

Влияние ингибиторов ангиогенеза на течение послеоперационного периода при имплантации клапана Ахмеда у пациентов с неоваскулярной глаукомой

ДМИТРИЕВА А.Л., врач-офтальмолог клинико-экспертного отдела;
МЯСНИКОВА В.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе;
АВАКИМЯН Р.А., заведующая клинико-экспертным отделом, врач-офтальмолог;
ХУТИМ Т.Р., врач-офтальмолог клинико-экспертного отдела;
ЗАКАРАИЯ Т.Г., младший научный сотрудник научного отдела.

Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава РФ, Российская Федерация, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, 350000.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Дмитриева А.Л., Мясникова В.В., Авакимян Р.А. и др. Влияние ингибиторов ангиогенеза на течение послеоперационного периода при имплантации клапана Ахмеда у пациентов с неоваскулярной глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2022; 21(4):37-47.

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнить особенности течения послеоперационного периода после имплантации клапана Ахмеда больным с неоваскулярной глаукомой диабетического и посттромботического генеза с использованием предварительной анти-VEGF терапии и без неё.

МЕТОДЫ. В исследование были включены пациенты с рефрактерной неоваскулярной глаукомой диабетического и посттромботического генеза, которым была показана имплантация клапана Ахмеда. Части пациентов было выполнено интравитреальное введение ранибизумаба за 4–14 суток перед имплантацией. Всего в исследование были включены 39 глаз у 39 пациентов, которых разделили на 2 группы: группа 1 (n=20) — пациенты с рефрактерной неоваскулярной глаукомой диабетического и посттромботического генеза с имплантацией клапана Ахмеда без предварительной анти-VEGF терапии; группа 2 (n=19) — пациенты с рефрактерной неоваскулярной глаукомой диабетического и посттромботического генеза с предварительной анти-VEGF терапией перед имплантацией клапана Ахмеда. Оценивались: скорректированная острота зрения, внутриглазное давление до и после вмешательства, течение раннего послеоперационного периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе с предварительным интравитреальным введением ранибизумаба частота развития гифемы значительно уменьшалась, что объясняется

регрессией новообразованных сосудов. Исследование показало, что использование анти-VEGF подготовки перед имплантацией клапана Ахмеда в периоде наблюдения до 3 месяцев обеспечивает лучший функциональный результат: повышение скорректированной остроты зрения на 34%, стабилизация исходно повышенного ВГД в 100% случаев. Исходное ВГД, составившее $29,9 \pm 6,6$ мм рт.ст., снизилось до $9,7 \pm 3,6$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Лучшие визуальные результаты объясняются снижением частоты развития гифемы в результате предоперационной подготовки анти-VEGF, что облегчает выполнение хирургического вмешательства. Кроме того, предоперационное интравитреальное введение ранибизумаба способствовало улучшению скорректированной остроты зрения за счет купирования макулярного отека. Наше исследование показывает, что успешный результат при сочетании имплантации клапана Ахмеда и интравитреального введения анти-VEGF отмечается в раннем периоде наблюдения, но в дальнейшем не сохраняется: спустя год в обеих группах наблюдалось повышение ВГД практически до 21 мм, а также регресс остроты зрения в группе 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Использование анти-VEGF подготовки перед имплантацией клапана Ахмеда обеспечивает лучший функциональный результат в раннем послеоперационном периоде. Интравитреальное введение

Для контактов:

Мясникова Виктория Владимировна, e-mail: vivlad7@mail.ru

ранибизумаба перед имплантацией клапана Ахмеда позволяет минимизировать количество геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде и сократить сроки необходимого пребывания пациента в стационаре. В течение 1 года после операции у пациентов наблюдается регресс остроты

зрения, а также увеличение интраокулярной гипертензии на фоне возобновления неоваскуляризации радужки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, неоваскулярная глаукома, дренажи, внутриглазное давление, клапан Ахмеда, анти-VEGF.

ORIGINAL ARTICLE

Impact of angiogenesis inhibitors on the postoperative course of Ahmed valve implantation in patients with neovascular glaucoma

DMITRIEVA A.L., Ophthalmologist at the Medical Expert Department;

MYASNIKOVA V.V., Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science;

AVAKIMYAN R.A., Ophthalmologist, Head of the Medical Expert Department;

HUTIM T.R., Ophthalmologist at the Medical Expert Department;

ZAKARAIYA T.G., Junior Researcher at the Scientific Department.

Krasnodar branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery",
6 Krasnyh Partizan St., Krasnodar, Russian Federation, 350000.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Dmitrieva A.L., Myasnikova V.V., Avakimyan R.A., Hutim T.R., Zakaraiya T.G. Impact of angiogenesis inhibitors on the postoperative course of Ahmed valve implantation in patients with neovascular glaucoma.

Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2022; 21(4):37-47.

Abstract

PURPOSE. To compare the course of the early postoperative period after Ahmed valve implantation in patients with neovascular glaucoma of diabetic and post-thrombotic genesis with and without anti-VEGF therapy.

METHODS. This study included patients with refractory neovascular glaucoma of diabetic and post-thrombotic genesis who were indicated for Ahmed valve implantation. Some patients underwent intravitreal administration of ranibizumab 4–14 days prior to implantation. A total of 39 eyes from 39 patients were included in the study and divided into 2 groups: group 1 (n=20) — patients with refractory neovascular glaucoma of diabetic and post-thrombotic genesis with Ahmed valve implantation without prior anti-VEGF therapy; group 2 (n=19) — patients with refractory neovascular glaucoma of diabetic and post-thrombotic genesis with anti-VEGF therapy before Ahmed valve implantation. The following parameters were assessed: best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP) before and after the intervention, and the course of the early postoperative period.

