



РЕПРИНТ, 2017

Клиническая офтальмология

Межрегиональная общественная организация
«Глаукомное общество»



Методы клинического применения рекомбинантной проурокиназы в офтальмоло- гической практике

Э.В. Бойко, В.Ф. Даниличев, Т.Г. Сажин, А.А. Белогуров,
Е.П. Дельвер, О.В. Агафонова, А.С. Суворов

Методы клинического применения рекомбинантной проурокиназы в офтальмологической практике

Э.В. Бойко^{1,2,3}, В.Ф. Даниличев², Т.Г. Сажин², А.А. Белогуров⁴, Е.П. Дельвер⁴, О.В. Агафонова⁴, А.С. Суворов²

¹ ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» МЗ РФ, СПб филиал

² ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» МО РФ

³ ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

⁴ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Совместными усилиями отечественных биотехнологов и офтальмологов в Российской Федерации более 20 лет назад был разработан и создан генно-инженерный высокоэффективный ферментный препарат для офтальмологии – рекомбинантная проурокиназа (Гемаза). Он относится к фибринолитикам последнего поколения и обладает уникальными свойствами: высокой специфичностью, низкой антигенностью, отсутствием аллергенности и минимальным риском развития кровотечения. Это позволяет достигать высоких результатов при лечении внутриглазных кровоизлияний и выпота фибрина, а также сосудистых окклюзий с использованием разнообразных методов введения, таких как форсированные инстилляциии, субконъюнктивальные, парабулбарные, субтеноновые, в переднюю камеру, интравитреальные и субретинальные инъекции, а также комбинированные методы и электрофорез. Гемазу много лет с успехом применяют для лечения фибриноидного синдрома после экстракции катаракты и витреоретинальной хирургии, а также при увеитах, для рассасывания гифемы, травматического и диабетического гемофтальма, при больших ретрогидалоидных и субмакулярных геморрагиях в комбинации с введением газа, для индуцирования отслойки задней гиалоидной мембраны, ферментативного трабекуло (фистуло) клиннга при глаукоме, при артериальных и венозных сосудистых окклюзиях.

Ключевые слова: ферментотерапия, фибринолитики, Гемаза, выпот фибрина, гифема, гемофтальм, травма глаза, окклюзия вены сетчатки, окклюзия артерии сетчатки.

Для цитирования: Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Методы клинического применения рекомбинантной проурокиназы в офтальмологической практике // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 2. С. 118–129.

ABSTRACT

Methods of clinical application of recombinant prourokinase in ophthalmic practice

Boiko E.V.^{1,2,3}, Danilichev V.F.², Sazhin T.G.², Belogurov A.A.⁴, Delver E.P.⁴, Agafonova O.V.⁴, Suvorov A.S.²

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg branch

² Military Medical Academy named after S. M. Kirov

³ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

⁴ Russian Cardiology Research and Production Complex

More than 20 years ago Russian ophthalmologists together with biotechnologists developed a highly effective enzyme preparation for ophthalmology - recombinant prourokinase («Gemase»), which was created by genetic engineering method. It belongs to the fibrinolytics of the last generation and has unique properties - high specificity, low antigenicity, lack of allergenicity and minimal risk of bleeding. This allows to achieve high results in the treatment of intraocular hemorrhages and effusion of fibrin, as well as vascular occlusions, using a variety of methods of administration - forced instillations, subconjunctival, parabolbar, subtenon, anterior chamber, intravitreal and subretinal injections, as well as combined methods and electrophoresis. «Gemase» has been successfully used for many years for the treatment of fibrinoid syndrome after cataract extraction and vitreoretinal surgery, as well as for uveitis, for resolution of hyphema, traumatic and diabetic vitreous hemorrhage, for large retrogialoid and submacular hemorrhages in combination with gas injection, for inducing detachment of posterior hyaloid membranes, for enzymatic trabeculae (bleb) cleaning with glaucoma, in arterial and venous vascular occlusions.

Keywords: enzyme therapy, fibrinolytic, Gemase, fibrin exudate, hyphema, vitreous hemorrhage, eye trauma, retinal vein occlusion, retinal artery occlusion

For citation: Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. et al. Methods of clinical application of recombinant prourokinase in ophthalmic practice // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 2. P. 118–129.

Ферментотерапия прочно вошла в арсенал офтальмологов [1, 2]. Лекарственные препараты на основе ферментов применяются для лечения большинства заболеваний, особенно эффективно их используют для лизиса тромбов и фибрина.

Внутриглазные кровоизлияния и выпот фибрина относятся к числу тяжелых осложнений различных заболеваний и повреждений глаз. Наиболее частыми причинами их возникновения являются ранения и контузии глазного яблока [2–6]. Наряду с этим различные заболевания глазного яблока также ведут к кровоизлияниям и выпоту фибрина. Частота спонтанных кровоизлияний в стекловидное тело составляет около 7 случаев на 100 тыс. населения, наиболее распространенными их причинами являются: пролиферативная диабетическая ретинопатия (32%), разрыв сетчатки (30%), ретинопатия после окклюзии вены сетчатки (11%) и отслойка стекловидного тела без разрыва сетчатки (8%) [3, 7–10]. Увеиты различной этиологии в 62–88% случаев сопровождаются выраженным помутнением стекловидного тела из-за выпота фибрина [11, 12]. Общая распространенность тромботических поражений сетчатки составляет от 1,3–1,6% до 3,1–4,6% в популяции [11, 13, 14].

Зачастую внутриглазные вмешательства даже самыми современными инструментами (факоэмульсификатор, витреотом, эндолазер) осложняются внутриглазным выпотом фибрина, получившим в литературе название фибриноидного синдрома [15, 16]. Частота фибриноидного синдрома, сопровождающего эндовитреальные манипуляции, достигает 32–35% [17]. Комплексная консервативная терапия этих патологических состояний требует широкого применения фибрино- и тромболитических препаратов [2, 18]. С этой целью при лечении гемофтальма используются: фибринолизин [19–21], папаин [22], коллалазин [23–26], протолизин [27], лекозим [2], протелин [2], террилитин [2, 28], стрептокиназа [29], целиаза [30], стрептодеказа [4], офтаза [31], тканевой активатор плазминогена (ТАП) [32, 33], урокиназа [34]. При лечении тромбозов центральной вены сетчатки (ТЦВС) и ее ветвей применяются: стрептокиназа [11, 12, 35], целиаза [30], фибринолизин [36], коллалазин [26], урокиназа [37], ТАП [38], рекомбинантный ТАП [39], плазмин [39]. В лечении послеоперационного фибриноидного синдрома применяют: лекозим [40], коллалазин [40], фибринолизин [40], лидазу [2], папаин [40].

В дозах, активных для фибринолиза, многие ферменты токсичны для внутриглазных структур, а в ряде случаев – и для наружных оболочек глаза [41]. Все они, за исключением ТАП и урокиназы, являются чужеродными для организма человека и нередко вызывают аллергические реакции.

Несмотря на большое разнообразие ферментных препаратов, отмечается явный дефицит фибринолитиков, обладающих высокой эффективностью, применение которых вызывает минимальное количество осложнений.

Некоторые сравнительные характеристики современных фибринолитиков представлены в таблице 1 [42].

Недостатков, присущих многим энзимам (аллергенность, быстрое ингибирование, неспецифичность действия), лишены фибринолитики нового поколения [43]: ТАП и рекомбинантная проурокиназа (РПУ), которые хорошо зарекомендовали себя поначалу в лечении тромбозов коронарных сосудов [44, 45].

В 1977 г. был выделен одноцепочечный профермент урокиназы, получивший название «проурокиназа» (ПроУК) [46]. В 1985 г. было установлено, что ПроУК способна самостоятельно расщеплять плазминоген с образованием плазмина, в связи с чем ПроУК стала именоваться одноцепочечным [47], а урокиназа – соответственно, двухцепочечным активатором плазминогена урокиназного типа.

Первое сообщение о применении ПроУК у человека было сделано в 1986 г. [48]. В последующие годы проведен ряд крупных клинических исследований с препаратом, полученным методом генной инженерии с использованием нативной молекулы проурокиназы – саруплазы, показавших одинаковую эффективность с рекомбинантным ТАП [45].

Научно-исследовательские разработки лаборатории генной инженерии РКНПК МЗ РФ, выполненные в 1985–1990 гг., показали принципиальную возможность синтеза функционально активной рекомбинантной ПроУК (РПУ) человека в бактериях *E. coli* и привели в итоге к созданию в РКНПК МЗ РФ нового тромболитического препарата Пулолаза для лечения инфаркта миокарда. По сути, ПроУК (РПУ) производится штаммом бактерии *E. coli*, в который встроена плаزمиды, несущая ген модифицированной молекулы ПроУК.

Природная ПроУК секретируется клетками животных в виде белка, первичная структура которого в конечном итоге состоит из 411 аминокислот [47]. ПроУК является естественным ферментом, который может быть выделен также из мочи, однако для клинического применения препараты получают генно-инженерным методом в клетках бактерий и животных, т. к. препараты УК из мочи содержат главным образом фибрин-неспецифичную процессированную УК, а не ПроУК. Кроме того, при использовании препаратов УК, полученных из мочи, возможны иммунные реакции, и имеется опасность вирусной контаминации.

