

Современные представления о возможности применения антиангиогенных препаратов в качестве адъювантной терапии при неоваскулярной глаукоме

БЕЛОУСОВА Е.В., к.м.н., младший научный сотрудник отдела хирургии глаукомы;
СОКОЛОВСКАЯ Т.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела хирургии глаукомы;
КИСЛИЦЫНА Н.М., к.м.н., врач-офтальмолог отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза.

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава Российской Федерации, 127486, Российская Федерация, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а.

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

Для цитирования: Белоусова Е.В., Соколовская Т.В., Кислицына Н.М. Современные представления о возможности применения антиангиогенных препаратов в качестве адъювантной терапии при неоваскулярной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2021; 20(1):55-64.

Резюме

Выполнен анализ данных литературы о применении современных антиангиогенных лекарственных средств в лечении неоваскулярной глаукомы (НВГ). Приведены сведения о механизмах действия ингибиторов сосудистого фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в качестве адъювантной терапии при НВГ, а также клинической эффективности этих препаратов в отношении модулирования активности процессов заживления тканей глаза после хирургического лечения глаукомы.

Рассмотрены результаты исследований применения ингибиторов VEGF: бевацизумаба, ранибизумаба и афлиберцепта при разных путях введения. Указано, что при использовании этих препаратов следует учитывать

противопоказания к их применению, а также возможность возникновения побочных эффектов, связанных с интравитреальным путем введения. Отмечено, что эффекты анти-VEGF препаратов в лечении НВГ носят временный характер и длятся обычно 4–6 недель, в связи с этим предполагается, что более выраженным и длительным может быть результат использования комбинации этих лекарственных средств и стандартных методов лечения заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неоваскулярная глаукома, фильтрационные хирургические вмешательства, внутриглазное давление, сосудистый фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез, бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт.

Для контактов:

Белоусова Елена Владимировна, e-mail: elena.belousova26.08@mail.ru

ENGLISH

Modern concepts on the use of antiangiogenic drugs as adjuvant therapy in neovascular glaucoma

BELOUSOVA E.V., Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Glaucoma Surgery Department;
SOKOLOVSKAYA T.V., Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Glaucoma Surgery Department;
KISLITSYNA N.M., Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist at the Department of Vitreoretinal Surgery and Diabetes of the Eye.

S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", 59A Beskudnikovsky Blvd., Moscow, Russian Federation, 127486.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Belousova E.V., Sokolovskaya T.V., Kislitsyna N.M. Modern concepts on the use of antiangiogenic drugs as adjuvant therapy in neovascular glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2021; 20(1):55-64 .

Abstract

The article analyzes literature data on the use of modern antiangiogenic drugs in the treatment of neovascular glaucoma (NVG) presenting information on the mechanisms of action of inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) as adjuvant therapy in NVG, as well as the clinical effectiveness of these drugs in modulating the activity of ocular tissue healing processes after surgical treatment of glaucoma.

The article also considers the results of studies on the use of VEGF inhibitors bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept by different routes of administration. Usage

of these drugs is indicated to require taking into account the contraindications, as well as the possibility of side effects associated with the intravitreal route of drug administration. The effects of anti-VEGF drugs in the treatment of NVG have been noted to be temporary and last 4–6 weeks, so the result of using a combination of these drugs and standard methods of treating the disease is assumed to be more pronounced and lasting.

KEYWORDS: neovascular glaucoma, filtration surgery, intraocular pressure, vascular endothelial growth factor, angiogenesis, bevacizumab, ranibizumab, aflibercept.

Глаукома представляет собой группу офтальмопатологических расстройств, характеризующихся развитием нейропатии зрительного нерва, которая приводит к прогрессирующей бессимптомной потере зрения. В настоящее время глаукома является основной причиной необратимой слепоты во всем мире, ожидается, что в 2020 г. общее количество таких пациентов достигнет 80 млн [1, 2].

Основной целью всех применяемых в настоящее время методов лечения заболевания является достижение значительного снижения внутриглазного давления (ВГД) до определенного уровня, что позволяет остановить либо замедлить прогрессирующую потерю зрения [3-5]. При отсутствии эффективности медикаментозной и лазерной терапии неоваскулярной глаукомы (НВГ) в отношении контроля ВГД обычно применяются фильтрационные хирургические вмешательства (ФХВ). Использование

подобного подхода позволяет снизить уровень ВГД за счет создания пути оттока, через который водянистая влага проходит из передней камеры в субтеноновое и субконъюнктивальное пространство [3, 6-8]. В то же время долгосрочная эффективность хирургического лечения нередко снижается, когда в процессе заживления блокируется созданный хирургическим путем отток в конъюнктивальной и эписклеральной плоскостях [2, 5, 7].

В процессе заживления в зоне антиглаукомной операции задействован ряд молекулярных и клеточных процессов: отложение коллагена, ангиогенез, а также активация и пролиферация фибробластов, участвующих в процессе регенерации. Высокая активность этих процессов в конечном итоге препятствует оттоку камерной влаги, в результате чего после хирургического лечения НВГ не обеспечивается адекватный уровень ВГД, снижение зрительных функций продолжается [7, 9].

Эффективность хирургического лечения НВГ значительно повысилась после начала интра- и послеоперационного применения антиметаболитов, таких как 5-фторурацил (5-ФУ) и митомицин С (ММС). При этом также было отмечено снижение частоты осложнений выполняемых вмешательств: послеоперационной гипотонии, структурных нарушений роговицы, истончения стенок аваскулярной фильтрационной подушки, инфекционных осложнений [10].

Также в последние десятилетия проводился поиск новых лекарственных средств (ЛС), способных модулировать процессы ранозаживления. Было предложено применение молекул, представляющих собой антитела к сосудистому фактору роста эндотелия (анти-VEGF). При этом высказано предположение, что использование селективных модуляторов раневых процессов может повысить эффективность хирургического вмешательства на фоне более благоприятного профиля безопасности данной группы ЛС по сравнению с традиционно применяемыми антиметаболитами. Появляются сообщения, в которых отмечается клиническая эффективность этих ЛС при некоторых состояниях, в которых ангиогенез играет важную роль, в том числе при НВГ [11].

Важно отметить, что большинство случаев НВГ вызвано ишемическими заболеваниями, такими как диабетическая ретинопатия и окклюзия центральной вены сетчатки. Ишемия тканей глаза инициирует рост новых сосудов малого диаметра над трабекулярной сетью, которая впоследствии образует васкулярную мембрану. Образование и рост этой мембраны препятствует оттоку водянистой влаги и вызывает значительное повышение ВГД, в конечном итоге приводит к развитию рефрактерной вторичной глаукомы, что характеризуется как вторичная закрытоугольная глаукома, так как сжатие фиброваскулярной мембраны втягивает периферию радужной оболочки в угол передней камеры [12].