RESULTS. In the group with prior intravitreal administration of ranibizumab, the incidence of hyphema was significantly reduced due to regression of the newly formed vessels. The study showed the best functional outcomes are achieved with the use of preparation therapy with anti-VEGF before Ahmed valve implantation: increase of corrected

visual acuity by 34%, stabilization of initially elevated IOP by 100%. The baseline IOP of 29.9 ± 6.6 mm Hg decreased to 9.7 ± 3.6 mm Hg ($p < 0.05$). The better visual results can be attributed to the reduced incidence of hyphema as a result of preoperative anti-VEGF therapy, which simplifies the surgical procedure. In addition, preoperative intravitreal injection of ranibizumab (IVI) improved best corrected visual acuity by relieving macular edema. Our study shows that the combination of Ahmed valve implantation and intravitreal injection of an anti-VEGF agent is successful in the early follow-up period, but fails to persist: an increase in IOP to almost 21 mm Hg was seen in both groups by the end of one-year follow-up, and visual acuity regressed in group 2.

CONCLUSION. The use of anti-VEGF agent prior to Ahmed valve implantation provides better functional outcomes in the early postoperative period. Intravitreal administration of ranibizumab prior to Ahmed valve implantation minimizes the number of hemorrhagic complications in the early postoperative period and reduces the length of hospital stay. Within one year after surgery, patients experienced regression of visual acuity, as well as an increase in intraocular hypertension following the reactivation of iris neovascularization.

KEYWORDS: glaucoma, neovascular glaucoma, drainages, intraocular pressure, Ahmed valve, anti-VEGF.

Неоваскулярная глаукома (НВГ) — представляющая угрозу зрению форма вторичной глаукомы, характеризующаяся появлением новообразованных сосудов радужки и пролиферацией фиброваскулярной ткани в углу передней камеры [1]. В прошлом НВГ называли различными именами, такими как рубеотическая глаукома, диабетическая геморрагическая глаукома, застойная глаукома, глаукома ста дней и тромботическая глаукома [2].

Частота заболеваемости НВГ составляет около 6,6 на 1 000 [3]. Доля вторичной глаукомы в структуре диспансерной группы занимает от 3,5% (в 2010 г.) до 3,4% (в 2014 г.) [4], распространенность НВГ среди вторичных глауком составляет 9–17,4% [5].

Причиной НВГ может быть множество системных и офтальмологических заболеваний. Однако к наиболее распространенным причинам НВГ относятся три состояния: диабетическая ретинопатия (33%), ишемическая окклюзия центральной вены сетчатки (33%) и окулярный ишемический синдром (13%) [6, 7]. В основе патогенеза НВГ лежит диффузная хроническая ишемия сетчатки, провоцирующая выработку сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), являющегося высокоактивным стимулятором ангиогенеза [8], приводящая к нарушению баланса между про- и антиангиогенными факторами, что способствует патологическому разрастанию сосудов [9, 10]. Новообразованные патологические сосуды в углу передней камеры обтурируют трабекулярную сеть, нарушая отток водянистой влаги, следствием чего становится повышение внутриглазного давления (ВГД) и быстрое развитие оптической глаукомной нейропатии, которое заканчивается необратимой слепотой, если не принимать своевременных мер [9, 11].

Повышение ВГД при НВГ носит неконтролируемый характер ввиду рефрактерного течения данного заболевания, в связи с чем НВГ сложно поддается терапии. Обычно лечение НВГ включает применение панретинальной фотокоагуляции, комбинированных антиглаукомных препаратов, хирургического вмешательства и инъекций анти-VEGF [12]. Частота неудач медикаментозного и хирургического вмешательства у пациентов с НВГ составляет 62,8% [13].

Предпочтительным вариантом лечения рефрактерной глаукомы считаются дренажные устройства. Операция по имплантации клапана Ахмеда является эффективным малоинвазивным методом с высоким процентом успешных операций [14], который может быть увеличен при сочетании инъекций анти-VEGF и имплантации дренажных устройств [15]. После имплантации шунтирующих клапанных устройств (в т.ч. клапана Ахмеда) при рефрактерной глаукоме значительно реже развиваются рецидивы, по сравнению с фистулизирующими

типами операций [16]. Однако имплантация клапанных устройств зачастую сопряжена с риском развития осложнений геморрагического характера, таких как гифема, цилиохориоидальная отслойка (ЦХО) или их комбинация. Анти-VEGF подготовка при таких операциях должна минимизировать развитие наиболее частого осложнения операции — гифемы.

По данным литературы, результаты такого сочетания методик неоднозначны: от подтверждения эффективности и безопасности [17–19] до сомнений в существенном влиянии на результат [20]. Поэтому дальнейшее изучение эффективности использования анти-VEGF подготовки перед шунтирующими антиглаукомными операциями у пациентов с неоваскулярной глаукомой является представляющей интерес актуальной задачей.

Цель — сравнить особенности течения послеоперационного периода после имплантации клапана Ахмеда больным с неоваскулярной глаукомой диабетического и посттромботического генеза с использованием предварительной анти-VEGF терапии и без неё.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в Краснодарском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» в 2018–2020 гг. В него были включены пациенты с рефрактерной НВГ диабетического и посттромботического генеза, у которых, несмотря на длительный прием антиглаукомных препаратов, сохранялось высокое ВГД (≥ 27 мм рт.ст.) и которым была показана имплантация клапана Ахмеда. Части пациентов было выполнено интравитреальное введение (ИВВ) ранибизумаба за 4–14 суток перед имплантацией. У всех пациентов было получено согласие на данный вид операционного вмешательства и не было выявлено противопоказаний к нему.

В исследование не включались пациенты с НВГ, развившейся на фоне других заболеваний сетчатки или с другими формами глаукомы (первичная открытоугольная глаукома, закрытоугольная глаукома и др.).

За период наблюдения было произведено 39 хирургических вмешательств с имплантацией клапана Ахмеда.

Технология ИВВ ранибизумаба

Интравитреальные инъекции выполнялись в стерильных условиях операционной. После стандартной эпibuльбарной анестезии Алкаином (проксиметакаин 0,5%; 2 капли 2 раза) и двукратной дезинфекции операционного поля 10% раствором Бетадина с помощью шприца 1,0 мл иглой калибра 29G производился двуступенчатый самогерметизирующийся прокол в проекции плоской

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп по возрасту, полу, этиологии НВГ и исходным данным.
Table 1. Characteristics of study groups in terms of age, sex, etiology of neovascular glaucoma (NVG) and the baseline data.

