

# Применение цитостатиков в хирургии рефрактерной глаукомы

Т.А. Жигальская — аспирант кафедры офтальмологии

О.И. Кривошеина — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

*Рефрактерная глаукома представляет собой одну из тяжелых форм заболевания, отличительной чертой которой является устойчивость к проводимому гипотензивному, в том числе и хирургическому лечению. В представленной статье анализируется эффективность местного применения цитостатиков в хирургии рефрактерной глаукомы, рассматриваются основные методики их использования в интра- и послеоперационном периоде, представлены основные варианты осложнений.*

**Ключевые слова:** рефрактерная глаукома, цитостатики, митомицин-С, 5-фторурацил, антиглаукомные операции, рубцевание.

**Для цитирования:** Жигальская Т.А., Кривошеина О.И. Применение цитостатиков в хирургии рефрактерной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (3): 71-5. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-71-75

Глаукома — хроническая прогрессирующая нейропатия, проявляющаяся постепенной атрофией ганглиозных клеток сетчатки [1–4]. Наиболее тяжелой формой данного заболевания считается рефрактерная глаукома, особенность которой заключается в частых, несмотря на проводимое лечение, рецидивах повышения внутриглазного давления (ВГД) [1, 5, 6]. К этой патологии относят вторичную глаукому, далеко зашедшую стадию данного заболевания, ранее оперированную глаукому, псевдоэкссфолиативную глаукому, случаи глаукомы с высоким уровнем ВГД в предоперационном периоде, а также глаукому при артификации и у пациентов молодого возраста [7–11]. Основная роль в послеоперационном повышении ВГД принадлежит рубцеванию в зоне оперативного вмешательства, приводящему к деструктивным изменениям как в углу передней камеры, так и в дренажной системе глаза [12–15].

Как известно, успех фильтрующих антиглаукомных операций определяется длительностью функционирования хирургически созданных путей оттока водянистой влаги, которые обеспечивают выход внутриглазной жидкости в субконъюнктивальное пространство. Рубцевание в зоне операции приводит к значительному снижению гипотензивного эффекта.

Несмотря на существенные достижения в хирургии глаукомы, устойчивость ее рефрактерных форм к различным видам гипотензивных вмешательств остается актуальной проблемой современной офтальмологии [7, 16–19].

Таким образом, поиск и разработка эффективных, обеспечивающих длительный гипотензивный результат методов оперативного лечения рефрактерной глаукомы является важной задачей офтальмохирургии [13, 20–23].

Определяющую роль в процессах регенерации в области хирургического вмешательства при глаукоме играют особенности морфологического строения и наличие дистрофических изменений склеры и соединительнотканной основы дренажной системы глаза, качественный состав камерной влаги, циркулирующей по хирургически созданным путям оттока, а также выраженность местной воспалительной реакции и нарушения локального иммунитета [24, 25].

Согласно результатам гистологических исследований, изменения в склере при глаукоме вызваны переорганизацией коллагенового каркаса, что сопровождается деструкцией межклеточного вещества. Вследствие этого возникает нарушение химических связей между коллагеном, гликопротеинами и

гликозаминогликанами. Результатом подобных изменений является уплотнение фиброзной оболочки глазного яблока, сопровождающееся нарушением нейрогуморальных механизмов регуляции кровотока. На этом фоне развивается дисбаланс про- и антиоксидантной систем с увеличением содержания свободных радикалов во всех структурах глаза, что усугубляет дегенеративные изменения в дренажной системе и снижает фибринолитическую активность водянистой влаги [26–31].

Хирургическая травма, каковой, по сути, является любое оперативное вмешательство, усугубляет исходные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, приводя к нарушению регенераторных процессов в зоне операции. В послеоперационном периоде развивается классическое асептическое воспаление, включающее местные изменения в виде альтерации, экссудации и пролиферации. При этом усиливаются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), активируются биогенные амины, фракция комплемента, лизосомальные ферменты, а также запускается механизм ауторегуляции воспаления — каскад цитокиновых реакций [32].

В первые 3 дня после операции под действием ферментов лизосом и продуктов ПОЛ в области хирургической травмы появляются расщепленные фрагменты коллагена, фибронектина, которые совместно с другими медиаторами воспаления индуцируют направленный к зоне операции хемотаксис макрофагов и фибробластов. Постепенно за счет макрофагально-фибропластических взаимодействий, основанных на обратной связи, воспаление сменяется регенерацией поврежденной ткани [32].

