

Интраоперационное применение антиметаболитов в хирургии глаукомы

Захидов А.Б., к.м.н., врач-офтальмолог¹;

Селезнев А.В., к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии²;

Газизова И.Р., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, заведующая офтальмологическим отделением³;

Куроедов А.В., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, начальник офтальмологического отделения^{4,5};

Петров С.Ю., д.м.н., главный научный сотрудник отдела глаукомы⁶;

Каримов У.Р., к.м.н.⁷

¹ЧП "SAIF-ОПТИМА" клиника микрохирургии глаза, 100016, Узбекистан, Ташкент, ул. Алимкент 1-тор, д. 32;

²ФГБОУ ВО «ИВГМА» МЗ РФ, 153012, Российская Федерация, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8;

³ФГНУ «ИЭМ» РАН, 197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;

⁴ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А;

⁵ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁶ФГБНУ «НИИ ГБ», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, д. 11;

⁷Сырдарьинская областная офтальмологическая больница, 120100, Узбекистан, Гулистан, проспект Наваи, д. 62.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: 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.

Резюме

Глаукома является основной причиной необратимой слепоты во всем мире, лечение которой основано на снижении внутриглазного давления (ВГД) до толерантных значений. Несмотря на развитие медикаментозных и лазерных методов, хирургическое лечение является наиболее эффективным, при этом золотым стандартом хирургии остается трабекулэктомия. Избыточное рубцевание в зоне операции является критическим фактором в долгосрочном функционировании фильтрационной зоны и поддержании приемлемого уровня ВГД. Антиметаболиты, такие как митомицин С (ММС) и 5-фторурацил, используются для увеличения сроков эффективной работы фильтрационных операций за счет предотвращения фиброза и рубцевания. ММС активируется путем ферментативного восстановления в метаболиты, которые ингибируют репликацию клеток, ингибируя синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), транскрипцию рибонуклеиновой кислоты (РНК)

и синтез белка. В культуре ткани препарат индуцирует апоптоз фибробластов теноновой капсулы. Применение митомицина С в ходе операции способствует ингибированию пролиферации фибробластов, тем самым сохраняет активность сформированных путей оттока.

Представленный обзор включает анализ литературных данных применения антиметаболитов в хирургии глаукомы. На основании публикаций последних лет достигнуто понимание механизма действия ММС и необходимость его использования в ходе антиглаукомных операций, однако практически все доступные источники рекомендуют низкие дозы и короткое время воздействия, что уменьшит частоту осложнений, связанных с избыточной фильтрацией и токсическим действием самого препарата, но при этом предотвратит развитие избыточного рубцевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, хирургия глаукомы, фильтрационная подушка, избыточное рубцевание, антиметаболические препараты, доза митомицина С.

Для контактов:

Селезнев Алексей Владимирович, e-mail: fellerok.seleznev@yandex.ru

ENGLISH

Intraoperative use of antimetabolites in glaucoma surgery

ZAHIDOV A.B., Ph.D., ophthalmologist¹;

SELEZNEV A.V., Ph.D., Assistant Professor²;

GAZIZOVA I.R., Med.Sc.D., Head of Ophthalmological Department³;

KUROYEDOV A.V., Med.Sc.D., Head of Ophthalmological Department, Chair of Ophthalmology^{4,5};

PETROV S.YU., Med.Sc.D., Leading Research Associate of Glaucoma Department⁶;

KARIMOV U.R., Ph.D.⁷

¹PE "SAIF-OPTIMA" Eye Microsurgery Clinic, 32 Alikment st., Tashkent, Uzbekistan, 100016;

²State Medical Academy, 8 Sheremetevsky prosp., Ivanovo, Russian Federation, 153012;

³North-West Federal Medical and Research Center, 12 Academician Pavlov st., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376;

⁴Mandryka Central Clinical Hospital, 8A Bol'shaya Olen'ya st., Moscow, Russian Federation, 107014;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova st., Moscow, Russian Federation, 117997;

⁶Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11 Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

⁷Syrdarya Regional Ophthalmic Hospital, 62 Navai prosp., Gulistan, Uzbekistan, 120100.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: 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. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(1):40-45.

