 相似,具有良好的作用。

溴芬酸钠是在氨芬酸分子式碳 4 上连接溴原子,从而增加了分子的亲脂性和穿透细胞膜的能力,更好发挥止痛和抗炎效用。实验室和动物实验显示,溴芬酸钠抑制 COX-2 的效果是双氯芬酸钠的 3.7 倍,氨芬酸的 6.5 倍,酮咯酸的 18 倍。溴芬酸钠抑制前列腺素代谢物作用的效果分别是消炎痛和普拉洛芬的 3.8 倍和 10.9 倍。溴芬酸是近期被 FDA 批准的白内障摘除术后治疗术后炎症和疼痛的局部用药,人们还发现该药还可控制表层切削术后产生的疼痛^[41]。Wang 等^[42]对 40 例近视患者的双眼做了自身对照研究,一眼滴用溴芬酸钠,另眼滴用 ketorolac,其中 80% 患者感觉溴芬酸钠比 ketorolac 的止痛效果好。

COX 有两种亚型,COX-1 以一定的量始终存在于局部,具有维持正常生理的作用,而 COX-2 则引起炎症反应。NSAIDs 非特异性阻断 COX,其 COX-1 的抑制作用会影响角膜的正常生理功能。虽然局部应用的 NSAIDs 能明显减轻术后不适,但是,医生们应该认识到这些药物偶尔会引起伤口的延迟愈合。在放角膜接触镜前,直接在角膜基质床上应用奈帕芬胺会提前促使 haze 形成,同时也会延迟伤口的愈合^[43]。如果奈帕芬胺在戴角膜接触镜后使用,并且限制在 3d 以内,那么,延迟伤口愈合时间和提早出现 haze 的危险性就会降低^[44]。据以往的报道,眼局部用 NSAIDs 偶有较严重的角膜毒性和全身性副作用^[45]。日本有 3 例与溴芬酸钠滴眼液应用有关的角膜溶解的报告^[46, 47]。提示当眼表有严重损害、角膜上皮自我修复能力下降的情况下,慎用 NSAIDs。

5.3 糖皮质激素眼液 糖皮质激素与靶细胞胞浆内的糖皮质激素受体结合后影响了参与炎症反应所必需的一些基因转录而产生抗炎作用。糖皮质激素具有强大的非特异性抗炎作用,对各种原因(如物理、化学、生物、免疫性因素等)引起的炎症和炎症发展病理过程的不同阶段都有抑制作用。在急性炎症早期能够抑制磷脂酶 A2 产生,减少前列腺素的释放,抑制毛细血管扩张,降低毛细血管的通透性,减轻充血、渗出和白细胞的浸润、吞噬反应,从而抑制炎症反应,缓解红、肿、热、痛等局部症状。术后炎症反应除 PG 引起外,许多炎症介质如白三烯、缓激肽、白介素等也起着重要作用,NSAIDs 不能抑制白三烯、白介素以及其他炎性因子的生物合成,对已经形成的 PG 没有直接作用。NSAIDs 对术后炎症的抑制作用非常及时,主要参与炎症早期的炎症介质的抑制作用,而糖皮质激素则相对迟缓,对一些慢反应物质如白三烯等有着较强的作用。糖皮质激素与 NSAIDs 作用于拮抗炎症反应的不同环节,两者联合使用可以产生协同作用,对于减轻炎症早期的角膜刺激症状更为有效^[18, 48-51]。糖皮质激素眼液的副作用是高眼压^[52, 53]。

5.4 睫状肌麻痹剂 睫状肌麻痹剂通过缓解睫状肌的痉

挛减轻各种原因引起的角膜溃疡。Joshaghani 等^[54]给 15 个去瓣 LASEK 患者一眼滴用后马托品眼液,对侧眼不用。结果发现在术后 24, 48h 滴用后马托品眼的疼痛值低于不用后马托品眼的眼。

6 口服用药

一些口服剂是解决术后疼痛的另一种行之有效的方法,包括口服 NSAIDs、糖皮质激素、加巴喷丁或普瑞巴林,以及阿片类止痛药(如可待因或羟考酮)。

Eslampour 等^[55]对两组行去瓣 LASEK 的患者分别在术前给予 100mg 双氯芬酸钠和 500mg 对乙酰氨基酚+400mg 布洛芬口服,术后疼痛分值(衡量尺度为 0~10 之间)分别为 4.32±2.72 和 6.52±1.99 ($P<0.001$)。但是 NSAIDs 的严重副作用(包括肾衰、胃十二指肠溃疡)限制了 NSAIDs 每日大剂量的应用。

