

Активация фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции



С. Ю. Петров



А. А. Антонов



С. В. Вострухин



Л. А. Панюшкина



Д. М. Сафонова

ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН, Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 80–88

В статье описан клинический случай пациента с кистозно измененной фильтрационной подушкой в раннем периоде после синусотрабекулэктомии. Больной обратился к офтальмологу с жалобами на ощущение дискомфорта в оперированном 4 недели назад глазу. Рекомендованный лечащим врачом медикаментозный режим соблюдался нерегулярно. При биомикроскопии над лимбом визуализировалась кистозная, тонкостенная, высокая, ограниченная гиперемизированная фильтрационная подушка. Офтальмотонус составил 27 мм рт. ст., местные гипотензивные препараты пациент на момент обращения не использовал. Проведена инстилляционная противовоспалительная терапия (фиксированная комбинация тобрамицин/дексаметазон) и гипотензивная терапия (фиксированная комбинация бримонидин/тимолол). Через сутки на сниженном внутриглазном давлении до 20 мм рт. ст. проведен нидлинг подушки с деструкцией ее стенки и введением под конъюнктиву растворов дексаметазона, фторурацила и ранибизумаба. На следующий день фильтрационная подушка стала более плоской, разлитой, с менее выраженной гиперемией, в центральной зоне визуализировалось большое количество конъюнктивальных микрокист. Внутриглазное давление составило 10,2 мм рт. ст. Офтальмоскопически и по данным OCT отслойки сосудистой оболочки выявлено не было. Пациенту продолжили проведение противовоспалительной терапии. Через 2 недели на фоне некоторого усиления гиперемии в профилактических целях повторно проведен нидлинг с теми же препаратами. К концу срока наблюдения (4 недели) фильтрационная подушка оставалась плоской и разлитой, внутриглазное давление составляло 13,2 мм рт. ст. Пациенту рекомендованы инстилляции дексаметазона 1-2 раза в сутки в течение месяца. Данный клинический случай продемонстрировал методику восстановления функционирования фильтрационной подушки с деструкцией ее стенки в комплексе с применением противовоспалительных, цитостатических и анти-VEGF препаратов для продления гипотензивного эффекта фистулизирующей антиглаукомной операции в условиях избыточного рубцевания.

Ключевые слова: трабекулэктомия, фильтрационная подушка, Вюрцбургская классификация, дексаметазон, фторурацил, ингибитор VEGF, нидлинг.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Filtering bleb activation in the early post-operative period after fistulizing surgery

S. Yu. Petrov, A. A. Antonov, S. V. Vostrukhin, L. A. Panyushkina, D. M. Safonova

Scientific Research Institute of Eye Diseases of the Russian Academy of Medical Sciences, 11 A,B, Rossolimo St., 119021, Moscow, Russian Federation

SUMMARY

The article presents a case report of a patient with a cystic bleb in the early postoperative period after trabeculectomy. Patient complained of discomfort in a recently (4 weeks) operated eye. Medical regimen administered previously had been taken irregularly. Biomicroscopy revealed a high, encapsulated cystic bleb with thin walls and hyperemia. Intraocular pressure at the moment of examination was 27 mmHg. Local hypotensive therapy had been neglected by the patient. A local anti-inflammatory (tobramycin/dexamethasone fixed combination) and hypotensive (brimonidine/timolol fixed

combination) therapy was administered. 24 hours later, when intraocular pressure decreased to 20 mmHg, a needle revision procedure was conducted for partial bleb wall destruction and subconjunctival injection of dexamethasone, fluorouracil and ranibizumab. During the next day examination the bleb was diffuse, with less hyperemia and an abundance of conjunctival microcysts in the central bleb's zone. Intraocular pressure was 10.2 mmHg. No choroidal detachment was noted during ophthalmoscopy and OCT examination. The patient continued anti-inflammatory therapy. Another needling procedure with the same drug combination was repeated two weeks after due to an increased hyperemia. At the end of the four-week follow-up period the filtering bleb remained diffuse and the intraocular pressure was 13.2 mmHg. Dexamethasone drops were prescribed to be instilled 1-2 times a day for a month.

This case report demonstrates the method of restoring a functioning filtering bleb by the needle revision with anti-inflammatory, cytostatic and anti-VEGF therapy for prolonging the hypotensive effect of a trabeculectomy in the presence of wound healing.

Keywords: trabeculectomy, bleb, Wuerzburg bleb classification score, dexamethasone, fluorouracil, VEGF-inhibitor, bleb needling.

Financial Disclosure: Authors have no financial or property interests in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 3. — P. 80–88

Одному из ведущих европейских глаукомных хирургов Peng Khaw, соавтору так называемой «Мурфилдской безопасной хирургической системы», отражающей комплексный подход к выполнению трабекулэктомии и завоевавшей заслуженную популярность в Европе, принадлежит фраза: «Не столь важно, насколько аккуратно выполнено хирургом гипотензивное вмешательство, поскольку эти усилия могут быть сведены на нет неверными действиями в послеоперационном периоде» [1].

Действительно, послеоперационная терапия, как местная инстилляционная, так и активная работа с фильтрационной подушкой, способна существенно продлить гипотензивный эффект операции.

Международным стандартом послеоперационного лечения стало местное применение стероидного препарата (чаще в фиксированной комбинации с антибиотиком), нестероидного противовоспалительного препарата, а также, по дополнительным показаниям, мидриатика (при отслойке сосудистой оболочки) или местного гипотензивного средства для временного снижения послеоперационной гипертензии при нарушении оттока жидкости по вновь образованным путям. На практике в настоящее время используют следующие препараты.