	Группа 1 (ИВВ не выполнялось), n=20 Group 1 (no preparatory IVI), n=20	Группа 2 (ИВВ выполнялось), n=19 Group 2 (with preparatory IVI), n=19	P _{1,2}
Количество пациентов Number of patients	N=20	N=19	
Возраст, лет (m±σ) Age, years (m±σ)	67,2±6,8	62,8±11,9	0,17
Пол, м/ж Sex, m/f	12/8	10/9	
Этиология НВГ / NVG etiology			
– диабетическая / diabetic	15 (50%)	15 (50%)	
– посттромботическая / post-thrombotic	5 (56%)	4 (44%)	
Предоперационное ВГД, (m±σ) Preoperative IOP, (m±σ)	30,0±5,9	29,9±6,5	0,95
Предоперационная КОЗ, (m±σ) Preoperative BCVA, (m±σ)	0,07±0,1	0,08±0,1	0,89
Количество пациентов с предоперационной КОЗ≤0,0001 Number of patients with preoperative BCVA of ≤0.0001	1	3	

части цилиарного тела в 3,5–4,0 мм от лимба. В стекловидное тело осуществлялось введение 0,5 мг (0,05 мл) Ранибизумаба. Вмешательство завершалось инстилляцией в конъюнктивальный мешок 2 капли Тобрадекса (тобрамицин, дексаметазон).

Технология имплантации клапана Ахмеда

Все операции выполнялись 5 хирургами в условиях стерильной операционной. После стандартной эпibuльбарной анестезии 0,5% раствором Алкаина (2 капли 2 раза) и двукратной дезинфекции операционного поля 10% раствором Бетадина производилась субтенозная блокада раствором Хирокаина 7,5 мг/мл. Выполняли разрез конъюнктивы от лимба в косом меридиане длиной 10 мм, затем конъюнктиву отсепааровывали от лимба. В основании свода образовывали конъюнктивальный лоскут и рассекали тенонову капсулу. Трубку клапана Ахмеда орошали сбалансированным солевым раствором. Пластику прикрепляли к склере в верхненаружном квадранте в 8–9 мм от лимба. Для входа в переднюю камеру использовали иглу 23G. Трубку и затем клапан проводили по игле в переднюю камеру, трубку фиксировали к склере. Разрезы конъюнктивы и теноновой капсулы ушивали на уровне лимба.

Всего в исследование были включены 39 глаз у 39 пациентов. Все пациенты были разделены на 2 группы:

Группа 1 (n=20) — пациенты с рефрактерной НВГ диабетического и посттромботического генеза с имплантацией клапана Ахмеда без предварительной анти-VEGF терапии.

Группа 2 (n=19) — пациенты с рефрактерной НВГ диабетического и посттромботического генеза с предварительной анти-VEGF терапией перед имплантацией клапана Ахмеда.

У пациентов обеих групп оценивались:

Корригированная острота зрения (КОЗ), ВГД до и после вмешательства;

Течение раннего послеоперационного периода:

- количество и вид осложнений в послеоперационном периоде
- необходимость хирургического вмешательства для коррекции осложнений
- количество койко-дней, проведенных пациентом в стационаре.

Статистический анализ

Данные были проанализированы с помощью программы Statistics 13 (SPSS Inc, США). Предоперационные данные пациента, послеоперационные осложнения, послеоперационное изменение остроты зрения, ВГД представлялись в виде $M \pm \sigma$ или в процентах и сравнивались с применением критерия Стьюдента (t-критерий для зависимых и независимых выборок), критерия Пирсона χ^2 , значение $p \leq 0,05$ считалось статистически значимым.

Таблица 2. Сравнение показателей ВГД у пациентов исследуемых групп до операции и в раннем послеоперационном периоде, $m \pm \sigma$.

Table 2. Comparison of IOP values in study groups before surgery and in the early postoperative period, $m \pm \sigma$.

	Группа 1 (ИВВ не выполнялось), n=20 Group 1 (no preparatory IVI), n=20	Группа 2 (ИВВ выполнялось), n=19 Group 2 (with preparatory IVI), n=19	t-знач. t-value	P _{1,2}
ВГД исходное IOP baseline	30,05±5,92	29,95±6,58	0,05	0,96
ВГД после операции IOP after surgery	11,55±5,35*	9,68± 3,62*	1,27	0,21
ВГД через 6 мес. IOP after 6 months	22,26±6,22* **	21,62±5,58* **	0,31	0,75
ВГД через 12 мес. IOP after 12 months	20,73±7,65* **	21,57±6,51* **	-0,32	0,74

Примечание: t-критерий для зависимых выборок: * — достоверность различий по сравнению с исходными значениями $p < 0,0005$; ** — по сравнению с послеоперационными значениями $p < 0,0005$.

Note: t-test for independent samples: * — significance of differences compared to the baseline at $p < 0.0005$;

** — compared to postoperative values at $p < 0.0005$.

Таблица 3. Количество пациентов с НВГ с изменением КОЗ после имплантации клапана Ахмеда в зависимости от использования анти-VEGF подготовки.

Table 3. Number of NVG patients with changes in BCVA after Ahmed valve implantation in relation to the use of anti-VEGF preparation therapy.

Динамика зрительных функций (КОЗ) Changes in visual function (BCVA)	Группа 1 (ИВВ не выполнялось), n=20 Group 1 (no preparatory IVI), n=20	Группа 2 (ИВВ выполнялось), n=19 Group 2 (with preparatory IVI), n=19
Улучшились / Improvement	4 (20%)	3 (16%)
Без изменений / No changes	12 (60%)	16 (84%)
Ухудшились / Decline	4 (20%)	0 (0%)

Результаты

Не было значимых различий между пациентами исследуемых групп по возрасту, полу и исходным данным, в том числе, частоте диабетического или посттромботического генеза НВГ, предоперационным показателям остроты зрения и ВГД (табл. 1).

Хирургический результат вмешательства в раннем послеоперационном периоде определялся, как стабилизация ВГД на уровне ниже 21 мм рт.ст. на фоне медикаментозного лечения глаукомы или без него, а также поддержание или улучшение остроты зрения и световосприятия (кроме случаев, когда предоперационная острота зрения была ниже 0,001).