Продукты распада коллагена, которые образуются под действием протеаз, стимулируют хемотаксис макрофагов. Фагоцитируя продукты распада, макрофаги активируются и начинают секретировать факторы роста фибробластов и индукторы синтеза коллагена, и уже к 10-му дню после операции в ране появляются коллагеновые волокна [33].

Согласно данным литературы, при рефрактерной глаукоме во влаге передней камеры и в слезной жидкости существенно повышается активность провоспалительных цитокинов (трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ), стимулирующих процесс дифференцировки фибробластов в зрелые формы, что усиливает продукцию коллагена и белков внеклеточного матрикса [33]. При этом отмечается снижение активности противовоспалительных цитокинов (интерлейкины 4, 10, 13). Возникающий дисбаланс в цитокиновой системе является одной из важных причин избыточного воспалительного ответа [31].

Как следствие, при рефрактерной глаукоме на фоне имеющихся трофических изменений в структурах угла передней камеры, повышения активности свободнорадикальных процессов, выраженных изменений гуморального и клеточного иммунитета развивается избыточная воспалительная реакция

на хирургическую травму, сопровождающаяся в дальнейшем рубцеванием в области оперативного вмешательства, что является одной из основных причин слабого гипотензивного эффекта проведенной антиглаукомной операции.

По данным ряда авторов, трабекулэктомия при рефрактерной глаукоме обеспечивает только 20 % успеха в первый год после хирургического лечения [34, 35].

Знание патологических изменений, происходящих в тканях глаза при глаукоме, и динамики воспалительно-репаративной реакции в ответ на операционную травму позволяет разработать ряд профилактических мероприятий, препятствующих или значительно сокращающих риск рубцевания сформированных путей оттока внутриглазной жидкости.

Одним из способов повышения эффективности фистулизирующих операций при глаукоме является местное использование препаратов из группы цитостатиков [36].

Первым из применяемых в офтальмологии цитостатиков был 5-фторурацил (5-ФУ) — антиметаболит группы структурных аналогов пиримидина, действующий за счет угнетения синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и блокирования фермента тимидилатсинтетазы. Следствием этого является снижение пролиферации эписклеральных фибробластов с последующим уменьшением рубцевания в области фильтрационной «подушки» [37]. В ходе экспериментальных исследований выявлено, что на фоне применения данного антиметаболита отмечается снижение воспалительной инфильтрации в 1,5–2 раза. При этом происходит снижение синтетической и пролиферативной активности фибробластов, формируется рыхлый рубец с широким фильтрационным ходом, что способствует увеличению срока функционирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости и снижению ВГД.

В настоящее время в хирургической практике применяется губка, пропитанная 5-ФУ в концентрации 25 или 50 мг/мл, которая во время антиглаукомной операции укладывается над или под склеральный лоскут на 3–5 мин. Согласно клиническим наблюдениям, эффективность данной методики составляет 56–79 % [27], однако в послеоперационном периоде высок риск замедленного восстановления передней камеры и фильтрации водянистой влаги между швами.

Помимо интраоперационных аппликаций, возможно применение 5-ФУ в виде одной или двух субконъюнктивальных инъекций в дозе 5,0 мг. Согласно опубликованным данным [12, 15], в послеоперационном периоде отмечается уменьшение интенсивности рубцевания в области хирургического вмешательства и сохранение субконъюнктивальной фильтрации внутриглазной жидкости в течение длительного периода наблюдения. Установлено, что местные 2-кратные инъекции 5-ФУ наиболее эффективны при лечении

таких рефрактерных форм глаукомы, как постстромботическая и увеальная.

При этом выявлено, что увеличение числа инъекций цитостатика до 3 и более значительно повышает риск развития кератопатии и герпетического кератита [38, 39].

Антиметаболический эффект 5-ФУ максимально выражен при его назначении в раннем (первые 10 дней) послеоперационном периоде. При назначении в более поздние сроки эффективность действия 5-ФУ значительно снижается [40].

Еще одним антиметаболитом, широко применяемым в офтальмологии, является митомин-С (ММС) — противоопухолевый антибиотик, используемый в комплексной химиотерапии онкологических заболеваний. По своей активности данный препарат превосходит 5-ФУ в 100–300 раз. ММС ингибирует синтез ДНК, независимо от фазы клеточного цикла, и супрессивно действует на весь процесс деления фибробластов и синтез коллагена, что обуславливает более короткое время интраоперационной аппликации [41]. Впервые в ходе антиглаукомной операции ММС был использован в 1981 г. Согласно клиническим исследованиям, применение интраоперационной аппликации ММС во время хирургического вмешательства по поводу глаукомы способствует увеличению продолжительности функционирования сформированных путей оттока внутриглазной жидкости в 1,9 раза [42, 43]. В целом успешность антиглаукомной хирургии с применением ММС составляет от 65,5 до 89 % [35, 44].