Дексаметазон — синтетический глюкокортикостероид — оказывает противовоспалительное, десенсибилизирующее и иммунодепрессивное действие. Его противовоспалительный эффект связан с угнетением высвобождения медиаторов воспаления, уменьшением количества тучных клеток, уменьшением проницаемости капилляров и стабилизацией клеточных мембран. Препарат воздействует на все этапы воспалительного процесса: ингибирует синтез простагландинов на уровне арахидоновой кислоты и синтез провоспалительных цитокинов. Инстилляции начинают с первого дня после вмешательства с 4-х разового применения и продолжают в течение различного периода в зависимости от показаний.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) снижают активность циклооксигеназы — фермента, участвующего в процессе образования простагландинов. В инстилляционной форме НПВС снижают интенсивность воспалительного процесса, а также уменьшают выраженность болевого синдрома за счет угнетения генерации и проведения болевого импульса по нервным структурам. В среднем, в раннем послеоперационном периоде препарат инстиллируют до 4 раз в день.

Несмотря на активную противовоспалительную терапию, от которой хирург ожидает, в том числе, максимальной пролонгации гипотензивного эффекта за счет снижения степени избыточного рубцевания в операционной зоне, абсолютная эффективность современных фистулизирующих операций варьирует в широком диапазоне — согласно различным исследованиям, начиная с 60%.

Характерная тенденция последних лет — активное ведение пациентов в раннем послеоперационном периоде, включающее инъекции в зону фильтрационной подушки (ФП) цитостатиков и ингибиторов VEGF, удаление интраоперационных, так называемых, съемных швов (лазером, пинцетом или кончиком инъекционной иглы), а также механическую ревизию стенок фильтрационной подушки и субсклерального пространства кончиком иглы в процессе нидлинга.

Анализируя современные работы, посвященные эффективности антиглаукомных операций, можно говорить о появлении нового принципа их оценки путем подсчета количества перечисленных выше процедур, необходимых для достижения хорошего офтальмотонуса. Таким образом, к концу периода наблюдения среднее внутриглазное давление (ВГД) во всех группах одинаково низкое, однако, усилия, предпринимаемые для достижения данного результата, отличаются, что и служит основным принципом оценки методов хирургического лечения.

Дадим краткую характеристику указанных методов и препаратов.

Нидлинг (от англ. «needle» — игла) — представляет собой ревизию фильтрационной подушки инъекционной иглой 27-30 G на шприце. Данная процедура направлена на улучшение оттока внутриглазной жидкости по ранее хирургически созданным путям оттока и входит в стандарт специализированной медицинской помощи больным с глаукомой, утвержденный приказом МЗиСР РФ от 21.05.07 № 350 под № А16.26.117.

Нидлинг разделяют по срокам проведения относительно антиглаукомной операции на ранний и поздний. Ранний нидлинг с введением цитостатических и противовоспалительных препаратов осуществляют в целях профилактики избыточного рубцевания в 1-2 неделю после операции. Задача позднего нидлинга — механическое разрушение фиброзной капсулы подушки. По локализации нидлинг чаще выполняют субконъюнктивально, однако по показаниям проводят и субсклеральный нидлинг с ревизией склерального лоскута.

Помимо инъекций дексаметазона в международной практике активно применяют цитостатические препараты фторурацил и митомицин.

Митомицин — противоопухолевый антибиотик, выделенный из грибов *Streptomyces caespitosus*, показан для комплексной химиотерапии онкологических заболеваний, официального разрешения для применения в офтальмологии не имеет, его используют по принципу off-label. В профилактике избыточного рубцевания после антиглаукомных операций используют его подавляющее действие на весь цикл пролиферации фибробластов и синтез коллагена. В мировой и российской офтальмологии чаще его применяют именно для интраоперационной профилактики рубцевания. В послеоперационном периоде используют, в основном, другой цитостатик — фторурацил.

Фторурацил (флюороурацил, ФУ) — противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, имеет сходные с митомицином показания, в офтальмологии также применяется off-label. Считается, что его супрессивная активность в 100-300 меньше активности митомицина, соответственно, значительно слабее выражена токсичность. ФУ чаще применяют в послеоперационном периоде в виде субконъюнктивальных инъекций. Разовая доза составляет не более 5 мг препарата. Курсовая доза, подтвержденная экспериментально, может достигать до 105 мг. Однако дозозависимое увеличение количества осложнений ограничивает курс лечения максимум 10 инъекциями даже при высоком риске рубцевания [2, 3].

Ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (ингибиторы VEGF). Известно, что различные изоформы VEGF играют свою роль в воспалительных-репаративных процессах. VEGF165 преимущественно стимулирует неоваскуляризацию, VEGF189 способствуют образованию фибробластов, а для VEGF121 характерны оба эффекта. Помимо ангиогенного действия, изоформы VEGF стимулируют проницаемость мелких кровеносных сосудов [4-9], что ведет к просачиванию белков плазмы через стенку сосуда с формированием экстравазального фибринового геля [10]. Так, вместе с сосудами в зоне операции появляется плотная рубцовая фиброзная ткань.

В офтальмологии широкое распространение получили два ингибитора VEGF, в основном, в терапии влажной формы макулярной дегенерации: ранибизумаб (Луцентис) и бевацизумаб (Авастин). И если применение первого прописано в медицинской инструкции, то второй препарат используется off-label, хотя и значительно шире, учитывая его существенно более низкую стоимость при одинаковой, согласно ряду исследований, эффективности.

Широкие возможности этих препаратов в коррекции воспалительного статуса обусловили их использование в послеоперационном периоде при антиглаукомных хирургических вмешательствах. В настоящее время количество публикаций, посвященных введению бевацизумаба в зону фильтрационной подушки, исчисляется десятками [11-13].

Согласно большинству данных, введение ингибиторов VEGF в послеоперационном периоде в фильтрационные пути в виде инъекций способствует пролонгации гипотензивного эффекта [14-15].

Для введения в зону фильтрационной подушки применяют схожие с интравитреальной инъекцией дозировки. В случае с бевацизумабом (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг/4 мл) используют 0,05 мл (1,25 мг) и более.

