

دکتر مهدی نیلی احمدآبادی- دیکلوفناک موضعی در کاهش درد ناشی از PRP

## Topical Sodium Diclofenac during Pan-Retinal Photocoagulation in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy

Nili Ahmadabadi M, MD; Karkhaneh R, MD; Hekmatara A, MD; Sheidaie Z, MD; Arbabi S, MD; Rouhipour R, MD

**Purpose:** To evaluate the analgesic effect of topical sodium diclofenac 0.1% during pan-retinal photocoagulation (PRP) in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR).

**Methods:** Two-hundred informed patients (102 male, 98 female) with PDR were enrolled in this randomized controlled double-masked clinical trial. The treatment group received sodium diclofenac 0.1% eye drops and controls received artificial tear 30, 60 or 90 minutes before laser therapy in a masked and random fashion. Pain level was evaluated immediately after PRP using the Scott's visual analogue scale.

**Results:** Mean patient age was  $53.6 \pm 14.2$  (range 20-82) years. Average pain level was 46% in the treatment group vs 77% in controls ( $P < 0.0001$ , t-test). Average pain level was 42% in female vs 46% in male subjects in the treatment group ( $P = 0.014$ , t-test). There was no correlation in either group between pain level and age, number of laser spots, time interval from application of the drops to laser treatment (30, 60 or 90 minutes) and using daily aspirin.

**Conclusion:** Using topical sodium diclofenac 0.1% before PRP in patients with PDR is a useful method for pain reduction.

- Bina J Ophthalmol 2007; 12 (4): 435-439.

### قطره چشمی دیکلوفناک سدیم در کاهش درد ناشی از لیزر درمانی شبکیه در رتینوپاتی پرولیفراتیو دیابتی

دکتر مهدی نیلی احمدآبادی<sup>۱</sup>، دکتر رضا کارخانه<sup>۲</sup>، دکتر آنالی حکمت‌آرا<sup>۳</sup>، دکتر زینب شیدایی<sup>۴</sup>، دکتر شهریار اربابی<sup>۵</sup> و دکتر رامک روحی‌پور<sup>۵</sup>

**هدف:** تعیین اثرات استفاده موضعی از قطره دیکلوفناک سدیم ۰/۱ درصد در کاهش درد ناشی از انجام پان‌رتینال فوتوکواگولیشن (PRP) در بیماران دچار رتینوپاتی پرولیفراتیو دیابتی (PDR).

**روش پژوهش:** دویست بیمار شامل ۱۰۲ مرد و ۹۸ زن مبتلا به PDR و در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده شاهددار و دوسوکور مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه آزمون (۱۰۳ چشم از ۱۰۳ بیمار) قطره دیکلوفناک سدیم ۰/۱ درصد و در گروه شاهد (۹۷ چشم از ۹۷ بیمار) قطره اشک مصنوعی در فواصل زمانی ۳۰، ۶۰ یا ۹۰ دقیقه قبل از انجام PRP در چشم ریخته شد. اندازه‌گیری سطح درد به دلیل کیفی بودن، به روش غیرعینی و بر اساس نمره‌دهی VAS (Scott's visual analogue scale) انجام شد.

**یافته‌ها:** متوسط سطح درد در گروه آزمون ۴۶ درصد و در گروه شاهد ۷۷ درصد بود (آزمون t،  $P < 0.0001$ ). هم‌چنین متوسط سطح درد در زنان ۴۲ درصد و در مردان ۴۸ درصد بود (آزمون t،  $P = 0.014$ ) ولی در رابطه با سن بیماران، تعداد اسپات‌ها، زمان و سطح انرژی، نوع لیزر استفاده‌شده و فاصله زمانی مصرف قطره تا PRP و هم‌چنین مصرف روزانه آسپیرین در گروه آزمون، تفاوت معنی‌داری دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** استفاده از قطره موضعی دیکلوفناک سدیم ۰/۱ درصد قبل از انجام PRP در کاهش درد بیماران دچار PDR موثر است.

• مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۸۶؛ دوره ۱۲، شماره ۴: ۴۳۹-۴۳۵.