Abstract

Glaucoma is the main cause of irreversible blindness worldwide, the treatment of which is based on reducing intraocular pressure to tolerant values. Despite the development of medication and laser methods, surgery remains the most effective means of glaucoma treatment, while trabeculectomy remains the golden standard of surgery. However, postoperative scarring remains a critical determinant of long-term bleb survival and IOP control after drainage surgery. Antimetabolites, such as mitomycin C and 5-fluorouracil, have been used to increase the survival time of filtration surgeries by preventing bleb fibrosis and scarring. Mitomycin C is activated via enzymatic reduction into metabolites that inhibit cell replication by inhibiting DNA synthesis, RNA transcription, and protein synthesis.

In tissue culture, MMC induces apoptosis of tenon fibroblasts. MMC blocks cell division, which in turn inhibits fibroblast proliferation and enhances bleb formation and function.

This review includes a literature analysis on the use of antimetabolites in glaucoma surgery. Based on the data and literary sources of recent years, a general understanding of the mechanism of action of MMS and the need for its use in the course of AGO, but exclusively with low doses and short exposure times, has been achieved, which will reduce the frequency of complications associated with excessive filtration, but at the same time prevent the development of excessive scarring.

Keywords: glaucoma, glaucoma surgery, bleb, wound healing, antimetabolites, dose of mitomycin C.

Глаукома — это нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся дистрофией ганглиозных клеток сетчатки и аксонов зрительного нерва и занимающее второе место в мире как причина необратимой слепоты [1, 2]. По оценкам Н.А. Quigley, с учетом старения населения ожидается резкое увеличение числа пациентов с глаукомой, которое к 2020 году составит более 80 миллионов человек [3]. Патогенез глаукомы включает различные факторы: повышенное внутриглазное давление (ВГД), старческий возраст, снижение глазного кровотока, окислительный стресс, пониженное внутричерепное давление, миопию

и др. [4-8]. В основе лечения глаукомы лежит снижение ВГД. При прогрессировании оптиконеуропатии и потере поля зрения кроме лекарственных препаратов и лазерных методов требуется выполнение различных антиглаукомных операций (АГО) [9-12]. В практических руководствах по глаукоме отмечено, что ранняя хирургия глаукомы является наилучшим вариантом при развитой стадии глаукомы [13, 14]. В настоящее время трабекулэктомия (ТЭ) остается «золотым стандартом» среди АГО [15, 16], но случаи избыточного рубцевания в послеоперационном периоде привели к необходимости использования дополнительных интервенций для

улучшения результатов: интраоперационного применения антиметаболитов, таких как Митомицин С (ММС) [17], наложения регулируемых швов [18] и различных послеоперационных манипуляций (нидлинг фильтрационной подушечки (ФП)) [19].

За последние два десятилетия эволюция ТЭ была связана с применением антиметаболитов, которые стали использовать интра- и периоперационно для борьбы с избыточным заживлением хирургически сформированных путей оттока, что значительно увеличило частоту успешных исходов операции [20, 21]. С целью повышения клинической эффективности и безопасности были описаны методы использования различных наименований и доз антиметаболитов, а также технические методы для манипуляций с ФП в послеоперационном периоде. 5-фторурацил (5-FU) и ММС всё также используются off-label в офтальмологической практике из-за рисков, связанных с токсическими свойствами препаратов: развития эпителиопатии роговицы, истончения кистозных ФП, гипотонии вследствие наружной фильтрации, а также блебита и склерита. Кроме того, повлиять на результаты хирургического вмешательства могут толщина теноновой капсулы, выраженность сосудистой сети тканей и кровотока, также возможны различные типы реакции рецепторов на ММС [17, 20, 21].

Интраоперационное применение митомицина С в хирургии глаукомы

Митомицин С относится к группе антибиотиков, вырабатываемых актиномицетами и обладающих антибактериальной и противоопухолевой активностью, в структуре которых имеются следующие химические группы: азиридиновая, карбанатная, хиноновая и пиррольное ядро [22, 23]. Фармакологический эффект ММС обусловлен действием би- и трифункционального алкилирующего агента, который избирательно ингибирует синтез ДНК, а в высоких концентрациях вызывает супрессию синтеза клеточной РНК и белка, особенно в поздних (G1 и S) фазах митоза [24]. Кроме того, существуют данные, согласно которым ММС может влиять не только на противоопухолевый ответ, но и на антифиброзную активность, влияя на внутриклеточную pH и ДНК-репаративные ферменты, ответственные за восстановление цитотоксических межклеточных сшивок [25].