Ряд исследователей анализировали сравнительную гипотензивную эффективность ингибиторов VEGF при различных путях введения, в частности, интравитреально, в переднюю камеру, в фильтрационную подушку, отдавая предпочтение двум последним путям, как наиболее целевым в отношении доставки препарата в зону потенциального рубцевания, и субконъюнктивальному, как наиболее простому. Характерно, что из всех трех путей введения именно при интравитреальном отмечали развитие максимальной концентрации препарата в плазме системного кровотока, что теоретически может коррелировать с уровнем системных побочных эффектов [16].

Дозы цитостатиков имеют важнейшее значение по причине их высокой цитотоксичности. По данным зарубежной литературы, наиболее распространенной дозировкой фторурацила при нидлинге ФП является раствор, содержащий 5 мг препарата (0,1 мл 5% раствора). Однако не следует забывать, что ряд авторов сначала полностью вводят фторурацил инсулиновой иглой 30 G дистальнее подушки, после чего дру-

гой, уже более толстой иглой 25-26 G, разрушают ее стенку. Такая техника, с одной стороны, минимизирует риск проникновения препарата в переднюю камеру, с другой, позволяет вытекающей из подушки жидкости вымыть цитостатик из зоны его целевого воздействия. Мы в своей практике сначала осуществляем ревизию стенки подушки, после чего вводим сам препарат. Этим достигается его максимальная концентрация в зоне фильтрации, а также скопление около 0,4 мл общего раствора в субконъюнктивальном пространстве у стенки вскрытой подушки, что в некоторой степени предотвращает перепад ВГД, возможный при выполнении нидлинга на фоне повышенного офтальмотонуса. Для этой цели при осуществлении многократного нидлинга мы применяем вдвое меньшую концентрацию фторурацила. Для точной визуализации распределения раствора возможно добавление 0,005 мл 0,08% раствора трипанового синего (Трипан Blue, раствор для окрашивания капсулы хрусталика) [2].

Окрашивание раствора трипановым синим продемонстрировало единичные случаи проникновения препарата в переднюю камеру, однако, оценка состояния роговичного эндотелия в различные сроки подтвердила безопасность данной концентрации.

Митомицин применяется в качестве препарата для нидлинга гораздо реже фторурацила, однако его опыт применения положителен. Препарат вводят субконъюнктивально в 5-10 мм от фильтрационной подушки в количестве 0,1 мл (0,04 мг/мл) иглой 30 G, после чего проводят ревизию ФП [17].

Большинство авторов предпочитают разводить цитостатики физиологическим раствором или водой для инъекций, с параллельным инстилляционным использованием стероидов каждый час в первые 2 недели. В России подобная частота стероидных инстилляций пока не получила распространения, поскольку бытует мнение, что на этом фоне возможны осложнения, как со стороны нарушения герметизации конъюнктивального шва, так и со стороны роговичного эпителия, что характерно при применении цитостатиков. Исходя из этого, введение дексаметазона непосредственно в зону фильтрации может рассматриваться как более эффективная и безопасная стероидная терапия.

Имеет место информация о добавлении фторурацила и бевацизумаба в шприц с раствором дексаметазона (последний добирается до общего объема в 0,4 мл), однако следует учесть, что, несмотря на высокий противовоспалительный эффект такого комбинирован-

ного введения, сведений о возможной совместимости этих препаратов нет. Следует также подчеркнуть тот факт, что субконъюнктивальное введение всех вышеперечисленных препаратов не указано в их медицинских инструкциях и применяется off-label.

Несмотря на разнообразие методов борьбы с избыточным рубцеванием, весьма многое зависит от комплаентности самого пациента, поскольку, как сказано в последнем 4-м издании Европейского глаукомного руководства, «препараты действуют только в том случае, если пациент их принимает».

Ниже представлен клинический случай восстановления фильтрационной подушки более чем через месяц после фистулизирующей операции, когда пациент частично воздержался от рекомендованной терапии.

Описание клинического случая

Пациент Н., 81 г. обратился с жалобами на выраженный глазной дискомфорт. В анамнезе — выполненная 4 недели назад синусотрабекулэктомия с базальной иридэктомией на глазу с первичной открытоугольной глаукомой II В. Другой офтальмопатологии, кроме незрелой катаракты, у пациента отмечено не было, оперативному лечению глаза ранее не подвергались. Рекомендованные хирургом инстилляционные препараты пациент назвать не смог, поскольку закапывал их не регулярно.

1 день. Первичный осмотр, назначение терапии.

При биомикроскопии над лимбом визуализировалась кистозная, тонкостенная, высокая, отграниченная гиперемированная фильтрационная подушка, вызывавшая явления дискомфорта (рис. 1.). Согласно Вюрцбургской классификации фильтрационных подушек, учитывающей степень васкуляризации конъюнктивы, наличие штопорообразно извитых сосудов, инкапсуляции подушки и конъюнктивальных микрокист, данная ФП соответствовала 1 баллу (прогностически благоприятными считаются ФП с оценкой от 8 баллов) [18].

Окружающая конъюнктива также была гиперемирована с расширенными штопорообразно извитыми сосудами (рис. 1.). Степень гиперемии, оцененная с помощью программы ЭВМ «Гиперемия-3», определяющей среднюю степень гиперемии как процент яркости красного канала трехканального цифрового изображения от суммарной яркости каналов, соответствовала 26% [19]. В среднем в данные сроки гиперемия составляет порядка 10-13%.

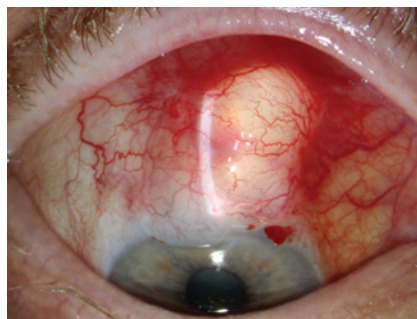


Рис. 1. Фильтрационная подушка в день обращения пациента (кистозная, тонкостенная, высокая, отграниченная, гиперемированная). Гиперемия — 26%, Po — 27 мм рт. ст.