加巴喷丁是 γ -氨基丁酸的相似体,当初作为抗痉挛药物面市,对于减轻各种类型的神经性疼痛有效^[56]。加巴喷丁的药理机制不是很明确,人们猜想其通过与钙离子通道或者 γ -氨基丁酸-B 受体结合达到阻止兴奋性神经传导物质的释放^[57-59]。有 4 个关于加巴喷丁减少表层切削术后疼痛的研究,其结果相互矛盾:Nissman 等^[59]未发现使用加巴喷丁和羟考酮患者在总体主观疼痛分级上有区别,只是加巴喷丁的服用者使用丁卡因眼液更频繁。Kuhnle 等^[60]发现每日 3 次口服 300mg 加巴喷丁和安慰剂的效果没有区别。在另外一个前瞻随机安慰剂对照的研究当中,加巴喷丁能够明显减轻表层切削术后最初 72h 内的疼痛^[61]。一个最近随机临床试验显示,使用加巴喷丁和普瑞巴林比用安慰剂使术后疼痛整体下降^[62]。

舒马曲坦为高度选择性 5-羟色胺受体激动剂,广泛用于治疗急性偏头痛,现人们正在研究其在表层切削术后止痛作用^[63]。在一个表层切削术后顽固性疼痛队列研究当中,13 例患者口服了 100mg 舒马曲坦,其中 87% 患者称疼痛迅速缓解^[64]。在另外一个 15 例患者的研究当中,有 88.9% 患者在口服 100mg 舒马曲坦后疼痛快速明显减轻^[65]。

口服阿片类药物包括氢可酮、羟考酮、可待因,用于表层切削术后中度到重度疼痛。这些药物通常与对乙酰氨基酚联合使用。副作用包括有便秘、皮肤瘙痒、眩晕、恶心、呕吐和口干。

7 结语

到目前为止,各种表面切削术后止痛方法的有效性众说纷纭,无一致结果和结论。但可以肯定的是,针对表面切削术后疼痛的对策是综合性的,包括去上皮方式的选择、术中应用冷冻 BSS 冲洗、术后配戴角膜接触镜直至上皮愈合;此外,在尽可能避免副作用的前提下,可审慎选择和使用局部及全身用药,帮助患者度过术后疼痛期。可以期待的是,随着新的针对角膜的传入式疼痛感受器的止痛方法的问世,在最少地影响角膜愈合的前提下,术后疼痛将进一步减轻。

参考文献

- Duffey RJ, Leaming D. US trends in refractive surgery: 2003 ISRS/AAO survey. *J Refract Surg* 2005;21(1):87-91
- Chung SA, Kim EK, Ryu IH, et al. Effectiveness of cultured human keratinocyte onlays on epithelial healing and clinical outcome after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2008;24(8):826-832
- Melki SA, Azar DT. LASIK complications: etiology, management,