В гистологических исследованиях на теноновой капсуле человека ММС вызывал полное ингибирование пролиферации фибробластов [26]. На эффективность ММС при взаимодействии с фибробластами могут влиять различные факторы: доза препарата, доставляемая в ткани (зависит от концентрации), объем, продолжительность воздействия, способ изготовления, методика введения и особенности, связанные с тканями [27].

Экспериментальные исследования, проведенные *in vitro* на теноновой капсуле кроликов, показали, что ингибирование фибробластов ММС в основном зависит от концентрации, а не от времени воздействия [28]. В клинических испытаниях также было показано, что насыщаемость тканей ММС зависит от концентрации действующего вещества, поскольку итоговый уровень ВГД после АГО был аналогичным, независимо от использования ММС в течение 2 или 5 минут [29-30]. Повысить эффективность действия ММС может и увеличение размера экспонированной площади. Так, применение ММС на большей поверхности ткани приводит к значимому снижению ВГД и существенно низкой частоте рубцевания ФП по сравнению с глазами с меньшей площадью экспонирования [31, 32].

Традиционно ММС используют во время операции субконъюнктивально и эписклерально с применением пропитанных ММС губок (до формирования поверхностного склерального лоскута) [33]. Кроме того, ряд исследований сравнивали эффективность интрасклерального и субконъюнктивального применения ММС. Так, M. Zhang et al. (2014) в зависимости от выбранного подхода разделили пациентов на две группы, а успех лечения определяли по достижению уровня ВГД от 6 до 21 мм рт.ст. безотносительно применения местных гипотензивных препаратов. Результаты успешного хирургического вмешательства через 24 месяца составили 86,25 и 94,12% в группах 1 (субконъюнктивальное применение) и 2 (интрасклеральное применение) соответственно ($p=0,041$). Инкапсулированные ФП в сроки до 24 месяцев были отмечены у 17 пациентов в группе 1 и 8 пациентов в группе 2 ($p=0,034$). Статистически значимой разницы в частоте случаев гипотонии, отслойки хориоидеи, утечек из ФП, катаракты и частоты послеоперационных процедур между группами 1 и 2 не было ($p>0,05$). Сравнение этих методов показало, что интрасклеральное применение ММС может продлить долгосрочный успех трабекулеэктомии без увеличения частоты осложнений [34].

В последнее время раствор ММС также используют и в виде субконъюнктивальной инъекции с низкой дозой препарата, выполняемой за 15-30 минут до ТЭ [35].

В многоцентровом клиническом исследовании была проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности 80 случаев ТЭ с инъекцией ММС в 1-й группе (в количестве 0,1 мл 0,01%), а во 2-й группе применяли стандартные губки, пропитанные 0,02% ММС. Первичным показателем результатов АГО было ВГД, а вторичным — изменения в количестве эндотелиальных клеток, а также морфология ФП согласно шкале оценки их внешнего вида. Через 6 месяцев после операции клинический успех определяли по уровню ВГД в пределах 15 мм рт.ст. безотносительно применения медикаментов. Полный успех составил 82,5% в обеих группах, при этом

морфологическим отличием в 1-й группе было наличие более диффузных и аваскулярных ФП к 6 месяцу. Количество эндотелиальных клеток существенно не изменилось на заключительном этапе исследования в обеих группах [36]. Дополнительным фактором, который играет роль в снижении ВГД после применения ММС, является токсическое влияние препарата на эпителий цилиарного тела. Так, гистопатологические исследования на глазах человека и экспериментальные работы продемонстрировали этот эффект ММС, вызывающий угнетение секреции водянистой влаги и низкое ВГД [37].