В научной литературе приводятся перспективные данные о применении в эксперименте дренажа, содержащего ММС [25]. Установлено, что после стандартной имплантации дренажа начинается последовательное и постепенное выделение цитостатика в водянистую влагу. При этом 80 % препарата высвобождается в течение первых 2 ч после операции, оставшееся количество ММС выделяется в течение последующих 2 мес, что и обеспечивает пролонгированный гипотензивный эффект операции.

Однако при проспективном исследовании длительности гипотензивного эффекта антиглаукомных операций с использованием клапана Ahmed или при интраоперационной аппликации ММС установлено, что эффективность указанных операций через 5 лет после проведения вмешательства составляет 80 и 49 % соответственно [39, 45].

Сравнительно недавно разработана методика сочетанного применения ММС и 5-ФУ в ходе оперативного лечения рефрактерной глаукомы, суть которой заключается в интраоперационной 3-минутной аппликации ММС в сочетании с субконъюнктивальными инъекциями 5-ФУ в раннем послеоперационном периоде. Кратность инъекций 5-ФУ и интервалы между его введениями определяются в каждом случае индивидуально, с учетом состояния фильтрационной «подушки» и роговицы, уровня ВГД [46].

Авторы методики рекомендуют субконъюнктивальные инъекции 5-ФУ с 5–7-го дня после операции в дозе 5,0 мг с интервалом введения 1–5 дней. Согласно клиническим наблюдениям, применение методики сочетанного использования ММС и 5-ФУ в хирургическом лечении рефрактерной глаукомы обеспечивает стабильный (87,8 %) и длительный (до 2 лет) гипотензивный эффект [35]. При этом число возможных осложнений со стороны роговицы и увеального тракта не превышает среднестатистические показатели в случае применения данных цитостатиков по отдельности.

На современном этапе в хирургии рефрактерной глаукомы все чаще применяется так называемый нидлинг, т. е. ревизия ранее сформированной фильтрационной «подушки». Суть манипуляции заключается в устранении с помощью инъекционной иглы или копы сращений между склеральным и конъюнктивальным лоскутами для восстановления движения внутриглазной жидкости по ранее сформированным хирургически путям. Вмешательство проводится с целью потенцирования гипотензивного эффекта и профилактики развития спаек. Во время ревизии фильтрационной «подушки» рекомендуется одновременно использовать цитостатики. В случае применения 5-ФУ в зону манипуляции непосредственно после нидлинга вводится 0,05 мл 5 % раствора препарата. В случае применения ММС рекомендуется субконъюнктивальное введение антиметаболита в дозе 0,1 мл на расстоянии 5–10 мм от фильтрационной «подушки», после чего непосредственно приступают к ее ревизии [37]. По мнению авторов [37, 47], цитостатики, вводимые в зону ревизии ранее сформированных путей оттока внутриглазной жидкости, подавляют выраженность воспалительного процесса и последующего фиброгенеза, вызванного в том числе и самой манипуляцией.

Необходимо отметить, что первые результаты применения цитостатиков в хирургии глаукомы были весьма обнадеживающими. Однако вскоре стали появляться сообщения о развитии частых и серьезных осложнений, связанных с использованием антиметаболитов. Среди них наиболее часто встречается повреждение эпителия роговицы (50–69 %), избыточная фильтрация внутриглазной жидкости через дефекты конъюнктивы (4,2–36,8 %), несостоятельность послеоперационных швов (36–38 %), цилиохориоидальная геморрагическая отслойка (5–9 %), эндофтальмит (1–2 %), помутнение интраокулярной линзы, которое обусловлено изменением pH водянистой влаги и скоплением кристаллов кальция [41, 48–50]. Высокий риск развития указанных осложнений в значительной степени препятствует более широкому применению цитостатиков в хирургии глаукомы.