Сравнение показателей ВГД до и после имплантации клапана Ахмеда у пациентов с неоваскулярной глаукомой показало статистически значимое снижение на 18,5±6,6 мм рт.ст. (62%) от исходного

в группе 1 и на 20,2±8,1 мм рт.ст. (68%) в группе 2, где применялась анти-VEGF подготовка ($p < 0,05$ в обеих группах). При этом достоверной разницы между группами по этому показателю не обнаружено (табл. 2).

Хороший хирургический результат в виде стабилизации исходно повышенного ВГД в раннем послеоперационном периоде был достигнут в 100% случаев как у пациентов с диабетическим, так и с посттромботическим генезом НВГ.

При дальнейшем наблюдении через 6 месяцев после операции ВГД в обеих группах статистически значимо повысилось по сравнению с послеоперационным показателем и практически не отличалось между группами. Через 1 год среднее значение ВГД в группе 1 и 2 было на верхней границе целевых значений — 20,7±7,6 и 21,5±6,5 мм рт.ст., соответственно (табл. 2).

Таблица 4. Динамика зрительных функций после имплантации клапана Ахмеда пациентам с НВГ, в зависимости от использования анти-VEGF подготовки.

Table 4. Changes in visual function after Ahmed valve implantation in NVG patients in relation to the use of anti-VEGF preparation therapy.

	Группа 1 (ИВВ не выполнялось), n=20 Group 1 (no preparatory IVI), n=20	Группа 2 (ИВВ выполнялось), n=19 Group 2 (with preparatory IVI), n=19	p
КОЗ до имплантации BCVA before implantation	0,07±0,10	0,08±0,11	0,91
КОЗ после имплантации BCVA after implantation	0,08±0,13	0,10±0,13	0,56
КОЗ через 2 нед. – 1 мес. BCVA after 2 weeks – 2 month	0,09±0,13	0,11±0,11	0,64
КОЗ через 3 мес. BCVA after 3 months	0,09±0,13	0,12±0,13	0,62
КОЗ через 6 мес. BCVA after 6 months	0,09±0,12	0,08±0,13	0,72
КОЗ через 12 мес. BCVA after 12 months	0,09±0,13	0,08±0,10	0,80

Примечание: t-критерий для независимых выборок, достоверность различий: $p \geq 0,05$.

Note: t-test for independent samples, significance of differences: $p \geq 0,05$.

Таблица 5. Сравнение динамики остроты зрения после имплантации клапана Ахмеда в подгруппах с различным исходным КОЗ.

Table 5. Comparison of changes in visual acuity after Ahmed valve implantation in subgroups with different baseline BCVA.

Подгруппы с различным исходным КОЗ Subgroups with different baseline BCVA	Группа 1 (ИВВ не выполнялось), n=20 Group 1 (no preparatory IVI), n=20			Группа 2 (ИВВ выполнялось), n=19 Group 2 (with preparatory IVI), n=19		
	До операции Before surgery	После операции After surgery	Через 12 мес After 12 months	До операции Before surgery	После операции After surgery	Через 12 мес After 12 months
КОЗ от 0,0001 до 0,01 BCVA of 0.0001 to 0.01	12 (60%)	12 (16%)	11 (55%)	10 (52%)	8 (42%)	10 (52%)
КОЗ от 0,02 до 0,1 BCVA of 0.02 to 0.1	4 (20%)	4 (20%)	4 (20%)	6 (32%)	6 (32%)	6 (32%)
КОЗ от 0,2 до 0,5 BCVA of 0.2 to 0.5	4 (20%)	4 (20%)	3 (15%)	3 (16%)	5 (26%)	3 (16%)

Острота зрения

Анализ динамики зрительных функций у пациентов с НВГ после имплантации клапана Ахмеда показал, что в обеих группах было сравнимое количество пациентов, у которых сразу после операции КОЗ улучшилась (4 и 3, соответственно) или не изменилось (12 и 16, соответственно). Группы значительно отличались по количеству случаев ухудшения остроты зрения в раннем послеоперационном периоде: в группе 2 (с анти-VEGF подготовкой) таких пациентов не было, а в Группе 1 было 4 (20%) (табл. 3).

Среднее значение КОЗ перед операцией достоверно не отличалось в обеих группах и составляло, соответственно, $0,07 \pm 0,10$ и $0,08 \pm 0,11$. Через 3 месяца после операции среднее значение КОЗ после имплантации клапана Ахмеда у пациентов группы 1 увеличилось на 14% и составило $0,09 \pm 0,13$. У пациентов группы 2, где применялось ИВВ ранибизумаба, функциональный результат был значительно лучше — КОЗ увеличилась на 50% до $0,12 \pm 0,13$. Однако через 1 год после операции прирост остроты зрения в группе 1 сохранился, а в группе 2 с ИВВ КОЗ снизилась практически к дооперационному результату (табл. 4).

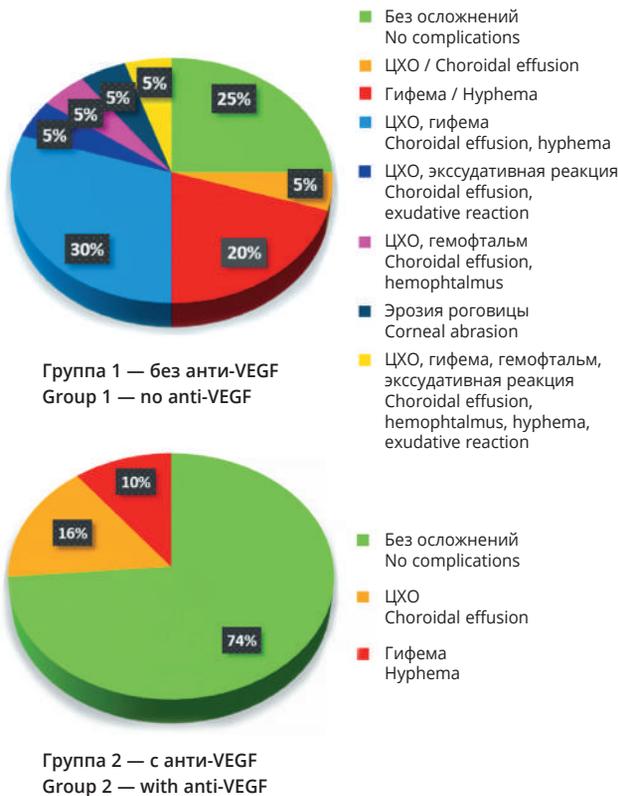


Рис. 1. Осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов обеих групп.
Fig. 1. Early postoperative complications in both groups.