Многоцентровое ретроспективное исследование, проведенное в Великобритании и включившее 395 пациентов (428 глаз) с периодом наблюдения 2 года после хирургии глаукомы, показало, что хорошие результаты трабекулэктомии с низким уровнем хирургических осложнений могут быть достигнуты только при интенсивном и активном наблюдении в послеоперационном периоде. Антиметаболиты были использованы в 400 (93%) случаях: ММС — в 271 (63%), 5-фторурацил — в 129 (30%). Через 2 года снижение ВГД составило 20% от предоперационного уровня без применения препаратов и было равным $12,4 \pm 4$ мм рт.ст., при этом у 342 (80%) пациентов удалось достичь уровня $ВГД \leq 21$ мм рт.ст. Послеоперационное лечение включало манипуляции с регулирующимися швами у 184 (43%) пациентов, восстановление передней камеры и/или ревизию при гипотонии у 30 (7%) пациентов, нидлинг с помощью иглы у 71 (17%) пациента и удаление катаракты у 111 (31%) из 363 пациентов. Субконъюнктивальные инъекции 5-ФУ были выполнены после операции у 119 (28%) пациентов. Из осложнений авторы отметили потерю зрения на 2 строчки по Снеллену у 24 (5,6%) из 428 пациентов и гипотонию с поздним началом ($ВГД < 6$ мм рт.ст. через 6 месяцев) у 31 (7,2%) пациента. Также наружную фильтрацию из ФП наблюдали в 59 (14%) случаях в течение первых 3-х месяцев. У двух пациентов развился блебит, приведший к эндофтальмиту в течение 1 месяца после операции в одном случае, и через 3 года — во втором (и был связан с последующей операцией по поводу катаракты) [38].

Применение ММС на этапе ТЭ улучшило ее эффективность в плане снижения ВГД. Тем не менее у некоторых пациентов отмечены осложнения, связанные с использованием ММС, такие как гипотония и макулопатия в раннем послеоперационном периоде. Множество исследований было направлено на разработку методов дополнительной терапии, которые позволили бы сделать приемлемым баланс между рисками и преимуществами [39-42].

Кокрейновский систематический обзор одиннадцати клинических испытаний с оценкой 698 пациентов после ТЭ показал, что ММС снижает риск хирургической неудачи на глазах с высоким риском

рубцевания [43]. Исследование результатов ТЭ с использованием низких доз ММС показало, что уровень ВГД в среднем был равен 15 мм рт.ст. со средним снижением ВГД на 50% в 92% случаев через 2 года после операции [44]. В другом сравнительном исследовании у пациентов, перенесших трабекулэктомию с ММС, было установлено, что применение концентрации 0,2 мг/мл с экспозицией 2 мин. более эффективно, чем 0,1 мг/мл с экспозицией 1 мин. При этом через 12 месяцев у 91% пациентов ВГД в среднем составило не более 21 мм рт.ст. [45].

В работе R. Casson et al. был проведен 5-летний анализ результатов и осложнений ТЭ с 2-минутной аппликацией ММС в концентрации 0,02%: успешность операции составила 80%. Двум пациентам потребовалась повторная АГО в течение 1 года, а в одном случае развилась гипотоническая макулопатия, которая разрешилась после ревизии ФП. У семи пациентов развилась катаракта как следствие операции. Никаких осложнений, связанных с ФП, отмечено не было [46].

В более ранних исследованиях с применением ММС в ходе АГО отмечались случаи наружной фильтрации из ФП, а также случаи склерального некроза с обнажением цилиарного тела. Авторы объясняли, что такие осложнения редкие, но могут возникать при высоких дозах ММС, и рекомендовали использовать субтеноновые аппликации более низких концентраций препарата до формирования склерального лоскута, что поможет избежать некроза склеры [47]. Кроме того, аппликации ММС в высокой концентрации часто приводят к образованию тонкостенных аваскулярных ФП, предрасполагающих к инфицированию и развитию блебита [48], который остается одним из наиболее опасных осложнений глаукомной хирургии и имеет плохой прогноз из-за недостаточного ответа на антибактериальную терапию. В некоторых исследованиях было показано, что риск возникновения инфекции, связанной с ФП, зависит от выбранной техники операции, места разреза конъюнктивы и наличия сопутствующей патологии глаза. В настоящее время разрабатываются и применяются новые хирургические методы и различные устройства для снижения ВГД без применения антиметаболитов и формирования ФП, что значительно снижает риски инфекции [49].

На основании данных и литературных источников последних лет достигнуто понимание механизма действия ММС и необходимости его использования в ходе АГО, но исключительно с низкими дозами и коротким временем воздействия, что уменьшит частоту осложнений, связанных с избыточной фильтрацией, но при этом предотвратит развитие рубцевания. Эти рекомендации должны быть приняты во внимание для оценки прогноза или принятия решения относительно хирургии глаукомы с применением антиметаболитов.