Известно, что ключевым элементом процесса заживления ран является ангиогенез, который способствует окончательному формированию грануляционной ткани. Одним из мощных индукторов ангиогенеза является VEGF, который способствует миграции воспалительных клеток и фибробластов, оказывая прямое влияние на их активность [13]. С учетом этого механизма действия было предложено применение ингибиторов VEGF при проведении хирургического лечения глаукомы [14].

Возможности применения анти-VEGF терапии были оценены в ряде недавних исследований [15, 16], в рамках которых проводилась оценка эффективности контроля ВГД с применением этой группы ЛС, а также их возможное влияние на состояние неповрежденных клеток сетчатки. Роль данного класса препаратов в качестве адъювантной терапии в лечении НВГ в настоящее время активно изучается.

Цель исследования — оценить влияние ингибиторов сосудистого фактора роста эндотелия сосудов в качестве адъювантной терапии при НВГ и их эффективность в отношении модулирования активности процессов заживления после хирургического лечения глаукомы.

Эндотелиальные факторы роста сосудов

VEGF представляет собой гомодимерный гликопротеин, гомологически сходный с фактором роста тромбоцитов. Семейство молекул VEGF состоит из различных лигандов — VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарного фактора роста (PlGF). VEGF-A — доминирующий медиатор проангиогенной передачи сигналов, который представлен 15 изоформами. VEGF₁₆₅ (45 кДа) является преобладающей изоформой и ключевым фактором неоваскуляризации [13, 14]. Функция этих молекул в первую очередь опосредуется связыванием и активацией двух трансмембранных рецепторов тирозинкиназы — VEGFR-1 и VEGFR-2. Кроме того, VEGF связывается со специфическими к изоформе рецепторами VEGF (нейропилинами), экспрессируемыми в эндотелиальных и неэндотелиальных клетках [4, 13].

С учетом вышеизложенного было предложено применение ингибиторов VEGF в качестве одного из направлений оптимизации и повышения эффективности ряда офтальмологических заболеваний. В частности, разработаны препараты — ингибиторы VEGF: бевацизумаб, ранибизумаб и афлиберцепт.

Бевацизумаб (BVZ) (Авастин; «Genetech», США) представляет собой полноразмерное рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело каппа-иммуноглобулина (Ig) G1 против всех изоформ VEGF. Активность этого ЛС опосредована его связыванием как с трансмембранными рецепторами тирозинкиназы VEGFR-1, так и с VEGFR-2, приводящим к подавлению митогенных и ангиогенных эффектов VEGF. BVZ был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2005 г. для лечения ряда онкологических заболеваний, а также применяется для лечения некоторых глазных болезней [14, 17].

Ранибизумаб (RBZ) (Lucentis; «Genetech», США) представляет собой антитело-связывающий фрагмент (Fab) рекомбинантного гуманизованного мышинового моноклонального антитела каппа-изотипа IgG1 против всех изоформ VEGF, что обеспечивает блокирование связывания VEGF с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2. Более высокое сродство RBZ к VEGF (по сравнению с BVZ) требует меньшей молярной концентрации препарата для достижения эффекта по нейтрализации соответствующего количества VEGF [17]. Препарат одобрен FDA

в 2006 г., применяется у взрослых для лечения хориоидальной неоваскуляризации вследствие возрастной дегенерации желтого пятна, лечения нарушений зрения, вызванных диабетическим макулярным отеком, макулярным отеком, окклюзией вен сетчатки.

Афлиберцепт (AFB) (Eylea; «Regeneron Pharmaceuticals», США) представляет собой гликозилированный рекомбинантный гибридный белок с общей молярной массой 115 кДа. AFB состоит из комбинации слияния второго Ig-домена человеческого VEGFR-1 и третьего Ig-связывающего домена человеческого VEGFR-2 с кристаллизуемым константным фрагментом человеческого IgG1 [14, 18].

Полученный из клеток яичника хомяка, AFB связывается со всеми изоформами VEGF-A с более высокой аффинностью, чем BVZ и RBZ, а также связывается с VEGF-B и PlGF. Препарат образует стабильные, инертные, гомогенные комплексы с VEGF, которые не вызывают агрегацию тромбоцитов, в отличие от образования гетерогенных мультимерных иммунных комплексов, образующихся при применении BVZ.

AFB был одобрен FDA для лечения хориоидальной неоваскуляризации и диабетической ретинопатии у пациентов с диабетическим макулярным отеком (DME) (в 2011 и 2014 гг., соответственно) [13, 17].

Анти-VEGF терапия при неоваскулярной глаукоме

Как отмечено выше, VEGF участвует в физиологической стимуляции ангиогенеза — процесса, который восстанавливает снабжение тканей кислородом при недостаточном кровотоке. Избыточная экспрессия VEGF приводит к патологическому образованию кровеносных сосудов. Недавние исследования продемонстрировали значительную связь между повышенными уровнями VEGF в тканях глаза и патологическими состояниями, в основе которых лежат процессы неоваскуляризации или воспаления, в том числе при пролиферативной диабетической ретинопатии, НВГ, увеите, возрастной дегенерации желтого пятна [19, 20].

В последние годы проведен ряд исследований по изучению возможностей применения препаратов на основе антител против VEGF, таких как BVZ, RBZ и AFB, при местном, внутрикамерном или интравитреальном введении. Так, в исследовании M. Waisbourd et al. (2014) была оценена эффективность местного применения BVZ для лечения НВГ. Восемь пациентов получали лечение путем местного введения BVZ (25 мг/мл) 4 раза в день в течение 2 недель. Авторы наблюдали среднее снижение ВГД на 6,1 мм рт.ст., при этом у трех пациентов отмечался клинический регресс неоваскуляризации радужки [21].

Также было показано, что применение BVZ путем внутрикамерного введения позволяет снизить долю пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении НВГ [22]. В 12-месячной проспективной клинической серии, опубликованной J. Luke et al. (2013), 10 пациентов с НВГ получали внутриглазные инъекции RBZ (0,5 мг/0,05 мл). Полученные результаты свидетельствовали об эффективности применения препарата, что, по мнению авторов, обусловлено его антиангиогенными свойствами и способностью предотвращать или тормозить процесс окклюзии угла передней камеры [23].

