

Проблема избыточного рубцевания в хирургии глауком. Часть 2: Противовоспалительная терапия, антиметаболиты, ингибиторы ангиогенеза

ЮСЕФ Ю., д.м.н., директор; <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

АНТОНОВ А.А., д.м.н., заведующий отделом глаукомы; <https://orcid.org/0000-0002-5171-8261>

СУББОТ А.М., к.м.н., заведующая лабораторией фундаментальных исследований в офтальмологии; <https://orcid.org/0000-0002-8258-6011>

ВИТКОВА И.И., аспирант; <https://orcid.org/0000-0003-2893-0173>

ЕМЕЦ Е.В., младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии; <https://orcid.org/0009-0009-4800-870X>

ВИТКОВ А.А., к.м.н., научный сотрудник отдела глаукомы. <https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

ФГБНУ «НИИГБ имени М.М. Краснова», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолово, 11А.

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

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Юсеф Ю., Антонов А.А., Суббот А.М. и соавт. Проблема избыточного рубцевания в хирургии глауком. Часть 2: Противовоспалительная терапия, антиметаболиты, ингибиторы ангиогенеза. *Национальный журнал глаукома.* 2025; 24(3):66-75.

Резюме

Главным осложнением хирургии глаукомы является избыточное рубцевание вновь сформированных путей оттока внутриглазной жидкости. Для борьбы с формированием рубцовой измененной ткани интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде используются медикаментозные средства различного механизма действия.

Основной группой противовоспалительных препаратов, используемых при хирургии глаукомы, являются топические стероиды. Особо высокая противовоспалительная эффективность показана у импланта с медленно высвобождающимся дексаметазоном, который помещают под склеральный лоскут.

Нестероидные противовоспалительные средства, помимо прямого действия, способны потенцировать гипотензивный эффект аналогов простагландинов, а также снижать выраженность их местных нежелательных явлений.

Использование антиметаболитов, таких как митомицин и 5-фторурацил, оправдано наличием у них антифибротической активности, реализующейся за счет ингибирования синтеза ДНК и как следствие, пролиферации клеток, в том числе миофибробластов. Однако высока вероятность развития гипотонических осложнений. Ингибиторы ангиогенеза подавляют продукцию фактора роста эндотелия сосудов, тем самым блокируя пролиферацию.

Применение ранибизумаба, бевацизумаба и инфликсимаба в дополнение к стандартной терапии позволяет увеличивать долговременную эффективность хирургии глаукомы. В свою очередь, их применение в настоящее время ограничено и не до конца изучено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, хирургия глаукомы, фиброз, рубцевание, внутриглазное давление.

Для контактов:

Виткова Ирина Ильинична, e-mail: ivitkova.niigb@gmail.com

LITERATURE REVIEW

Excessive scarring in glaucoma surgery. Part 2: Anti-inflammatory therapy, antimetabolites, angiogenesis inhibitors

YUSEF YU., Dr. Sci. (Med.), Director; <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ANTONOV A.A., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Glaucoma,
<https://orcid.org/0000-0002-5171-8261>

SUBBOT A.M., Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Fundamental Research in Ophthalmology,
<https://orcid.org/0000-0002-8258-6011>

VITKOVA I.I., postgraduate student, <https://orcid.org/0000-0003-2893-0173>

EMETS E.V., junior researcher at the Laboratory of Fundamental Research in Ophthalmology;
<https://orcid.org/0009-0009-4800-870X>

VITKOV A.A., Cand. Sci. (Med.), researcher at the Department of Glaucoma;
<https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

Krasnov Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021.

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

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Yusef Yu., Antonov A.A., Subbot A.M. et al. Excessive scarring in glaucoma surgery. Part 2: Anti-inflammatory therapy, antimetabolites, angiogenesis inhibitors. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2025; 24(3):66-75.

Abstract

The main complication of glaucoma surgery is excessive scarring of newly created aqueous humor outflow pathways. To prevent fibrotic tissue formation, medications with different mechanisms of action are used intraoperatively and during the early postoperative period.

The primary group of anti-inflammatory drugs used in glaucoma surgery are topical steroids. A particularly high anti-inflammatory efficacy has been demonstrated with a slow-release dexamethasone implant placed under the scleral flap.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, in addition to their direct effect, can potentiate the hypotensive action of prostaglandin analogs and reduce the severity of their local side effects.

The use of antimetabolites such as mitomycin C and 5-fluorouracil is justified by their antifibrotic activity, which inhibits DNA synthesis and, consequently, the proliferation of cells including myofibroblasts. However, they are associated with a high risk of hypotonic complications. Angiogenesis inhibitors suppress vascular endothelial growth factor production and thus block proliferation.

The use of ranibizumab, bevacizumab, and infliximab as adjuncts to standard therapy can enhance the long-term effectiveness of glaucoma surgery. However, their use remains limited and not fully explored.

KEYWORDS: glaucoma, glaucoma surgery, fibrosis, intra-ocular pressure.

Хирургическое лечение глаукомы является наиболее эффективным способом достижения целевого внутриглазного давления (ВГД) и долговременного сохранения зрительных функций. При всем разнообразии хирургических методов главным послеоперационным осложнением остается избыточное рубцевание вновь сформированных путей оттока внутриглазной жидкости.

При физиологически протекающем процессе заживления хирургической раны последовательно проходят 4 фазы: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование. Итогом данного процесса

является полное восстановление архитектоники поврежденных тканей с сохранением их структуры и функций. Корректное разрешение воспалительной фазы приводит к пролиферации фибробластов и образованию грануляционной ткани для восполнения повреждений.

Причиной формирования рубцово измененных тканей в области фильтрационной подушечки считается неадекватное по выраженности и длительности воспаление в раннем послеоперационном периоде. В этом случае в последующей пролиферативной фазе заживления хирургической раны

происходит транс-дифференциация фибробластов в миофибробласты и их накопление. Избыточная пролиферация миофибробластов, являющихся секреторно активными и способными к активному сокращению вызывает накопление и ретракцию внеклеточного матрикса с искажением архитектуры тканей.

Для борьбы с формированием рубцовой измененной ткани интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде используются медикаментозные средства различного механизма действия (рис. 1). Каждая из этих групп препаратов обладает как своими преимуществами, так и недостатками.