Оперативные методы лечения глаукомы, в том числе и ее рефрактерных форм, в настоящее время активно развиваются. При этом внимание ученых и офтальмохирургов должно быть направлено на поиск и разработку оптимального, возможно комбинирован-

ного, метода оперативного вмешательства, обеспечивающего длительный и стабильный гипотензивный эффект. В связи с этим появление на фармакологическом рынке цитостатиков нового поколения открывает, на наш взгляд, широкие перспективы для экспериментальных, а в дальнейшем и клинических исследований.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

#### Литература

1. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Тубаджи Ессам и др. Прогрессирующая глаукома — неизбежность или недоработка? Глаукома. 2012; 3: 26–32.
2. Нестеров А.П., Егоров Е.А. Классификация глаукомы. В кн.: Егоров Е.А., ред. Глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 30–43.
3. Елисеева Н.В. Оценка клинических проявлений первичной открытоугольной глаукомы. Современные тенденции развития науки и технологий. 2017; 1–3: 28–30.
4. Перишин Б.С., Козлова И.В., Ермолаев А.П. Изучение в эксперименте изменения внутриглазного давления и гемодинамических показателей глаза при введении жидкости в витреальную полость. Глаукома. 2012; 1: 16–20.
5. Астахов Ю.С., Харина А.А. Эффективный метод хирургического лечения больных рефрактерной глаукомой с использованием фильтрующего устройства Ex-PRESS. Офтальмологические ведомости. 2013; 6 (1): 3–8. doi: 10.17816/OV201313-8
6. Voskanyan L., Garcia-Feijoo J. Prospective, unmasked evaluation of the iStent inject system for open-angle glaucoma: synergy trial. Advances in therapy. 2014; 31 (2): 189–201. doi: 10.1007/s12325-014-0095-y
7. Бибков М.М., Бабушкин А.Э. Методы профилактики послеоперационного рубцевания путей оттока. В кн.: Егоров Е.А., ред. Глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 624–54.
8. Бибков М.М., Бабушкин А.Э., Оренбургская О.И., Матюхина Е.Н. Об эффективности фистулизирующих операций при вторичной рефрактерной глаукоме. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9 (3): 5–10.
9. Канюков В.Н., Чеснокова Е.Ф. Хирургическое лечение терминальной болящей глаукомы. Вестник ТГУ. 2014; 19 (4): 1135–6.
10. Francis B.A., Winarko J. Ab interno Schlemm's canal surgery: trabectome and i-stent. Dev Ophthalmol. 2012; 50: 125–36. doi: 10.1159/000334794
11. Mariotti C., Dahan E., Nicolai M., et al. Long-term outcomes and risk factors for failure with the EX-press glaucoma drainage device. Eye. 2014; 28 (1): 1–8. doi: 10.1038/eye.2013.234
12. Ахтерьякова И.А. Направления хирургического лечения рефрактерной глаукомы. Офтальмология. Восточная Европа. 2014; 4 (23): 96–104.
13. Кладко М.А., Тахтаев Ю.В. Хирургия рефрактерной глаукомы: проблемы и пути решения. Точка зрения. Восток-Запад. 2016; 1: 83–5.
14. Dohan E., Ben Simon G.J., Lafuma A. Comparison of trabeculectomy and Ex-PRESS implantation in fellow eyes of the same patient: a prospective, randomized study. Eye (Lond). 2012; 26 (5): 703–10. doi: 10.1038/eye.2012.13
15. Сахнов С.Н., Науменко В.В., Волк С.А. и др. Способ хирургического лечения рефрактерной глаукомы. Глаукома. 2013; 1: 29–34.
16. Aref A.A., Gedde S.J., Budenz D.L. Glaucoma Drainage Implant Surgery. Dev Ophthalmol. 2017; 59: 43–52. doi: 10.1159/000458485
17. Seider M.I., Rofagha S., Lin S.C., Stamper R.L. Resident-performed Ex-PRESS shunt implantation versus trabeculectomy. Journal of Glaucoma. 2012; 21 (7): 469–74. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182182bfb
18. Егорова Э.В., Соколовская Т.В., Узунян Д.Г., Дробницкая А.А. Оценка результатов контактной транссклеральной диод-лазерной циклокоагуляции с учетом изменений цилиарного тела при исследовании методом ультразвуковой биомикроскопии у больных с терминальной глаукомой. Офтальмохирургия. 2013; 3: 72–7.
19. Ал Немер Д.М. Результаты комбинированной дренажной хирургии рефрактерных форм глаукомы. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9 (2): 28–30.
20. Angelov B. Surgical treatment of some types of advanced glaucoma with single step implantation of two different implants — Ex-PRESS and Ologen. Bul. F. Glaucoma. 2012; 2 (4): 4–17.
21. Bettin P., Di Matteo F. Glaucoma: present challenges and future trends. Ophthalmic Res. 2013; 50 (4): 197–208. doi: 10.1159/000348736
22. Bettin P., Khaw P.T. Postoperative management of penetrating and nonpenetrating external filtering procedures. Glaucoma Surgery Dev. Ophthalmol. 2012; 50: 48–63. doi: 10.1159/000334773
23. Гаврилова И.А., Чупров А.Д. Оценка эффективности функционирования различных дренажей в хирургии глаукомы (экспериментальное исследование). Глаукома. 2012; 1: 35–7.