В том же контексте S. Grover et al. (2009) сообщили о значительном снижении концентрации VEGF в водянистой влаге после внутрикамерной инъекции BVZ [24]. Однако интравитреальное введение BVZ в более позднем исследовании не приводило к существенному снижению частоты образования гифемы и фибрина в передней камере глаза через 1 день после операции, при этом было показано, что однократной инъекции анти-VEGF было недостаточно для полного устранения неоваскуляризации радужки [25].

В исследовании S. Muhsen et al. (2019) было проведено сравнение эффективности субконъюнктивального введения бевацизумаба после проведения трабекулэктомии. Авторы оценивали степень устойчивого снижения ВГД и уменьшения выраженности послеоперационной васкуляризации и фиброза. В данное проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было включено 59 пациентов (59 глаз) с неконтролируемым ВГД с максимальной переносимостью лечения. Пациенты, которым была выполнена первичная трабекулэктомия с применением митомицина С (ММС), были рандомизированы в 2 группы: пациентам первой группы выполнялась послеоперационная субконъюнктивальная инъекция бевацизумаба (1,25 мг/0,05 мл) либо физиологического раствора. 47 пациентов (47 глаз) наблюдались в течение года, основным критерием оценки исхода был уровень ВГД, в качестве вторичных параметров эффективности лечения были использованы такие признаки, как васкуляризация и фиброз, а также потребность в применении противоуглаукомных ЛС и 5-ФУ.

Через 1 год наблюдения не было отмечено значимых различий между группами по уровням ВГД ($p=0,65$), характеристикам фильтрующей подушки ($p=0,65$) и по степени необходимости применения противоуглаукомных препаратов ($p=0,65$) или 5-ФУ ($p=0,11$). Тем не менее в группе, получавшей бевацизумаб, была отмечена более высокая эффективность лечения, у этих пациентов наблюдалось снижение частоты применения противоуглаукомных ЛС после операции [26].

Целью исследования A.S. Elwehidy et al. (2019) было сравнение различных результатов хирургического лечения НВГ — виско-трабекулотомии (VT) со стандартной трабекулэктомией с применением митомицина С (Trab-ММС). В работу был включен 51 пациент (51 глаз) с НВГ. Средний возраст пациентов составлял $54,1 \pm 6,4$ и $52,4 \pm 8,8$ года соответственно в группах VT (26 глаз) и Trab-ММС (25 глаз) ($p=0,45$). Выполнялся стандартный протокол интравитреального введения ранибизумаба с последующей панретинальной фотокоагуляцией. Затем была выполнена рандомизация пациентов в группы VT или Trab-ММС. Наблюдение проводилось в течение 18 месяцев. В качестве критерия эффективности авторы рассматривали уровень ВГД 21 мм рт.ст. и отсутствие осложнений, угрожающих зрению. Исходные значения ВГД составили $45,19 \pm 2,97$ и $45,64 \pm 3,56$ мм рт.ст. соответственно в группах VT и Trab-ММС ($p=0,61$) [27].

Через 18 месяцев наблюдения величина ВГД в исследуемых глазах составила $18,19 \pm 2,0$ и $19,92 \pm 2,6$ мм рт.ст. в группах VT и Trab-ММС соответственно ($p=0,004$). Наблюдавшиеся осложнения включали гифему и отслойку десцеметовой мембраны в группе VT, а также увеличение ВГД в группе Trab-ММС. Показатели эффективности составили 84,6 и 80% соответственно в группах VT и Trab-ММС ($p=0,726$). Авторами был сделан вывод о высокой эффективности лечения НВГ в обеих группах в отношении снижения ВГД, что обусловлено контролем неоваскуляризации с помощью использованных в работе ЛС [27].

Цель исследования J.R. SooHoo et al. (2015) состояла в оценке эффективности лечения НВГ при интравитреальном введении афлиберцепта. В этом исследовании использовался проспективный интервенционный дизайн, в рамках которого осуществлялся анализ серии случаев. В работу были включены пациенты с недавно диагностированной НВГ I или II стадии. В лечении четырех пациентов производилось интравитреальное введение афлиберцепта, повторные инъекции препарата выполнялись через 4, 8 недель, а затем каждые 8 недель до 52 недель после начала исследования. В качестве критериев эффективности авторы использовали регрессию неоваскуляризации радужной оболочки и угла глаза (NVI, NVA). В качестве вторичных критериев эффективности оценивали остроту зрения и уровень ВГД.

Было установлено, что применение афлиберцепта приводило к быстрой регрессии проявлений — NVI и NVA. На визите через 52 недели от начала исследования величина ВГД была стабильной или сниженной у всех пациентов. Авторами было сделано заключение о том, что интравитреальное введение афлиберцепта может быть эффективным

методом лечения НВГ I и II стадии, его применение приводит к быстрой и устойчивой регрессии NVI и NVA, а также контролю ВГД [18].

Влияние анти-VEGF препаратов на процессы ранозаживления после фильтрационных (фистулизирующих) хирургических вмешательств (ФХВ) при глаукоме

Процесс заживления ран состоит из четырех этапов: гемостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования тканей. В этот период происходит ряд синхронных событий: гемостаз, развитие воспаления, дифференцировка мезенхимальных клеток, их пролиферация и миграция в область раны, контролируемый ангиогенез, рост эпителиальной ткани по поверхности раны, синтез, перекрестное связывание и выравнивание коллагена, обеспечивающего прочность заживляющей ткани.

В отличие от ряда других хирургических процедур, успех ФХВ зависит от ингибирования процессов, обеспечивающих заживление раны, поскольку их агрессивное течение выступает в качестве основной причины неудачных исходов хирургического лечения и в итоге приводит к ухудшению контроля ВГД [17]. Ключевым параметром эффективности ФХВ является степень васкуляризации создаваемой при вмешательстве фильтрационной подушки (ФП). Формирование аваскулярной ФП в послеоперационном периоде, как правило, связано с благоприятным исходом, в то время как ее повышенная васкуляризация обычно рассматривается как предиктор неудачного результата лечения. Соответственно, было установлено, что прогноз ФХВ может быть значительно улучшен путем снижения васкуляризации ФП с помощью ингибирования ангиогенеза [11].