Применению ПроУК для лечения глазных патологий во многом способствовали научные исследования, проведенные на животных на кафедре офтальмологии ВМА [1, 6, 49]. В дальнейшем, в результате многоцентрового клини-

Таблица 1. Сравнительная характеристика современных фибринолитиков

Свойства	Стрептокиназа	Урокиназа	ТАП	РПУ
Системная активация фибринолиза	+++	+++	+ или -	+ или -
Антигенность	есть	нет	нет	нет
Риск кровотечения	есть	есть	минимален	минимален
Аллергические реакции	есть	есть	нет	нет
Возможность инфицирования вирусными инфекциями	есть	есть	нет	нет

ческого исследования с участием ведущих офтальмологических центров РФ, организованного НПП «Техноген», был зарегистрирован препарат Гемаза для применения в офтальмологии.

Характерной чертой Гемазы является высокая избирательность действия в области тромба, т. к. идет активация только фибрин-связанного плазминогена, имеющего другую конформацию по сравнению с циркулирующим плазминогеном. Это значительно снижает риск возникновения кровотечений и других геморрагических осложнений, наблюдаемых при использовании тромболитиков прошлых поколений.

Кроме того, показано, что в области тромба РПУ не ингибируется специфическими ингибиторами, присутствующими в плазме крови. Сама одноцепочечная молекула Гемазы под воздействием плазмина превращается в двухцепочечную молекулу урокиназы, более активную, чем Гемаза. Образуется «цепная реакция» взаимодействия Гемазы с плазминогеном тромба, в результате которой тромб разрушается.

Экспериментальное изучение терапевтической эффективности РПУ в офтальмологии и определение предельно допустимых доз при эндоvitреальном введении были выполнены В.Ф. Даниличевым и Э.В. Бойко (1993). В последующем была изучена фармакокинетика РПУ при введении различными способами: в инстилляциях, субконъюнктивально, субтеноново, субтеноново с задней трепанацией склеры (ЗТС), в переднюю камеру, интравитреально и с помощью субтеноновой имплантации коллагеновой инфузионной системы (СИКИС), с помощью электрофореза [50–53, 83]. Результаты этих экспериментальных и клинических исследований доказали, что в России создан высокоэффективный тромболитик 3-го поколения для офтальмологии – РПУ (Гемаза). Установлено, что при использовании препарата в дозах 500–5000 МЕ различными способами введения достигается выраженный тромбо- и фибринолитический лечебный эффект по сравнению с традиционными методами лечения. Препарат в этих дозах оказался высокоэффективным, безопасным, не вызывал ал-

лергических реакций и рецидивов кровотечений. Постепенно накапливался опыт применения препарата по многим показаниям, а также по различным методам введения.

Следует отметить, что в настоящий момент РПУ (Гемаза) имеет широкий спектр клинического применения, и он продолжает расширяться.

Инстилляции

Наиболее простым и безопасным способом введения являются инстилляции. Возможность создания с их помощью достаточной концентрации Гемазы во влаге передней камеры глаза была изучена на кафедре офтальмологии ВМА с помощью современного высокоточного спектрофотометрического метода [53]. Форсированные инстилляции проводили раствором препарата в концентрации 330 МЕ в 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 10 мин со скоростью 30 капель в минуту. Общий объем инстилляций препарата составил 15 мл (5000 МЕ Гемазы).

Полученные результаты показали, что при форсированных инстилляциях концентрация Гемазы во влаге передней камеры через 2–3 ч достигает максимального значения, которое на 15–20% больше, чем при субконъюнктивальном введении 5000 МЕ препарата. Анализ фармакокинетики препарата показал, что при инстилляциях терапевтическая концентрация держится 6–7 ч, а при субконъюнктивальном введении достигает 16 ч. Учитывая малую травматизацию и зная время выведения препарата, можно полагать, что инстилляционный метод перспективен для одно- или двукратного применения в день. Стоит принять во внимание, что инстилляции пациент может выполнять самостоятельно, нет необходимости активного участия медперсонала, что исключено при инъекционном методе введения. Возможно и сочетание методов: после одной или нескольких инъекций пациенту рекомендуют инстилляции в домашних условиях. Однако следует отметить, что инстилляционный метод пока еще не внесен в инструкцию по применению и используется в рамках научных исследований после одобрения этического комитета.

Показаниями для метода форсированных инстилляций

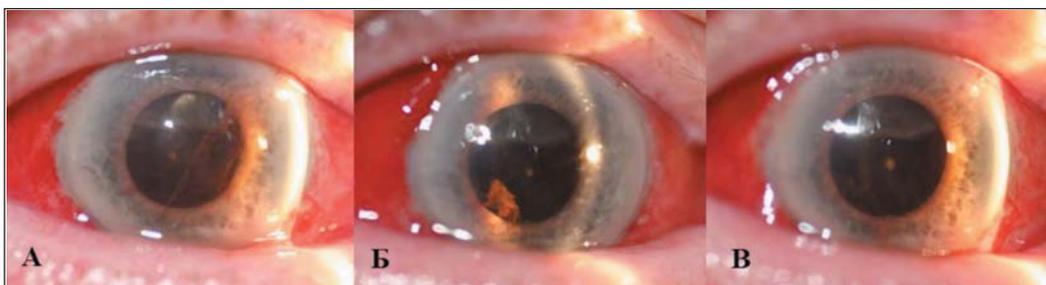


Рис. 1. Фибриноидный синдром после факэмульсификации катаракты: А – нити фибрина в просвете зрачка, Б – через 3 ч после начала лечения форсированными инстилляциями Гемазы идет лизис с формированием сгустка, В – через 12 ч – полное рассасывание

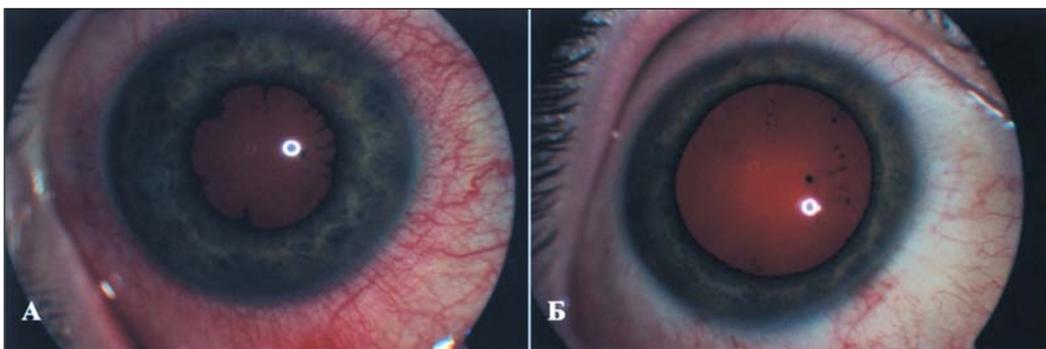


Рис. 2. Глаз больного с фибринозно-пластическим иридоциклитом до (А) и через 1 ч (Б) после субконъюнктивального введения Гемазы: лизированы задние синехии и достигнут адекватный миоз

являются фибриноидный синдром после операций, травм, при увеитах, а также гифема. Данный метод хорошо служит профилактике вторичной катаракты после факоэмульсификации с воспалительной послеоперационной реакцией (рис. 1).

Субконъюнктивальные инъекции

Субконъюнктивальные инъекции ферментных препаратов считаются наиболее эффективным способом введения, дающим положительный результат при воспалительных заболеваниях переднего сегмента глаза. Однако среди осложнений такого метода введения отмечают развитие гипосфагмы в 1,5–1,7% случаев, рубцевание – в 0,6–0,75% случаев, некроза конъюнктивы в месте инъекций – в 0,06–0,075% случаев, а также прободение глазного яблока с частотой 0,003–0,006% [54]. Применяют субконъюнктивальные инъекции Гемазы при фибринозно-пластическом иридоциклите, который сопровождается выпотом воспалительного экссудата в переднюю камеру или формированием фибриноидных сращений. Первоочередными задачами лечения являются ликвидация задних синехий и рассасывание фибрина в передней камере. Для этих целей оптимальным является применение Гемазы в сочетании с противовоспалительными препаратами глюкокортикоидного или нестероидного ряда, а также с мидриатиками (рис. 2). Субконъюнктивальные инъекции 0,5 мл раствора Гемазы (5000 МЕ) продолжают до рассасывания фибрина и ликвидации задних синехий [55, 84]. Одновременно проводят терапию, включаю-

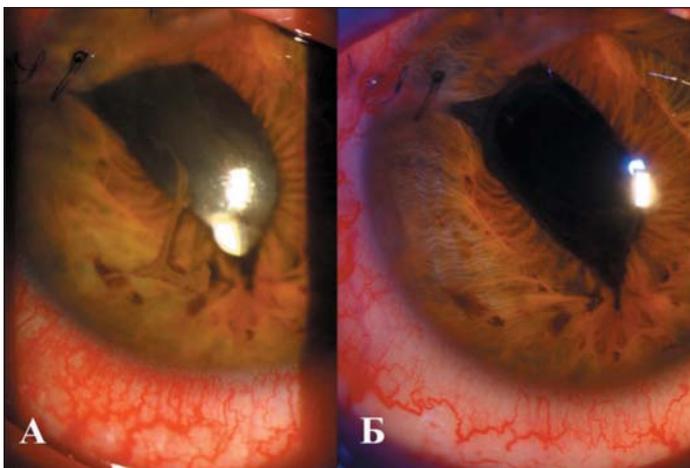


Рис. 3. Прободное роговичное ранение после ПХО: на роговицу наложены узловые швы, в просвете зрачка сгусток фибрина (А), через час после субконъюнктивальной инъекции Гемазы фибрин в передней камере полностью лизировался (Б)