Литература

1. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull WHO*. 2004; 82(11):844–851.
2. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96:614–618. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300539
3. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90:262–267. doi:10.1136/bjo.2005.081224
4. Luu J., Palczewski K. Human aging and disease: lessons from age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018; 115:2866–2872. doi:10.1073/pnas.1721033115
5. Promelle V., Daouk J., Bouzerar R. et al. Ocular blood flow and cerebrospinal fluid pressure in glaucoma. *Acta Radiol Open*. 2016; 5(2):2058460115624275
6. Goyal A., Srivastava A., Sihota R. et al. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr Eye Res*. 2014; 39:823–829. doi:10.3109/02713683.2011.556299
7. Gherghel D., Mroczkowska S., Qin L. Reduction in blood glutathione levels occurs similarly in patients with primary-open angle or normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54:3333–3339. doi:10.1167/iovs.12-11256
8. Jonas J.B., Ohno-Matsui K., Panda-Jonas S. Optic nerve head histopathology in high axial myopia. *J Glaucoma*. 2017; 26:187–193.
9. Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92:421–425. doi:10.1111/aos.12203
10. Burr J., Azuara-Blanco A., Avenell A. et al. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12(9):CD004399. doi: 10.1002/14651858
11. Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C. et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:1295–1304. doi:10.1016/S0140-6736(14)62111-5
12. King A., Azuara-Blanco A., Tuulonen A. Glaucoma. *BMJ*. 2013; 346:f3518. doi:10.1136/bmj.f3518
13. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2014. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-egsguideline.001
14. American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern, Primary open-angle glaucoma Preferred Practice Pattern guidelines. *Ophthalmology*. 2016; 18;123(1):41–111. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.053
15. Stalmans I., Gillis A., Lafaut A.S. et al. Safe trabeculectomy technique: long term outcome. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90:44–47. doi:10.1136/bjo.2005.072884
16. Khaw P.T., Chiang M., Shah P. et al. Enhanced trabeculectomy: the moorfields safer surgery system. *Dev Ophthalmol*. 2012; 50:1–28. doi:10.1159/000334776
17. Fan Gaskin J.C., Nguyen D.Q. et al. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery-conventional practices and new perspectives: the role of antifibrotic agents (Part I). *J Curr Glaucoma Practice*. 2014; 8(2):37–45. doi:10.5005/jp-journals-10008-1159
18. Zhou M., Wang W., Huang W. et al. Trabeculectomy with versus without releasable sutures for glaucoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14:41. doi:10.1186/1471-2415-14-41
19. King A.J., Rotchford A.P., Alwitary A. et al. Frequency of bleb manipulations after trabeculectomy surgery. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91:873–877. doi:10.1136/bjo.2006.109835
20. Kirwan J.F., Lockwood A.J., Shah P. et al. Trabeculectomy in the 21st century: a multicenter analysis. *Ophthalmology*. 2013; 120:2532–2539. doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.049
21. Murdoch I. Post-operative management of trabeculectomy in the first three months. *Community Eye Health*. 2012; 25(79-80):73–75.
22. Wakaki S., Marumo H., Tomiaka K. et al. Isolation of new fractions of antitumor mitomycin. *Antibiotics & Chemotherapy*. 1958; 8:228–240.
23. Kanamori H., Shima T., Morita Ch., Hata T. Studies on antitumor activity of mitomycin. *J Antibiot*. 1957; 10:120.
24. Salmon S.E., Sartorelli A.C. Cancer chemotherapy. In: Katsung B.G., ed. *Basic Clin Pharmacol*. 1987:680–681.
25. Siegel D., Yan C., Ross D. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in the sensitivity and resistance to antitumor quinones. *Biochem Pharmacol*. 2012; 83(8):1033–1040.
26. Jampel H.D. Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human Tenon's capsule fibroblasts. *Ophthalmology*. 1992; 99(9):1471–1476.