В ряде исследований изучалось местное внутрикамерное, субконъюнктивальное и интравитреальное введение анти-VEGF препаратов, таких как BVZ и RBZ, в рамках адьювантного лечения после выполнения хирургических вмешательств при НВГ. В экспериментальной модели ФХВ у кроликов было показано, что площадь ФП могла быть увеличена, если бы BVZ был применен в передней камере (5 мг) и в субконъюнктивальном пространстве (2,5 мг) во время трабекулэктомии. Однако авторы не обнаружили существенных различий уровней ВГД у животных между глазами, в которые вводились препараты, и контрольными глазами через 29 дней после операции [28]. Аналогичные результаты были получены в исследовании, в котором 42 кроликам после трабекулэктомии выполнялась субконъюнктивальная инъекция 1,25 мг BVZ, 5-ФУ или физиологического раствора (контроль). Авторы сообщали

о более длительном «выживании» ФП в группе BVZ по сравнению с применением 5-ФУ и контрольными группами, однако при этом среднее ВГД во всех группах было сходным [29].

В другом исследовании было установлено, что субконъюнктивальные инъекции BVZ (1,25 мг) способствовали большему объему ФП и снижению ВГД в модели хирургического вмешательства на кроликах по сравнению с интравитреальными инъекциями BVZ, 5-ФУ или MMC [30].

Применение анти-VEGF терапии для предотвращения недостаточности ФП у пациентов, перенесших однократную факотрабекулэктомию по поводу ПОУГ или хронической закрытоугольной глаукомы, было изучено в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, выполненном S. Sengupta et al. (2012). В этом пилотном исследовании 38 пациентов были разделены на три группы, получавшие традиционные антимаболиты (0,03%), субконъюнктивальные инъекции BVZ (1,25 мг/0,05 мл) или губки, пропитанные BVZ (1,25 мг/мл). В обеих группах BVZ васкуляризация ФП прогрессивно увеличивалась в течение 6 месяцев наблюдения. Авторы пришли к выводу, что в данной выборке пациентов субконъюнктивальные инъекции BVZ (но не использование губок, пропитанных BVZ) были одинаково эффективны в отношении снижения ВГД по сравнению с антимаболитом [31].

T.Y. Tai et al. (2015) сообщили о результатах 6-месячного сравнительного исследования с включением пациентов, которым выполнялось шунтирование после неудачной трабекулэктомии. В одной группе больных были выполнены инъекции BVZ и MMC, в другой — только MMC. На первом этапе исследования всем пациентам выполнялась субконъюнктивальная инъекция MMC (0,04 мг), после чего они были рандомизированы в группы, в которых выполнялись либо субконъюнктивальная инъекция BVZ (1 мг), либо введение MMC. По результатам исследования не было выявлено статистически значимых различий показателей эффективности, несмотря на то что у пациентов, которым вводились BVZ и MMC, была менее выражена васкуляризация [32].

В рамках исследования M.J. Pro et al. (2015) была проанализирована эффективность и безопасность интраоперационного введения RBZ по сравнению с MMC при выполнении трабекулэктомии. В проспективное открытое рандомизированное пилотное исследование было включено 24 пациента, которым выполнялась субконъюнктивальная инъекция RBZ (0,5 мг) либо введение пропитанной MMC губки (0,4 мг/мл) в субтеноновое пространство на 1,5 мин. во время операции до наложения склерального лоскута. При этом отмечено статистически значимое снижение уровня ВГД только

в группе MMC. Через 6 месяцев в группе RBZ была отмечена менее выраженная васкуляризация ФП, чем в группе с использованием только MMC.

Авторы сделали заключение о необходимости проведения широкомасштабных исследований для того, чтобы рекомендовать применение в дополнение к хирургическому лечению только RBZ вместо MMC, поскольку, по их мнению, продолжительность действия одноразовой субконъюнктивальной инъекции была слишком короткой, чтобы повлиять на длительное заживление эписклеральных и субконъюнктивальных ран [33].

N. Nilforushan et al. (2012) сравнили результаты трабекулэктомии с субконъюнктивальным введением BVZ или MMC в рамках проспективного рандомизированного сравнительного исследования, выполненного у 34 пациентов с неконтролируемой глаукомой. Спустя 6 месяцев авторами было установлено снижение уровня ВГД у 34 и 56% пациентов соответственно в группах BVZ и MMC. Было отмечено, что группа, в которой применялся MMC, характеризовалась значительно лучшим контролем ВГД, тогда как в группе, где использовался BVZ, необходимо было применение больших доз антиглаукомных препаратов для контроля ВГД [34].

J.U. Akkan и S. Cilsim (2015) оценивали эффективность трабекулэктомии в сочетании с субконъюнктивальным введением BVZ или MMC. Авторы наблюдали значительное снижение ВГД в обеих группах пациентов, при этом через 1 год в группе BVZ наблюдалось снижение ВГД на 41%, в группе MMC - на 46%. Для группы, где использовался MMC, был характерен более эффективный контроль ВГД на уровнях ниже 12 мм рт.ст. В этом исследовании, как и в предыдущем, большее количество пациентов, получавших BVZ, нуждалось в применении антиглаукомных препаратов [35].

Касаясь пути введения анти-VEGF препаратов, следует отметить, что в экспериментах на кроликах была продемонстрирована более высокая эффективность интравитреального введения по сравнению с субконъюнктивальным путем. Однако, как было показано, субконъюнктивальное введение этих препаратов способствует увеличению длительности периода полувыведения препарата из тканей радужной оболочки, цилиарного тела, сетчатки и сосудистой оболочки по сравнению с их интравитреальным применением [36].

При субконъюнктивальном пути введения препарат оказывает непосредственное влияние на процессы заживления ран конъюнктивы. Несмотря на то что для определения оптимальной дозы BVZ в этих условиях необходимы дополнительные исследования, чаще всего используются субконъюнктивальные инъекции препарата в дозах 1,25 или 2,5 мг [35].

Безопасность анти-VEGF препаратов

Как было отмечено выше, для торможения процессов заживления раны после выполнения трабекулэктомии применяются антимаболиты, такие как ММС и 5-ФУ, что основано на их свойствах ингибирования миграции и пролиферации фибробластов, повышенная активность которых способствует образованию рубцов в области хирургического вмешательства. ММС используется при хирургическом лечении гораздо чаще, чем 5-ФУ, использование этих препаратов значительно снижает уровень ВГД и риск неудовлетворительного исхода вмешательства. В то же время применение антимаболитов ассоциировано с развитием ряда осложнений, к которым относятся гипотония, кистозно-аваскулярная ФП, фистула ФП, инфекционные осложнения и эндофтальмит [10].

Было доказано, что в месте выполнения фильтрации VEGF может модифицировать активность фибробластов и стимулировать перекрестное связывание коллагена, что приводит к образованию рубцов. Более того, более высокие уровни VEGF в ткани капсулы глазного яблока до операции связаны с худшим исходом трабекулэктомии.