24. Schmidt W., Kastner C., Sternberg K., et al. New concepts for glaucoma implants — controlled aqueous humor drainage, encapsulation prevention and local drug delivery. Curr. Pharm. Biotechnol. 2013; 14 (1): 98–111.
25. Зайдуллин И.С., Бабушкин А.Э., Матюхина Е.Н. Новый дренаж для лечения рефрактерной глаукомы. Вестник ОГУ. 2012; 12 (148): 55–7.
26. Caujolle J.P. Treatment of neovascular glaucoma after proton therapy for uveal melanoma with ranibizumab injection: preliminary results. Ophthalmic. Res. 2012; 47: 57–60. doi: 10.1159/000328633
27. Gregory L., Khouri A.S., Lari H.B., Fechtner R.D. Technique for intraoperative reuse of Ex-PRESS delivery system. J. Glaucoma. 2013; 22 (4): 5–6. doi: 10.1097/IJG.0b013e318239c1bd
28. Masis Solano M., Huang G., Lin S.C. When should we give up filtration surgery: indications, techniques and results of cyclodestruction. Dev. Ophthalmol. 2017; 59: 179–90. doi: 10.1159/000458496
29. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C., et al. Neovascular glaucoma: a review. Int. J. Retina Vitreous. 2016; 14 (2): 26–7.
30. Francis B.A., Fernandes R.A.B., Akil H., et al. Implantation of a second glaucoma drainage device. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017; 255 (5): 1019–25.
31. Chua B.E., Nguyen D.Q., Qin Q., et al. Bleb vascularity following post-trabeculectomy subconjunctival bevacizumab: a pilot study. Clin. Experiment. Ophthalmol. 2012; 40 (8): 773–9. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02798.x
32. Шацкая А.В., Ташчиди Х.П., Ташчиди Е.Х., Горбунова К.С. Перспективность использования естественных регуляторов для профилактики избыточного рубцевания при антиглаукомных операциях. Практическая медицина. 2012; 4 (59): 150–3.
33. Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Мазурова Ю.В. и др. Послеоперационное применение ранибизумаба в повышении эффективности синустрабекулэктомии. Глаукома. 2016; 15 (2): 61–73.
34. Salim S. Current variations of glaucoma filtration surgery. Curr. Opin. Ophthalmol. 2012; 23 (2): 89–95. doi: 10.1097/ICU.0b013e328334ff401
35. Расческов А.Ю., Лоскутов И.А. Современные технологии хирургического лечения глаукомы. Офтальмология. 2012; 9 (1): 4–9. doi: 10.18008/1816-5095-2012-1-54-62
36. Saheb N., Ahmed I.I. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. Curr. Opin. Ophthalmol. 2012; 23 (2): 96–104. doi: 10.1097/ICU.0b013e328334ff1e7
37. Петров С.Ю. Нидлинг как метод активации фильтрационных подушек: показания, особенности техники. Глаукома. 2013; 2: 75–84.
38. Захарова Е.К., Посквичина Т.Р. Результаты хирургического лечения неоваскулярной глаукомы. Медицинский Вестник Башкортостана. 2015; 10 (2): 33–5.
39. Светозарский С.Н., Масленикова Ю.А., Анисеева М.В. Современные технологии хирургического лечения открытоугольной глаукомы. Современные технологии в медицине. 2014; 6 (1): 102–10.
40. Шмырева В.Ф., Мостовой Е.Н. О применении цитостатической терапии 5-фторурацилом в хирургии глаукомы. Вестник офтальмологии. 2004; 3: 7–10.
41. Медведев И.Б., Слюнимский А.Ю., Фахрут О.С., Долгий С.С. Методы профилактики избыточного рубцевания при антиглаукомных операциях. Обзор. Офтальмология. 2011; 8 (4): 8–12.
42. Фабрикантов О.Л., Николашин С.И., Пирогова Е.С. Хирургия рефрактерной глаукомы — показания, осложнения, исходы. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2016; 21 (1): 204–7.
43. Петров С.Ю., Антонова А.А., Макарова А.С. и др. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекулэктомии. Вестник офтальмологии. 2015; 131 (1): 75–81. doi: 10.17116/oftalma2015131175-81
44. 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 (5): 450–9. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182877d04
45. Gedde S.J., Panarelli J.F., Banitt M.R., Lee R.K. Evidenced-based comparison of aqueous shunts. Curr. Opin. Ophthalmol. 2013; 24 (2): 87–95. doi: 10.1097/ICU.0b013e328335c0f5
46. Расческов А.Ю., Лоскутов И.А. Оценка практической значимости применения растворов митомидина С и 5-фторурацила при имплантации клапанной дренажной системы. Глаукома. 2012; 1: 42–7.
47. Петров С.Ю., Антонов А.А., Вострухин С.В. и др. Активация фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции. Офтальмология. 2014; 11 (3): 80–8. doi: 10.18008/1816-5095-2014-3-80-88
48. Бабушкин А.Э. Трабекулэктомия: профилактика избыточного рубцевания (обзор литературы). Точка зрения. Восток-Запад. 2017; 4: 128–31.
49. Басинский С.Н. Частота осложнений и сравнительная эффективность хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы. Клиническая офтальмология. 2011; 13 (2): 67–70.
50. Прокофьева М.И. Современные хирургические подходы к лечению рефрактерной глаукомы (обзор литературы). Клиническая офтальмология. 2017; 11 (3): 104–8.