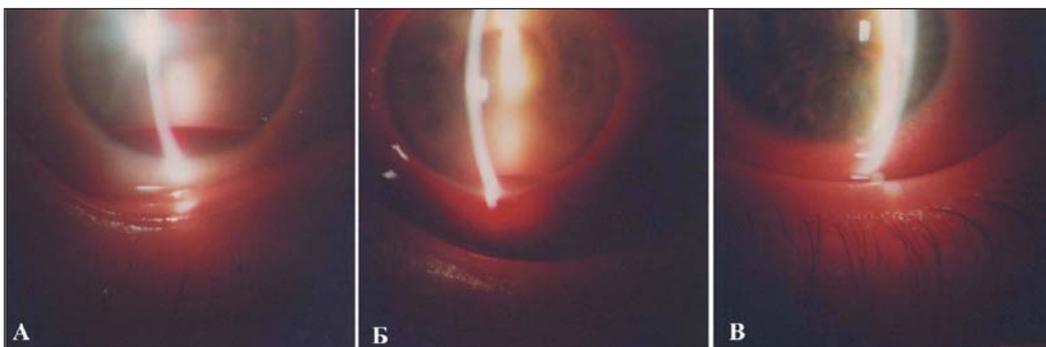


Рис. 4. Глаз больного с травматической гифемой до (А), через 1 сут (Б) и 3 сут (В) после начала лечения субконъюнктивальными инъекциями Гемазы

щую антибиотики и противовоспалительные препараты, и продолжают ее даже после рассасывания фибрина, до полного стихания воспалительного процесса [40].

Частым осложнением в послеоперационном периоде после первичной хирургической обработки проникающих ранений глазного яблока является выпот фибрина в переднюю камеру, что приводит к медленному восстановлению зрительных функций и офтальмогипертензии [56]. Эффективное лечение таких осложнений требует назначения мощной противовоспалительной терапии в сочетании с субконъюнктивальным введением Гемазы в виде инъекций в дозе 5000 МЕ 1 р./сут в течение 5–7 дней (рис. 3).

Геморрагии в переднюю камеру также являются показаниями для субконъюнктивального применения Гемазы [56, 84]. При свежих частичных травматических гифемах рекомендуется субконъюнктивальное введение 0,5 мл раствора Гемазы в дозе 5000 МЕ, начиная с 3-х сут от момента травмы 1 р./сут 7–10 дней (рис. 4). При рецидивирующей гифеме применение препарата противопоказано.

Парабульбарные инъекции

Клинические исследования Гемазы при парабульбарном введении в группе больных с заболеваниями и травмами глаза, сопровождающимися внутриглазными кровоизлияниями и фибринообразованием, показали, что препарат обладает выраженным лечебным эффектом и отсутствием побочных явлений в дозе 5000 МЕ [57, 84].

Препарат был наиболее эффективен при рассасывании частичных гемофтальмов. Выраженный эффект появлялся к 7–10 дню. Отсроченное действие препарата продолжалось после окончания курса инъекций (до 10–14 на курс), и к концу 1-го мес. после начала лечения острота зрения повышалась в среднем в 2 раза у большинства пациентов с частичным гемофтальмом, а к концу 3-го мес. восстанавливалась полная прозрачность стекловидного тела (рис. 5).

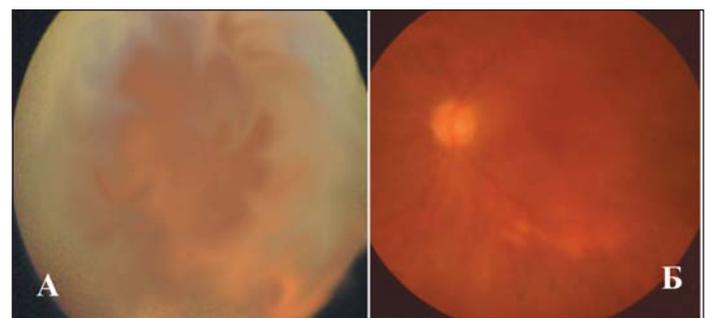


Рис. 5. Фото до (А) и после (Б) курса лечения частичного гемофтальма Гемазой (5000 МЕ парабульбарно №10)

При рецидивирующих гемофтальмах (гипертоническая болезнь, ТЦВС, пролиферативная диабетическая ретинопатия) эффективность курса лечения была максимальной при первом кровоизлиянии и снижалась при последующих рецидивах. Отмечается снижение эффективности препарата при развитии процессов швартообразования в стекловидном теле. При тяжелых пролиферативных изменениях сетчатки и рецидивирующих геморрагических осложнениях применение Гемазы может быть сопряжено с увеличением риска рецидива кровоизлияния [58].

Парабульбарные инъекции сразу 2-х ферментных препаратов применяли Г.С. Полунин с соавт. [59] в лечении 97 пациентов (107 глаз) с гемофтальмом при разных типах сахарного диабета. Основная группа получала Гемазу в виде парабульбарных инъекций по 5000 МЕ и коллалазин по 350 КЕ, контрольная группа получала стандартную терапию без ферментов. При тотальном гемофтальме эффект рассасывания кровоизлияния в стекловидное тело после использования ферментов зафиксирован в 4 из 15 случаев, при распространенном – в 7 из 15 случаев, а при частичном – во всех случаях. В контрольной группе из 12 пациентов с частичным гемофтальмом полное рассасывание крови наблюдалось в 5 случаях, при распространенном кровоизлиянии – в 2 случаях, а при тотальном – только в 1 случае.

Для лечения гемофтальмов при диабетической ретинопатии предложено использование расширенной периферической транссклеральной криопексии сетчатки в сочетании с инъекционным введением Гемазы [60].

В настоящее время одним из направлений в терапии ТЦВС и ее ветвей является использование фибринолитиков. С.Н. Тульцева с соавт. (2009) рекомендуют вводить Гемазу в виде парабульбарных инъекций по 5000 МЕ. Показаниями для применения Гемазы является любой тип ТЦВС давностью не более 7 дней. В более поздние сроки эффект значительно снижается [61].

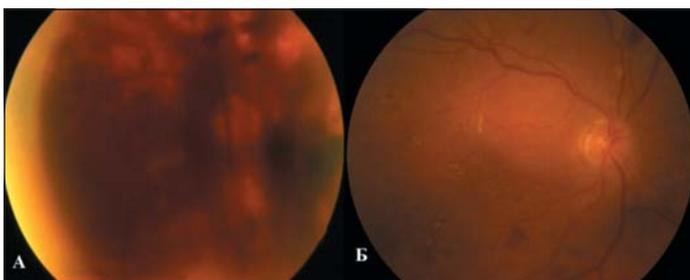


Рис. 6. Глазное дно больного с гемофтальмом, осложнившим течение пролиферативной диабетической ретинопатии, до (А) и через 7 сут (Б) после интравитреального введения Гемазы

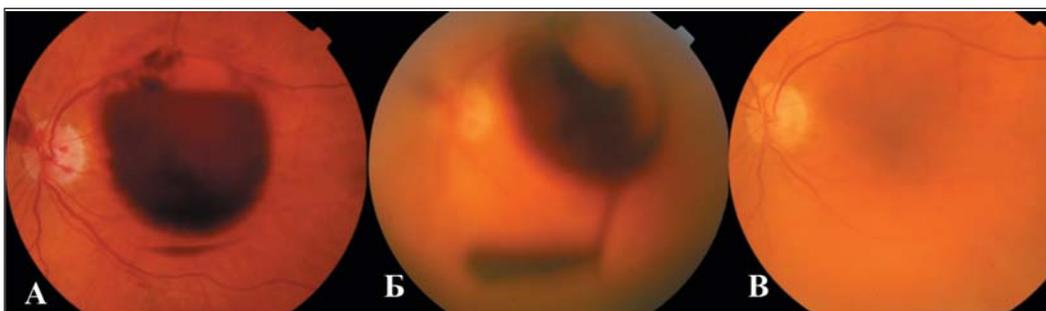


Рис. 7. Глазное дно больного с кровоизлиянием в ретрогидалоидное пространство до лечения (А), после дисцизии задней гиалоидной мембраны (Б) и через 2 нед. (В) после интравитреального введения Гемазы. Окончательная острота зрения через 1 мес. – 1,0

Субтеноновое введение

Исследование фармакокинетики Гемазы при различных способах введения показало, что при экстраокулярных способах введения ее количество во внутренних структурах глаза значительно меньше, чем при интравитреальном введении, при котором тем не менее имеется ряд осложнений. Предварительное выполнение ЗТС значительно повышает эффективность более безопасного субтенонового введения [51].

В клинических исследованиях [62] были проанализированы результаты лечения больных 3-х групп с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии, осложненной гемофтальмом: в 1-й группе (n=31) Гемазу вводили парабульбарно (0,5 мл, 5000 МЕ); во 2-й (n=28) – в субтеноново пространство с предварительным выполнением ЗТС (0,5 мл, 5000 МЕ); в 3-й (n=30) – интравитреально (0,1 мл, 500 МЕ). К 30-м сут наблюдения самая высокая средняя острота зрения отмечалась в 3-й группе, во 2-й группе она была меньше, и самая низкая – в 1-й группе. Повторные кровоизлияния были отмечены: в 1-й группе – в 2 случаях, во 2-й группе – в 1 случае, в 3-й группе – в 4 случаях. Местных аллергических реакций и изменений общего состояния после введения препарата не выявлено.