По результатам ряда исследований было высказано предположение о большей эффективности ММС и 5-ФУ по сравнению с BVZ в отношении снижения ВГД и создания ФП при выполнении первичной трабекулэктомии [34, 36]. Это явление вызвано прямым токсическим влиянием ММС или 5-ФУ в отношении цилиарного эпителия, что в свою очередь способствует снижению секреции водянистой влаги и, следовательно, уровня ВГД.

Е. Vandewalle et al. (2014) сообщили, что васкуляризация ФП начинает увеличиваться через 3 месяца после введения BVZ. Однако, как было показано в данном исследовании, этот эффект не сохраняется в течение 6-месячного периода. По мнению авторов, BVZ обладает ограниченной активностью в отношении различных подтипов фибробластов в инкапсулирующей ткани, длительность его влияния на медиаторы воспаления также ограничена [38]. В то же время использование этой группы ЛС, в частности BVZ, может быть более безопасным вариантом по сравнению с токсическим действием антимаболитов в отношении эпителия роговицы. Кроме того, субконъюнктивальные инъекции ММС могут вызывать дефицит лимбальных стволовых клеток [39]. В исследовании, проведенном S. Sengupta et al. (2012), не было обнаружено токсических эффектов 1,25 мг BVZ в отношении эпителия и эндотелия роговицы. Более того, после 6 месяцев наблюдения после инъекции BVZ в субконъюнктивальной зоне отмечался лучший профиль безопасности препарата по сравнению с применением губок, пропитанных ММС или BVZ [31].

Исследования *in vitro* позволили установить, что BVZ не токсичен для клеток роговицы человека, включая клетки эндотелия роговицы, в дозах, часто используемых для лечения неоваскуляризации роговицы [40].

В целом безопасность и эффективность анти-VEGF терапии существенно не отличаются от таковых характеристик современных препаратов, используемых для профилактики образования рубцов. Однако при использовании этих препаратов следует учитывать и противопоказания к их применению, включая беременность, лактацию, неконтролируемую системную гипертензию, черепно-мозговые травмы или преходящие ишемические приступы за 1 месяц до инъекции. При субконъюнктивальном применении BVZ и интравитреальном применении RBZ было зафиксировано такое осложнение, как некроз конъюнктивы [10].

Заключение

Ряд исследований, в которых изучалось применение анти-VEGF агентов или антимаболитов при ФХВ или для лечения НВГ, показали эффективность применения этих ЛС. Тем не менее анти-VEGF препараты еще не продемонстрировали преимуществ по сравнению с более широко применяемыми антирубцовыми агентами. В дальнейшем, как полагают, более специфичные анти-VEGF агенты, возможно, нацеленные на VEGF189, могут оказаться более эффективными и безопасными. Кроме того, необходимо создание препаратов с большей продолжительностью действия для долгосрочной эффективности выполняемых хирургических вмешательств.

Гистологические исследования показали, что максимальная пролиферация субконъюнктивальных фибробластов, важного фактора недостаточности ФП, наблюдается на 3-5 день после операции [41, 42]. Поскольку известно, что период полувыведения BVZ из организма составляет 3-4 дня, для преодоления этого ограничения необходимым представляется выполнение ряда инъекций препаратов.

X. Liu et al. (2016) опубликовали результаты метаанализа проведенных рандомизированных контролируемых исследований, целью которого явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности BVZ с ММС. Результаты показали, что, хотя BVZ является эффективным средством в отношении лечения НВГ по сравнению с плацебо, тем не менее применение препарата значительно увеличивает риск развития фистулы ФП по сравнению, например, с использованием ММС [43].

Следует учитывать и возможность возникновения побочных эффектов, связанных с интравитреальным путем введения этой группы ЛС:

конъюнктивальное кровоизлияние, боль в глазах, помутнение стекловидного тела, повышение ВГД и внутриглазное воспаление. Другие менее частые, но угрожающие зрению побочные явления, которые могут возникнуть в результате интравитреального введения, включают эндофтальмит и отслоение сетчатки.

К настоящему времени сообщения, в которых приводятся данные о высокой эффективности применения интравитреальных анти-VEGF препаратов, представлены преимущественно ретроспективными исследованиями или сериями случаев. Для подтверждения этих результатов необходимо

проведение широкомасштабных контролируемых проспективных исследований, в рамках которых были бы учтены различные дозы, варианты составов ЛС, их пути введения.

Эффекты анти-VEGF препаратов в лечении НВГ носят временный характер и обычно длятся 4-6 недель. Также известно, что применения только этих ЛС может быть недостаточно для лечения длительных стойких проявлений заболевания. Тем не менее общепризнанно, что комбинации анти-VEGF и стандартных методов лечения потенциально более эффективны, чем использование только стандартных методов лечения.

Литература

1. Рыков С.А., Новак Н.В. Эффективность комбинированного метода хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2018; 8(2):206-211.
2. Бабушкин А.Э. К вопросу о лечении неоваскулярной глаукомы. *Точка зрения. Восток – Запад*. 2019; 2:120-123. doi:10.25276/2410-1257-2019-2-120-123
3. Зотов А.С., Ефремова Т.Г., Нестерова Е.С., Солодкова Е.Г., Балалин С.В. Применение ингибиторов ангиогенеза в комплексном лечении неоваскулярной глаукомы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 4(29):108-111. doi:10.25276/2312-4911-2019-4-108-111
4. Карпилова М.А., Дуржинская М.Х. Анти-VEGF-препараты в лечении неоваскулярной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135(5-2):299-304. doi: 10.17116/oftalma2019135052299
5. Sun C., Zhang H., Jiang J., Li Y., Nie C., Gu J., Luo L., Wang Z. Angiogenic and inflammatory biomarker levels in aqueous humor and vitreous of neovascular glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2019 Dec 4. doi:10.1007/s10792-019-01207-4
6. Du J., Patrie J.T., Prum B.E., Netland P.A., Shildkrot Y.E. Effects of intravitreal anti-VEGF therapy on glaucoma-like progression in susceptible eyes. *J Glaucoma*. 2019; 28(12):1035-1040. doi:10.1097/IJG.0000000000001382
7. Chen H.J., Ma Z.Z., Li Y., Wang C.G. Change of Vascular Endothelial Growth Factor levels following vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*. 2019; Oct 23;2019:6764932. doi:10.1155/2019/6764932
8. Sun C., Zhang H.S., Yan Y.J., Zhao T., Li A.H., Tang Y., Wang Z.J. Early vitrectomy combined with pan retinal photocoagulation, anti-vascular endothelial growth factor, and gradual cyclophotocoagulation for treatment of neovascular glaucoma. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 132(20):2518-2520. doi:10.1097/CM9.0000000000000482
9. Rong A.J., Swaminathan S.S., Vanner E.A., Parrish R.K. 2nd. Predictors of neovascular glaucoma in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2019; 204:62-69. doi:10.1016/j.ajo.2019.02.038
10. Sakamoto M., Hashimoto R., Yoshida I., Ubuka M., Maeno T. Risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2018; 12:2323-2329. doi:10.2147/OPHT.S184959.
11. Seibold L.K., Sherwood M.B., Kahook M.Y. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol*. 2012; 57(6):530-550. doi:10.1016/j.survophthal.2012.01.008
12. Saeedi O.J., Jefferys J.L., Solus J.F., Jampel H.D., Quigley H.A. Risk factors for adverse consequences of low intraocular pressure after trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2014; 23(1):e60-8. doi:10.1097/IJG.0000000000000008
13. Daneshvar R. Anti-VEGF agents and glaucoma filtering surgery. *J Ophthalmic Vis Res*. 2013; 8(2):182-186. PMID: 23943695