Противовоспалительная терапия

Воспалительный процесс является определяющим фактором, влияющим на эффективность хирургии глаукомы [1]. Известно, что выраженность воспалительной реакции прямо коррелирует с количеством используемых препаратов и наличием в них консерванта [2, 3]. Все препараты, содержащие консервант бензалкония хлорид (БХ), провоцируют рост гранулярной ткани и развитие локальной инфильтрации тканей воспалительными клетками. БХ может повреждать эпителий роговицы и конъюнктивы и способствовать развитию иммуноаллергических реакций [4]. Совокупность данных факторов может усиливать процесс рубцевания [5].

Основной группой противовоспалительных препаратов, используемых при хирургии глаукомы, являются глюкокортикостероиды (ГКС). Преимущества их использования описаны во многих работах [6, 7]. Проблемой длительного применения местных ГКС является высокий риск развития нежелательных побочных явлений. Среди них можно выделить 3 наиболее распространенных: общая и местная иммуносупрессия, развитие задней субкапсулярной катаракты, развитие вторичной офтальмогипертензии. В группу риска развития вторичной офтальмогипертензии на фоне приема местных ГКС входят пациенты с отягощенным семейным анамнезом по первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), сахарному диабету, миопии высокой степени и заболеваниями соединительной ткани (например, ревматоидному артриту) [8]. Наиболее вероятно развитие вторичной офтальмогипертензии у пациентов старше 60 лет и детей до 6 лет. Следует отметить, что применение местных ГКС в послеоперационном периоде в большинстве случаев не приводит к повышению ВГД [9].

Изучаются иные варианты введения ГКС, помимо глазных капель. Таким образом предполагается увеличить биодоступность препарата и усилить его противовоспалительный эффект. Разработанные синтетические макромолекулы, такие как глюкозамин и циклодекстрины, способны улучшить доставку ГКС. Инкапсуляция препаратов в коллоидные

липосомы и наночастицы способствует лучшему проникновению лекарственного средства через клеточные мембраны и предотвращает его ферментативную деградацию [10]. В одном из исследований глазной имплант с дексаметазоном, который традиционно используется для лечения отека сетчатки, был протестирован в качестве антифибротического агента у 3 пациентов после хирургии глаукомы. Во время операции имплант с дексаметазоном (с замедленным высвобождением 0,7 мг препарата) был установлен субконъюнктивально перпендикулярно хирургическому лоскуту. Послеоперационное наблюдение в течение 2 месяцев показало постепенное фрагментирование импланта, что сопровождалось уменьшением его размера. Через 2 месяца после операции при биомикроскопии имплант не визуализировался. В итоге у данных пациентов после гипотензивного вмешательства с использованием импланта с дексаметазоном конъюнктивальное рубцевание в зоне интереса практически отсутствовало. Побочных эффектов или послеоперационных осложнений, таких как развитие воспалительной реакции и фиброза, не наблюдалось [11]. Такой эффект обеспечивался за счет использования поли-2-гидроксиэтилметакрилатного гидрогеля как носителя, который обеспечивал непрерывное дозированное высвобождение препарата [12].

Использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является актуальным как при предоперационной подготовке, так и при послеоперационном ведении. В связи с этим особый интерес вызывают возможности совместного использования при предоперационной подготовке НПВС вместе с аналогами простагландинов (АПГ).

Латанопрол, травопрол и биматопрол являются наиболее часто используемыми АПГ благодаря их высокой гипотензивной эффективности, а также низкой частоте и тяжести нежелательных явлений [13]. АПГ являются естественными селективными агонистами простагландинов F_{2α}. Хотя они могут стимулировать все подтипы рецепторов тканей глаза, гипотензивный эффект АПГ возникает за счет связывания с рецепторами простагландина F и тромбоксана [14]. При всей селективности используемых в клинической практике АПГ, в лекарственном средстве возможно наличие некоторой аффинности к рецепторам простагландинов E, которые обладают выраженным провоспалительным действием [15]. Их воздействие на простагландиновые рецепторы EP₁, EP₂, EP₃, EP₀ может приводить к развитию характерных нежелательных явлений [16].

Местные НПВС ингибируют биосинтез эндогенных простагландинов и подавляют трансформацию арахидоновой кислоты, катализируемую циклооксигеназами. Как ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), НПВС подавляют продукцию простагландина E₂ [17]. Так как, теоретически, основной механизм