Введение в переднюю камеру

Отсутствие антигенных свойств и низкая токсичность Гемазы позволяют с успехом использовать введение в переднюю камеру, что создает ее максимальную концентрацию во влаге передней камеры с периодом полувыведения 3 ч [51].

Эффективность введения Гемазы в переднюю камеру показали А.В. Степанов с соавт. (2000) в лечении длительно не рассасывающейся травматической гифемы [63].

По данным Ж.Ю. Алябьевой с соавт. (2002), при введении Гемазы в переднюю камеру средний срок полного рассасывания тотальной гифемы составил около $4,5 \pm 1,5$ дня. Гифема до 5 мм рассасывалась в течение 2–3 сут во всех случаях [64]. Для полного рассасывания гифемы высотой 5–9 мм требовалось 3–5 сут. Тотальная гифема рассасывалась за 5–7 сут.

Введение Гемазы в переднюю камеру А.В. Лапочкин (2010) предлагает использовать для ферментативного трабекулоклининга, что, по данным автора, повышает гипотензивный эффект при выполнении факоэмульсификации катаракты у больных с глаукомой [65].

Интравитреальное введение

РПУ (Гемаза) является практически первым препаратом, разрешенным для интравитреального введения в РФ [6], и с помощью этого метода введения успешно приме-

няется в лечении посттравматического, диабетического гемофтальма, ТЦВС, субретинальных кровоизлияний [66].

Высокая эффективность интравитреального введения Гемазы при травматическом гемофтальме показана рядом авторов [51, 56, 84]. Данное лечение может быть самостоятельным методом. Показанием для интравитреального применения Гемазы является частичный гемофтальм с перспективой сохранения высоких зрительных функций. Однако при субтотальном и тотальном гемофтальме лечение фибринолитиками малоэффективно, и показано проведение витрэктомии [67].

При сахарном диабете рассасывание гемофтальма фибринолитиками не является основным лечением, т. к. гемофтальм – признак пролиферативной диабетической ретинопатии, при которой наиболее эффективным лечением признана панретинальная лазеркоагуляция сетчатки [68]. Однако для ее проведения необходимо восстановить прозрачность оптических сред и усилить рассасывание крови и фибрина, что является показанием к применению Гемазы (рис. 6).

При локализации кровоизлияния в ретрогидалоидном пространстве между задней гиалоидной мембраной (ЗГМ) и внутренней пограничной мембраной макулярной области сетчатки у пациента резко снижается зрение за счет появления обширной положительной центральной скотомы. Скорость восстановления зрения зависит от эффективности рассасывающей терапии. Повысить скорость восстановления зрения позволяет современная методика сочетанного применения лазерного излучения и ферментов: транспупиллярно выполняется дисцизия ЗГМ в самой нижней точке ретрогидалоидного пространства, заполненного кровью, которая изливается в стекловидное тело [69]. После этого выполняют интравитреальное введение 0,1 мл раствора Гемазы в концентрации 5000 МЕ в 1 мл (рис. 7).

Интравитреальное введение Гемазы используется для

лечения ретинальных геморрагий. Субмакулярные кровоизлияния могут быть причиной значительного снижения остроты зрения при возрастной макулодистрофии, пролиферативной диабетической ретинопатии, микроаневризмах сосудов сетчатки, закрытой травме глаза и других распространенных заболеваниях. Наличие крови под сетчаткой способствует быстрому токсическому поражению фоторецепторов сетчатки у животных в эксперименте, поэтому основной задачей лечения субмакулярных кровоизлияний является скорейшее удаление кровяного сгустка. В клинике офтальмологии ВМА проанализировали эффективность лечения субмакулярных кровоизлияний с помощью интравитреального введения Гемазы и газа. У 67 пациентов со свежими субмакулярными кровоизлияниями (давностью не более 10 сут) интравитреально были введены препарат Гемаза и газ (C_3F_8). После операции каждый пациент находился в лежачем положении лицом вниз до 3-х сут (в среднем 24 ч).

Во всех случаях удалось добиться полного рассасывания макулярного кровоизлияния в течение 21–45 сут. Острота зрения возросла у всех пациентов, на 7-е сут наблюдения у 28 пациентов она составила 0,1 и более. В конце срока наблюдения у 47 пациентов острота зрения возросла до 0,3 и более. Ожидаемые осложнения: частичный гемофтальм, эндофтальмит, офтальмогипертензия, отслойка сетчатки не отмечались. В 3 случаях через 3 мес. после окончания лечения было отмечено повторное кровоизлияние.

Таким образом, интравитреальное введение Гемазы в сочетании с введением газа и с последующей фиксацией головы больного лицом вниз является эффективным методом, позволяющим сместить кровяной сгусток из-под макулярной области сетчатки и повысить остроту зрения у большинства пациентов (рис. 8).

Возможность при интравитреальном введении Гемазы быстро повысить фибринолитическую активность ткани

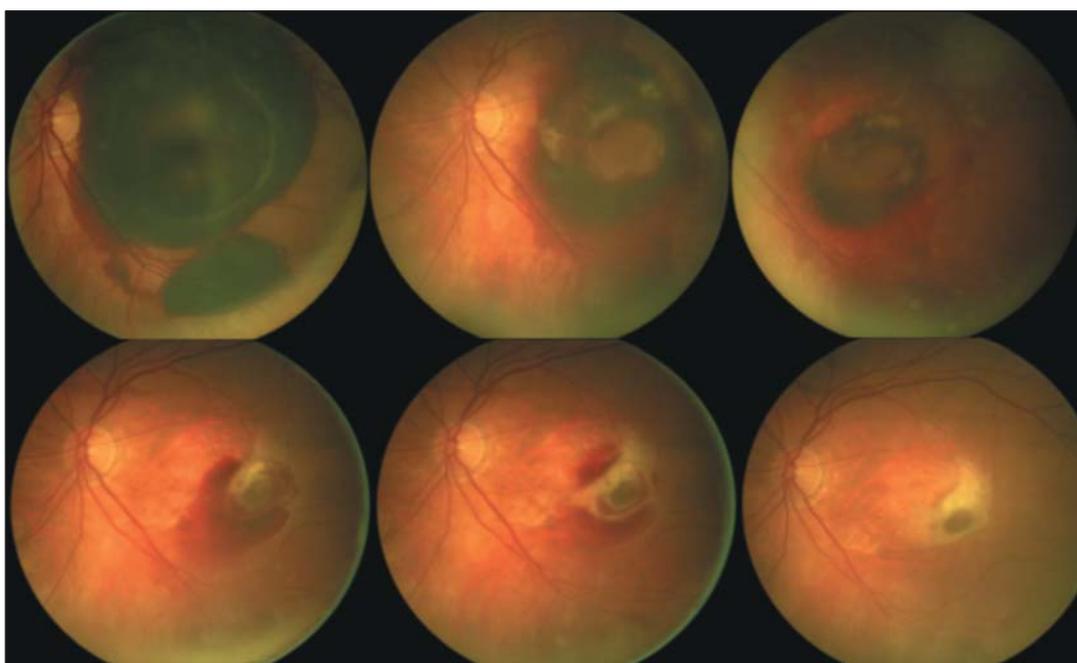


Рис. 8. Устранение обширного макулярного кровоизлияния после интравитреального введения Гемазы и пневморетинопексии

сетчатки используется в неотложной терапии острых окклюзий ретинальных сосудов [61]. В основе острого нарушения кровообращения в сосудах сетчатки лежат 3 различных по своему патогенезу состояния: спазм, тромбоз и эмболия, причем истинная эмболия является наиболее редкой причиной закупорки артерий. Для вен, вследствие присущих им анатомо-функциональных особенностей, острые нарушения в основном обусловлены процессом тромбообразования. Следует отметить, что и при артериальной непроходимости тромбирование играет значительную роль, т. к. к первичному спазму

быстро присоединяется вторичный тромбоз, а эмбол может окутываться фибрином, как муфтой.

С учетом чрезвычайной чувствительности нервных элементов сетчатки к гипоксии оказание лечебной помощи при острой непроходимости центральной артерии сетчатки следует отнести к числу urgentных мероприятий. Интравитреальное введение 500 МЕ Гемазы в первые часы повышает шансы восстановить кровообращение (рис. 9). Выполнение данных мероприятий по истечении суток значительно ухудшает функциональный прогноз. При остром ТЦВС интравитреальное введение Гемазы позднее 7 сут не влияет на окончательную остроту зрения [61].