Поступила: 11.10.2017

## Using cytostatics in refractory glaucoma surgery

T.A. Zhigalskaya — PhD student, department of ophthalmology

O.I. Krivosheina — Dr. Med. Sci., Professor, head of the department of ophthalmology

Siberian State Medical University, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia [Tatyana@gmail.com](mailto:Tatyana@gmail.com)

*Refractory glaucoma is one of the most severe forms of the disease, whose distinctive feature is the resistance to hypotensive treatment, including surgery. The paper assesses the effectiveness of topical application of cytostatics in refractory*

*glaucoma surgery, examines the main methods of their use in the intra- and postoperative period, and presents the main complication types.*

**Keywords:** refractory glaucoma, cytostatics, mitomycin-C, 5-fluorouracil, antiglaucomatous operations, scarring.

**For citation:** Zhigalskaya T.A., Krivosheina O.I. Using cytostatics in refractory glaucoma surgery. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (3): 71–5 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-71-75

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

## References

1. Alekseev V.N., Malevannaya O.A., Tubadzhi Essam, et al. Progressive glaucoma — inevitability or failure? *Glaucoma*. 2012; 3: 26–32 (in Russian).
2. Nesterov A.P., Egorov E.A. Classification of glaucoma. In: Egorov E.A., ed. *Glaucoma*. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2014: 30–43 (in Russian).
3. Eliseeva N.V. Assessment of clinical manifestations of primary open-angle glaucoma. *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2017; 1–3: 28–30 (in Russian).
4. Pershin B.S., Kozlova I.V., Ermolaev A.P. The study in the experiment of changes in intraocular pressure and hemodynamic parameters of the eye with the introduction of fluid into the vitreal cavity. *Glaucoma*. 2012; 1: 16–20 (in Russian).
5. Astakhov Yu.S., Kharsha A.A. Effective method of surgical treatment of patients with refractory glaucoma using the filtering device Ex-PRESS. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2013; 6 (1): 3–8 (in Russian). doi: 10.17816/OV201313-8
6. Voskanyan L., Garcia-Feijoo J. Prospective, unmasked evaluation of the iStent inject system for open-angle glaucoma: synergy trial. *Advances in therapy*. 2014; 31 (2): 189–201. doi: 10.1007/s12325-014-0095-y
7. Bibkov M.M., Babushkin A.E. Methods for the prevention of postoperative scarring of outflow tracts. In: Egorov E.A., ed. *Glaucoma*. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2014: 624–54 (in Russian).
8. Bibkov M.M., Babushkin A.E., Orenburkina O.I., Matyukhina E.N. Fistulizing operations efficiency in patients with secondary refractory glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 9 (3): 5–10 (in Russian).
9. Kanyukov V.N., Chesnokova E.F. Surgical treatment of terminal painful glaucoma. *Vestnik TGU*. 2014; 19 (4): 1135–6 (in Russian)
10. Francis B.A., Winarko J. Ab interno Schlemm's canal surgery: trabectome and i-stent. *Dev. Ophthalmol*. 2012; 50: 125–36. doi: 10.1159/000334794
11. Mariotti C., Dahan E., Nicolai M., et al. Long-term outcomes and risk factors for failure with the EX-press glaucoma drainage device. *Eye*. 2014; 28 (1): 1–8. doi: 10.1038/eye.2013.234
12. Akheryakova I.A. Directions of surgical treatment of refractory glaucoma. *Ophthalmology*. Eastern Europe. 2014; 4 (23): 96–104 (in Russian).
13. Kladko M.A., Takhtaev Yu.V. Surgery of refractory glaucoma: problems and solutions. *Tochka zreniya. Vostok-Zapad*. 2016; 1: 83–5 (in Russian).