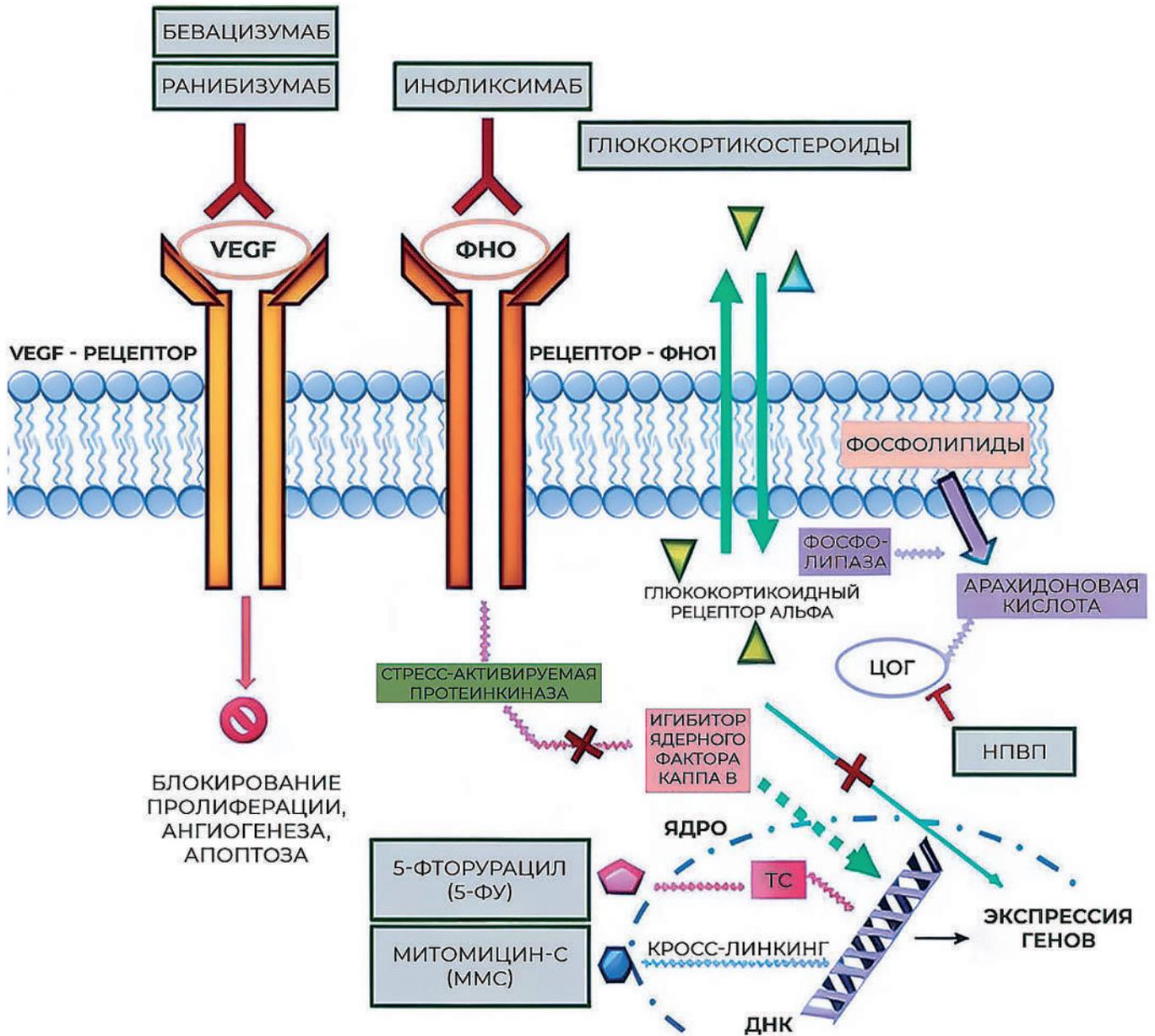


Рис. 1. Медикаменты, используемые в настоящее время для воздействия на процессы избыточного рубцевания. Ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб, ранибизумаб) действуют на матричный рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), блокируя клеточную пролиферацию, инвазию, ангиогенез и апоптоз. Инфликсимаб специфически действует против фактора некроза опухоли альфа (TNF α), подавляя транслокацию ядерного фактора каппа-бета (NF- κ B) в ядро, тем самым снижая активацию экспрессии генов, связанных с воспалением. Этот же процесс могут подавлять глюкокортикостероиды. Нестероидные противовоспалительные препараты снижают выраженность воспаления за счет ингибирования изоферментов циклооксигеназы. 5-фторурацил и митоминин С — антиметаболиты.

Fig. 1. Medications currently used to influence excessive scarring. Angiogenesis inhibitors (bevacizumab, ranibizumab) act on the matrix receptor of vascular endothelial growth factor (VEGF), blocking cell proliferation, invasion, angiogenesis, and apoptosis. Infliximab specifically targets tumor necrosis factor-alpha (TNF α), suppressing translocation of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) to the nucleus and thereby reducing the expression of inflammation-related genes. This process can also be suppressed by glucocorticosteroids. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce inflammation by inhibiting cyclooxygenase isoenzymes. 5-fluorouracil (5-FU) and mitomycin C (MMC) are antimetabolites.

действия АПГ F2 α и НПВС противоположен, вопрос о влиянии НПВС на эффект АПГ является дискуссионным. В некоторых работах было показано снижение гипотензивного эффекта латанопроста при одновременном использовании с НПВС [18]. В свою очередь, большее число работ указывает на повышение гипотензивной эффективности АПГ при одновременном использовании с НПВС.

Tofflemire K. et al. показали, что одновременное использование диклофенака и латанопроста в глазах здоровых животных (лошадей) может не только снижать ВГД, но и предупреждать риск развития токсико-аллергической реакции на фоне приема латанопроста [19]. Непафенак может потенцировать гипотензивный эффект трех различных АПГ у пациентов с глаукомой [20]. В метаанализе Lo K. et al. было показано увеличение гипотензивной эффективности АПГ при одновременном использовании с НПВС [21]. Таким образом, включение НПВС в предоперационную подготовку может способствовать дополнительному снижению уровня ВГД.

Антиметаболиты и цитостатики

Митомицин С (ММС) и 5-фторурацил (5-ФУ) направлены на ингибирование нуклеотидного синтеза и являются наиболее часто используемыми антиметаболитами в хирургии глаукомы.

Основной проблемой применения 5-ФУ и ММС является их маленькое терапевтическое окно, приводящее к непредсказуемым результатам при выходе за его пределы. У некоторых людей применение этих препаратов может быть недостаточным для ингибирования фиброзного процесса и может привести к необходимости послеоперационных манипуляций (нидлинг фильтрационной подушки с введением адьювантов или без него). В других случаях они могут привести к чрезмерному замедлению регенерации в зоне операции, что может приводить к гипотоническим осложнениям. Кроме этого, возможно возникновение инфекционных осложнений, наиболее опасными из которых являются блебит и склерит, что может привести к развитию эндофтальмита [22].

Наиболее часто используемым цитостатическим препаратом является ММС.

В США и Японии использование митомицина-С в офтальмологии официально разрешено и проводится по назначению. Он предназначен для местного нанесения на операционное поле через губку. В России, как и в остальном мире, применение данных лекарственных средств в офтальмологии проводится не по назначению («off-label»), с разрешения локального этического комитета.

ММС — антибиотик, который выделен из *Streptomyces caespitosus*. Он является алкилирующим агентом, антибиотиком, реализующим свой

эффект через нарушение вторичной спирализации ДНК и ингибированием последующего синтеза РНК, приводящего к снижению синтеза коллагена. Он влияет на все клетки, в том числе на фибробласты. Наиболее чувствительны к нему клетки в поздних (G1 и S) фазах митоза [23, 24].