References

1. Rykov S.A., Novak N.V. The effectiveness of the combined method of surgical treatment of secondary neovascular glaucoma. *Oftal'mologiya. Vostochnaya Evropa*. 2018; 8(2):206-211. (In Russ.)
2. Babushkin A.E. On the treatment of neovascular glaucoma. *Point of view. Vostok – Zapad*. 2019; 2:120-123. (In Russ.) doi:10.25276/2410-1257-2019-2-120-123
3. Zotov A.S., Efremova T.G., Nesterova E.S., Solodkova E.G., Balalin S.V. The use of angiogenesis inhibitors in the complex treatment of neovascular glaucoma. *Sovremnyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019; 4(29):108-111. (In Russ.) doi:10.25276/2312-4911-2019-4-108-111
4. Karpilova M.A., Durzhinskaya M.Kh. Anti-VEGF-drugs in the treatment of neovascular glaucoma. *Bulletin of Ophthalmology*. 2019; 135(5-2):299-304. (In Russ.) doi:10.17116/oftalma2019135052299
5. Sun C., Zhang H., Jiang J., Li Y., Nie C., Gu J., Luo L., Wang Z. Angiogenic and inflammatory biomarker levels in aqueous humor and vitreous of neovascular glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2019 Dec 4. doi:10.1007/s10792-019-01207-4
6. Du J., Patrie J.T., Prum B.E., Netland P.A., Shildkrot Y.E. Effects of intravitreal anti-VEGF therapy on glaucoma-like progression in susceptible eyes. *J Glaucoma*. 2019; 28(12):1035-1040. doi:10.1097/IJG.0000000000001382
7. Chen H.J., Ma Z.Z., Li Y., Wang C.G. Change of Vascular Endothelial Growth Factor levels following vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*. 2019; Oct 23;2019:6764932. doi:10.1155/2019/6764932
8. Sun C., Zhang H.S., Yan Y.J., Zhao T., Li A.H., Tang Y., Wang Z.J. Early vitrectomy combined with pan retinal photocoagulation, anti-vascular endothelial growth factor, and gradual cyclophotocoagulation for treatment of neovascular glaucoma. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 132(20):2518-2520. doi:10.1097/CM9.0000000000000482
9. Rong A.J., Swaminathan S.S., Vanner E.A., Parrish R.K. 2nd. Predictors of neovascular glaucoma in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2019; 204:62-69. doi:10.1016/j.ajo.2019.02.038
10. Sakamoto M., Hashimoto R., Yoshida I., Ubuka M., Maeno T. Risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2018; 12:2323-2329. doi:10.2147/OPHT.S184959.
11. Seibold L.K., Sherwood M.B., Kahook M.Y. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol*. 2012; 57(6):530-550. doi:10.1016/j.survophthal.2012.01.008
12. Saeedi O.J., Jefferys J.L., Solus J.F., Jampel H.D., Quigley H.A. Risk factors for adverse consequences of low intraocular pressure after trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2014; 23(1):e60-8. doi:10.1097/IJG.0000000000000008
13. Daneshvar R. Anti-VEGF agents and glaucoma filtering surgery. *J Ophthalmic Vis Res*. 2013; 8(2):182-186. PMID: 23943695