14. Dohan E., Ben Simon G.J., Lafuma A. Comparison of trabeculectomy and Ex-PRESS implantation in fellow eyes of the same patient: a prospective, randomized study. *Eye (Lond)*. 2012; 26 (5): 703–10. doi: 10.1038/eye.2012.13
15. Sakhnov S.N., Naumenko V.V., Volik S.A., et al. The method of surgical treatment of refractory glaucoma. *Glaucoma*. 2013; 1: 29–34 (in Russian).
16. Aref A.A., Gedde S.J., Budenz D.L. Glaucoma drainage implant surgery. *Dev. Ophthalmol*. 2017; 59: 43–52. doi: 10.1159/000458485
17. Seider M.I., Refagha S., Lin S.C., Stamper R.L. Resident-performed Ex-PRESS shunt implantation versus trabeculectomy. *Journal of Glaucoma*. 2012; 21 (7): 469–74. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182182bfb
18. Egorova E.V., Sokolovskaya T.V., Uzunyan D.G., Drobnitsa A.A. Evaluation of the results of contact transscleral diode-laser cyclocoagulation taking into account changes in the ciliary body during ultrasound biomicroscopy in patients with terminal glaucoma. *Oftal'mokhirurgiya*. 2013; 3: 72–7 (in Russian).
19. Al Nemer D.M. The results of combined drainage surgery of refractory glaucomas. *Medical bulletin of Bashkortostan*. 2014; 9 (2): 28–30 (in Russian).
20. Anguelov B. Surgical treatment of some types of advanced glaucoma with single step implantation of two different implants — Ex-PRESS and Ologen. *Bul. F. Glaucoma*. 2012; 2 (4): 4–17.
21. Bettin P., Di Matteo F. Glaucoma: present challenges and future trends. *Ophthalmic Res*. 2013; 50(4): 197–208. doi: 10.1159/000348736
22. Bettin P., Khaw P.T. Postoperative management of penetrating and nonpenetrating external filtering procedures. *Glaucoma Surgery Dev. Ophthalmol*. 2012; 50: 48–63. doi: 10.1159/000334773
23. Gavrilova I.A., Chuprov A.D. Evaluation of the effectiveness of various drains in glaucoma surgery (experimental study). *Glaucoma*. 2012; 1: 35–7 (in Russian).
24. Schmidt W., Kastner C., Siernberg K., et al. New concepts for glaucoma implants — controlled aqueous humor drainage, encapsulation prevention and local drug delivery. *Curr. Pharm. Biotechnol*. 2013; 14 (1): 98–111.
25. Zaydullin I.S., Babushkin A.E., Matyukhina E.N. New drainage for the treatment of refractory glaucoma. *Vestnik OGU*. 2012; 12 (148): 55–7 (in Russian).
26. Caujolle J.P. Treatment of neovascular glaucoma after proton therapy for uveal melanomas with ranibizumab injection: Preliminary results. *Ophthalmic. Res*. 2012; 47: 57–60. doi: 10.1159/000328633
27. Gregory L., Khouri A.S., Lari H.B., Fechtner R.D. Technique for intraoperative reuse of Ex-PRESS delivery system. *J. Glaucoma*. 2013; 22 (4): 5–6. doi: 10.1097/IJG.0b013e318239c1bd
28. Masis Solano M., Huang G., Lin S.C. When should we give up filtration surgery: indications, techniques and results of cyclodestruction. *Dev. Ophthalmol*. 2017; 59: 179–90. doi: 10.1159/000458496
29. Rodrigues G.B., Abe R.Y., Zangalli C., et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int. J. Retina Vitreous*. 2016; 14 (2): 26–7.
30. Francis B.A., Fernandes R.A.B., Akil H., et al. Implantation of a second glaucoma drainage device. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2017; 255 (5): 1019–25.
31. Chua B.E., Nguyen D.Q., Qin Q., et al. Bleb vascularity following post-trabeculectomy subconjunctival bevacizumab: a pilot study. *Clinic. Experiment. Ophthalmol*. 2012; 40 (8): 773–9. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02798.x
32. Shatskikh A.V., Takhchidi Kh.P., Takhchidi E.Kh., Gorbunova K.S. The prospects of using natural regulators for the prevention of excessive scarring during antiglaucoma operations. *Prakticheskaya meditsina. Oftal'mologiya*. 2012; 4 (59): 150–3 (in Russian).