ММС обычно наносят в ходе операции под конъюнктиву и/или на склеральный лоскут с помощью смоченной целлюлозной губки. Такой способ введения препарата имеет меньшую воспроизводимость, чем инъекцию под конъюнктиву, которую также можно выполнить интраоперационно.

Множество исследования посвящены сравнению эффективности и безопасности трабекулэктомии с ММС и без него. При ПОУТ использование ММС в низких дозах в сочетании с более агрессивным послеоперационным уходом улучшает результаты трабекулэктомии [25]. В настоящее время трабекулэктомия с использованием ММС считается общемировым хирургическим стандартом лечения глаукомы. Однако в то же время у ММС есть много потенциальных ограничений [26].

Одним из близких по действию, а также более безопасных препаратов является 5-ФУ, относящийся к группе антиметаболитов.

5-ФУ — аналог пиримидина урацила с наличием фтора в структуре. Внутри клетки он преобразуется в три основных активных метаболита: фтордезоксифосфат (FdUMP), фтордезоксифосфат (FdUTP) и фторуридинтрифосфат (FUTP). Его преобразование в FdUMP образует стабильный комплекс с тимидилатсинтазой, которая ингибирует репликацию и восстановление ДНК. Присутствие фтора препятствует превращению дезоксиуридина в тимидиловую кислоту, лишая клетки необходимого предшественника для синтеза нуклеиновых кислот [27]. В результате ингибируется синтез ДНК и РНК. И как следствие останавливается пролиферация клеток, наблюдаются прямые цитотоксичные эффекты.

5-ФУ можно вводить двумя различными способами. Во время операции введение может быть выполнено с помощью губки, которая является наиболее используемой техникой, или с помощью периоперационных субконъюнктивальных инъекций. Метод фильтрационной подушечки при рубцовых изменениях конъюнктивы показал свою высокую эффективность, однако был сопряжен с повышенным риском осложнений [28]. В метаанализе E. Sabourne было показано отсутствие значимых различий в эффективности и безопасности между 5-ФУ и ММС при хирургии глаукомы [29]. Однако потенциальные побочные эффекты 5-ФУ нельзя недооценивать. В высоких концентрациях этот антиметаболит токсичен для всех клеток и может приводить к таким гипотоническим осложнениям, как наружной фильтрации, гипотонии и эпителиопатии.

Таблица 1. Сравнительная характеристика 5-ФУ и ММС в качестве дополнительной терапии при хирургии глаукомы.

Table 1. Comparative characteristics of 5-FU and MMC as adjunctive therapies in glaucoma surgery.

Характеристика / Characteristic	5-ФУ / 5-FU	ММС
Биохимическая группа <i>Biochemical class</i>	Аналог фторированного пиримидина <i>Fluorinated pyrimidine analog</i>	Антибиотик, полученный из <i>Streptomyces caespitosus</i> <i>Antibiotic derived from Streptomyces caespitosus</i>
Механизм действия <i>Mechanism of action</i>	Препятствует синтезу нуклеотидов тимидина, ингибирует синтез ДНК <i>Inhibits thymidine nucleotide synthesis, suppresses DNA replication</i>	Сшивает ДНК и ингибирует синтез белка <i>DNA ligation and inhibition of protein synthesis</i>
Клетки-мишени <i>Target cells</i>	Эпителиальные клетки, макрофаги, а также любые активно делящиеся клетки в области применения препарата <i>Epithelial cells, macrophages, and all actively proliferating cells in the application area</i>	Эпителиальные клетки, макрофаги, а также любые активно делящиеся клетки в области применения препарата <i>Epithelial cells, macrophages, and all actively proliferating cells in the application area</i>
Антифибротический эффект <i>Antifibrotic effect</i>	Менее выражен <i>Less pronounced</i>	Более выражен <i>More pronounced</i>
Способ введения <i>Method of administration</i>	Как правило, многократные послеоперационные инъекции либо интраоперационное применение <i>Typically multiple postoperative injections or intraoperative application</i>	Как правило, однократное интраоперационное применение <i>Typically single intraoperative application</i>
Использование в качестве дополнения в хирургии глаукомы <i>Used as adjunctive therapy in glaucoma surgery</i>	Используется реже <i>Less common</i>	Используется чаще <i>More common</i>
Осложнения со стороны фильтрационной подушки <i>Filtration bleb complications</i>	Наблюдается реже <i>Less frequent</i>	Наблюдается чаще <i>More frequent</i>
Другие возможные глазные осложнения <i>Other potential ocular complications</i>	Возможное токсическое воздействие на эпителий роговицы, эритема конъюнктивы, увеит <i>Possible corneal epithelial toxicity, conjunctival erythema, uveitis</i>	Склерит, склеромалия; возможна прогрессирующая потеря эндотелиальных клеток роговицы <i>Scleritis, scleromalacia; potential progressive corneal endothelial cell loss</i>

Более подробное сравнение препаратов, используемых в качестве дополнительной медикаментозной терапии в хирургии глаукомы, представлено в табл. 1.

Ингибиторы ангиогенеза

Известно о повышении уровня фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) в глазах с верифицированной глаукомой [30]. Повышенное содержание VEGF в удаленных тканях коррелирует с неудачным исходом

хирургии [31]. VEGF является индуктором ангиогенеза, а также способствует миграции воспалительных клеток и фибробластов. VEGF165 и VEGF121 преимущественно влияют на рост кровеносных сосудов, тогда как VEGF189 более важен для фиброобразования [32]. Ингибиторы ангиогенеза подавляют образование VEGF и используются для лечения экссудативной формы макулярной дегенерации и сосудистых заболеваний сетчатки. Описана эффективность ранибизумаба при лечении пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и глаукомой [33].

Таблица 2. Медикаментозные средства, влияющие на процесс рубцевания в зоне антиглаукомного вмешательства.

Table 2. Medications that affect the scarring process in the area of glaucoma surgery.