تاریخ دریافت مقاله: ۲ بهمن ۱۳۸۵  
تاریخ تایید مقاله: ۳۰ خرداد ۱۳۸۶

• پاسخگو: دکتر مهدی نیلی احمدآبادی (e-mail: ma\_nili@yahoo.com)

- ۱- دانشیار- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی تهران
  - ۲- استاد- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی تهران
  - ۳- پزشک عمومی
  - ۴- استادیار- متخصص بی‌هوشی- دانشگاه علوم پزشکی تهران
  - ۵- فلوشیپ زجاجیه و شبکیه- دانشگاه علوم پزشکی تهران
- تهران- میدان قزوین- بیمارستان فارابی- مرکز تحقیقات چشم

### روش پژوهش

مطالعه به روش کارآزمایی بالینی آینده‌نگر تصادفی شده شاهددار و دوسوکور، در فاصله زمانی پاییز ۱۳۸۲ لغایت پاییز ۱۳۸۳ انجام پذیرفت. بیماران دیابتی نوع ۱ و ۲ مبتلا به PDR مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های بیمارستان فارابی که نیازمند به PRP بودند؛ وارد مطالعه شدند و براساس جدول اعداد تصادفی، به دو گروه آزمون و شاهد تقسیم شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم همکاری بیمار، واکنش و حساسیت به دیکلوفناک، سابقه اعمال جراحی چشم و همراهی سایر بیماری‌های عروقی نظیر انسداد شاخه‌ای سیاهرگ‌های شبکیه (BRVO) و انسداد سیاهرگ مرکزی شبکیه (CRVO) بودند.

گروه آزمون (۱۰۳ چشم از ۱۰۳ بیمار)، قطره چشمی دیکلوفناک سدیم ۰/۱ درصد و گروه شاهد (۹۷ چشم از ۹۷ بیمار) قطره اشک مصنوعی دریافت نمودند. قوطی‌ها از نظر شکل ظاهری کاملاً شبیه هم بودند و محتویات داخل آن‌ها فقط براساس یک کد سه‌رقمی روی آن مشخص می‌شد. دارو توسط پرستار، بدون اطلاع از نوع قطره، ریخته می‌شد. هم‌چنین انجام‌دهنده لیزر و سوال‌کننده، اطلاعی از محتوای آن‌ها نداشتند. این قطره‌ها در زمان‌های ۳۰، ۶۰ یا ۹۰ دقیقه قبل از شروع PRP در چشم بیمار ریخته می‌شدند. به علاوه، قطرات فنیل‌فرین ۰/۱ درصد و تروپیکامید ۰/۵ درصد برای اتساع مردمک و یک قطره بنوکسینات ۰/۴ درصد برای بی‌حسی موضعی قبل از عمل داده می‌شدند. بیماران در سه جلسه و به فاصله یک هفته تحت PRP قرار گرفتند. تعداد اسپات‌های لیزر براساس توصیه‌های ETDRS به میزان ۱۲۰۰ تا ۱۶۰۰ اسپات

### مقدمه

رتینوپاتی دیابتی یکی از علل مهم نابینایی است و شدیدترین عوارض آن، مربوط به نوع پرولیفراتیو آن هستند.<sup>۱</sup> تاکنون موثرترین روش درمان رتینوپاتی پرولیفراتیو ناشی از دیابت (PDR)، فوتوکواگولیشن پان‌رتینال (PRP) می‌باشد و انجام مناسب PRP باعث کاهش عوارض شدید ناشی از PDR به میزان ۵۰ درصد می‌شود. مطالعات انجام‌شده توسط ETDRS نشان داده‌اند که PRP باید به میزان ۱۲۰۰ تا ۱۶۰۰ اسپات ۵۰۰ میکرونی انجام شود تا مناسب فرض گردد<sup>۲-۵</sup>.