Таким образом, имплантация клапана Ахмеда с анти-VEGF подготовкой обеспечивает лучший хирургический результат в виде поддержания или улучшения исходной остроты зрения только в течение 3 месяцев после операции (табл. 4).

Учитывая сложность сравнения динамики остроты зрения в группах пациентов с разбросом КОЗ от световосприятия до 0,5, мы проанализировали прирост показателя остроты зрения в отдельных группах: с исходной КОЗ от 0,0001 до 0,01; КОЗ от 0,02 до 0,1 и КОЗ от 0,2 до 0,5 (табл. 5).

Результат сравнения показал, что не было существенной динамики в подгруппах у пациентов без анти-VEGF подготовки (группа 1), в то же время в группе 2 количество пациентов с КОЗ в диапазоне от 0,2 до 0,5 увеличилось с 3 до 5 после имплантации клапана Ахмеда, но до конца года такая положительная динамика в группе 2 не сохранилась (табл. 5).

Анализ течения раннего послеоперационного периода

При анализе частоты развития осложнений у пациентов с неоваскулярной глаукомой с использованием анти-VEGF подготовки и без неё в группах с имплантацией клапана Ахмеда выявлено, что практически в половине случаев ранний после-

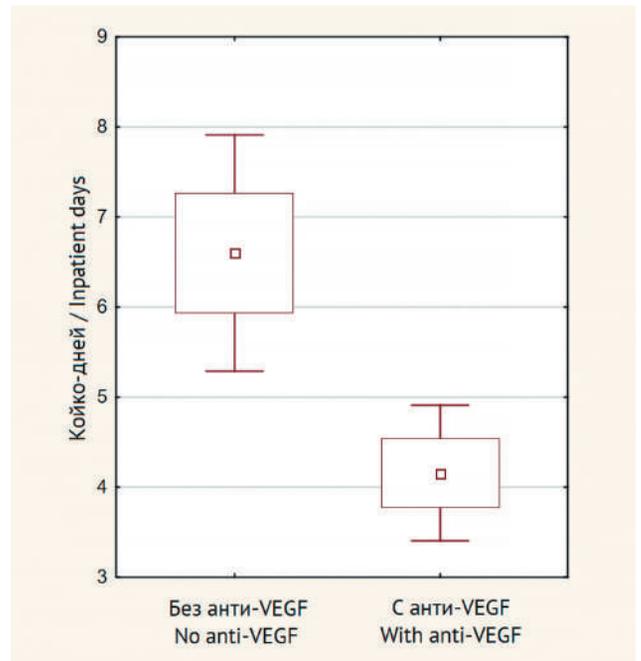


Рис. 2. Количество койко-дней у пациентов с неоваскулярной глаукомой в группах с имплантацией клапана Ахмеда с анти-VEGF подготовкой и без неё ($p < 0,01$).
Fig. 2. Number of hospital stay days in patients with neovascular glaucoma in groups undergoing Ahmed valve implantation with and without anti-VEGF preparation therapy ($p < 0,01$).

операционный период протекал без осложнений. Из осложнений наиболее часто встречались гифема и ее сочетание с ЦХО (рис. 1).

Анти-VEGF-подготовка в исследуемых группах применялась у 15 пациентов (79%) с НВГ диабетического генеза и у 4 (21%) с НВГ посттромботического генеза. При сравнении частоты развития послеоперационных осложнений в зависимости от этиологии НВГ было обнаружено, что общее количество осложнений практически одинаково у пациентов с диабетической и посттромботической НВГ (47 и 56%, соответственно). Значимой разницы в структуре осложнений и необходимости в их хирургической коррекции у пациентов с различным генезом НВГ также не выявлено ($p \geq 0,05$).

Однако значимые различия в течении послеоперационного периода зависели от наличия ИВВ ранибизумаба в схеме предоперационной подготовки: частота развития ранних послеоперационных осложнений достоверно снижалась с 75% (при имплантации клапана Ахмеда без анти-VEGF подготовки) до 26% (при применении ИВВ ранибизумаба перед имплантацией клапана Ахмеда) (табл. 6).

Наиболее частыми осложнениями были гифема и ее сочетание с ЦХО — они встречались в 2 раза чаще у пациентов группы 1, где не применялось ИВВ ранибизумаба. Остальные виды осложнений — эксудативная реакция, гемофтальм, эрозия роговицы — встречались в единичных случаях.

Таблица 6. Течение раннего послеоперационного периода у пациентов с неоваскулярной глаукомой в зависимости от использования анти-VEGF подготовки в группах с имплантацией клапана Ахмеда.