Медикаментозное средство <i>Medication</i>	Биохимическая группа <i>Biochemical class</i>	Преимущества <i>Advantages</i>	Недостатки <i>Disadvantages</i>
Местные ГКС <i>Topical GCSs</i>	Малая молекула <i>Small molecule</i>	Эффективны в борьбе с послеоперационным воспалением и отеком <i>Effective against postoperative inflammation and edema</i>	Способствуют повышению ВГД и развитию стероидной катаракты <i>May increase IOP and promote steroid-induced cataract</i>
НПВС <i>NSAIDs</i>	Малая молекула <i>Small molecule</i>	Эффективны в борьбе с послеоперационным воспалением и отеком, не влияют на ВГД <i>Effective against postoperative inflammation and edema, no effect on IOP</i>	Побочные реакция со стороны желудочно-кишечного тракта, риск аллергической реакции <i>Gastrointestinal tract side effects, risk of allergic reactions</i>
ММС	Малая молекула <i>Small molecule</i>	Инактивирует образование рубцовой ткани, уменьшает пролиферацию фибробластов <i>Inactivates scar tissue formation, reduces fibroblast proliferation</i>	Повышает риск наружной фильтрации и/или гипотонии <i>Increased risk of overfiltration and/or hypotony</i>
5-ФУ <i>5-FU</i>	Малая молекула <i>Small molecule</i>	Инактивирует образование рубцовой ткани, уменьшает пролиферацию фибробластов <i>Inactivates scar tissue formation, reduces fibroblast proliferation</i>	Повышает риск наружной фильтрации и/или гипотонии <i>Increased risk of overfiltration and/or hypotony</i>
Бевацизумаб <i>Bevacizumab</i>	Анти-VEGF моноклональное антитело <i>Anti-VEGF monoclonal antibody</i>	Препятствует неоваскуляризации и подавляет воспаление <i>Inhibits neovascularization and suppresses inflammation</i>	Для оптимального эффекта необходимы многократные инъекции <i>Requires multiple injections for optimal effect</i>
Ранибизумаб <i>Ranibizumab</i>	Анти-VEGF моноклональное антитело <i>Anti-VEGF monoclonal antibody</i>	Препятствует неоваскуляризации и подавляет воспаление <i>Inhibits neovascularization and suppresses inflammation</i>	Для оптимального эффекта необходимы многократные инъекции <i>Requires multiple injections for optimal effect</i>
Инфликсимаб <i>Infliximab</i>	Моноклональное антитело к фактору некроза опухоли-альфа <i>TNF-α monoclonal antibody</i>	Подавляет воспаление <i>Suppresses inflammation</i>	Для оптимального эффекта необходимы многократные инъекции <i>Requires multiple injections for optimal effect</i>

Ранибизумаб представляет собой рекомбинантный гуманизированный фрагмент моноклонального антитела (Fab). Он влияет на различные группы VEGF-рецепторов. Основным результатом его использования является нарушение формирования экстравазального фибринового геля и привлечения фибробластов в зону травмы [34]. У пациентов с интравитреальным введением ранибизумаба при трабекулэктомии наблюдалась большая гипотензивная эффективность вмешательства при меньшей частоте нежелательных явлений [35, 36]. В случаях неоваскулярной глаукомы интравитреальное

введение ранибизумаба способствовала значительному уменьшению количества новообразованных сосудов радужки и гипотензивному эффекту [37]. Использование ранибизумаба в хирургии глаукомы ограничено по сравнению с бевацизумабом из-за его более высокой стоимости.

Бевацизумаб представляет собой рекомбинантный гуманизированный анти-VEGF иммуноглобулин G1 (IgG1). Основным направлением его антиангиогенного эффекта является связывание рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2 [38]. Интравитреальная дозировка составляет от 1,0 до 2,5 мг. Режим введения

подбирается индивидуально в зависимости от выраженности патологического процесса. Побочные эффекты от интравитреального введения менее критичны, чем от системного введения. В работе S. Kandarakis не было выявлено значимых различий в гипотензивном эффекте трабекулэктомий, проведенных с интраоперационным использованием бевацизумаба, 5-ФУ и плацебо. В свою очередь, в группе бевацизумаба была выявлена значительно меньшая васкуляризация фильтрационной подушки [39]. Van Bergen et al. продемонстрировали, что предоперационное введение в переднюю камеру бевацизумаба (1,25 мг) в дополнение к субконъюнктивальному ММС значительно снижает потребность в дополнительных вмешательствах, по сравнению с плацебо [40].

Заключение

Проблема избыточного рубцевания хирургически сформированных путей оттока остается одним из основных осложнений хирургии глаукомы.

Литература

- Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глаукомы. Противовоспалительные препараты и новые тенденции. *Офтальмология* 2017; 14(2):99-105. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-1-5-11>
- Zhang, Xuemin M.D.; Vadoothker, Saujanya M.D.; Munir, Wuqaas M. M.D.; Saeedi, Osamah M.D. Ocular Surface Disease and Glaucoma Medications: A Clinical Approach. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice* 2019; 45(1):11-18. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000544>
- Янченко С.В., Сахнов С.Н., Малышев А.В., и др. Возможности коррекции состояния глазной поверхности при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2024; 140(5):7-16. <https://doi.org/10.17116/oftalma20241400517>
- Дорофеев Д.А., Витков А.А., Горобец А.В., и др. Эффективность и безопасность применения гипотензивного бесконсервантного препарата при длительной терапии глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2022; 138(5):66-72. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213805166>
- Нагорнова З.М., Куроедов А.В., Петров С.Ю., Селезнев А.В., Газизова И.Р., Павлова Л.С. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2019; 18(4):96-107. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.04.08>
- Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В. и др. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекулэктомии. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(1):75-81. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131175-81>
- Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Савельева Т.А., Рябова А.В., Лощенов В.В. Оценка влияния противовоспалительной терапии в предоперационном периоде на состояние переднего отрезка глаза и исход синустрабекулэктомии по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(3):43-50.
- Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Мошетова Л.К. Лекарственно-индуцированная глаукома. *Вестник офтальмологии* 2020; 136(2):107-116. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136021107>
- Almatlough, A.; Bach-Holm, D.; Kessel, L. Steroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the post-operative regime after trabeculectomy—Which provides the better outcome? A systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(2):146-157. <https://doi.org/10.1111/aos.13919>
- Местные ГКС и НПВС профилактируют развитие воспалительного процесса и снижают интенсивность рубцевания в послеоперационном периоде. ММС и 5-ФУ являются наиболее эффективными средствами угнетения клеточной пролиферации после хирургических вмешательств, однако, их применение может привести к развитию серьезных побочных эффектов.
- Ингибиторы ангиогенеза, такие как бевацизумаб и ранибизумаб, рассматриваются как более безопасная альтернатива цитостатикам. Но результаты исследований их эффективности и перспективы дальнейшего применения в клинической практике остаются противоречивыми.
- Имеющиеся данные говорят о том, что фармакологическая модуляция избыточного послеоперационного рубцевания возможна, но может сопровождаться значительным числом побочных эффектов. Применение перечисленных выше групп препаратов значительно улучшает отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы, однако их применение должно быть адекватным и контролируемым.