Интравитреальное введение препаратов с целью фер-

ментативного витреолизиса особенно активно изучается в последние годы [70, 71]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что отслойка задних отделов стекловидного тела происходит с участием системы плазмина [72, 73]. С точки зрения ферментативного действия эффект Гемазы реализуется через активацию эндогенного плазминогена [74]. Активированный таким образом плазмин вызывает разжижение структуры корковых отделов стекловидного тела и реализует витреоретинальное разделение ЗГМ от внутренней пограничной мембраны, что показано на донорских человеческих глазных яблоках [75]. В клинических исследованиях [76, 77] было показано, что интравитреальное введение препарата Гемаза предупреждает



Рис. 9. Глазное дно больного с острой окклюзией ветви центральной артерии сетчатки до (А) и на 7 сут после интравитреального введения Гемазы (Б), окончательная острота зрения – 1,0

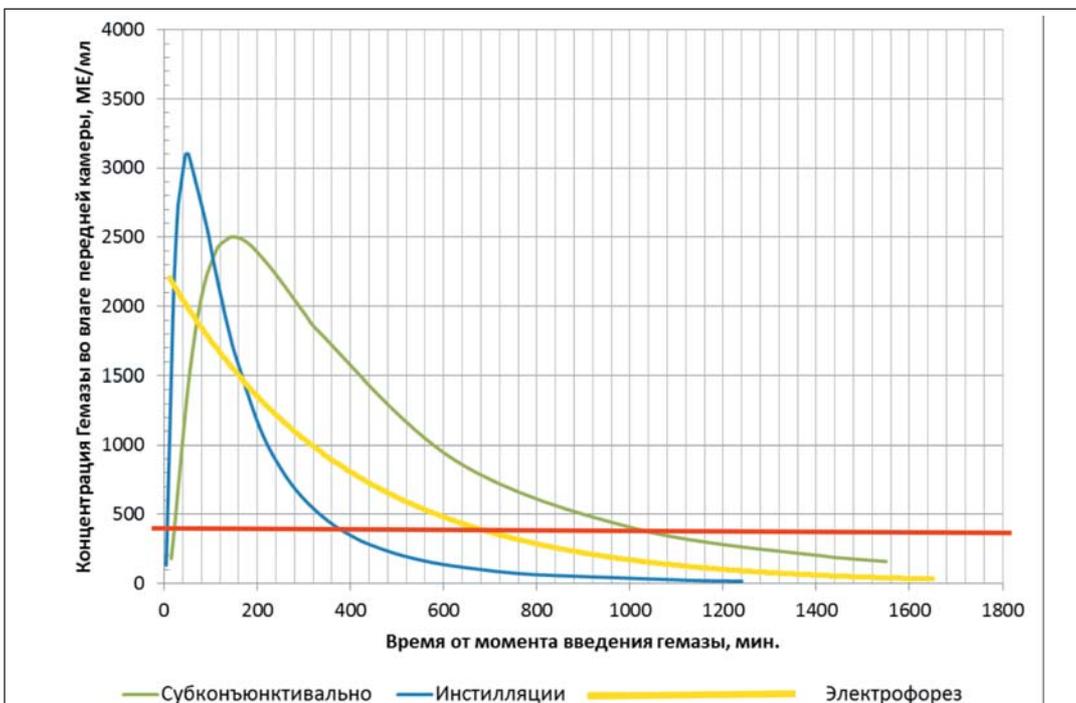


Рис. 10. Зависимость концентрации Гемазы во влаге передней камеры от способа и времени ее введения. Инстиляции – синий цвет, субконъюнктивальные инъекции – зеленый цвет, электрофорез – желтый цвет. По оси абсцисс – время от момента введения препарата, мин. По оси ординат – концентрация препарата во влаге передней камеры глаза, МЕ/мл. Красная черта – минимальная терапевтическая концентрация Гемазы во влаге передней камеры

дает тракционное воздействие стекловидного тела на сетчатку и улучшает анатомо-функциональные результаты лечения регматогенной отслойки сетчатки, сопровождающейся пристеночным локальным гемофтальмом [78].

В исследуемой группе пациентов, где интравитреальное введение Гемазы проводилось в ходе эписклерального пломбирования места разрыва с криопексией и дренированием субретинальной жидкости (СРЖ), в 87% случаев во время офтальмоскопии удавалось увидеть кольцо Вейса – признак произошедшей задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ). Через 1 мес. после операции у большинства этих пациентов имелась ЗОСТ с коллапсом стекловидного тела. В контрольной группе динамика отслоения ЗГМ была незначительной, а ЗОСТ во всех случаях была локальной или частичной.

Применение предложенного метода индукции ЗОСТ препаратом Гемаза в хирургическом лечении регматогенных отслоек сетчатки уменьшает риск прогрессирования пролиферативных явлений и предупреждает ретракционное воздействие стекловидного тела на сетчатку в послеоперационном периоде,

что положительно сказывается на эффективности полученных анатомо-функциональных результатов. Это позволяет рассматривать интравитреальное введение Гемазы как метод выбора в дополнение к хирургическому лечению регматогенных отслоек сетчатки.

Субретинальное введение

Современные витреоретинальные инструменты позволяют вводить лекарственные препараты под сетчатку, что является еще одним способом создания максимальной концентрации фермента в месте локализации субстрата. Субретинальное введение Гемазы в дозе 500 МЕ с тампонадой витреальной полости газозвдушной смесью при массивных субмакулярных кровоизлияниях [79] привело к полному их рассасыванию в сроки от 1 до 6 мес. [80].

Комбинированные методы введения

Для повышения фибринолитического эффекта неинвазивных методов введения Гемазы ряд исследователей предлагают авторские методики введения.

А.П. Нестеров и С.Н. Басинский (1991) предложили новый метод введения рекомбинантной проурокиназы в задний отдел субтенового пространства с применением СИКИС [81]. В клинических исследованиях авторы показали высокую эффективность применения данного метода для рассасывания гемофтальма у больных с диабетической ретинопатией. В результате лечения полное рассасывание частичного гемофтальма с повышением остроты зрения на 0,08–0,5 произошло в 74%, в остальных случаях было частичное рассасывание. Полное рассасывание субтотального и тотального гемофтальма наблюдалось в 56% случаев с восстановлением зрительных функций на 0,05–0,7, кровоизлияние не рассосалось в 3-х из 16 глаз, в 2-х случаях наблюдали рецидив.

Другие авторы [56, 82] предложили методику лазерно-ферментативной терапии (патент РФ на изобретение № 2180204 от 22.02.2000), суть которой заключается в проведении сеанса лазерной деструкции сгустков крови в передней камере или в стекловидном теле непосредственно перед использованием препарата Гемаза, а также в процессе лечения. Энергетический режим деструкции в каждом конкретном случае подбирается индивидуально, в пределах: энергия импульсов – от 1,5 до 7,0 мДж, количество импульсов – от 20 до 80. Обычное число сеансов – от 1 до 4–5. При необходимости сеансы лазердеструкции повторяли через 2–3 дня.

Были получены следующие результаты: субтотальный гемофтальм при лечении только ферментами полностью рассосался в 83,3% случаев, при применении лазерно-ферментативного метода – в 100%, тотальный гемофтальм при ферментативном методе лечения полностью рассосался в 40% случаев, при лазерно-ферментативном – в 83,3%.

Эффективное применение Гемазы возможно с помощью физиотерапевтических методов. На кафедре офтальмологии ВМА были проведены исследования по обоснованию применения Гемазы с помощью лечебного электрофореза. В исследовании было проведено сравнение динамики изменения концентрации Гемазы во влаге передней камеры в зависимости от метода вве-

дения (инстилляций, субконъюнктивальное введение и электрофорез) с помощью флуоресцентной спектрофотометрии [53]. На основании полученных результатов были сделаны выводы о том, что введение Гемазы как методом субконъюнктивальных инъекций, так и методом форсированных инстилляций, а также электрофорезом может быть использовано практически равноценно для лечения фибриноидного синдрома, что определяется достаточной концентрацией фермента во влаге передней камеры глаза (рис. 10).

Эффективность и безопасность клинического применения Гемазы с помощью электрофореза показали Г.А. Даль с соавт. (2007). Ими было пролечено 95 пациентов, из них: 20 – с фибринозно-пластическим иридоциклитом, 12 – с фибриноидной реакцией после экстракапсулярной экстракции катаракты, 1 – с гифемой, 27 – с гемофтальмом, 6 – с острым нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки, 18 – с кровоизлияниями в сетчатку, 1 – с передней ишемической нейрооптикопатией, 10 – с ТЦВС. Во всех случаях отмечено повышение зрительных функций. Рассасывание фибрина в передней камере отмечено за 1–3 сут, гемофтальма – за 7–14 сут [83].

Заключение

Таким образом, совместными усилиями отечественных биотехнологов и офтальмологов в России был разработан высокоэффективный фибринолитический препарат для офтальмологии – рекомбинантная проурокиназа (Гемаза). Его уникальные свойства – высокая специфичность, низкая антигенность позволяют получать успешные результаты лечения, используя разнообразные методы введения – от инстилляций до интравитреальных и субретинальных инъекций.

Литература

1. Даниличев В.Ф. Офтальмология. Энзимотерапия и экстракорпоральная гемокоррекция. Руководство для врачей СПб.: Гуманитика, 2002. 312 с. [Danilichev V.F. Ophthalmology. Enzyme therapy and extracorporeal hemocorrection. A guide for doctors St. Petersburg: Humanistica, 2002. 312 p. (in Russian)].
2. Полунин Г.С. Показания и способы ферментотерапии в офтальмологической практике: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990. 43 с. [Polunin G.S. Indications and methods of fermentotherapy in ophthalmic practice: Author's abstract. Dis. M., 1990. 43 p. (in Russian)].
3. Волков В.В., Данилов А.В., Рапис Е.Г. Гемофтальм // Л.: Медицина, 1990. 62 с. [Volkov V.V., Danilov A.V., Rapis E.G. Hemophthalmia // L.: Medicine, 1990. 62 p. (in Russian)].
4. Гундорова Р.А., Ромащенко А.Д. Имобилизованная стрептокиназа (стрептодеказа) в лечении внутриглазных кровоизлияний травматического генеза и послеоперационного фибриноидного синдрома в офтальмологии // Бюлл. экспер. биологии и медицины. 1997. Т. 123, № 2. С. 201–204 [Gundorova R.A., Romashchenko A.D. Immobilized streptokinase (streptodexesis) in the treatment of intraocular hemorrhages of traumatic genesis and postoperative fibrinoid syndrome in ophthalmology // Bull. Expert. Biology and medicine. 1997. T. 123(2) P. 201–204 (in Russian)].
5. Степанов А.В., Козов М.Б., Болквядзе Е.Р. и др. Использование Гемазы при внутриглазных травматических кровоизлияниях. Актуальные вопросы офтальмологии: Материалы юбилейной Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию городской глазной больницы В.А. и А.А. Алексеевых. МНИИГБ им. Гельмгольца. М., 2000. Ч. 1. С. 90–92 [Stepanov A.V., Kozov M.B., Bolkvadze E.R. et al. Use of Gemase in intraocular traumatic hemorrhages / Actual questions of ophthalmology. Materials of the jubilee All-Russian Scientific and Practical Conference, dedicated to the 100th anniversary of V.A. and A.A. Alekseev's city's eye hospital: Moscow research Institute of eye diseases named after Helmholtz. M., 2000. Part 1. P. 90–92 (in Russian)].
6. Бойко Э.В. Оптимизация витреальных вмешательств при гемофтальме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1994. 23 с. [Boiko E.V. Optimization of vitreal interventions in vitreous hemorrhage: Author's abstract. dis. St. Petersburg, 1994. 23 p. (in Russian)].
7. Болквядзе Е.Р. Гемаза в лечении внутриглазных травматических кровоизлияний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 23 с. [Bolkvadze E.R. Gemase in the treatment of intraocular traumatic hemorrhages: Abstract. Dis. M., 2002. 23 p. (in Russian)].