Table 6. The course of the early postoperative period in patients with neovascular glaucoma in relation to the use of anti-VEGF preparation therapy in Ahmed valve implantation per groups

Осложнения Complications	Группа 1 (ИВВ не выполнялось), n=20 Group 1 (no preparatory IVI), n=20	Группа 2 (ИВВ выполнялось), n=19 Group 2 (with preparatory IVI), n=19	Достоверность различий Significance of differences
Без осложнений / None	5 (26%)	14 (74%)*	χ^2 : 9,24 p<0,05
Наличие осложнений With complications	15 (75%)*	5 (26%)	
Виды осложнения раннего послеоперационного периода Types of complications in the early postoperative period			
ЦХО / Choroidal effusion (CE)	1 (5%)	3 (16%)	χ^2 : 15,91 p<0,005
Гифема / Hyphema	4 (20%)	2 (11%)	
ЦХО, гифема / CE, hyphema	6 (30%)	0 (0%)	
ЦХО, экссудативная реакция CE, exudative reaction	1 (5%)	0 (0%)	
ЦХО, гемофтальм CE, hemophthalmos	1 (5%)	0 (0%)	
Эрозия роговицы Corneal erosion	1 (5%)	0 (0%)	
ЦХО, гифема, гемофтальм, экссудативная реакция CE, hyphema, hemophthalmos, exudative reaction	1 (5%)	0 (0%)	
Осложнения, потребовавшие хирургической коррекции Complications that required further surgical intervention			
Не требовалось хир. коррекции No further surgery required	27 (90%)	7 (78%)	χ^2 : 3,46 p=0,17
Потребовалась хирургическая коррекция Required surgery	3 (10%)	1 (11%)	

При сравнении развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, в зависимости от этиологии НВГ, мы наблюдаем подтверждение известному факту: использование анти-VEGF подготовки перед имплантацией клапана Ахмеда позволяет избежать развития геморрагических осложнений у пациентов с НВГ посттромботического генеза и минимизировать их количество при диабетическом генезе этой патологии с 73% до 33%.

Ни у одного из пациентов не отмечено системных осложнений, связанных с ИВВ анти-VEGF препарата, таких как анафилактический шок, выраженная гипертензия, цереброваскулярная катастрофа или инфаркт миокарда в послеоперационном периоде.

Еще одним объективным интегральным критерием успешности применяемой технологии является показатель койко-дней, проведенных пациентом в стационаре при выполнении плановой хирургической процедуры. В нашем исследовании среднее количество койко-дней в группе 1 составило $6,60 \pm 2,98$ дня, а в группе 2 — $4,16 \pm 1,68$ дня ($p < 0,01$) (рис. 2).

Полученные данные подтверждают значительно более гладкое течение раннего послеоперационного периода при комбинации анти-VEGF подготовки и клапана Ахмеда, по сравнению со стандартной методикой выполнения такого вмешательства, для пациентов с НВГ диабетического или посттромботического генеза.

Обсуждение

НВГ характеризуется появлением новообразованных сосудов на радужке и в углу передней камеры и часто связана с наличием фиброваскулярной мембраны, ограничивающей отток водянистой влаги из передней камеры. Наиболее частыми причинами НВГ являются: окклюзия центральной вены сетчатки, пролиферативная диабетическая ретинопатия и глазной ишемический синдром [3]. Имплантация клапана Ахмеда является эффективным методом лечения НВГ, особенно у пациентов с закрытым углом. Однако результаты исследования Netland P.A. (2009) показали частоту успешных операций в 73,1% в течение одного года и только 20,6% течение 5 лет; авторы отмечают НВГ как основной фактор неблагоприятных исходов [21]. Аналогичные результаты показаны в работах других исследователей: как имплантация клапана Ахмеда, так и применение однопластинчатого имплантата Molteno были успешны для раннего и среднесрочного контроля ВГД, но в долгосрочной перспективе оба импланта не смогли обеспечить контроль ВГД при НВГ [22, 23].

Препараты анти-VEGF могут ингибировать внутриглазную неоваскуляризацию и нивелировать повреждение гематофтальмического барьера в результате просачивания жидкости из новообразованных сосудов. Гипотензивный эффект ИВВ инъекции бевацизумаба и ранибизумаба в глаза с НВГ был продемонстрирован в ряде сообщений [24–26]. В более ранних исследованиях Пиев М.Е. (2006) показано, что ИВВ вызывает немедленную регрессию неоваскуляризации радужной оболочки и угла [27, 28].

В нашем исследовании гифема была самым распространенным осложнением в раннем послеоперационном периоде, вызывающим нарушение зрения после операции. В группе с предварительным ИВВ ранибизумаба перед имплантацией клапана Ahmed частота развития гифемы значительно уменьшалась ($p < 0,05$), что объясняется регрессией новообразованных сосудов. Наше исследование показало, что использование анти-VEGF подготовки перед имплантацией клапана Ахмеда обеспечивает лучший функциональный результат: повышение КОЗ на 34%, стабилизацию исходно повышенного ВГД в 100%. Исходное ВГД, составляющее $29,9 \pm 6,6$ мм рт.ст., снизилось до $9,7 \pm 3,6$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Лучшие визуальные результаты в нашем исследовании объясняются снижением частоты развития гифемы в результате предоперационной подготовки анти-VEGF, что облегчает выполнение хирургического вмешательства. Кроме того,

предоперационная ИВВ ранибизумаба способствовала улучшению КОЗ за счет купирования макулярного отека.

Но дальнейшее наблюдение наших пациентов показало, что успешный результат при сочетании имплантации клапана Ахмеда и ИВВ анти-VEGF отмечается только в раннем периоде наблюдения и в дальнейшем не сохраняется: к концу года наблюдения наблюдалось повышение ВГД в обеих группах практически до 21 мм рт.ст., а также регресс остроты зрения в группе с ИВВ. Ряд исследователей также сообщают, что интраоперационные или предоперационные внутривенные инъекции анти-VEGF могут способствовать большему снижению ВГД после операции и более успешным результатам, однако, через год после операции различия уже не являются статистически значимыми [29, 30]. Эффект регрессии неоваскуляризации сохраняется до трех месяцев после ИВВ, затем в глазах с НВГ через 6 месяцев возвращается рубеоз радужной оболочки, и в среднесрочном и долгосрочном периоде разницы между двумя группами результатах по остроте зрения не выявляется [31].

Заключение

Использование анти-VEGF подготовки перед имплантацией клапана Ахмеда обеспечивает лучший функциональный результат в раннем послеоперационном периоде: повышение КОЗ на 34%, увеличение количества пациентов с остротой зрения больше 0,2 и отсутствие в исследуемой группе пациентов с ухудшением остроты зрения после операции, а также стабилизацию исходно повышенного ВГД в 100%.

Использование ИВВ ранибизумаба перед имплантацией клапана Ахмеда позволяет минимизировать количество послеоперационных геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде и сократить сроки необходимого пребывания пациента в стационаре.