References

- Petrov S.Ju. Modern concept of fight against excessive scarring after fistulizing glaucoma surgery. Anti-inflammatory drugs and new trends. *Ophthalmology in Russia* 2017; 14(2):99-105. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-1-5-11>
- Zhang, Xuemin M.D.; Vadoothker, Saujanya M.D.; Munir, Wuqaas M. M.D.; Saeedi, Osamah M.D. Ocular Surface Disease and Glaucoma Medications: A Clinical Approach. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice* 2019; 45(1):11-18. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000544>
- Yanchenko SV, Sakhnov SN, Malyshev AV, et al. Approaches for improvement of ocular surface condition in primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology* 2024; 140(5):7-16. <https://doi.org/10.17116/oftalma20241400517>
- Dorofeev DA, Vitkov AA, Gorobets AV, et al. Effectiveness and safety of a hypotensive preservative-free drug in long-term therapy of glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology* 2022; 138(5):66-72. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213805166>
- Nagornova Z.M., Kuroyedov A.V., Petrov S.Yu., Seleznev A.V., Gazizova I.R., Pavlova L.S. The effect of topical hypotensive therapy on ocular surface and glaucoma surgery outcomes in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2019; 18(4):96-107. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.04.08>
- Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S., Vosturkhin S.V. Possibility of extension of the hypotensive effect of trabeculectomy. *Russian Annals of Ophthalmology* 2015; 131(1):75-81. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131175-81>
- Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S., Savel'eva T.A., Ryabova A.V., Loshchenov V.B. The effect of preoperative topical anti-inflammatory treatment on anterior segment and trabeculectomy outcomes assessed by venous oxygen saturation. *National journal glaucoma* 2016; 15(3):43-50.
- Ostroumova OD, Shikh EV, Rebrova EV, Ryzanova AYU, Moshetova LK. Drug-induced glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology* 2020; 136(2):107-116. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136021107>
- Almatlough, A.; Bach-Holm, D.; Kessel, L. Steroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the post-operative regime after trabeculectomy—Which provides the better outcome? A systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(2):146-157. <https://doi.org/10.1111/aos.13919>