8. Евграфов В.Ю., Крутенков О.А., Батманов Ю.Е. Некоторые подходы к лечению диабетического гемофтальма / Современные технологии лечения витреоретинальной патологии: Сб. науч. статей ГУ МНТК «Микрохирургия глаза». М., 2002. С. 85–91 [Evgrafov V.Yu., Krutenkov O.A., Batmanov Yu.E. Some approaches to the treatment of diabetic hemophthalmia / Modern technologies of treatment of vitreoretinal pathology: Sat. Sci. Articles of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. M., 2002. P. 85–91 (in Russian)].
9. Евграфов В.Ю., Алябьева Ж.Ю. Витреоглазные кровоизлияния диабетического генеза: современные представления о патогенезе и ферментотерапии // Вестник офтальмологии. 1995. Т. XII, № 4. С. 34–37 [Evgrafov V.Yu., Alyabyeva J.Yu. Intraocular hemorrhages of diabetic genesis: modern concepts of pathogenesis and fermentotherapy // Annals of Ophthalmology. 1995. T. XII, № 4. P. 34–37 (in Russian)].
10. Spraul C., Grossniklaus H. Vitreous Hemorrhage // Survey of Ophthalmology. 1997. Vol. 42(1). P. 33–39.
11. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. М.: 4-й филиал Воениздата, 2000. 262 с. [Tankovsky V.E. Thrombosis of retinal veins. M.: 4th branch of Voensizdat, 2000. 262 p. (in Russian)].
12. Кашнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.А. Сосудистые заболевания глаз / М.: Медицина, 1990. С. 120–149 [Katznelson L.A., Forofonova T.I., Bunin A.A. Vascular diseases of the eye. M.: Medicina, 1990. P. 120–149 (in Russian)].
13. Klein R., Moss S., Meuer S., Klein B. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study // Arch.Ophthalmol. 2008. Vol. 126(4). P. 513–518.
14. Klein R., Klein B., Moss S., Meuer S. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study // Transactions of the American Ophthalmological Society. 2000. Vol. 98. P. 133–141.
15. Han D.P., Wang Q., Hartz A. et al. Postoperative fibrin formation and visual outcome after pars plana vitrectomy // Retina. 1994. Vol. 14(3). P. 225–230.
16. Heiligenhaus A., Holtkamp A., Koch J. et al. Combined phacoemulsification and pars plana vitrectomy: clear corneal versus scleral incisions: prospective randomized multicenter study // J. Cataract Refract Surg. 2003. Vol. 29(6). P. 1106–1112.
17. Tosi G., Balestrazzi A., Baiocchi S. et al. Complex retinal detachment in phakic patients: Previtrectomy Phacoemulsification Versus Combined Phacovitrectomy // Retina. 2017. Vol. 37(4). P. 630–636.
18. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Шадричев Ф.Е. Современные направления медикаментозного лечения непролиферативной диабетической ретинопатии (обзор данных литературы) // Клиническая офтальмология. 2003. Т. 4, № 3. С. 24–27 [Astakhov Yu.S., Lisochkina A.B., Shadrachev F.E. Modern directions of drug treatment of nonproliferative diabetic retinopathy (review of literature data) // Clinical ophthalmology. 2003. T. 4, № 3. P. 24–27 (in Russian)].
19. Колушинская Р.Ф. Лечение витреоглазных кровоизлияний и экссудаций фибринолизином при местном его применении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 1969. 31 с. [Kolushchinskaya, R.F. Treatment of intraocular hemorrhages and exudations with fibrinolysin at its local application: Author's abstract. Dis. Krasnoyarsk, 1969. 31 p. (in Russian)].
20. Пирогова Е.П. Ферментотерапия диабетической ретинопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 25 с. [Pirogova E.P. Fermentotherapy of diabetic retinopathy: Author's abstract. Dis. M., 1989. 25 p. (in Russian)].
21. Рапис Е.Г., Вятских В.В., Каланча А.Ш. Действие фибринолизина на кровь в стекловидном теле // Офтальмолог. журн. 1969. № 3. С. 221–223 / [Rapis E.G., Vyatskykh V.V., Calancha A.Sh. Effect of fibrinolysin on blood in the vitreous humor // Ophthalmol. Journal. 1969. P. 221–223 (in Russian)].
22. Павлова М.И., Погожайева Т.И., Поляков О.И. Применение протеолитических энзимов растения папайи в широкой медицинской практике М.: Наука, 1978. 58 с. [Pavlova M.I., Pogozhayeva T.I., Polyakov O.I. Application of proteolytic enzymes of papaya plants in wide medical practice M.: Nauka, 1978. 58 p. (in Russian)].
23. Куглеев А.А. Травматические кровоизлияния в стекловидное тело: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1985. 43 с. [Kugleev A.A. Traumatic vitreous hemorrhage: Author. Dis. L., 1985. 43 p. (in Russian)].
24. Шихаб М. Изучение лечебной эффективности коллагена при различных способах введения у больных с витреоглазными кровоизлияниями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одесса, 1992. 24 с. [Shihab M. A study of the therapeutic efficacy of collagen in various ways of administration in patients with intraocular hemorrhages: Author's abstract. Dis. Odessa, 1992. 24 p. (in Russian)].
25. Юлдашева Ф.С. Сравнительная характеристика применения ферментов // Актуальные вопросы офтальмологии. Ташкент, 1991. С. 77–80 [Yuldasheva F.S. Comparative characteristics of the use of enzymes. // Actual questions of ophthalmology. Tashkent, 1991. P. 77–80 (in Russian)].
26. Полунин Г.С., Кулиева И.А. Применение коллагена в офтальмологии // Вестн. офтальмолог. 2000. № 3. С. 45–47 [Polunin G.S., Kuliyeva I.A. The use of collagen in ophthalmology // Annals of Ophthalmology. 2000. № 3. P. 45–47 (in Russian)].
27. Кишмерешкина А.И. Применение нейтральной протеиназы протолизина в офтальмологической практике: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1980. 16 с. [Kishmereshkina A.I. The use of neutral protease proteolysin in ophthalmic practice: Author's abstract. Dis. M., 1980. 16 p. (in Russian)].
28. Имшенецкий А.А. Террилитин и его клиническое применение. М.: Медицина, 1980. 65 с. [Imshenetsky A.A. Terryllitin and its clinical application. M.: Medicine, 1980. 65 p. (in Russian)].
29. Ромашенко А.Д. Диагностика и патогенетически ориентированное лечение травматического гемофтальма: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1989. 44 с. [Romashchenko A.D. Diagnosis and pathogenetically oriented treatment of traumatic hemophthalmia: Author's abstract. Dis. M., 1989. 44 p. (in Russian)].
30. Измайлов В.Г. Местное применение нового ферментного препарата целиаза в офтальмологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997. 23 с. [Izmailov V.G. Local application of a new enzyme preparation of celiaz in ophthalmology: Author's abstract. Dis. St. Petersburg, 1997. 23 p. (in Russian)].
31. Даниличев В.Ф., Бржецкий В.В. Экспериментальное изучение теридеказы и отази при внутриглазных кровоизлияниях I Всероссийский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 1992. С. 530 [Danilichev V.F., Brzesky V.V. Experimental study of teridecace and otazi in intraocular hemorrhages / First All-Russian National Congress "Man and medicine". M., 1992. P. 530 (in Russian)].
32. Dabbs C.K., Aaberg T.M., Aguilar H.E. et al. Complications of tissue plasminogen activator therapy after vitrectomy for diabetes // Amer. J. Ophthalmol. 1990. Vol. 110(4). P. 354–360.
33. Тульцева С.Н. Лечение внутриглазных кровоизлияний и фибриновых экссудатов рекомбинантным тканевым активатором плазминогена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1995. 25 с. [Tultseva S.N. Treatment of intraocular hemorrhages and fibrin exudates with recombinant tissue plasminogen activator: Abstract. Dis. St. Petersburg, 1995. 25 p. (in Russian)].
34. Cleary P.E., Davies E.W.G., Shilling J.S., Hamilton A.M. Intravitreal urokinase in the treatment of vitreous haemorrhage // Trans. Ophthalmol. Soc. UK. 1974. Vol. 94. P. 587–590.
35. Kohner E.M., Kohner E.M., Hamilton A.M., Bulritt C.J. Streptokinase in the treatment of central retinal vein occlusion. A controlled trial // Trans. Ophthalmol. Soc. UK. 1974. Vol. 94. P. 599–603.
36. Мирошникова Л.М., Дроздовская В.С., Смидович Л.Г., Альзахер Сами Мутанос. Клиника и лечение острых сосудистых оптических нейропатий // Офтальмолог. Журн. 1989. № 6. С. 374–376 [Miroshnikova L.M., Drozdovskaya V.S., Smidovich L.G., Alzacher Sami Mutanos. Clinic and treatment of acute vascular optic neuropathies // Ophthalmol. Jour. 1989. № 6. P. 374–376 (in Russian)].
37. Paques M., Vallee J., Herbretau D. et al. Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion // Br J Ophthalmol. 2000. Vol. 84(12). P. 1387–1391.
38. Астахов Ю.С., Егоров Е.А., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. С. 468 [Astakhov Yu.S., Egorov E.A., Stavitskaya T.V. Ophthalmopharmacology. Manual for doctors. M.: GEOTAR-Med, 2004. P. 468 (in Russian)].
39. Астахов Ю.С., Николаенко В.П. Офтальмология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. М.: Е-нот, 2016. С. 648 [Astakhov Yu.S., Nikolaenko V.P. Ophthalmology. Pharmacotherapy without errors. A guide for doctors. M.: E-noto, 2016. С. 648 (in Russian)].
40. Нарбут И.П., Нуриева С.М. Эффективность применения ферментов в лечении токсико-аллергических реакций после экстракции катаракты с имплантацией интраокулярных линз // Вестник офтальмологии. 1998. № 5. С. 21–23 [Narbut I.P., Nuriyeva S.M. Efficacy of enzymes in the treatment of toxic-allergic reactions after cataract extraction with implantation of intraocular lenses. // Bulletin of Ophthalmology. 1998. № 5. P. 21–23 (in Russian)].
41. Даниличев В.Ф. Патология глаз. Ферменты и ингибиторы. СПб.: Стройлеспечать, 1996. 240 с. [Danilichev V.F. Pathology of eyes. Enzymes and inhibitors. SPb.: Stroylepschat, 1996. 240 p. (in Russian)].
42. Verstraete M., Collen D. Optimising thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction // Drugs Aging. 1996. Vol. 8(1). P. 17–22.
43. Alessi M.C., Juhan-Vague I. Thrombolytics and their use // Rev. Prat. 1999. Vol. 49(15). P. 1654–1658.
44. Hugenoltz P.G., Suryapranata H. Thrombolytic agents in early myocardial infarction // Am. J. Cardiol. 1989. Vol. 63(10). P. 94–101.
45. Bode C., Schuler G., Von Hodenberg E. et al. Thrombolytic therapy of acute myocardial infarct-current status and new developments // Z. Gesamte. Inn. Med. 1993. Vol. 48(6-7). P. 304–315.
46. Ong E.B., Soberano M.E., Johnson A.J., Schoellmann G. Studies on the biochemistry of urokinase // Thromb. Haemost. 1977. Vol. 38(4). P. 801–808.
47. Kasai S., Arimura H., Nishida M., Suyama T. Primary structure of single-chain prourokinase // J. Biol. Chem. 1985. Vol. 260(22). P. 12382–12389.
48. Van de Werf F., Nobuhara M., Collen D. Coronary thrombolysis with human single-chain, uro-kinase-type plasminogen activator (pro-urokinase) in patients with acute myocardial infarction // Ann. Intern. Med. 1986. Vol. 104(3). P. 345–348.
49. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Кольцова С.В. Экспериментальное обоснование применения рекомбинантной проурокиназы и ее иммобилизованных форм для лечения послеоперационного фибриноидного синдрома в офтальмологии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997. Т. 123, № 2. С. 201–204 [Boiko E.V., Danilichev V.F., Koltsova S.V. Experimental substantiation of the use of recombinant prourokinase and its immobilized forms for the treatment of postoperative fibrinoid syndrome in ophthalmology // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1997. T. 123, № 2. P. 201–204 (in Russian)].
50. Алябьева Ж.Ю., Матвеев М.Ю., Евграфов В.Ю. и др. Фармакокинетика рекомбинантной проурокиназы // Вестн. офтальмолог. 1998. № 1. С. 38–41 [Alyabyeva J.Yu., Matveev M.Yu., Evgrafov V.Yu. et al. Pharmacokinetics of recombinant prourokinase // Annals of Ophthalmology. 1998. № 1. P. 38–41 (in Russian)].
51. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г., Мартюшин С.В. Экспериментальное исследование фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы (Гемазы) радионуклидным методом // Офтальмологический журнал. 2003. № 5(394). С. 66–70 [Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G., Martyushin S.V. Experimental study of pharmacokinetics of recombinant prourokinase ("Gemase") by radionuclide method / Ophthalmological Journal. 2003. № 5(394). P. 66–70 (in Russian)].
52. Сажин Т.Г. Оптимизация применения гемазы при внутриглазных кровоизлияниях, тромбозе и фибринообразовании (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 23 с. [Sazhin T.G. Optimization of the use of gemase in intraocular hemorrhages, thrombotic and fibrinogenesis (experimental and clinical study). Dis. M., 2005. 23 p. (in Russian)].