Fig. 1 Filtrational blebs of the patient (cystic, thin-walled, high, circumscribed, hyperemic). Hyperemia — 26%, Po — 27 mm Hg

Офтальмотонус по данным пневмотонометрии составил 27 мм рт. ст., местные гипотензивные препараты пациент на момент обращения не использовал.

Данная клиническая картина, согласно F. Grehn, является показанием для проведения активной местной противовоспалительной терапии и нидлинга с использованием цитостатического и анти-VEGF препарата.

Однако ревизия фильтрационной подушки на фоне повышенного офтальмотонуса может сопровождаться активным истечением жидкости под конъюнктиву и опорожнением передней камеры. Результатом этого зачастую становится отслойка сосудистой оболочки, существенно осложняющая проведение дальнейшей активации тока внутриглазной жидкости (ВГЖ). В таком случае рекомендуется предварительное снижение офтальмотонуса местными препаратами из группы бета-блокаторов и ингибиторов карбоангидразы (ИКА) а также, при недостаточности эффекте, системное применение таблетированных форм ИКА (Диакарб).

Таким образом, пациенту были рекомендованы инстилляциии фиксированной комбинации тимолола и бринзоламида (Азарга 2 раза в сутки), а также возобновление противовоспалительной терапии (Тобрадекс и Неванак по 3 раза в сутки).

3 день. Осмотр, проведение нидлинга.

Спустя 2 дня терапии визуализируемых изменений отмечено не было, однако P_o снизилось с 27 до 20 мм рт. ст. (рис. 2.).

Учитывая удовлетворительный офтальмотонус, пациенту выполнен нидлинг со вскрытием латеральной стенки ФП и субконъюнктивальным введением раствора дексаметазона, фторурацила и ранибизумаба в соседнюю с подушкой область. Процедура сопровождалась истечением жидкости из ФП под конъюнктиву с незначительным умень-

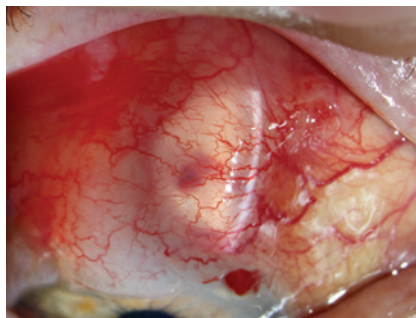


Рис. 2. Фильтрационная подушка, через 2 суток местной терапии. Гиперемия и P_o без динамики.

Fig. 2. Filtrational blebs after 2 days local therapy. Hyperemia and P_o without changes.



Рис. 3. Фильтрационная подушка на следующие сутки после нидлинга. Гиперемия – 14%, P_o – 10,2 мм рт. ст.

Fig. 3. Filtrational blebs after 1day after niddling. Hyperemia 14%, P_o – 10,2 mm Hg

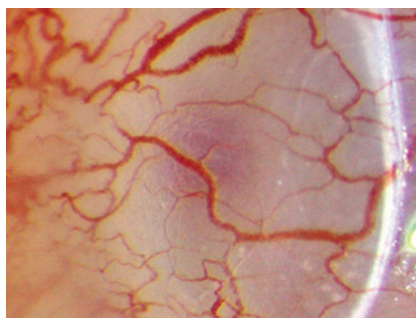


Рис. 4. Конъюнктивальные микрокисты в зоне фильтрационной подушки. На данном фото микрокисты наиболее различимы в области тонкой полупрозрачной конъюнктивы над скоплением внутриглазной жидкости в виде неравномерной структуры ткани.

Fig. 4. Conjunctival microcysts of filtration blebs (microcysts are most discernible in the field of a thin semidiaphanous conjunctiva over a clump of intraocular liquid in the form of irregular structure of a tissue).

менений, складки сетчатки и хориоидеи отсутствовали, интравитреальная жидкость не визуализировалась (рис. 5.). Эти данные позволили отменить мидриатик, оставив только противовоспалительную терапию.

шением глубины передней камеры, что послужило причиной для назначения мидриатика (Цикломед) в режиме 2 раза в сутки до следующего осмотра. Противовоспалительная терапия была продолжена, в то время как гипотензивное лечение приостановлено.

4 день. Осмотр, коррекция терапии.

На следующий день после нидлинга ФП стала более плоской, разлитой с менее выраженной гиперемией. По Вюрцбургской классификации она была оценена в 7 баллов, уровень гиперемии снизился за сутки с 26 до 14% (рис. 3.). Глубина передней камеры соответствовала среднему значению, P_o составило 10,2 мм рт. ст.

Характерно, что в первые сутки после нидлинга на максимально проминирующем участке ФП визуализировалось большое количество так называемых конъюнктивальных микрокист (рис. 4.), бес-тканевых субэпителиальных пространств, в норме не визуализируемых биомикроскопически. Есть версия, что именно активное движение внутриглазной жидкости в субконъюнктиве приводит к ее поступлению в эти пространства, что сопровождается наличием визуализируемых плотных скоплений конъюнктивальных микроскопических кист. В оценке отдаленной гипотензивной эффективности это трактуется как благоприятный признак [20].

Офтальмоскопически через широкий зрачок не удалось обнаружить отслойку сосудистой оболочки. Была проведена ОКТ заднего отдела глаза (RTVue-100, OP-TOVUE США) для исключения характерных для отслойки сосудистых складок. Сканирование сетчатки в области макулы (Cross Line) не выявило структурных из-

В течение последующих 10 дней пациента осматривали дважды. Существенных изменений в контролируемых показателях при биомикроскопическом осмотре отмечено не было.

2 недели. Повторный профилактический нидлинг.