انجام PRP در پاره‌ای از بیماران، با درد شدید همراه است و باعث می‌شود که تعدادی از بیماران نتوانند فرآیند درمان لازم را تحمل کنند و لذا نیاز به جلسات بیش‌تر لیزردرمانی داشته باشند. اگرچه روش‌هایی نظیر تزریق زایلوکاسین رتروبولبر یا پری‌بولبر می‌توانند در این موارد کمک کنند ولی این‌گونه تزریق‌ها خود می‌توانند همراه با عوارضی نظیر پرفوریشن گلوب باشند.<sup>۶</sup> مطالعات قبلی نشان داده‌اند که قطره دیکلوفناک سدیم ۰/۱ درصد چشمی در کاهش درد و ناراحتی‌های پس از عمل آب‌مرورید و جراحی‌های عیوب انکساری<sup>۷-۱۱</sup> و نیز در اعمال جراحی سگمان خلفی نظیر ویتراکتومی عمیق و یا باکلینگ صلبیه موثر بوده است.<sup>۱۲</sup> اگرچه در زمینه تاثیر داروهای ضد درد در کاهش درد ناشی از PRP نیز مطالعاتی صورت گرفته‌اند ولی با نتایج متفاوتی همراه بودند<sup>۱۳-۱۵</sup>. لذا در این مطالعه که به روش کارآزمایی بالینی تصادفی شده شاهددار انجام شده است؛ اثر ضد درد قطره دیکلوفناک سدیم ۰/۱ درصد چشمی قبل از انجام PRP در بیماران دچار PDR بررسی شده است.

دکتر مهدی نیلی احمدآبادی- دیکلوفناک موضعی در کاهش درد ناشی از PRP

گروه سوم که در دقیقه ۹۰ قطره را دریافت کرده بودند؛ ۴۹ درصد بوده است (ANOVA,  $P=0/240$ ).  
همچنین در گروه آزمون، متوسط سطح درد در بیمارانی که با لنز سوپراکوآد با بزرگ‌نمایی ۱/۹۲ تحت درمان قرار گرفته بودند؛ برابر با ۴۳ درصد و در بیمارانی که با لنز مینستر با بزرگ‌نمایی ۱/۴۷ تحت درمان قرار گرفته بودند؛ برابر با ۴۸ درصد بود که این اختلاف معنی‌دار بوده است ( $P=0/049$ ).  
در گروه آزمون، میانگین سطح درد در بیمارانی که اسپرین روزانه مصرف می‌کردند؛ برابر با ۴۷ درصد و در بیمارانی که اسپرین روزانه مصرف نمی‌کردند، برابر با ۴۵ درصد بود ( $P=0/383$ ). در گروه شاهد، میانگین سطح درد در بیمارانی که اسپرین روزانه مصرف می‌کردند؛ برابر با ۷۶ درصد و در بیمارانی که اسپرین روزانه مصرف نمی‌کردند؛ برابر با ۷۸ درصد بود ( $P=0/521$ ).

از طرف دیگر میانگین امتیاز درد در انواع لنز، انواع لیزر و مصرف اسپرین براساس نوع قطره تجویز شده مورد مقایسه قرار گرفت که در تمامی موارد فاقد ارزش آماری معنی‌دار بود و فقط در مورد یک‌طرفه در هر گروه، درد به طور قابل توجهی کم‌تر از نوع دوطرفه بود (جدول ۲).

جدول ۱- متوسط شدت درد بر حسب درصد به تفکیک جنس و گروه‌های سنی در گروه‌های آزمون و شاهد

متوسط امتیاز درد	گروه آزمون	گروه شاهد
جنس		
زن	۴۸/۰±۱۲/۸	۷۶/۰±۱۲/۸
مرد	۴۲/۰±۱۲/۸	۷۸/۰±۱۲/۰
گروه سنی (سال)		
۲۰-۴۰	۴۳/۰±۱۶/۹	۷۴/۰±۹/۳
۴۱-۶۰	۴۴/۰±۱۳/۳	۷۷/۰±۱۳/۱
۶۱-۸۲	۴۹/۰±۱۰/۹	۸۰/۰±۱۱/۹

• آزمون t,  $P<0/05$

### بحث

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، گروهی از ترکیبات هستند که به صورت سیستمیک یا موضعی به عنوان ضد درد یا ضد التهاب به کار می‌روند. دیکلوفناک سدیم ۰/۱ درصد یا