- and prevention. *Surv Ophthalmol* 2001;46(2):95-116
- 4 Ambrosio R, Wilson S. LASIK vs LASEK vs PRK: advantages and indications. *Semin Ophthalmol* 2003;18(1):2-10
- 5 Hammond MD, Madigan WP, Bower KS. Refractive surgery in the United States Army, 2000-2003. *Ophthalmology* 2005;112(2):184-190
- 6 Panday VA, Reilly CD. Refractive surgery in the United States Air Force. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20(4):242-246
- 7 Stanley PF, Tanzer DJ, Schallhorn SC. Laser refractive surgery in the United States Navy. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(4):321-324
- 8 McCarty CA, Garrett SK, Aldred GF, et al. Assessment of subjective pain following photorefractive keratectomy. Melbourne Excimer Laser Group. *J Refract Surg* 1996;12(3):365-369
- 9 Cherry PM, Tutton MK, Adhikary H, et al. The treatment of pain following photorefractive keratectomy. *J Refract Corneal Surg* 1994;10(2 Suppl):S222-225
- 10 Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78(3):513-525
- 11 Griffith M, Jackson WB, Lafontaine MD, et al. Evaluation of current techniques of corneal epithelial removal in hyperopic photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1998;24(8):1070-1078
- 12 Camellin M. Laser epithelial keratomileusis for myopia. *J Refract Surg* 2003;19(6):666-670
- 13 Pallikaris IG, Kalyvianaki MI, Katsanevaki VJ, et al. Epi-LASIK: preliminary clinical results of an alternative surface ablation procedure. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(5):879-885
- 14 Lee JB, Seong GJ, Lee JH, et al. Comparison of laser epithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy for low to moderate myopia. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(4):565-570
- 15 Litwak S, Zadok D, Garcia-de Quevedo V, et al. Laser-assisted subepithelial keratectomy versus photorefractive keratectomy for the correction of myopia. A prospective comparative study. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(8):1330-1333
- 16 Torres LF, Sancho C, Tan B, et al. Early postoperative pain following Epi-LASIK and photorefractive keratectomy: a prospective, comparative, bilateral study. *J Refract Surg* 2007;23(2):126-132
- 17 Kanitkar KD, Camp J, Humble H, et al. Pain after epithelial removal by ethanol-assisted mechanical versus transepithelial excimer laser debridement. *J Refract Surg* 2000;16(5):519-522
- 18 Fadlallah A, Fahed D, Khalil K, et al. Transepithelial photorefractive keratectomy: clinical results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(10):1852-1857
- 19 Saleh TA, Almasri MA. A comparative study of post-operative pain in laser epithelial keratomileusis versus photorefractive keratectomy. *Surgeon* 2003;1(4):229-232
- 20 Liu XQ, Xu L, Yi CJ. Flap removal or flap preservation during LASEK surgery. *Cell Biochem Biophys* 2010;57(1):45-48
- 21 Taneri S, Oehler S, Koch J, et al. Effect of repositioning or discarding the epithelial flap in laser-assisted subepithelial keratectomy and epithelial laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(10):1832-1846
- 22 Kalyvianaki MI, Kymionis GD, Kounis GA, et al. Comparison of Epi-LASIK and off-flap Epi-LASIK for the treatment of low and moderate myopia. *Ophthalmology* 2008;115(12):2174-2180
- 23 Wang QM, Fu AC, Yu Y, et al. Clinical investigation of off-flap epi-LASIK for moderate to high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(6):2390-2394
- 24 Zhang Y, Chen YG, Xia YJ, et al. Comparison of Tear cytokines and clinical outcomes between off-flap and on-flap epi-LASIK with mitomycin C. *J Refract Surg* 2012;28(9):632-638
- 25 Kitazawa Y, Tokoro T, Ito S, et al. The efficacy of cooling on excimer laser photorefractive keratectomy in the rabbit eye. *Surv Ophthalmol* 1997;42 Suppl 1:S82-88
- 26 Kitazawa Y, Maekawa E, Sasaki S, et al. Cooling effect on excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1999;25(10):1349-1355
- 27 Niizuma T, Ito S, Hayashi M, et al. Cooling the cornea to prevent side effects of photorefractive keratectomy. *J Refract Corneal Surg* 1994;10(2 Suppl):S262-266
- 28 Neuffer MC, Khalifa YM, Moshirfar M, et al. Prospective comparison of chilled versus room temperature saline irrigation in alcohol-assisted photorefractive keratectomy. *Nepal J Ophthalmol* 2013;5(10):154-160
- 29 Cherry PM. The treatment of pain following excimer laser photorefractive keratectomy: additive effect of local anesthetic drops, topical diclofenac, and bandage soft contact. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996;27(5 Suppl):S477-480
- 30 Szaflik JP, Ambroziak AM, Szaflik J. Therapeutic use of a lotrafilcon A silicone hydrogel soft contact lens as a bandage after LASEK surgery. *Eye Contact Lens* 2004;30(1):59-62
- 31 Engle AT, Laurent JM, Schallhorn SC, et al. Masked comparison of silicone hydrogel lotrafilcon A and etafilcon A extended-wear bandage contact lenses after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(4):681-686
- 32 Brilakis HS, Deutsch TA. Topical tetracaine with bandage soft contact lens pain control after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2000;16(4):444-447
- 33 Edwards JD, Bower KS, Sediq DA, et al. Effects of lotrafilcon A and omafilcon A bandage contact lenses on visual outcomes after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(8):1288-1294
- 34 Peng CC, Burke MT, Chauhan A. Transport of topical anesthetics in vitamin E loaded silicone hydrogel contact lenses. *Langmuir* 2012;28(2):1478-1487
- 35 Lim-Bon-Siong R, Valluri S, Gordon ME, et al. Efficacy and safety of the ProTek (Vifilcon A) therapeutic soft contact lens after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 1998;125(2):169-176
- 36 Faschinger C, Faulborn J, Ganser K. Infectious corneal ulcers—once with endophthalmitis—after photorefractive keratotomy with disposable contact lens. *Klin Monbl Augenheilkd* 1995;206(2):96-102
- 37 Dua HS, Gomes JA, Singh A. Corneal epithelial wound healing. *Br J Ophthalmol* 1994;78(5):401-408
- 38 Shahinian L, Jain S, Jager RD, et al. Dilute topical proparacaine for pain relief after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 1997;104(8):1327-1332
- 39 Cho H, Wolf KJ, Wolf EJ. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution. *Clin Ophthalmol* 2009;3:199-210
- 40 Vetrugno M, Maineo A, Quaranta GM, et al. A randomized, double-masked, clinical study of the efficacy of four nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pain control after excimer laser photorefractive keratectomy. *Clin Ther* 2000;22(6):719-731
- 41 Jones J, Francis P. Ophthalmic utility of topical bromfenac, a twice-daily nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(14):2379-2385
- 42 Wang XJ, Wong SH, Givergis R, et al. Evaluation of analgesic efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution 0.09% versus ketorolac tromethamine ophthalmic solution 0.5% following LASEK or Epi-LASIK. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1451-1457
- 43 Trattler W, McDonald M. Double-masked comparison of ketorolac tromethamine 0.4% versus nepafenac sodium 0.1% for postoperative healing rates and pain control in eyes undergoing surface ablation. *Cornea* 2007;26(6):665-669
- 44 Colin J, Paquette B. Comparison of the analgesic efficacy and safety