10. Sánchez-López E, Esteruelas G, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, Cano A, Calpena AC, Ettcheto M, Camins A, et al. Dexibuprofen Biodegradable Nanoparticles: One Step Closer towards a Better Ocular Interaction Study. *Nanomaterials* 2020; 10(4):720. <https://doi.org/10.3390/nano10040720>
11. Furino, Claudio; Boscia, Francesco; Cicinelli, Maria Vittoria; Sborgia, Alessandra; Alessio, Giovanni. Subconjunctival sustained-release dexamethasone implant as an adjunct to trabeculectomy for primary open angle glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology* 2016; 64(3):251-252. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.181735>
12. Skorokhoda, V.; Semenyuk, N.; Melnyk, J.; Suberlyak, O. Hydrogels penetration and sorption properties in the substances release controlled processes. *Chem Chem Technol* 2009, 3:117.
13. Экгардт В.Ф., Дороев Д.А. Гипотензивный эффект аналогов простагландинов в лечении простой и псевдоэкзофиативной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология* 2017; 1(1):40-46
14. Sharif, N.A., Kelly, C.R., Crider, J.Y., Williams, G.W., Xu, S.X. Ocular hypotensive FP prostaglandin (PG) analogs: PG receptor subtype binding affinities and selectivities, and agonist potencies at FP and other PG receptors in cultured cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003; 19:501-515. <https://doi.org/10.1089/108076803322660422>
15. Антонов А.А., Витков А.А., Агаджанян Т.М. Эффективность и безопасность отечественного дженерика травопроста в различных режимах терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2021; 20(4):50-56. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-4-50-56>
16. Aihara, M. Prostanoid receptor agonists for glaucoma treatment. *Jpn. J. Ophthalmol* 2021, 65:581-590. <https://doi.org/10.1007/s10384-021-00844-6>
17. Rao, P.; Knaus, E.E. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. *J Pharm Pharm Sci* 2008, 11(2):81s-110s. <https://doi.org/10.18433/J3T886>
18. Chiba T, Kashiwagi K, Chiba N, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory ophthalmic solution on intraocular pressure reduction by latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *British Journal of Ophthalmology* 2006; 90:314-317. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.080895>
19. Tofflemire, K.; Whitley, E.M.; Allbaugh, R.; Ben-Shlomo, G.; Griggs, A.; Strong, T.; Whitley, R.D. Effect of topical ophthalmic latanoprost 0.005% solution alone and in combination with diclofenac 0.1% solution in healthy horses: A pilot study. *Vet Ophthalmol* 2017, 20(5):398-404. <https://doi.org/10.1111/vop.12439>
20. Özyol, Pelin MD; Özyol, Erhan MD; Erdoğan, Beyza Doğanay PhD. The Interaction of Nepafenac and Prostaglandin Analogs in Primary Open-angle Glaucoma Patients. *Journal of Glaucoma* 2016; 25(3): e145-e149. <https://doi.org/10.1097/IJG.000000000000204>
21. Lo, K.J.; Ko, Y.C.; Hwang, D.K.; Liu, C.J.L. The influence of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs on the intraocular pressure lowering effect of topical prostaglandin analogues—A systemic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15, e0239233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239233>
22. Петров С.Ю. Нидлинг как метод активации фильтрационных подушек: показания, особенности техники. *Глаукома* 2013; 2:75-84.
23. Захидов А.Б., Селезнев А.В., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Петров С.Ю., Каримов У.Р. Интраоперационное применение антиметаболитов в хирургии глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2020; 19(1):40-45. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.01.06>
24. Wolters JEJ, van Mechelen RJS, Al Majidi R, Pinchuk L, Webers CAB, Beckers HJM, Gorgels TGMF. History, presence, and future of mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2021; 32(2):148-159. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000729>
25. Al Habash, A.; Aljasim, L.A.; Owaidhah, O.; Edward, D.P. A review of the efficacy of mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Clin Ophthalmol* 2015, 9, 1945-1951. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S80111>
26. Agarwal N, Krishna TS, Simha RA et al. Comparison of the safety and efficacy of mitomycin C 0.02% used intra-operatively by subconjunctival injection versus direct scleral application using sponges in phacotrabeculectomy: a prospective randomized controlled trial. *Indian J Ophthalmol* 2024; 72:402-407. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_1308_23
10. Sánchez-López E, Esteruelas G, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, Cano A, Calpena AC, Ettcheto M, Camins A, et al. Dexibuprofen Biodegradable Nanoparticles: One Step Closer towards a Better Ocular Interaction Study. *Nanomaterials* 2020; 10(4):720. <https://doi.org/10.3390/nano10040720>
11. Furino, Claudio; Boscia, Francesco; Cicinelli, Maria Vittoria; Sborgia, Alessandra; Alessio, Giovanni. Subconjunctival sustained-release dexamethasone implant as an adjunct to trabeculectomy for primary open angle glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology* 2016; 64(3):251-252. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.181735>
12. Skorokhoda, V.; Semenyuk, N.; Melnyk, J.; Suberlyak, O. Hydrogels penetration and sorption properties in the substances release controlled processes. *Chem Chem Technol* 2009, 3:117.
13. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Prostaglandin analogs efficiency in the treatment of simple and pseudoexfoliative open angle glaucoma. *Reflection* 2017; 1(1):40-46.
14. Sharif, N.A., Kelly, C.R., Crider, J.Y., Williams, G.W., Xu, S.X. Ocular hypotensive FP prostaglandin (PG) analogs: PG receptor subtype binding affinities and selectivities, and agonist potencies at FP and other PG receptors in cultured cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003; 19:501-515. <https://doi.org/10.1089/108076803322660422>
15. Antonov A.A., Vitkov A.A., Agadzhanyan T.M. The efficacy and safety of the domestic travoprost generic in various modes of therapy for primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma* 2021; 20(4):50-56. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-4-50-56>
16. Aihara, M. Prostanoid receptor agonists for glaucoma treatment. *Jpn. J. Ophthalmol* 2021, 65:581-590. <https://doi.org/10.1007/s10384-021-00844-6>
17. Rao, P.; Knaus, E.E. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. *J Pharm Pharm Sci* 2008, 11(2):81s-110s. <https://doi.org/10.18433/J3T886>
18. Chiba T, Kashiwagi K, Chiba N, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory ophthalmic solution on intraocular pressure reduction by latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *British Journal of Ophthalmology* 2006; 90:314-317. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.080895>
19. Tofflemire, K.; Whitley, E.M.; Allbaugh, R.; Ben-Shlomo, G.; Griggs, A.; Strong, T.; Whitley, R.D. Effect of topical ophthalmic latanoprost 0.005% solution alone and in combination with diclofenac 0.1% solution in healthy horses: A pilot study. *Vet Ophthalmol* 2017, 20(5):398-404. <https://doi.org/10.1111/vop.12439>
20. Özyol, Pelin MD; Özyol, Erhan MD; Erdoğan, Beyza Doğanay PhD. The Interaction of Nepafenac and Prostaglandin Analogs in Primary Open-angle Glaucoma Patients. *Journal of Glaucoma* 2016; 25(3): e145-e149. <https://doi.org/10.1097/IJG.000000000000204>
21. Lo, K.J.; Ko, Y.C.; Hwang, D.K.; Liu, C.J.L. The influence of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs on the intraocular pressure lowering effect of topical prostaglandin analogues—A systemic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15, e0239233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239233>
22. Petrov S.Yu. Needling as a method of activating filter bags: indications, technical features. *Glaucoma* 2013; 2:75-84.
23. Zahidov A.B., Seleznev A.V., Gazizova I.R., Kuroyedov A.V., Petrov S.Yu., Karimov U.R. Intraoperative use of antimetabolites in glaucoma surgery. *National Journal glaucoma* 2020; 19(1):40-45. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.01.06>
24. Wolters JEJ, van Mechelen RJS, Al Majidi R, Pinchuk L, Webers CAB, Beckers HJM, Gorgels TGMF. History, presence, and future of mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2021; 32(2):148-159. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000729>
25. Al Habash, A.; Aljasim, L.A.; Owaidhah, O.; Edward, D.P. A review of the efficacy of mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Clin Ophthalmol* 2015, 9, 1945-1951. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S80111>
26. Agarwal N, Krishna TS, Simha RA et al. Comparison of the safety and efficacy of mitomycin C 0.02% used intra-operatively by subconjunctival injection versus direct scleral application using sponges in phacotrabeculectomy: a prospective randomized controlled trial. *Indian J Ophthalmol* 2024; 72:402-407. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_1308_23