لیزر در نظر گرفته شد که توسط لنزهای سوپراکوآد (Supraquad) با بزرگ‌نمایی ۱/۹۲ و یا مینستر (Meinster) با بزرگ‌نمایی ۱/۴۷ و تنظیم دستگاه به طوری که اندازه لیزر موثر حدود ۵۰۰ میکرون باشد؛ PRP انجام گردید. انواع لیزر مورد استفاده عبارت بودند از لیزر کریپتان با طول موج ۵۲۰ nm و YAG double frequency با طول موج ۵۳۲ nm. اندازه‌گیری سطح درد به طریق غیرعینی (subjective) و به وسیله VAS (Scott's visual analogue scale) انجام شد که شامل یک میزان ۱۰ سانتی‌متری کاغذی است و از رنگ سفید بیانگر نداشتن درد تا خاکستری تیره که نشانه بدترین احساس درد است؛ درجه‌بندی شده است. تجزیه و تحلیل آماری توسط آزمون t و مربع کای انجام گردید.

### یافته‌ها

این بررسی بر روی ۱۰۲ مرد و ۹۸ زن ۲۰ تا ۸۵ ساله شامل ۱۰۳ بیمار در گروه آزمون و ۹۷ بیمار در گروه شاهد انجام شد. گروه آزمون شامل ۴۲ فرد مونث و ۶۰ فرد مذکر و گروه شاهد شامل ۵۶ فرد مونث و ۴۲ فرد مذکر بود. میانگین سطح درد در گروه آزمون، برای مردان ۴۸ درصد و برای زنان ۴۲ درصد بود ( $P=0/14$ ). میانگین سطح درد در گروه شاهد برای مردان ۷۶ درصد و برای زنان ۷۸ درصد بود ( $P<0/001$ ). میانگین سطح درد براساس جنس و گروه‌های سنی مختلف در گروه آزمون و شاهد در جدول (۱) آمده است.

میانگین سطح درد در گروه آزمون در مواردی که از لیزر YAG double frequency استفاده شده بود؛ ۴۶ درصد و در مواردی که از لیزر کریپتان استفاده شده بود؛ ۴۷ درصد بود ( $P=0/787$ ). بین شدت درد و تعداد اسپات‌ها (۸۰۰-۱۰۰۰) بر روی شبکه در گروه آزمون اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $P=0/952$ ) ولی در گروه شاهد اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P=0/008$ ). بین شدت درد و زمان اثر اسپات، اندازه اسپات و قدرت اسپات (۸۰۰-۱۰۰۰ mw) در هیچ کدام از گروه‌ها، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (داده‌ها ارایه نشده‌اند).

در گروه آزمون، متوسط سطح درد برای بیمارانی که ۳۰ دقیقه قبل از PRP قطره گرفته بودند؛ ۴۷ درصد، برای گروهی که در دقیقه ۶۰ قطره را دریافت کرده بودند؛ ۴۳ درصد و برای

مشابهی که توسط Weinberger و همکاران<sup>۱۳</sup> در این زمینه انجام شد؛ شدت درد در گروه دیکلوفناک ۰/۱ درصد در مقایسه با گروه شاهد (قطره اشک مصنوعی) کم تر بود. همچنین میزان سطح درد به تعداد اسپات‌ها و یا سطح انرژی استفاده شده و یا فواصل زمانی استفاده از قطره قبل از انجام PRP ارتباط نداشته است. از طرفی، میزان شدت درد در این مطالعه نیز در زنان کم تر از مردان گزارش شده بود که با مطالعه ما هم خوانی دارد. در مطالعه‌ای که توسط Esgin و همکاران<sup>۱۴</sup> در مورد تاثیر قطره کتورولاک (Ketorolac) جهت کاهش درد در زمان PRP با لیزر ۵۳۲ nm به عمل آمد؛ تفاوتی در کاهش درد مشاهده نشد. همچنین در مطالعه‌ای که توسط Viadeano و همکاران<sup>۱۵</sup> انجام شد؛ پاراستامول (paracetamol) نیز تاثیری در کاهش درد بیماران نداشته است. البته در مطالعات فوق، تعداد بیماران مورد مطالعه محدودتر از مطالعه ما بوده‌اند.