53. Бойко Э.В., Сажин Т.Г., Суворов А.С., Алекперов С.И. Сравнительное исследование фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при субконъюнктивальном и инстилляционном методах введения // Российский офтальмологический журнал. 2017. № 2. С. 15–18 [Boiko E.V., Sazhin T.G., Suvorov A.S., Alekperov S.I. Comparative study of pharmacokinetics of recombinant prourokinase in subconjunctival and instillation methods of administration // Russian Ophthalmological Journal. 2017. № 2. P. 15–18 (in Russian)].
54. Morgan C., Schatz H., Vine A.K. Ocular complications associated with injections // *Ophthalmology*. 1988. Vol. 95. P. 660–665.
55. Даниличев В.Ф., Бойко Э.В., Сажин Т.Г. Энзимотерапия фибриноидного синдрома после экстракции катаракты // Офтальмохирургия. 2005. № 3. С. 25–28 [Danilichev V.F., Boiko E.V., Sazhin T.G. Enzymotherapy of fibrinoid syndrome after cataract extraction // *Ophthalmic surgery*. 2005. № 3. P. 25–28 (in Russian)].
56. Степанов А.В., Болквдзе Е.Р., Белогуров А.А. и др. Возможности терапии внутриглазных травматических кровоизлияний с помощью нового фибринолитика гемаза // Вестник офтальмологии. 2002. № 5. С. 25–27 [Stepanov A.V., Bolkvadze E.R., Belogurov A.A. et al. Possibilities of therapy of intraocular traumatic hemorrhages with the help of a new fibrinolytic Gemase // *Bulletin of Ophthalmology*. 2002. № 5. P. 25–27 (in Russian)].
57. Евграфов В.Ю., Крутенков А.О. Результаты применения препаратов, активирующих фибринолиз для лечения диабетического гемофтальма // Офтальмохирургия и терапия. 2002. том 2. № 1. С. 22–24 [Evgrafov V.Ju., Krutenkov O.A. Treatment of diabetic vitreous hemorrhage by fibrinolysis activators // *Ophthalmic surgery and therapy*. 2002. Vol. 2. № 1. P. 22–24 (in Russian)].
58. Норматова Н.М. Результаты использования препарата гемаза при лечении гемофтальма у больных с диабетической ретинопатией // Сахарный диабет. 2010. № 2. С. 15. [Normatova N.M. Results of the use of the drug gemase in the treatment of hemophthalmia in patients with diabetic retinopathy // *Diabetes mellitus*. 2010. № 2. P. 15 (in Russian)].
59. Полуни Г.С., Анджелова Д.В., Киселева Т.Н. Ферментотерапия в комплексном лечении гемофтальма у больных сахарным диабетом // Вестник офтальмологии. 2004. № 5. С. 14–16 [Polunin G.S., Angelova D.V., Kiseleva T.N. Fermentotherapy in a complex treatment of hemophthalmia in diabetic patients // *The Bulletin of Ophthalmology*. 2004. № 5. P. 14–16 (in Russian)].
60. Нестеров А.П., Балашова Л.М., Библашвили Р.Ш. и др. Лечение гемофтальма при диабетической ретинопатии с применением расширенной периферической транссклеральной криопексии сетчатки в сочетании с инъекционным введением рекомбинантной проурокиназы (Гемазы) // Тезисы докладов I Междунар. научно-практической конф. «Пролиферативный синдром в офтальмологии». 2000. С. 54 [Nesterov A.P., Balashova L.M., Bibilashvili R.Sh. et al. Treatment of hemophthalmia in diabetic retinopathy using extended peripheral transscleral cryopexy retina in combination with injection of recombinant prourokinase (Gemase) // Thesis of the report on the I of the Intern. Scientific and practical conf. "Proliferative syndrome in ophthalmology." 2000. P. 54 (in Russian)].
61. Тульцева С.Н., Куликов В.С., Ширяев И.В. и др. Окклюзия ветви центральной вены сетчатки. Патогенез, прогноз зрительных функций, современные способы лечения // Офтальмологические ведомости. 2009. Т. 2. № 2. С. 30–40 [Tultseva S.N., Kulikov V.S., Shiryayev I.V. et al. Occlusion of the branch of the central vein of the retina. Pathogenesis, prognosis of visual functions, modern methods of treatment. // *Ophthalmological sheets*. 2009. Vol. 2(2). P. 30–40 (in Russian)].
62. Бойко Э.В., Даниличев В. Ф., Сажин Т. Г. и др. Влияние способов введения Гемазы на эффективность лечения гемофтальма при диабетической ретинопатии // Офтальмологические ведомости. 2008. Т. 1. № 2. С. 42–47 [Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. et al. Influence of methods of introduction of Gemase on the effectiveness of hemophthalmia treatment in diabetic retinopathy // *Ophthalmic Bulletin*. 2008. Vol.1(2). P. 42–47 (in Russian)].
63. Степанов А.В., Товарова И.И., Болквдзе Е.Р. Гемаза в лечении длительно нерасасывающейся травматической гипфемы // Тезисы доклада / VII съезд офтальмологов России. М., 2000. Т. 2. С. 96 [Stepanov A.V., Tovarova I.I., Bolkvadze E.R. Gemase in the treatment of a long-term non-absorbable traumatic hyphema / Thesis of the reports. / VII Congress of Ophthalmologists of Russia. M., 2000. T. 2. P. 96 (in Russian)].
64. Алябьева Ж.Ю., Егоров Е.А. Применение препарата гемаза для лечения внутриглазных кровоизлияний и послеоперационного фибриноидного синдрома // РМЖ. Клиническая Офтальмология. 2002. № 3. С. 114 [Alyabyeva J.Yu., Egorov E.A. The use of the drug Gemase for the treatment of intraocular hemorrhages and postoperative fibrinoid syndrome // *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2002. № 3. P. 114 (in Russian)].
65. Лапочкин А.В. Ферментативный трабекулоклининг – новый способ хирургического лечения глаукомы на глазах с катарактой // Вестник РГМУ. 2010. № 6. С. 50–53 [Lapochkin A.V. Fermentative trabeculae cleaning - a new way of surgical treatment of glaucoma in the eyes with cataracts // *Herald of the Russian State Medical University*. 2010. № 6. P. 50–53 (in Russian)].
66. Бойко Э.В., Сосновский С.В., Березин Р.Д. и др. Интравитреальные инъекции: теория и практика // Офтальмологические ведомости. 2010. Т. III. № 2. С. 28–35 [Boiko E.V., Sosnovsky S.V., Berезin R.D. et al. Intravitreal injections: theory and practice // *Ophthalmological bulletins*. 2010. Vol. III. № 2. P. 28–35 (in Russian)].