14. Park S.C., Su D., Tello C. Anti-VEGF therapy for the treatment of glaucoma: a focus on ranibizumab and bevacizumab. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12(12):1641–1647. doi:10.1517/14712598.2012.721772
15. SooHoo J.R., Seibold L.K., Kahook M.Y. Recent advances in the management of neovascular glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 2013; 28(3):165–172. doi:10.3109/08820538.2012.730103
16. Kim M., Lee C., Payne R., Yue B.Y., Chang J.H., Ying H. Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma: a review. *Surv Ophthalmol.* 2015; 60(6):524–535. doi:10.1016/j.survophthal.2015.04.003
17. Kitnarong N., Sriyakul C., Chinwattanakul S. A prospective study to evaluate intravitreal ranibizumab as adjunctive treatment for trabeculectomy in neovascular glaucoma. *Ophthalmol Ther.* 2015; 4(1):33–41. doi:10.1007/s40123-015-0033-3
18. SooHoo J.R., Seibold L.K., Pantcheva M.B., Kahook M.Y. Aflibercept for the treatment of neovascular glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 43(9):803–807. doi:10.1111/ceo.12559
19. Magdelaine-Beuzelin C., Pinault C., Paintaud G., Watier H. Therapeutic antibodies in ophthalmology: old is new again. *MAbs.* 2010; 2(2):176–180. doi:10.4161/mabs.2.2.11205
20. Simha A., Braganza A., Abraham L., Samuel P., Lindsley K. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 10:CD007920. doi:10.1002/14651858
21. Waisbourd M., Shemesh G., Kurtz S., Rachmiel R., Moisseiev E., Zayit-Soudri S., Loewenstein A., Barequet I. Topical bevacizumab for neovascular glaucoma: a pilot study. *Pharmacology.* 2014; 93(3-4): 108–112. doi:10.1159/000358600
22. Duch S., Buchacra O., Milla E., Andreu D., Tellez J. Intracameral bevacizumab (Avastin) for neovascular glaucoma: a pilot study in 6 patients. *J Glaucoma.* 2009; 18(2):140–143. doi:10.1097/IJG.0b013e318170a747
23. Luke J., Nassar K., Luke 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. doi:10.1007/s00417-013-2428-y
24. Grover S., Gupta S., Sharma R., Brar V.S., Chalam K.V. Intracameral bevacizumab effectively reduces aqueous vascular endothelial growth factor concentrations in neovascular glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93(2):273–274. doi:10.1136/bjo.2008.145714
25. Sugimoto Y., Mochizuki H., Okumichi H., Takumida M., Takamatsu M., Kawamata S., Kiuchi Y. et al. Effect of intravitreal bevacizumab on iris vessels in neovascular glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248(11):1601–1609. doi:10.1007/s00417-010-1406-x
26. Muhsen S., Compan J., Lai T., Kranemann C., Birt C. Postoperative adjunctive bevacizumab versus placebo in primary trabeculectomy surgery for glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2019; 12(10):1567–1574. doi:10.18240/ijo.2019.10.08
27. Elwehidy A.S., Bayoumi N.H., Badawi A.E., Hagra S.M., Abdelkader A. Intravitreal ranibizumab with panretinal photocoagulation followed by trabeculectomy versus visco-trabeculectomy in management of neovascular glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019; 8(4):308–313. doi:10.1097/APO.0000000000000248
28. Li Z., Van Bergen T., Van de Veire S., Van de Vel I., Moreau H., Dewerchin M., Maudgal P.C., Zeyen T., Spileers W., Moons L., Stalmans I. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(11):5217–5225. doi:10.1167/iovs.08-2662
29. Memarzadeh F., Varma R., Lin L.T., Parikh J.G., Dustin L., Alcaraz A., Elliott D. Postoperative use of bevacizumab as an antifibrotic agent in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(7):3233–3237. doi:10.1167/iovs.08-2441
30. Ozgonul C., Mumcuoglu T., Gunal A. The effect of bevacizumab on wound healing modulation in an experimental trabeculectomy model. *Curr Eye Res.* 2014; 39(5):451–459. doi:10.3109/02713683.2013.851704
14. Park S.C., Su D., Tello C. Anti-VEGF therapy for the treatment of glaucoma: a focus on ranibizumab and bevacizumab. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12(12):1641–1647. doi:10.1517/14712598.2012.721772
15. SooHoo J.R., Seibold L.K., Kahook M.Y. Recent advances in the management of neovascular glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 2013; 28(3):165–172. doi:10.3109/08820538.2012.730103
16. Kim M., Lee C., Payne R., Yue B.Y., Chang J.H., Ying H. Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma: a review. *Surv Ophthalmol.* 2015; 60(6):524–535. doi:10.1016/j.survophthal.2015.04.003
17. Kitnarong N., Sriyakul C., Chinwattanakul S. A prospective study to evaluate intravitreal ranibizumab as adjunctive treatment for trabeculectomy in neovascular glaucoma. *Ophthalmol Ther.* 2015; 4(1):33–41. doi:10.1007/s40123-015-0033-3
18. SooHoo J.R., Seibold L.K., Pantcheva M.B., Kahook M.Y. Aflibercept for the treatment of neovascular glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 43(9):803–807. doi:10.1111/ceo.12559
19. Magdelaine-Beuzelin C., Pinault C., Paintaud G., Watier H. Therapeutic antibodies in ophthalmology: old is new again. *MAbs.* 2010; 2(2):176–180. doi:10.4161/mabs.2.2.11205
20. Simha A., Braganza A., Abraham L., Samuel P., Lindsley K. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 10:CD007920. doi:10.1002/14651858
21. Waisbourd M., Shemesh G., Kurtz S., Rachmiel R., Moisseiev E., Zayit-Soudri S., Loewenstein A., Barequet I. Topical bevacizumab for neovascular glaucoma: a pilot study. *Pharmacology.* 2014; 93(3-4): 108–112. doi:10.1159/000358600
22. Duch S., Buchacra O., Milla E., Andreu D., Tellez J. Intracameral bevacizumab (Avastin) for neovascular glaucoma: a pilot study in 6 patients. *J Glaucoma.* 2009; 18(2):140–143. doi:10.1097/IJG.0b013e318170a747
23. Luke J., Nassar K., Luke 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. doi:10.1007/s00417-013-2428-y
24. Grover S., Gupta S., Sharma R., Brar V.S., Chalam K.V. Intracameral bevacizumab effectively reduces aqueous vascular endothelial growth factor concentrations in neovascular glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93(2):273–274. doi:10.1136/bjo.2008.145714
25. Sugimoto Y., Mochizuki H., Okumichi H., Takumida M., Takamatsu M., Kawamata S., Kiuchi Y. et al. Effect of intravitreal bevacizumab on iris vessels in neovascular glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248(11):1601–1609. doi:10.1007/s00417-010-1406-x
26. Muhsen S., Compan J., Lai T., Kranemann C., Birt C. Postoperative adjunctive bevacizumab versus placebo in primary trabeculectomy surgery for glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2019; 12(10):1567–1574. doi:10.18240/ijo.2019.10.08
27. Elwehidy A.S., Bayoumi N.H., Badawi A.E., Hagra S.M., Abdelkader A. Intravitreal ranibizumab with panretinal photocoagulation followed by trabeculectomy versus visco-trabeculectomy in management of neovascular glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019; 8(4):308–313. doi:10.1097/APO.0000000000000248
28. Li Z., Van Bergen T., Van de Veire S., Van de Vel I., Moreau H., Dewerchin M., Maudgal P.C., Zeyen T., Spileers W., Moons L., Stalmans I. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(11):5217–5225. doi:10.1167/iovs.08-2662
29. Memarzadeh F., Varma R., Lin L.T., Parikh J.G., Dustin L., Alcaraz A., Elliott D. Postoperative use of bevacizumab as an antifibrotic agent in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(7):3233–3237. doi:10.1167/iovs.08-2441
30. Ozgonul C., Mumcuoglu T., Gunal A. The effect of bevacizumab on wound healing modulation in an experimental trabeculectomy model. *Curr Eye Res.* 2014; 39(5):451–459. doi:10.3109/02713683.2013.851704