در نهایت این که در مطالعه ما، بیمارانی که به صورت روزانه آسپرین مصرف می‌کردند؛ سطح درد پایین تری را حین PRP نسبت به آن‌هایی که مصرف آسپرین روزانه نداشتند؛ تجربه می‌کردند که مشابه مطالعه Weinberger و همکاران<sup>۱۳</sup> بود.

ولتارن چشمی که به کلاس شیمیایی فنیل استیک اسیدها متعلق است؛ به صورت گسترده‌ای به عنوان یک ضد درد در سگمان قدامی و خلفی چشم مورد استفاده قرار گرفته است<sup>۱۲-۲</sup>. دیکلوفناک سدیم به نظر می‌رسد که بروی آبشار اسید آراشیدونیک موثر باشد و با غلظت بالا، راه لیپوآکسیژناز را تنظیم می‌نماید<sup>۱۶</sup>. دیکلوفناک سدیم هنگامی که به صورت موضعی مصرف شود؛ به راحتی به داخل قرنیه و زلالیه نفوذ می‌کند. بالاترین میزان غلظت این دارو در زلالیه بعد از ۲/۴ ساعت بررسی به روش قطره موضعی، ۸۲ ng/ml بوده است<sup>۱۷</sup>. دیکلوفناک سدیم موضعی بروی قسمت خلفی چشم از راه نفوذ به زجاجیه با انتشار از زلالیه و از راه غیرحساس کردن رشته‌های عصب سه‌قلو در اطراف کره چشم اثر می‌کند<sup>۱۲</sup>.

در مطالعه ما میزان سطح درد در گروه آزمون (دیکلوفناک) در مقایسه با گروه شاهد کم تر بود. همچنین میزان سطح درد در زنان کم تر از مردان بود. در این مطالعه، میزان سطح درد با سن بیمار، با تعداد اسپات‌ها (۸۰۰-۱۰۰)، سطح انرژی هر اسپات (۸۰۰-۱۰۰ mw) یا فاصله زمانی مصرف قطره قبل از لیزر (۳۰، ۶۰ یا ۹۰ دقیقه) در ارتباط نبوده است. در مطالعه

جدول ۲- میانگین شدت درد بر حسب درصد به تفکیک نوع لیزر، نوع لنز، زمان مصرف قطره، یک طرفه یا دوطرفه بودن و مصرف آسپرین در گروه‌های آزمون و شاهد

گروه شاهد	گروه آزمون		
۷۸٫۰±۱۱٫۹	۴۶٫۰±۱۲٫۴	YDF	نوع لیزر
۷۵٫۰±۱۴٫۱	۴۶٫۰±۱۵٫۳	RK	
۷۹٫۰±۱۰٫۷	۴۳٫۰±۱۰٫۶	SQ	نوع لنز
۷۵٫۰±۱۴٫۲	۴۸٫۰±۱۴٫۸	M	
۷۷٫۰±۱۱٫۲	۴۷٫۰±۴٫۷	۳۰	زمان مصرف قطره (دقیقه)
۷۷٫۰±۱۴٫۳	۴۳٫۰±۲٫۲	۶۰	
۷۶٫۰±۱۲٫۱	۴۹٫۰±۰٫۷	۹۰	
۷۸٫۰±۱۱٫۷	۴۸٫۰±۱۳٫۱	دو طرفه	
۷۱٫۰±۱۶٫۵	۳۳٫۰±۳٫۷	یک طرفه	
۷۶٫۰±۱۲٫۱	۴۷٫۰±۱۲٫۵	داشته	مصرف آسپرین
۷۸٫۰±۱۲٫۸	۴۵٫۰±۱۳٫۸	نداشته	

YDF: Yag double frequency, RK: red krypton, SQ: supraquand, M: Meinster

• آزمون t،  $P < 0.05$

انجام می‌شد (یعنی موارد یک‌طرفه)؛ میزان درد کم‌تری را ابراز می‌کردند.