of nepafenac ophthalmic suspension compared with diclofenac ophthalmic solution for ocular pain and photophobia after excimer laser surgery: a phase II, randomized, double-masked trial. *Clin Ther* 2006;28(4):527-536

45 Guidera AC, Luchs JJ, Udell IJ. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology* 2001;108(5):936-944

46 Asai T, Nakagami T, Mochizuki M, et al. Three cases of corneal melting after instillation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Cornea* 2006;25(2):224-227

47 Isawi H, Dhaliwal DK. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1644-1646

48 Wang DM, Du Y, Chen GS, et al. Transepithelial photorefractive keratectomy mode using SCHWIND - ESIRIS excimer laser: initial clinical results. *Int J Ophthalmol* 2012;5(3):334-337

49 Buzzonetti L, Petrocelli G, Laborante A, et al. A new transepithelial phototherapeutic keratectomy mode using the NIDEK CXIII excimer laser. *J Refract Surg* 2009;25(1 Suppl):S122-124

50 Clinch TE, Moshirfar M, Weis JR, et al. Comparison of mechanical and transepithelial debridement during photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 1999;106(3):483-489

51 Ghadhfan F, Al-Rajhi A, Wagoner MD. Laser *in situ* keratomileusis versus surface ablation: visual outcomes and complications. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(12):2041-2048

52 Yamaguchi T, Murat D, Kimura I, et al. Diagnosis of steroid-induced glaucoma after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2008;24(4):413-415

53 Javadi MA, Mirbabaei-Ghafghazi F, Mirzade M, et al. Steroid induced ocular hypertension following myopic photorefractive keratectomy. *J Ophthalmic Vis Res* 2008;3(1):42-46

54 Joshaghani M, Nazari H, Ghasemi Falavarjani K, et al. Effect of Homatropine eye drops on pain after photorefractive keratectomy: A pilot study. *Saudi J Ophthalmol* 2013;27(2):83-85

55 Eslampour A, Malaekheh-Nikouei B, Abrishami M, et al. Efficacy of

extended-release oral diclofenac in postoperative pain management after photorefractive keratectomy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(7):670-673

56 Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(3):CD007938

57 Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha-delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996;271(10):5768-5776

58 Ng GY, Bertrand S, Sullivan R, et al. Gamma-aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. *Mol Pharmacol* 2001;59(1):144-152

59 Nissman SA, Tractenberg RE, Babbar-Goel A, et al. Oral gabapentin for the treatment of postoperative pain after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 2008;145(4):623-629

60 Kuhnle MD, Ryan DS, Coe CD, et al. Oral gabapentin for photorefractive keratectomy pain. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(2):364-369

61 Lichtinger A, Purcell TL, Schanzlin DJ, et al. Gabapentin for postoperative pain after photorefractive keratectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Refract Surg* 2011;27(8):613-617

62 Pakravan M, Roshani M, Yazdani S, et al. Pregabalin and gabapentin for post-photorefractive keratectomy pain: a randomized controlled trial. *Eur J Ophthalmol* 2012;22 Suppl 7:S106-113

63 Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008615

64 May A, Gamulescu MA, Bogdahn U, et al. Intractable eye pain: indication for triptans. *Cephalalgia* 2002;22(3):195-196

65 Gamulescu MA, May A, Lohmann CP, et al. Sumatriptan: a potent drug for management of corneal lesion pain. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(6):1255-1256