В ходе наблюдения в течение 1 года после операции у пациентов наблюдается регресс остроты зрения, а также рост ВГД на фоне возобновления неоваскуляризации радужки.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Дмитриева А.Л., Мясникова В.В., Авакимян Р.А.

Сбор и обработка материала: Дмитриева А.Л., Хутим Т.Р., Закараия Т.Г.

Статистическая обработка: Мясникова В.В., Хутим Т.Р.

Написание статьи: Дмитриева А.Л., Мясникова В.В., Закараия Т.Г.

Редактирование: Мясникова В.В., Авакимян Р.А.

Литература

1. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Смирнова Е.А., Елисева М.А. Терапия неоваскулярной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2020; 19(2):76-87. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.02.09>
2. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C. et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retin Vitro* 2016; 2(1). <https://doi.org/10.1186/s40942-016-0051-x>
3. Dumbrăveanu L, Cușnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment. *Rom J Ophthalmol* 2021; 65(4):315-329. <https://doi.org/10.22336/rjo.2021.66>.
4. Никифорова Е.Б., Карлова Е.В. Заболеваемость глаукомой в самарской области за последние 5 лет: тенденции и перспективы. *Аспирантский вестник Поволжья* 2015; 15(5-6):264-268. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2015.05-6.264-268>
5. Senthil S., Dada T., Das T., Kaushik S., Puthuran G.V., Philip R., Rani P.K., Rao H., Singla S., Vijaya L. Neovascular glaucoma — A review. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(3):525-534. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1591_20
6. Havens S.J., Gulati V. Neovascular Glaucoma. *Dev Ophthalmol* 2016; 55:196-204. <https://doi.org/10.1159/000431196>
7. Barac I.R., Pop M.D., Gheorghe A.I., Taban C. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(1):24-8.
8. Робустова О.В., Бессмертный А.М. Современные представления об этиологии и патогенезе неоваскулярной глаукомы. *Глаукома* 2003; 4:58-63.
9. Chalam K.V., Brar V.S., Murthy R.K. Human ciliary epithelium as a source of synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in neovascular glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(11): 1350-1354. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2356>
10. Yu X.B., Sun X.H., Dahan E., Guo W.Y., Qian S.H., Meng F.R., Song Y.L., Simon G.J. Increased levels of transforming growth factor-beta1 and -beta2 in the aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007; 38(1):6-14. <https://doi.org/10.3928/15428877-20070101-01>
11. Shazly T.A., Latina M.A. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2009; 24(2):113-121. <https://doi.org/10.1080/08820530902800801>
12. Olmos L.C., Lee R.K. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2011; 51(3):27-36. <https://doi.org/10.1097/IIO.0b013e31821e5960>
13. Ajvazi H., Lutaj P. Clinical impact in the management of neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(3):154-158
14. He Y., Tian Y., Song W., Su T., Jiang H., Xia X. Clinical efficacy analysis of Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma and influencing factors: a STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(42):e8350.
15. Sharma P., Agarwal N., Choudhry R.M. Neovascular Glaucoma — A Review. *Del J Ophthalmol* 2016; 26(3):170-5.
16. Wang Y.W., Wang P.B., Zeng C. et al. Comparison of the Ahmed glaucoma valve with the Baerveldt glaucoma implant: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2015; 15(1):132. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0115-y>
17. Eid T.M., Radwan A., el-Manawy W., el-Hawary I. Intravitreal bevacizumab and aqueous shunting surgery for neovascular glaucoma: safety and efficacy. *Can J Ophthalmol* 2009; 44(4):451-456. <https://doi.org/10.3129/i09-108>
18. Zhou M., Xu X., Zhang X., Sun X. Clinical Outcomes of Ahmed Glaucoma Valve Implantation With or Without Intravitreal Bevacizumab Pretreatment for Neovascular Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glaucoma* 2016; 25(7):551-557. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000241>
19. Бикбов М.М., Суркова В.К., Хуснитдинов И.И., и др. Результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием коллагенового биодренажа. *Офтальмология* 2014; 11(2):55-58.
20. Tang M., Fu Y., Wang Y., Zheng Z., Fan Y., Sun X., Xu X. Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0183-7>.

References

1. Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Smirnova E.A., Eliseeva M.A. Neovascular glaucoma treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2020; 19(2):76-87. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.02.09>
2. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C. et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retin Vitro* 2016; 2(1). <https://doi.org/10.1186/s40942-016-0051-x>
3. Dumbrăveanu L, Cușnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment. *Rom J Ophthalmol* 2021; 65(4):315-329. <https://doi.org/10.22336/rjo.2021.66>.
4. Nikiforova E.B., Karlova E.V. The incidence of glaucoma in the samara region over the last 5 years: trends and prospects. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya* 2015; 15(5-6):264-268. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2015.05-6.264-268>
5. Senthil S., Dada T., Das T., Kaushik S., Puthuran G.V., Philip R., Rani P.K., Rao H., Singla S., Vijaya L. Neovascular glaucoma — A review. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(3):525-534. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1591_20
6. Havens S.J., Gulati V. Neovascular Glaucoma. *Dev Ophthalmol* 2016; 55:196-204. <https://doi.org/10.1159/000431196>
7. Barac I.R., Pop M.D., Gheorghe A.I., Taban C. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(1):24-8.
8. Robustova O.V., Bessmertnyy A.M. Current concepts of etiology and pathogenesis of neovascular glaucoma. *Glaukoma* 2003; 4:34-38
9. Chalam K.V., Brar V.S., Murthy R.K. Human ciliary epithelium as a source of synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in neovascular glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(11): 1350-1354. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2356>
10. Yu X.B., Sun X.H., Dahan E., Guo W.Y., Qian S.H., Meng F.R., Song Y.L., Simon G.J. Increased levels of transforming growth factor-beta1 and -beta2 in the aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007; 38(1):6-14. <https://doi.org/10.3928/15428877-20070101-01>
11. Shazly T.A., Latina M.A. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2009; 24(2):113-121. <https://doi.org/10.1080/08820530902800801>
12. Olmos L.C., Lee R.K. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2011; 51(3):27-36. <https://doi.org/10.1097/IIO.0b013e31821e5960>
13. Ajvazi H., Lutaj P. Clinical impact in the management of neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(3):154-158
14. He Y., Tian Y., Song W., Su T., Jiang H., Xia X. Clinical efficacy analysis of Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma and influencing factors: a STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(42):e8350.
15. Sharma P., Agarwal N., Choudhry R.M. Neovascular Glaucoma — A Review. *Del J Ophthalmol* 2016; 26(3):170-5.
16. Wang Y.W., Wang P.B., Zeng C. et al. Comparison of the Ahmed glaucoma valve with the Baerveldt glaucoma implant: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2015; 15(1):132. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0115-y>
17. Eid T.M., Radwan A., el-Manawy W., el-Hawary I. Intravitreal bevacizumab and aqueous shunting surgery for neovascular glaucoma: safety and efficacy. *Can J Ophthalmol* 2009; 44(4):451-456. <https://doi.org/10.3129/i09-108>
18. Zhou M., Xu X., Zhang X., Sun X. Clinical Outcomes of Ahmed Glaucoma Valve Implantation With or Without Intravitreal Bevacizumab Pretreatment for Neovascular Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glaucoma* 2016; 25(7):551-557. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000241>
19. Bikbov M.M., Surkova V.K., Orenburkina O.I., et al. The outcomes of refractory glaucoma surgery using collagen bio-implant. *Ophthalmology* 2014; 11(2):55-58.
20. Tang M., Fu Y., Wang Y., Zheng Z., Fan Y., Sun X., Xu X. Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0183-7>.