مطالعه حاضر براساس احساس درد بیماران بود که یک مساله غیرعینی می‌باشد و مولفه‌های دیگری نیز ممکن است در آن بی‌تاثیر نبوده باشند؛ لذا دارای محدودیت در این زمینه می‌باشد ولی به هر حال به نظر می‌رسد که استفاده از قطره سدیم دیکلوفناک ۰/۱ درصد در کاهش درد و افزایش راحتی بیماران هنگام انجام PRP موثر است.

در مطالعه حاضر، براساس استفاده از دو لیزر متفاوت YAG double frequency و کریپتان، میزان سطح درد ابراز شده توسط بیماران باهم تفاوتی نداشت.

از ویژگی‌های مطالعه حاضر استفاده از دو نوع لنز متفاوت مینستر و سوپراکوآد جهت انجام PRP بود که میزان سطح درد بیماران با لنز سوپراکوآد کم‌تر از نوع مینستر بود.

عامل دیگری که در این مطالعه بررسی شد؛ یک‌طرفه یا دوطرفه بودن مرتبه دوم لیزر بیماران بود و مشخص شد بیماران که جلسه دوم لیزر آن‌ها بر روی همان چشم قبلی

### منابع

- 1- Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the diabetic retinopathy study. *Arch Ophthalmol* 1979;97:654-665.
- 2- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report No 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-785.
- 3- Krypton Argon Regression Neovascularization Study Research Group. Randomized comparison of krypton versus argon scatter photocoagulation for diabetic disc neovascularization. *Ophthalmology* 1993;100:1655-1664.
- 4- Reddy VM, Zamora RL, Olk RJ. Quantitation of retinal ablation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;119:760-766.
- 5- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991;98:823-833.
- 6- Bloom SM, Brucker AJ. Laser surgery of the posterior segment. 2nd ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1997.
- 7- Frangouli A, Shah S, Chatterjee A, Morgan PB, Kinsey. Efficacy of topical nonsteroidal drops as pain relief after excimer laser photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1998;14(2 suppl):S207-S208.
- 8- Sierenyi K, Sorken K, Gurbus JJ. Decrease in normal human corneal sensitivity with topical diclofenac sodium. *Am J Ophthalmol* 1994;118:312-315.
- 9- Fry LL. Efficacy of diclofenac sodium solution in reducing discomfort after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1995;21:187-190.
- 10- Assouline M, Renard G, Arne JL. A prospective randomized trial of topical soluble 0.1% indomethacin versus 0.1% diclofenac versus placebo for the control of pain following excimer laser photorefractive keratectomy. *Ophthalmic Surg Laser* 1998;29:365-374.
- 11- Herbort CP, Jauch A, Othenin-Girard P, Tritten JJ, Fsadni M. Diclofenac drops to treat inflammation after cataract surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:421-424.
- 12- Lesnoni G, Coppe AM, Manni G, Billi B, Stripe M. Analgesic effect of topical diclofenac versus betamethasone after posterior segment surgery. *Retina* 1995;15:34-36.
- 13- Weinberger D, Ron Y, Liher H, Yassar Y, Resenblar I, Siegel RA. Analgesic effect of topical sodium diclofenac 0.1% drops during retinal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2000;84:135-137.
- 14- Esgin H, Samut HS. Topical ketorolac 0.5% for ocular pain relief during scatter laser photocoagulation with 532 nm green laser. *J Ocul Pharmacol* 2006;22:460-464.
- 15- Vaideanu D, Taylor P, McAndrew P, Hildreth A, Dedy JP, Steel DH. Double masked randomized controlled trial to assess the effectiveness of paracetamol in reducing pain in panretinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2006;90:713-717.
- 16- Ko EC, Lee W, Kothare HV, Scholer DW. Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade. *Am J Med* 1996;80(suppl):18-23.
- 17- Ellis PP, Proff DS, Bloedow DC, Riegel M. Intraocular diclofenac and flurbiprofen concentrations in human aqueous humor following topical application. *J Ocul Pharmacol* 1994;10:667-682.