Спустя две недели после нидлинга отмечено некоторое увеличение гиперемии, преимущественно, за счет расширения крупных венозных сосудов. ВГД составило 12,1 мм рт. ст. В целях поддержания эффекта и для профилактики дальнейшего избыточного рубцевания повторно проведена процедура нидлинга с введением выше указанных препаратов и повторной де-струкцией стенок фильтрационной подушки. Инстилляционный режим оставлен прежним (Тобрадекс и Неванак).

4 недели. Последний контрольный осмотр.

В течение последующего времени пациент трижды осмотрен, отрицательной динамики не отмечено. Спустя 5 недель, состояние фильтрационной подушки охарактеризовано как прогностически положительное (9 баллов по Вюрцбургской классификации и 8% гиперемии (рис. 6)).

Жалобы на дискомфорт у пациента отсутствовали, офтальмотонус составил 13,2 мм рт. ст. Поскольку данный случай можно было трактовать как рефрактерный, пациенту рекомендовано продолжение проведения местной стероидной терапии (Максидекс 1-2 раза в сутки) в течение последующего месяца с самостоятельной отменой в связи с вынужденным отъездом по семейным обстоятельствам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогистологические процессы, развивающиеся в субконъюнктивальном пространстве после хирургического вмешательства, хорошо изучены. В очаге повреждения развивается классический репаративный процесс с фазами острого воспаления, пролиферации и ремоделирования [21, 22].

В первые сутки после операции осуществляется гемостаз хирургической зоны. Процесс активного аутоиммунного воспаления заканчивается к концу 1 недели. Миграция и пролиферация субконъюнктивальных фибробластов достигает максимума к 3-5 дню, постепенно стихая к концу 1 недели. Продукция коллагенового матрикса

с максимальной активностью на 7 день может продолжаться до 2 месяцев [23].

Таким образом, очевидно, что первые 7 дней являются решающим периодом, в течение которого активные противовоспалительные и противорубцовые действия могут оказать существенное влияние на продление гипотензивного эффекта.

Несоблюдение пациентом рекомендаций, а также недостаточно активные действия лечащего врача по профилактике избыточного рубцевания в раннем послеоперационном периоде могут привести к последующему снижению гипотензивного эффекта.

Спустя 3-4 недели после вмешательства, при условии сохраненного тока жидкости из-под склерального лоскута, вокруг зоны операции формируется плотный рубец, так называемое «стальное кольцо», что ограничивает зону фильтрационной подушки и приводит к повышению ВГД в отдаленные сроки. В это время инъекционное введение стероидных и цитостатических препаратов в соседние с ФП участки без разрушения ее стенки уже не дает возможность достигнуть необходимого эффекта.

С другой стороны, сама по себе ревизия фильтрационной подушки без соответствующего лекарственного сопровождения также может не привести к долгосрочному снижению офтальмотонуса, поскольку 3-5 неделю после операции относят к «горячему» воспалительно-репаративному периоду, требующему проведения активной противовоспалительной терапии.

Современный международный стандарт фистулизирующей хирургии включает в себя интраоперационное применение цитостатиков [1], а также активное ведение пациента в раннем послеоперационном периоде: увеличение частоты инстилляций стероидов при выраженной васкуляризации и наличии штопорообразных сосудов, субконъюнктивальные инъекции фторурацила при признаках инкапсуляции ФП со штопорообразными сосудами, а также инъекции ингибиторов VEGF при избыточной васкуляризации (F. Grehn, 2014).

Несмотря на наличие общих рекомендаций по дозировкам, месту введения и особенностям коррекции инстилляционного режима, каждый клинический случай индивидуален по анатомии субконъюнктивального пространства, степени рефрактерности, интенсивности аутоиммунного послеопера-

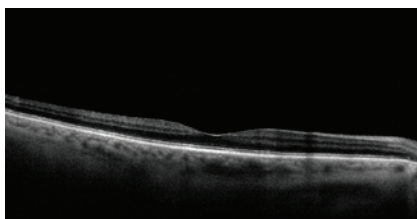


Рис. 5. ОКТ томография пациента Н., 1-е сутки после нидлинга (RTVue-100, OPTOVUE США).

Fig. 5. OCT-tomography the 1st day after a nidling.

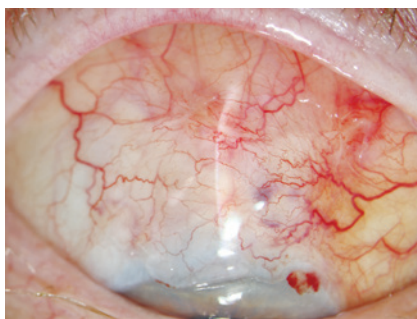


Рис. 6. Фильтрационная подушка, спустя 4 недели при контрольном осмотре. Гиперемия — 8%, Po — 13,2 мм рт. ст.

Fig. 6. Filtrational blebs after 4 days of nidling. Hyperemia — 8%, Po — 10,2 mm Hg.

ционного воспалительного процесса и особенностям топографии фильтрационных путей. Это стимулирует клиницистов на разработку комплекса индивидуальных мер по пролонгации гипотензивного эффекта в каждом отдельном случае.

В отделении глаукомы ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН процедура нидлинга прочно вошла в повседневную практику послеоперационной терапии глаукомных больных, исчисляясь сотнями ежегодных инъекций.

В представленном клиническом случае был применен комбинированный нидлинг, подразумевающий как механическую деструкцию стенки фильтрационной подушки, так и субконъюнктивальное введение противовоспалительных препаратов и цитостатика.

В первый день осмотра, оценив зону ФП как воспаленную, гиперемизированную с выраженными признаками раннего рубцового процесса, была возобновлена инстилляционная противовоспалительная терапия, а также осуществлен местный гипотензивный режим в качестве подготовки к нидлингу.