31. Sengupta S., Venkatesh R., Ravindran R.D. Safety and efficacy of using off-label bevacizumab versus mitomycin C to prevent bleb failure in a single-site phacotrabeculectomy by a randomized controlled clinical trial. *J Glaucoma*. 2012; 21(7):450–459. doi:10.1097/IJG.0b013e31821826b2
32. Tai T.Y., Moster M.R., Pro M.J., Myers J.S., Katz L.J. Needle bleb revision with bevacizumab and mitomycin C compared with mitomycin C alone for failing filtration blebs. *J Glaucoma*. 2015; 24(4):311–315. doi:10.1097/IJG.0b013e31829f9bd3
33. Pro M.J., Freidl K.B., Neylan C.J., Sawchyn A.K., Wizov S.S., Moster M.R. Ranibizumab versus mitomycin C in primary trabeculectomy — a pilot study. *Curr Eye Res*. 2015; 40(5):510–515. doi:10.3109/02713683.2014.935441
34. Nilforushan N., Yadgari M., Kish S.K., Nassiri N. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153(2):352–7.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.005
35. Akkan J.U., Cilsim S. Role of subconjunctival bevacizumab as an adjuvant to primary trabeculectomy: a prospective randomized comparative 1-year follow-up study. *J Glaucoma*. 2015; 24(1):1–8. doi:10.1097/IJG.0b013e318287abf3
36. Nomoto H., Shiraga F., Kuno N., Kimura E., Fujii S., Shinomiya K., Nugent A.K., Hirooka K., Baba T. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(10):4807–13. doi:10.1167/iov.08-3148
37. Jurkowska-Dudzinska J., Kosior-Jarecka E., Zarnowski T. Comparison of the use of 5-fluorouracil and bevacizumab in primary trabeculectomy: results at 1 year. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 40(4):e135–42. doi:10.1111/j.1442-9071.2011.02608.x
38. Vandewalle E., Abegão Pinto L., Van Bergen T., Spielberg L., Fieuws S., Moons L., Spileers W., Zeyen T., Stalmans I. et al. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective, randomised study. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(1):73–78. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303966
39. Hau S., Barton K. Corneal complications of glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009; 20(2):131–136. doi:10.1097/ICU.0b013e31828325a54b
40. Yoeruek E., Spitzer M.S., Tatar O., Aisenbrey S., Bartz-Schmidt K.U., Szurman P. Safety profile of bevacizumab on cultured human corneal cells. *Cornea*. 2007; 26(8):977–982. doi:10.1097/ICO.0b013e3180de1d0a
41. Bochmann F., Kaufmann C., Becht C.N., Guber I., Kaiser M., Bachmann L.M., Thiel M.A. et al. ISRCTN12125882-influence of topical anti-VEGF Ranibizumab) on the outcome of filtration surgery for glaucoma-study protocol. *BMC Ophthalmol*. 2011; 11:1. doi:10.1186/1471-2415-11-1
42. Kano M.R., Morishita Y., Iwata C., Iwasaka S., Watabe T., Ouchi Y., Miyazono K., Miyazawa K. VEGF-A and FGF-2 synergistically promote neoangiogenesis through enhancement of endogenous PDGF-B-PDGFRbeta signaling. *J Cell Sci*. 2005; 118(Pt 16):3759–68. doi:10.1242/jcs.02483
43. Liu X., Du L., Li N. The effects of bevacizumab in augmenting trabeculectomy for glaucoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(15):e3223. doi:10.1097/MD.0000000000003223
31. Sengupta S., Venkatesh R., Ravindran R.D. Safety and efficacy of using off-label bevacizumab versus mitomycin C to prevent bleb failure in a single-site phacotrabeculectomy by a randomized controlled clinical trial. *J Glaucoma*. 2012; 21(7):450–459. doi:10.1097/IJG.0b013e31821826b2
32. Tai T.Y., Moster M.R., Pro M.J., Myers J.S., Katz L.J. Needle bleb revision with bevacizumab and mitomycin C compared with mitomycin C alone for failing filtration blebs. *J Glaucoma*. 2015; 24(4):311–315. doi:10.1097/IJG.0b013e31829f9bd3
33. Pro M.J., Freidl K.B., Neylan C.J., Sawchyn A.K., Wizov S.S., Moster M.R. Ranibizumab versus mitomycin C in primary trabeculectomy — a pilot study. *Curr Eye Res*. 2015; 40(5):510–515. doi:10.3109/02713683.2014.935441
34. Nilforushan N., Yadgari M., Kish S.K., Nassiri N. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153(2):352–7.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.005
35. Akkan J.U., Cilsim S. Role of subconjunctival bevacizumab as an adjuvant to primary trabeculectomy: a prospective randomized comparative 1-year follow-up study. *J Glaucoma*. 2015; 24(1):1–8. doi:10.1097/IJG.0b013e318287abf3
36. Nomoto H., Shiraga F., Kuno N., Kimura E., Fujii S., Shinomiya K., Nugent A.K., Hirooka K., Baba T. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(10):4807–13. doi:10.1167/iov.08-3148
37. Jurkowska-Dudzinska J., Kosior-Jarecka E., Zarnowski T. Comparison of the use of 5-fluorouracil and bevacizumab in primary trabeculectomy: results at 1 year. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 40(4):e135–42. doi:10.1111/j.1442-9071.2011.02608.x
38. Vandewalle E., Abegão Pinto L., Van Bergen T., Spielberg L., Fieuws S., Moons L., Spileers W., Zeyen T., Stalmans I. et al. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective, randomised study. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(1):73–78. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303966
39. Hau S., Barton K. Corneal complications of glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009; 20(2):131–136. doi:10.1097/ICU.0b013e31828325a54b
40. Yoeruek E., Spitzer M.S., Tatar O., Aisenbrey S., Bartz-Schmidt K.U., Szurman P. Safety profile of bevacizumab on cultured human corneal cells. *Cornea*. 2007; 26(8):977–982. doi:10.1097/ICO.0b013e3180de1d0a
41. Bochmann F., Kaufmann C., Becht C.N., Guber I., Kaiser M., Bachmann L.M., Thiel M.A. et al. ISRCTN12125882-influence of topical anti-VEGF Ranibizumab) on the outcome of filtration surgery for glaucoma-study protocol. *BMC Ophthalmol*. 2011; 11:1. doi:10.1186/1471-2415-11-1
42. Kano M.R., Morishita Y., Iwata C., Iwasaka S., Watabe T., Ouchi Y., Miyazono K., Miyazawa K. VEGF-A and FGF-2 synergistically promote neoangiogenesis through enhancement of endogenous PDGF-B-PDGFRbeta signaling. *J Cell Sci*. 2005; 118(Pt 16):3759–68. doi:10.1242/jcs.02483
43. Liu X., Du L., Li N. The effects of bevacizumab in augmenting trabeculectomy for glaucoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(15):e3223. doi:10.1097/MD.0000000000003223

Поступила / Received / 30.11.2020