References

1. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull WHO*. 2004; 82(11):844–851.
2. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96:614–618. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300539
3. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90:262–267. doi:10.1136/bjo.2005.081224
4. Luu J., Palczewski K. Human aging and disease: lessons from age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018; 115:2866–2872. doi:10.1073/pnas.1721033115
5. Promelle V., Daouk J., Bouzerar R. et al. Ocular blood flow and cerebrospinal fluid pressure in glaucoma. *Acta Radiol Open*. 2016; 5(2):2058460115624275
6. Goyal A., Srivastava A., Sihota R. et al. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr Eye Res*. 2014; 39:823–829. doi:10.3109/02713683.2011.556299
7. Gherghel D., Mroczkowska S., Qin L. Reduction in blood glutathione levels occurs similarly in patients with primary-open angle or normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54:3333–3339. doi:10.1167/iovs.12-11256
8. Jonas J.B., Ohno-Matsui K., Panda-Jonas S. Optic nerve head histopathology in high axial myopia. *J Glaucoma*. 2017; 26:187–193.
9. Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92:421–425. doi:10.1111/aos.12203
10. Burr J., Azuara-Blanco A., Avenell A. et al. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12(9):CD004399. doi: 10.1002/14651858
11. Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C. et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:1295–1304. doi:10.1016/S0140-6736(14)62111-5
12. King A., Azuara-Blanco A., Tuulonen A. Glaucoma. *BMJ*. 2013; 346:f3518. doi:10.1136/bmj.f3518
13. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2014. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-egsguideline.001
14. American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern, Primary open-angle glaucoma Preferred Practice Pattern guidelines. *Ophthalmology*. 2016; 18;123(1):41–111. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.053
15. Stalmans I., Gillis A., Lafaut A.S. et al. Safe trabeculectomy technique: long term outcome. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90:44–47. doi:10.1136/bjo.2005.072884
16. Khaw P.T., Chiang M., Shah P. et al. Enhanced trabeculectomy: the moorfields safer surgery system. *Dev Ophthalmol*. 2012; 50:1–28. doi:10.1159/000334776
17. Fan Gaskin J.C., Nguyen D.Q. et al. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery-conventional practices and new perspectives: the role of antifibrotic agents (Part I). *J Curr Glaucoma Practice*. 2014; 8(2):37–45. doi:10.5005/jp-journals-10008-1159
18. Zhou M., Wang W., Huang W. et al. Trabeculectomy with versus without releasable sutures for glaucoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14:41. doi:10.1186/1471-2415-14-41
19. King A.J., Rotchford A.P., Alwitary A. et al. Frequency of bleb manipulations after trabeculectomy surgery. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91:873–877. doi:10.1136/bjo.2006.109835
20. Kirwan J.F., Lockwood A.J., Shah P. et al. Trabeculectomy in the 21st century: a multicenter analysis. *Ophthalmology*. 2013; 120:2532–2539. doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.049
21. Murdoch I. Post-operative management of trabeculectomy in the first three months. *Community Eye Health*. 2012; 25(79-80):73–75.
22. Wakaki S., Marumo H., Tomiaka K. et al. Isolation of new fractions of antitumor mitomycin. *Antibiotics & Chemotherapy*. 1958; 8:228–240.
23. Kanamori H., Shima T., Morita Ch., Hata T. Studies on antitumor activity of mitomycin. *J Antibiot*. 1957; 10:120.
24. Salmon S.E., Sartorelli A.C. Cancer chemotherapy. In: Katsung B.G., ed. *Basic Clin Pharmacol*. 1987:680–681.
25. Siegel D., Yan C., Ross D. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in the sensitivity and resistance to antitumor quinones. *Biochem Pharmacol*. 2012; 83(8):1033–1040.
26. Jampel H.D. Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human Tenon's capsule fibroblasts. *Ophthalmology*. 1992; 99(9):1471–1476.