Выбор препаратов для медикаментозной коррекции при повышении офтальмотонуса в послеоперационном периоде также является немаловажным вопросом. Если у первичных пациентов препаратами выбора являются аналоги простагландинов, как наиболее эффективные и безопасные, то в раннем послеоперационном периоде их свойство расширять просвет сосудов приводит к нежелательному эффекту, поскольку в условиях аутоиммунного воспалительного процесса это может потенцировать трансудацию жидкой фракции крови в окружающие ткани. Это способно не только усилить репаративные процессы в фильтрационной зоне, но и провоцировать развитие макулярного отека при достаточно низком снижении офтальмотонуса. По этой же причине следует воздерживаться от пилокарпина, как препарата, повышающего проницаемость сосудистой стенки. Оптимальным выбором являются местные ингибиторы карбоангидразы, при необходимости, в комбинации с бета-блокаторами. В условиях использования целого ряда препаратов рекомендуется именно фиксированная комбинация. В нашей пра-

ктике мы отдаем предпочтение препарату с оптимальным значением pH (Азарга) и, соответственно, с наименьшим местнораздражающим эффектом, что важно учитывать на фоне комплексной противовоспалительной терапии.

При условно нормализованном ВГД разрушение склеро-конъюнктивных сращений иглой способствует формированию разлитой подушки. Инъекция 0,4 мл раствора дексаметазона позволяет сформировать объемную полость для оттока ВГЖ, а также оказывает хороший противовоспалительный эффект. Фторурацил, подавляя пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, снижает интенсивность репаративных процессов.

Эффект от действия ингибитора VEGF можно разделить на ранний и отдаленный. В первые сутки после инъекции препарат нормализует состояние микроциркуляции, снижая проницаемость сосудистой стенки. Визуально это отмечается в виде ослабления сосудистого рисунка конъюнктивы. Обычно данный эффект держится до 2 недель, после этого при наличии более выраженного воспалительного процесса, отмечают частичное расширение более крупных сосудистых веточек венозного русла. В этом случае возможно повторение субконъюнктивальной инъекции. Данная тенденция также отслеживается в терапии влажной формы макулодистрофии с помощью ингибиторов VEGF, требующей в ряде случаев проведение повторного интравитреального введения препарата [24-26]. Отдаленный эффект связан с ингибированием VEGF189 и VEGF121, что выражается в уменьшении образования фибробластов.

Проведение инстилляционной формы дексаметазона в течение длительного срока — до 4-5 месяцев, как было указано выше, рекомендуется рядом европейских клиник в случае выраженной рефрактерности.

Таким образом, в современном арсенале глаукоматологов есть ряд методик и препаратов, адекватное применение которых может существенно увеличить эффективность современных фистулизирующих антиглаукомных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bettin P., Khaw P.T. Postoperative management of penetrating and nonpenetrating external filtering procedures. *Glaucoma Surgery. Dev. Ophthalmol.* 2012; 50: 48-63.
2. Шмырёва В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Пимениди М.К. Контролируемая цитостатическая терапия в ранние сроки после антиглаукоматозной хирургии (предварительные результаты). *Вестник офтальмологии* 2007; 1: 12-14.
3. Singh R.P., Goldberg I., Mohsin M. The efficacy and safety of intraoperative and/or postoperative 5-fluorouracil in trabeculectomy and phacotrabeculectomy. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2001; 29 (5): 296-302.
4. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A., Harvey V.S., Dvorak H.F. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-985.
5. Berkovic A., Sirois M.G. Vascular permeability induced by VEGF family members in vivo: Role of endogenous PAF and NO synthesis. *J Cell Biochem.* 2007; 100 (3): 727-737.
6. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med.* 1999; 77: 527-543.
7. Gavard J., Guitkind J.S. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. *Nat Cell Biol.* 2006; 8: 1223-1234.
8. Будзинская М.В. Система новых подходов к диагностике и лечению субретинальной неоваскулярной мембраны. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН». М., 2011.
9. Будзинская М.В., Погода Т.В., Стрелкова И.Д., Чикун Е.А., Щеголева И.В., Казарян Э.Э., Галоян Н.С. Влияние генетических мутаций на клиническую картину субретинальной неоваскуляризации. Сообщение 2. Роль полиморфизмов генов HTRA и VEGF. *Вестник офтальмологии* 2011; 4: 9-16

А ВАШИМ ПАЦИЕНТАМ КОМФОРТНО?

АЗАРГА

(бринзоламид 10 мг/мл+тимолол 5мг/мл) глазные капли

Комфортный путь к снижению ВГД

- Больше комфорта для глаз¹
- Хорошая переносимость²
- Доказанное снижение уровня ВГД³

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЗАРГА

Регистрационный номер: ЛСР-003647/10 от 30 апреля 2010 года. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Состав капли глазные (на 1 мл):** Активные вещества: Бринзоламид 10 мг, Тимолол 5 мг в виде тимолола малеата 6,8 мг. Вспомогательные вещества: Бензалкония хлорид (в виде 50 % раствора) 0,1 мг; динатрия эдетат 0,1 мг; натрия хлорид 1,0 мг; тилоксапол 0,25 мг; маннитол 33 мг; карбомер (974Р) 4 мг; натрия гидроксид и/или кислота хлористоводородная концентрированная для доведения pH; вода очищенная до 1,0 мл. **Описание:** однородная суспензия белого или почти белого цвета. **Фармакотерапевтическая группа:** противоглаукомное средство комбинированное (карбоангидразы ингибитор + бета-адреноблокатор). **Фармакологическое действие:** Бринзоламид является ингибитором карбоангидразы II. Вследствие ингибирования карбоангидразы II происходит замедление образования ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия и жидкости, что приводит к уменьшению продукции внутриглазной жидкости в цилиарном теле глаза. В результате происходит снижение внутриглазного давления (ВГД). Тимолол – неселективный блокатор бета-адренорецепторов без симпатомиметической активности, не оказывает прямого депрессивного влияния на миокард, не обладает мембраностабилизирующей активностью. При местном применении снижает внутриглазное давление за счет уменьшения образования водянистой влаги и небольшого увеличения ее оттока. Комбинированное действие бринзоламида и тимолола превышает действие каждого вещества в отдельности. **Показания к применению.** Снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов, у которых монотерапия оказалась недостаточной для снижения внутриглазного давления. **Противопоказания.** Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата. Бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, хронические обструктивные заболевания легких тяжелого течения, гиперреактивность бронхов, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II–III степени, выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, аллергический ринит тяжелого течения, гиперчувствительность к группе бета-адреноблокаторов, гиперхлоремический ацидоз, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), закрытоугольная глаукома, гиперчувствительность к сульфонамидам, одновременное использование с пероральными ингибиторами карбоангидразы, беременность, период кормления грудью, детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Местно. Флакон перед использованием встряхивать. По 1 капле в конъюнктивальный мешок глаза 2 раза в сутки. После применения препарата для уменьшения риска развития системных побочных эффектов рекомендуется легкое надавливание пальцем на область проекции слезных мешков у внутреннего угла глаза в течение 1–2 минут после инстилляций