33. Mamikonyan V.R., Petrov S.Yu., Mazurova Yu.V., et al. Postoperative use of ranibizumab in improving the effectiveness of sinotrabeulectomy. *Glaucoma*. 2016; 15 (2): 61–73 (in Russian).
34. Salim S. Current variations of glaucoma filtration surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2012; 23 (2): 89–95. doi: 10.1097/ICU.0b013e32834ff401
35. Raschekov A.Yu., Loskutov I.A. Modern technologies of surgical treatment of glaucoma. *Oftal'mologiya*. 2012; 9 (1): 4–9 (in Russian). doi: 10.18008/1816-5095-2012-1-54-62
36. Saleeb H., Ahmed I.I. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2012; 23 (2): 96–104. doi: 10.1097/ICU.0b013e32834ff1e7
37. Petrov S.Yu. Nidling as a method of activating the filter cushions: indications, technical features. *Glaucoma*. 2013; 2: 75–84 (in Russian).
38. Zakharova E.K., Poskachina T.R. Results of surgical treatment of neovascular glaucoma. *Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana*. 2015; 10 (2): 33–5 (in Russian).
39. Svetozarskiy S.N., Maslennikova Yu.A., Anikeeva M.V. Modern technologies of surgical treatment of open-angle glaucoma. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2014; 6 (1): 102–10 (in Russian).
40. Shmyreva V.F., Mostovoy E.N. About the use of cytostatic therapy with 5-fluorouracil in the surgery of glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2004; 3: 7–10 (in Russian).
41. Medvedev I.B., Slonimskiy A.Yu., Falkhut O.S., Dolgij S.S. Methods of preventing excessive scarring during antiglaucoma operations. *Overview. Oftal'mologiya*. 2011; 8 (4): 8–12 (in Russian).
42. Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I., Pirogova E.S. Surgery of refractory glaucoma - indications, complications, outcomes. *Vestnik Tambovskogo universiteta*. 2016; 21 (1): 204–7 (in Russian).
43. Petrov S.Yu., Antonova A.A., Makarova A.S., et al. Possibilities of prolongation of the hypotensive effect of trabeculectomy. *Vestnik oftal'mologii*. 2015; 131 (1): 75–81 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma201513175-81
44. 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 phacotrabeulectomy by a randomized controlled clinical trial. *J. Glaucoma*. 2012; 21 (5): 450–9. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182877d04
45. Gedde S.J., Panarelli J.F., Banitt M.R., Lee R.K. Evidenced-based comparison of aqueous shunts. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2013; 24 (2): 87–95. doi: 10.1097/ICU.0b013e32835cf0f5
46. Raschekov A.Yu., Loskutov I.A. Evaluation of the practical importance of the use of solutions of mitomycin C and 5-fluorouracil in the implantation of a valvular drainage system. *Glaucoma*. 2012; 1: 42–7 (in Russian).
47. Petrov S.Yu., Antonov A.A., Vostrukhin S.V., et al. Activation of the filtration cushion in the early period after the fistulizing operation. *Oftal'mologiya*. 2014; 11 (3): 80–8 (in Russian). doi: 10.18008/1816-5095-2014-3-80-88
48. Babushkin A.E. Trabeculectomy: prevention of excessive scarring (literature review). *Tochka zreniya. Vostok-Zapad*. 2017; 4: 128–31 (in Russian).
49. Basinskiy S.N. The frequency of complications and the comparative efficacy of surgical treatment of primary open-angle glaucoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2011; 13 (2): 67–70 (in Russian).
50. Prokofeva M.I. Modern surgical approaches to the treatment of refractory glaucoma (literature review). *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2017; 11 (3): 104–8 (in Russian).

**Для контактов:** Жигальская Татьяна Александровна  
E-mail: Tatyana@gmail.com