21. Netland P.A. The Ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107:325-342.
22. Yalvac I.S., Eksioğlu U., Satana B., Duman S. Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye(Lond)* 2007; 21(1):65-70.
<https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702125>
23. Shen C.C., Salim S., Du H., Netland P.A. Trabeculectomy versus Ahmed Glaucoma Valve implantation in neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:281-286.
<https://doi.org/10.2147/OPHTH.S16976>
24. Gheith M.E., Siam G.A., Monteiro de Barros D.S., Garg S.J., Moster M.R. Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. Case reports. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23(5):487-491.
<https://doi.org/10.1089/jop.2007.0036>
25. Batioğlu F., Astam N., Ozmert E. Rapid improvement of retinal and iris neovascularization after a single intravitreal bevacizumab injection in a patient with central retinal vein occlusion and neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol* 2008; 28(1):59-61.
<https://doi.org/10.1007/s10792-007-9105-2>
26. Lüke J., Nassar K., Lüke M., Grisanti S. Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma-results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(10):2403-2413.
<https://doi.org/10.1007/s00417-013-2428-y>
27. Iliiev M.E., Dommig D., Wolf-Schnurbursh Y. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(6):1054-1056.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.06.066>
28. Yoshida N., Hisatomi T., Ikeda Y. et al. Intravitreal Bevacizumab treatment of neovascular glaucoma: histopathological analysis of trabeculectomy specimens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249(10):1547-1552.
<https://doi.org/10.1007/s00417-011-1761-2>
29. Takihara Y., Inatani M., Kawaji T., Fukushima M., Iwao K., Iwao M., Tanihara H. Combined intravitreal bevacizumab and trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy with mitomycin C alone for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2011; 20(3):196-201.
<https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181d9ce12>
30. Ma K.T., Yang J.Y., Kim J.H., Kim N.R., Hong S., Lee E.S., Seong, Chan G.J., Kim Y. Surgical results of Ahmed valve implantation with intraoperative bevacizumab injection in patients with neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2012; 21(5):331-336.
<https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31820e2fd0>
31. Tang M., Fu Y., Wang Y., Zheng Z., Fan Y., Sun X., Xu X. Efficacy of intravitreal rani, bizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1):1-8.
<https://doi.org/10.1186/s12886-016-0183-7>
21. Netland P.A. The Ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107:325-342.
22. Yalvac I.S., Eksioğlu U., Satana B., Duman S. Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye(Lond)* 2007; 21(1):65-70.
<https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702125>
23. Shen C.C., Salim S., Du H., Netland P.A. Trabeculectomy versus Ahmed Glaucoma Valve implantation in neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:281-286.
<https://doi.org/10.2147/OPHTH.S16976>
24. Gheith M.E., Siam G.A., Monteiro de Barros D.S., Garg S.J., Moster M.R. Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. Case reports. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23(5):487-491.
<https://doi.org/10.1089/jop.2007.0036>
25. Batioğlu F., Astam N., Ozmert E. Rapid improvement of retinal and iris neovascularization after a single intravitreal bevacizumab injection in a patient with central retinal vein occlusion and neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol* 2008; 28(1):59-61.
<https://doi.org/10.1007/s10792-007-9105-2>
26. Lüke J., Nassar K., Lüke M., Grisanti S. Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma-results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(10):2403-2413.
<https://doi.org/10.1007/s00417-013-2428-y>
27. Iliiev M.E., Dommig D., Wolf-Schnurbursh Y. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(6):1054-1056.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.06.066>
28. Yoshida N., Hisatomi T., Ikeda Y. et al. Intravitreal Bevacizumab treatment of neovascular glaucoma: histopathological analysis of trabeculectomy specimens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249(10):1547-1552.
<https://doi.org/10.1007/s00417-011-1761-2>
29. Takihara Y., Inatani M., Kawaji T., Fukushima M., Iwao K., Iwao M., Tanihara H. Combined intravitreal bevacizumab and trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy with mitomycin C alone for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2011; 20(3):196-201.
<https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181d9ce12>
30. Ma K.T., Yang J.Y., Kim J.H., Kim N.R., Hong S., Lee E.S., Seong, Chan G.J., Kim Y. Surgical results of Ahmed valve implantation with intraoperative bevacizumab injection in patients with neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2012; 21(5):331-336.
<https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31820e2fd0>
31. Tang M., Fu Y., Wang Y., Zheng Z., Fan Y., Sun X., Xu X. Efficacy of intravitreal rani, bizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1):1-8.
<https://doi.org/10.1186/s12886-016-0183-7>