препарата – это снижает системную абсорбцию препарата. Если доза была пропущена, то лечение следует продолжить со следующей дозы по расписанию. Доза не должна превышать 1 капли в конъюнктивальный мешок глаза 2 раза в сутки. В случае замены какого-либо антиглаукомного препарата на препарат Азарга, следует начать использование Азарги на следующий день после отмены предыдущего препарата. **Форма выпуска.** Капли глазные. По 5 мл в пластиковый флакон-капельницу «Droptainer™». По 1 флакону с инструкцией по применению в пачку картонную. **Срок хранения.** 2 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке. Использовать в течение 4 недель после вскрытия флакона. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 30 °С, в недоступном для детей месте.

БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ СМОТРИТЕ
В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

1. Vold SD, Evans RM, Stewart RH, Walters T, Mallick S. A one-week comfort study of BID dosed brinzolamide 1%/timolol 0.5% ophthalmic suspension fixed combination compared to BID-dosed dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. J Ocul Pharmacol Ther. 2008;24(6):601–605. (Волд С.Д., Эванс Р.М., Стюарт Р.Х., Уолтерс Т., Маллик С. Исследование комфорта применения в течение одной недели фиксированной комбинации глазной суспензии бринзоламид 2%/тимолол 0,5% 2 раза в день в сравнении с глазным раствором дорзоламид 2%/тимолол 0,5% 2 раза в день у пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией. Журнал Глазная Фармакотерапия 2008;24(6):601–605.)

2. Lanzl I, Rober T. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in daily practice. Clin Ophthalmol. 2011;5:291–298. (Ланцл И., Роберт Т. Эффективность и переносимость фиксированной комбинации бринзоламид 1% и тимолол 0,5% в ежедневной практике. Клин. Офтальмология. 2011;5:291–298.)

3. Manni G, Denis P, Chew P, et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. J Glaucoma. 2009;18(4):293–300. (Манни Дж., Денис П., Чью П. и др. Безопасность и эффективность фиксированной комбинации бринзоламид 1%/тимолол 0,5% по сравнению с дорзоламид 2%/тимолол 0,5% у пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией. Ж. Глаукома. 2009;18(4):293–300.)

ООО «Алкон Фармацевтика».
Тел.: (495) 258 52 78, Факс: (495) 258 52 79
Azeycm 2014

Alcon®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

10. Karp J.E., Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nat. Med.* 1995; 4 (1): 309-320.
11. Bochmann F., Kaufmann C., Becht C.N., Guber I., Kaiser M., Bachmann L.M., Thiel M.A. ISRCTN12125882 – Influence of topical anti-VEGF (Ranibizumab) on the outcome of filtration surgery for glaucoma – Study Protocol. *BMC Ophthalmol.* 2011; 11: 1.
12. Kahook M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: a pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150 (3): 399-403.
13. Horsley M.B., Kahook M.Y. Anti-VEGF therapy for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21 (2): 112-117.
14. How A., Chua J.L., Charlton A., Su R., Lim M., Kumar R.S., Crowston J.G., Wong T.T. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (2): 928-932.
15. 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.
16. Klettner A., Roeder J. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib in vitro: efficiency and possible additional pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49 (10): 4523-4527.
17. Camejo L., Noecker R.J. Bleb Needling. *Glaucoma Today.* 2007.
18. Петров С.Ю. Классификация фильтрационных подушек. *Национальный журнал глаукома* 2014; 13 (3): 85-98.

19. Петров С.Ю., Новиков И.А., Дугина А.Е. Способ оценки функционального состояния фильтрационной подушки после антиглаукоматозной операции. Патент на изобретение RU 2423069/19.11.2009.
20. Addicks E.M., Quigley H.A., Green W.R., Robin A. L. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* 1983; 101: 795.
21. Лебедев О.И. Концепция избыточного рубцевания тканей глаза после антиглаукоматозных операций. *Вестник офтальмологии* 1993; 1: 36-39.
22. Шмырёва В.Ф., Петров С.Ю., Макарова А.С. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения. *Глаукома* 2010. 2: 43-49.
23. Wong J., Wang N., Miller J.W., Schuman J.S. Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors. *Exp. Eye. Res.* 1994; 58: 439-451.
24. Будзинская М.В., Гурова И.В. Субретинальная неоваскулярная мембрана при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии* 2006; 122 (4): 49-54.
25. Будзинская М.В., Погода Т.В., Генерозов Э.В., Чикун Е.А., Гурова И.В., Щеголева И.В., Сизова М.В. Современные фармакогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии* 2013; 129 (5): 127-135.
26. Будзинская М.В., Гурова И.В., Щеголева И.В., Лощенов В.Б., Шевчик С.А., Кузьмин С.Г., Ворожцов Г.Н. Комбинированная терапия экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* 2013; 1: 20-24.