27. Furtado J.M., Paula J.S., Soares E.G. et al. Perioperative conjunctival inflammation and trabeculectomy outcome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014; 22:183–188. doi: 10.3109/09273948.2013.844263
28. Yamamoto T., Varani J., Soong H.K., Lichter P.R. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology.* 1990; 97(9):1204–1210.
29. Manners T., Salmon J.F., Barron A., Willies C., Murray A.D. Trabeculectomy with mitomycin C in the treatment of post-traumatic angle recession glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85(2):159–163.
30. Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. Факторы риска и антиметаболические препараты. *Офтальмология.* 2017; 14(1):5–11. doi:10.18008/1816-5095-2017-1-5-11
31. Mercieca K., Drury B., Bhargava A., Fenerty C. Trabeculectomy bleb needling and antimetabolite administration practices in the UK: a glaucoma specialist national survey. *Br J Ophthalmol.* 2018; 102(9):1244–1247. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310812
32. Matlach J., Panidou E., Grehn F., Klink T. Large-area versus small-area application of mitomycin C during trabeculectomy. *Eur J Ophthalmol.* 2013; 23(5):670–677.
33. Onol M., Aktaş Z., Hasanreisoglu B. Enhancement of the success rate in trabeculectomy: large-area mitomycin-C application. *Clin Exper Ophthalmol.* 2008; 36(4):316–322.
34. Zhang M., Li B., Wang J. et al. Subconjunctival versus intrascleral application of mitomycin C during trabeculectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; Jul 21. doi: 10.1167/iovs.14-14159
35. Agarwal H.C., Saigal D., Sihota R. Assessing the role of subconjunctival versus intrascleral application of mitomycin-C in high-risk trabeculectomies. *Indian J Ophthalmol.* 2001; 49(2):91–95.
36. Pakravan M., Esfandiari H., Yazdani S. et al. Mitomycin C-augmented trabeculectomy: subtenon injection versus soaked sponges: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101:1275–1280. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309671
37. Schraermeyer U., Diestelhorst M., Bieker A. et al. Morphologic proof of the toxicity of mitomycin C on the ciliary body in relation to different application methods. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999; 237(7):593–600.
38. 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. Published 2015 Oct 20. doi:10.2147/OPHT.S80111
39. Hoang T., Kim Y.K., Jeoung J.W., Park K.H. Relationship between age and surgical success after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. *Eye (London).* 2018; 32(8):1321–1328. doi:10.1038/s41433-018-0071-x
40. Desai M.A., Gedde S.J., Feuer W.J., Shi W., Chen P.P., Parrish R.K. Practice preferences for glaucoma surgery: a survey of the American Glaucoma Society in 2008. *Ophthalmic Surg Lasers Imag.* 2011; 42(3):202–208.
41. Rajendrababu Sh., Shroff S., Patil S.V., Uduman M.S., Vardhan A., Krishnadas S.R. Surgical outcomes of repeat trabeculectomy augmented with high dose mitomycin C. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67(1):95–100. doi:10.4103/ijo.IJO_682_18
42. Masoumpour M., Nowroozzadeh M.H., Razeghinejad M.R. Current and future techniques in wound healing modulation after glaucoma filtering surgeries. *Open Ophthalmol J.* 2016; 10(2):68–85. doi:10.2174/1874364101610010068
43. Cabourne E., Clarke J.C.K., Schlottmann P.G., Evans J.R. Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 11:CD006259. doi: 10.1002/14651858
44. Sihota R., Angmo D., Chandra A., Gupta V. et al. Evaluating the long-term efficacy of short-duration 0.1 mg/ml and 0.2 mg/ml MMC in primary trabeculectomy for primary adult glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253(7):1153–1159. doi: 10.1007/s00417-015-3028-9
45. Khandelwal R., Bijlani M., Raj D., Rathi A. Evaluating the efficacy of short duration Mitomycin C in safe surgery system trabeculectomy combined with cataract surgery. *Clin Ophthalmol.* 2019; 13:849–857. doi:10.2147/OPHT.S192044
46. Casson R., Rahman R., Salmon J.F. Long term results and complications of trabeculectomy augmented with low dose mitomycin C in patients at risk for filtration failure. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85:686–688. doi: 10.1136/bjo.85.6.686
47. Singh J., O'Brien C., Chawla H.B. Success rate and complications of intraoperative 0.2 mg/mL mitomycin C in trabeculectomy surgery. *Eye (Lond).* 1995; 9(4):460–466.
48. Razeghinejad M.R., Fudemberg S.J., Spaeth G.L. The changing conceptual basis of trabeculectomy: a review of past and current surgical techniques. *Surv Ophthalmol.* 2012; 57(1):1–25.
49. Xu J.G., Zhong J., Yang Y.F., Lin M.K. et al. Efficacy of autologous conjunctival flap on repairing the late-onset filtering bleb leakage. *International J Ophthalmol.* 2018; 11(4):601–606. doi:10.18240/ijo.2018.04.10