27. Астахов Ю.С., Егоров Е.А., Брезель Ю.А. Хирургическое лечение «рефрактерной» глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2006; 2(1):25-27.
28. Green, E.; Wilkins, M.; Bunce, C.; Wormald, R. 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 2, CD001132. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001132.pub2>
29. Cabourne, E.; Clarke, J.C.; Schlottmann, P.G.; Evans, J.R. Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(11):CD006259. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006259.pub2>
30. Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Мазурова Ю.В. и др. Послеоперационное применение ранибизумаба в повышении эффективности синустрабекулэктомии. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):61-73.
31. Lopilly Park H.Y., Kim J.H., Ahn M.D., Park C.K. Level of vascular endothelial growth factor in tenon tissue and results of glaucoma surgery. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(6):685-689. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.2799>
32. Hervé, M.A.; Buteau-Lozano, H.; Mourah, S.; Calvo, F.; Perrot-Appinat, M. VEGF189 stimulates endothelial cells proliferation and migration in vitro and up-regulates the expression of Flk-1/KDR mRNA. *Exp Cell Res* 2005, 309(1):24-31. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.05.022>
33. Рудько А.С., Будзинская М.В., Андреева И.В., Карпилова М.А. Влияние интравитреальных инъекций ранибизумаба и афлиберцепта на слой нервных волокон сетчатки при сочетании неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2019; 135(5):177-183. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052177>
34. Sorbera LA, Leeson PA, Bayés M. Ranibizumab: treatment of age-related macular degeneration humanized monoclonal anti-VEGF antibody angiogenesis inhibitor. *Drugs Future* 2003; 28(6):541-545. <https://doi.org/10.1358/dof.2003.028.06.738510>
35. Liu, L.; Xu, Y.; Huang, Z.; Wang, X. Intravitreal ranibizumab injection combined trabeculectomy versus Ahmed valve surgery in the treatment of neovascular glaucoma: Assessment of efficacy and complications. *BMC Ophthalmol* 2016; 26:65-74. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0248-7>
36. Kahook, M.Y. Bleb Morphology and Vascularity after Trabeculectomy with Intravitreal Ranibizumab: A Pilot Study. *Am J Ophthalmol* 2010; 150(3):399-403.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.03.025>
37. Li, D.K.; Zhang, F.; Yu, J.Q.; Liu, Z.K.; Wang, Y.; Mu, Y.T. Clinical observation of ranibizumab combined with surgery in the treatment of neovascular glaucoma with vitreous hemorrhage. *Int Ophthalmol* 2022; 42(9):2757-2763. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02265-x>
38. Hurwitz, H. Integrating the anti-VEGF-A humanized monoclonal antibody bevacizumab with chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Clin Color Cancer* 2004; 4(Suppl. 2):S62-S68. <https://doi.org/10.3816/CCC.2004.s.010>
39. Kandarakis, S.; Kontaxakis, A.; Doumazos, L.; Petrou, P.; Droutsas, K.; Papaconstantinou, D.; Georgalas, I. Assessing safety and success after using bevacizumab, 5-fluorouracil or placebo in primary trabeculectomy. A prospective randomized placebo controlled 1-year follow-up study. *Cutan Ocul Toxicol* 2022, 41, 25-32. <https://doi.org/10.1080/15569527.2021.2003376>
40. Van Bergen, T.; Vandewalle, E.; Moons, L.; Stalmans, I. Complementary effects of bevacizumab and MMC in the improvement of surgical outcome after glaucoma filtration surgery. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(7):667-678. <https://doi.org/10.1111/aos.12766>
27. Astakhov Yu.S., Egorov E.A., Brezel Yu.A. Surgical treatment of refractory glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2006; 2(1):25-27.
28. Green, E.; Wilkins, M.; Bunce, C.; Wormald, R. 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 2, CD001132. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001132.pub2>
29. Cabourne, E.; Clarke, J.C.; Schlottmann, P.G.; Evans, J.R. Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(11):CD006259. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006259.pub2>
30. Mamikonyan V.R., Petrov S.Yu., Mazurova Yu.V. et al. Postoperative adjuvant subconjunctival ranibizumab in enhancing trabeculectomy efficacy. *National Journal glaucoma* 2016; 15(2):61-73.
31. Lopilly Park H.Y., Kim J.H., Ahn M.D., Park C.K. Level of vascular endothelial growth factor in tenon tissue and results of glaucoma surgery. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(6):685-689. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.2799>
32. Hervé, M.A.; Buteau-Lozano, H.; Mourah, S.; Calvo, F.; Perrot-Appinat, M. VEGF189 stimulates endothelial cells proliferation and migration in vitro and up-regulates the expression of Flk-1/KDR mRNA. *Exp Cell Res* 2005, 309(1):24-31. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.05.022>
33. Rud'ko A.S., Budzinskaya M.V., Andreeva I.V., Karpilova M.A. Effect of intravitreal injections of ranibizumab and aflibercept on the retinal nerve fiber layer in patients with concomitant neovascular age-related macular degeneration and glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology* 2019; 135(5):177-183. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052177>
34. Sorbera LA, Leeson PA, Bayés M. Ranibizumab: treatment of age-related macular degeneration humanized monoclonal anti-VEGF antibody angiogenesis inhibitor. *Drugs Future* 2003; 28(6):541-545. <https://doi.org/10.1358/dof.2003.028.06.738510>
35. Liu, L.; Xu, Y.; Huang, Z.; Wang, X. Intravitreal ranibizumab injection combined trabeculectomy versus Ahmed valve surgery in the treatment of neovascular glaucoma: Assessment of efficacy and complications. *BMC Ophthalmol* 2016; 26:65-74. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0248-7>
36. Kahook, M.Y. Bleb Morphology and Vascularity after Trabeculectomy with Intravitreal Ranibizumab: A Pilot Study. *Am J Ophthalmol* 2010; 150(3):399-403.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.03.025>
37. Li, D.K.; Zhang, F.; Yu, J.Q.; Liu, Z.K.; Wang, Y.; Mu, Y.T. Clinical observation of ranibizumab combined with surgery in the treatment of neovascular glaucoma with vitreous hemorrhage. *Int Ophthalmol* 2022; 42(9):2757-2763. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02265-x>
38. Hurwitz, H. Integrating the anti-VEGF-A humanized monoclonal antibody bevacizumab with chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Clin Color Cancer* 2004; 4(Suppl. 2):S62-S68. <https://doi.org/10.3816/CCC.2004.s.010>
39. Kandarakis, S.; Kontaxakis, A.; Doumazos, L.; Petrou, P.; Droutsas, K.; Papaconstantinou, D.; Georgalas, I. Assessing safety and success after using bevacizumab, 5-fluorouracil or placebo in primary trabeculectomy. A prospective randomized placebo controlled 1-year follow-up study. *Cutan Ocul Toxicol* 2022, 41, 25-32. <https://doi.org/10.1080/15569527.2021.2003376>
40. Van Bergen, T.; Vandewalle, E.; Moons, L.; Stalmans, I. Complementary effects of bevacizumab and MMC in the improvement of surgical outcome after glaucoma filtration surgery. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(7):667-678. <https://doi.org/10.1111/aos.12766>