REFERENCES

1. Bettin P., Khaw P.T. Postoperative management of penetrating and nonpenetrating external filtering procedures. *Glaucoma Surgery. Dev. Ophthalmol.* 2012; 50: 48-63.
2. Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Pimenidi M.K. [Controlled cytostatic therapy in the early postoperative period after glaucoma surgery (preliminary report)]. *Kontroliruemaya tsitostaticheskaya terapiya v rannie sroki posle antiglaukomatoznoi khirurgii (predvaritel'nye rezul'taty).* [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 2007; 1: 12-14. (in Russ.).
3. Singh R.P., Goldberg I., Mohsin M. The efficacy and safety of intraoperative and/or postoperative 5-fluorouracil in trabeculectomy and phacotrabeculectomy. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2001; 29 (5): 296-302.
4. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A., Harvey V.S., Dvorak H.F. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983; 219: 983-985.
5. Berkovic A., Sirois M.G. Vascular permeability induced by VEGF family members in vivo: Role of endogenous PAF and NO synthesis. *J Cell Biochem.* 2007; 100 (3): 727-737.
6. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med.* 1999; 77: 527-543.
7. Gavad J., Gutkind J.S. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. *Nat Cell Biol.* 2006; 8: 1223-1234.
8. Budzinskaya M.V. [New approach to subretinal neovascular membrane diagnostics and treatment]. *Sistema novykh podkhodov k diagnostike i lecheniyu subretinal'noi neovaskulyarnoi membrany.* [Med.Sc. D. thesis]. Moscow, 2011. Dissertatsiya na soiskanie uchenoi stepeni doktora meditsinskikh nauk. (in Russ.).
9. Budzinskaya M.V., Pogoda T.V., Strelkova I.D., Chikun E.A., Schegoleva I.V., Kazaryan E.E., Galoyan N.S. [The impact of genetic mutations on the subretinal neovascularization clinical picture. Report №2. The role of HTRA и VEGF genetic polymorphism]. *Vliyanie geneticheskikh mutatsii na klinicheskuyu kartinu subretinal'noi neovaskulyarizatsii. Soobshchenie 2. Rol' polimorfizmov genov HTRA i VEGF.* [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 2011; 4: 9-16. (in Russ.).
10. Karp J.E., Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nat. Med.* 1995; 4 (1): 309-320.
11. Bochmann F., Kaufmann C., Becht C.N., Guber I., Kaiser M., Bachmann L.M., Thiel M.A. ISRCTN12125882 – Influence of topical anti-VEGF (Ranibizumab) on the outcome of filtration surgery for glaucoma – Study Protocol. *BMC Ophthalmol.* 2011; 11: 1.
12. Kahook M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: a pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150 (3): 399-403.
13. Horsley M.B., Kahook M.Y. Anti-VEGF therapy for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21 (2): 112-117.
14. How A., Chua J.L., Charlton A., Su R., Lim M., Kumar R.S., Crowston J.G., Wong T.T. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (2): 928-932.
15. 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.
16. Klettner A., Roeder J. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib in vitro: efficiency and possible additional pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49 (10): 4523-4527.
17. Camejo L., Noecker R.J. Bleb Needling. *Glaucoma Today.* 2007.
18. Petrov S.Yu. [Bleb classification]. *Klassifikatsii fil'tratsionnykh podushek.* [National Journal glaucoma]. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2014; 13 (3): 85-98. (in Russ.).
19. Petrov S.Yu., Novikov I.A., Dugina A.E. [Methods for assessing the functional state of the filtering bleb after glaucoma surgery]. *Sposob otsenki funktsional'nogo sostoyaniya fil'tratsionnoi podushki posle antiglaukomatoznoi operatsii.* [RU patent]. *Patent na izobretenie 2423069. 19.11.2009.* (in Russ.).
20. Addicks E.M., Quigley H.A., Green W.R., Robin A. L. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* 1983; 101: 795.
21. Lebedev O.I. [The concept of excessive scarring after glaucoma surgery]. *Kontseptsiya izbytochnogo rubtsevaniya tkanei glaza posle antiglaukomatoznykh operatsii.* [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 1993; 1: 36-39. (in Russ.).
22. Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Makarova A.S. [Causes of long-term decrease of glaucoma surgery hypotensive effect and possibilities of its enhancement]. *Prichiny snizheniya otдалennoi Gipotenzivnoi effektivnosti antiglaukomatoznykh operatsii i vozmozhnosti ee povysheniya.* [Glaucoma]. *Glaukoma* 2010. 2: 43-49. (in Russ.).
23. Wong J., Wang N., Miller J.W., Schuman J.S. Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors. *Exp. Eye. Res.* 1994; 58: 439-451.
24. Budzinskaya M.V., Gurova I.V. [Subretinal neovascular membrane in patients with age-related macular degeneration]. *Subretinal'naya neovaskulyarnaya membrana pri vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii.* [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 2006; 122 (4): 49-54. (in Russ.).
25. Budzinskaya M.V., Pogoda T.V., Generosov E.V., Chikun E.A., Gurova I.V., Schegoleva I.V., Sizova M.V. [Modern pharmacogenetical approach to treating age-related macular degeneration]. *Sovremennyye farmakogeneticheskie podkhody k lecheniyu vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii.* [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 2013; 129 (5): 127-135. (in Russ.).
26. Budzinskaya M.V., Gurova I.V., Schegoleva I.V., Loshenov V.B., Shevchik S.A., Kuzmin S.G., Vorozhtsov G.N. [Combined therapy of exudative age-related macular degeneration]. *Kombinirovannaya terapiya ekssudativnoi formy vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii setchatki.* [Photodynamic therapy and photodiagnostics]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika.* 2013; 1: 20-24. (in Russ.).