27. Furtado J.M., Paula J.S., Soares E.G. et al. Perioperative conjunctival inflammation and trabeculectomy outcome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014; 22:183–188. doi: 10.3109/09273948.2013.844263
28. Yamamoto T., Varani J., Soong H.K., Lichter P.R. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology.* 1990; 97(9):1204–1210.
29. Manners T., Salmon J.F., Barron A., Willies C., Murray A.D. Trabeculectomy with mitomycin C in the treatment of post-traumatic angle recession glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85(2):159–163.
30. Petrov S.Y. Modern methods of controlling wound healing after fistulizing glaucoma surgery. Risk factors and antimetabolites. *Ophthalmology in Russia.* 2017; 14(1):5–11. (In Russ.). doi:10.18008/1816-5095-2017-1-5-11
31. Mercieca K., Drury B., Bhargava A., Fenerty C. Trabeculectomy bleb needling and antimetabolite administration practices in the UK: a glaucoma specialist national survey. *Br J Ophthalmol.* 2018; 102(9):1244–1247. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310812
32. Matlach J., Panidou E., Grehn F., Klink T. Large-area versus small-area application of mitomycin C during trabeculectomy. *Eur J Ophthalmol.* 2013; 23(5):670–677.
33. Onol M., Aktaş Z., Hasanreisoglu B. Enhancement of the success rate in trabeculectomy: large-area mitomycin-C application. *Clin Exper Ophthalmol.* 2008; 36(4):316–322.
34. Zhang M., Li B., Wang J. et al. Subconjunctival versus intrascleral application of mitomycin C during trabeculectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; Jul 21. doi: 10.1167/iovs.14-14159
35. Agarwal H.C., Saigal D., Sihota R. Assessing the role of subconjunctival versus intrascleral application of mitomycin-C in high-risk trabeculectomies. *Indian J Ophthalmol.* 2001; 49(2):91–95.
36. Pakravan M., Esfandiari H., Yazdani S. et al. Mitomycin C-augmented trabeculectomy: subtenon injection versus soaked sponges: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101:1275–1280. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309671
37. Schraermeyer U., Diestelhorst M., Bieker A. et al. Morphologic proof of the toxicity of mitomycin C on the ciliary body in relation to different application methods. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999; 237(7):593–600.
38. 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. Published 2015 Oct 20. doi:10.2147/OPHT.S80111
39. Hoang T., Kim Y.K., Jeoung J.W., Park K.H. Relationship between age and surgical success after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. *Eye (London).* 2018; 32(8):1321–1328. doi:10.1038/s41433-018-0071-x
40. Desai M.A., Gedde S.J., Feuer W.J., Shi W., Chen P.P., Parrish R.K. Practice preferences for glaucoma surgery: a survey of the American Glaucoma Society in 2008. *Ophthalmic Surg Lasers Imag.* 2011; 42(3):202–208.
41. Rajendrababu Sh., Shroff S., Patil S.V., Uduman M.S., Vardhan A., Krishnadas S.R. Surgical outcomes of repeat trabeculectomy augmented with high dose mitomycin C. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67(1):95–100. doi:10.4103/ijo.IJO_682_18
42. Masoumpour M., Nowroozzadeh M.H., Razeghinejad M.R. Current and future techniques in wound healing modulation after glaucoma filtering surgeries. *Open Ophthalmol J.* 2016; 10(2):68–85. doi:10.2174/1874364101610010068
43. Cabourne E., Clarke J.C.K., Schlottmann P.G., Evans J.R. Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 11:CD006259. doi: 10.1002/14651858
44. Sihota R., Angmo D., Chandra A., Gupta V. et al. Evaluating the long-term efficacy of short-duration 0.1 mg/ml and 0.2 mg/ml MMC in primary trabeculectomy for primary adult glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253(7):1153–1159. doi: 10.1007/s00417-015-3028-9
45. Khandelwal R., Bijlani M., Raj D., Rathi A. Evaluating the efficacy of short duration Mitomycin C in safe surgery system trabeculectomy combined with cataract surgery. *Clin Ophthalmol.* 2019; 13:849–857. doi:10.2147/OPHT.S192044
46. Casson R., Rahman R., Salmon J.F. Long term results and complications of trabeculectomy augmented with low dose mitomycin C in patients at risk for filtration failure. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85:686–688. doi: 10.1136/bjo.85.6.686
47. Singh J., O'Brien C., Chawla H.B. Success rate and complications of intraoperative 0.2 mg/mL mitomycin C in trabeculectomy surgery. *Eye (Lond).* 1995; 9(4):460–466.
48. Razeghinejad M.R., Fudemberg S.J., Spaeth G.L. The changing conceptual basis of trabeculectomy: a review of past and current surgical techniques. *Surv Ophthalmol.* 2012; 57(1):1–25.
49. Xu J.G., Zhong J., Yang Y.F., Lin M.K. et al. Efficacy of autologous conjunctival flap on repairing the late-onset filtering bleb leakage. *International J Ophthalmol.* 2018; 11(4):601–606. doi:10.18240/ijo.2018.04.10