67. Собянин Н.А., Воеводкина Е.В., Крылова О.В., Садиков Ю.А. Эффективность и безопасность интравитреального введения гемазы у пациентов с посттравматическим гемофтальмом // РМЖ. Клиническая Офтальмология. 2013. № 1. С. 12 [Sobyanin N.A., Voevodkina E.V., Krylova O.V., Sadikov Yu.A. Efficacy and safety of intravitreal administration of gemase in patients with posttraumatic hemophthalmia // *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2013. № 1. P. 12 (in Russian)].
68. Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Панретинальная лазеркоагуляция при диабетической ретинопатии: показания к дополнительному лечению // Офтальмологические ведомости. 2009. Т. 2. № 4. С. 44–51 [Izmailov A.S., Balashevich L.I. Panretinal laser coagulation with diabetic retinopathy: indications for additional treatment // *Ophthalmological bulletin*. 2009. Vol. 2. № 4. P. 44–51 (in Russian)].
69. Волков А.А., Анафьянова Т.В., Карамчакова Л.А. К вопросу об эффективности использования зеленого лазера при лечении обширного субгалоидного кровоизлияния // Фундаментальные исследования. 2012. № 5. С. 266–270 [Volkov A.A., Anafyanova T.V., Karamchakova L.A. To the question of the effectiveness of the use of a green laser in the treatment of extensive subhaloid hemorrhage // *Fundamental Research*. 2012. № 5. P. 266–270 (in Russian)].
70. Trese M.T. Enzymatik-assisted vitrectomy // *Eye*. 2002. № 16. P. 365–368.
71. Maier M., Abraham S., Frank C. et al. Pharmacological vitreolysis with ocriplasmin as a treatment option for symptomatic focal vitreomacular traction with or without macular holes (≤ 400 m) compared to tranconjunctival vitrectomy // *Ophthalmologie*. 2017. Vol. 114(2). P. 148–154.
72. Shah A.R., Trese M.T. Enzymatic Vitrectomy and Pharmacologic Vitreodynamics // *Dev Ophthalmol*. 2016. Vol. 55. P. 357–364.
73. Gandorfer A., Rohleder M., Sethi C. et al. Posterior Vitreous Detachment Induced by Microplasma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004. Vol. 45(2). P. 641–647.
74. Raczynska D., Lipowski P., Zorena K. et al. Enzymatic vitreolysis with recombinant tissue plasminogen activator for vitreomacular traction // *Drug Des Devel Ther*. 2015. Vol. 27(9). P. 6259–6268.
75. Бойко Э.В., Сажин Т.Г., Суворов А.С. и др. Ультраструктурные изменения стекловидного тела под действием рекомбинантной проурокиназы в эксперименте / Пролиферативный синдром в медицине и биологии: Материалы I Российского конгресса с международным участием. М., 27–28 ноября 2014 г. Екатеринбург: Издательство Баско, 2014. С. 52–54 [Boiko E.V., Sazhin T.G., Suvorov A.S. et al. Ultrastructural changes of the vitreous body under the action of recombinant prourokinase in the experiment / Proliferative syndrome in medicine and biology / Proceedings of the I Russian Congress with International Participation. M., November 27–28, 2014. Ekaterinburg: Publishers-Basko Publishing House, 2014. P. 52–54 (in Russian)].
76. Шмыков А.В., Фабрикантов О.Л., Авдеев Р.В. и др. Результаты применения гемазы в хирургическом лечении регматогенных отслоек сетчатки с локальным пристеночным гемофтальмом // Вестник Тамбовского университета. 2015. Т. 20. № 3. С. 719–723 [Shmykov A.V., Fabrikantov O.L., Avdeev R.V. et al. Results of the use of gemase in the surgical treatment of rheumatogenic retinal detachments with local wall hemophthalmia // *Bulletin of the Tambov University of 2015*. Vol. 20(3). P. 719–723 (in Russian)].
77. Тахчиди Х.П., Шкворченко Д.О., Левина Л.В. и др. Использование препарата гемаза в витреоретинальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии // Офтальмохирургия. 2007. № 3. С. 28–34 [Takhchidi Kh.P., Shkvorchenko D.O., Levina L.V. et al. Use of the drug Gemase in vitreoretinal surgery of proliferative diabetic retinopathy // *Ophthalmic surgery*. 2007. № 3. P. 28–34 (in Russian)].
78. Тахчиди Х.П., Захаров В.Д., Бадалова Д.Э. и др. Применение гемазы для стимуляции задней отслойки стекловидного тела на глазах с отслойкой сетчатки // Офтальмохирургия. 2003. № 4. С. 14–16 [Takhchidi Kh.P., Zakharov V.D., Badalova D.E. et al. The use of gemase for stimulation of the posterior detachment of the vitreous in the eyes with retinal detachment // *Ophthalmosurgery*. 2003. № 4. P. 14–16 (in Russian)].
79. Злобин И.В., Якимов А.П., Кузьмин С.В. и др. Дифференцированный подход к лечению макулярных субретинальных кровоизлияний (клинический случай) // Современные технологии в офтальмологии. 2016. № 1. С. 88 [Zlobin I.V., Yakimov A.P., Kuzmin S.V. et al. A differentiated approach to the treatment of macular subretinal hemorrhages (clinical case) // *Modern technologies in ophthalmology*. 2016. № 1. P. 88 (in Russian)].
80. Сосновский В.В., Сдобникова С.В., Ревещин А.В. и др. Тактика хирургического лечения при субмакулярных кровоизлияниях с использованием рекомбинантной проурокиназы // Вестник офтальмологии. 2009. № 4. С. 3–8 [Sosnovsky V.V., Sdobnikova S.V., Revishchin A.V. et al. Tactics of surgical treatment for submacular hemorrhages using recombinant prourokinase // *Annals of Ophthalmology*. 2009. № 4. P. 3–8 (in Russian)].
81. Нестеров А.П., Басинский С.Н. Новый метод введения лекарственных препаратов в задний отдел субтенонного пространства // Вестник офтальмологии. 1991. № 5. С. 49–51 [Nesterov A.P., Basinsky S.N. A new method of medication administration to the posterior part of the subtenon space // *Annals of Ophthalmology*. 1991. № 5. P. 49–51 (in Russian)].
82. Степанов А.В., Белогуров А.А., Капелюшников Н.И. и др. // Новые методы лечения внутриглазных посттравматических кровоизлияний. Пособие для врачей. МНИИ Глазных болезней им. Гельмгольца. Москва, 2004 [Stepanov A.V., Belogurov A.A., Kapelyushnikova N.I. et al. // New methods of treatment of intraocular posttraumatic hemorrhages. A manual for doctors. Institute of Eye Diseases named after. Helmholtz. Moscow, 2004 (in Russian)].
83. Даль Г.А., Вартаниян И.П., Емельянова Е.С. Новый фибринолитик в офтальмологии // Физиотерапия. 2007. С. 82–84 [Dahl G.A., Vartanian I.P., Emelyanova E.S. New fibrinolytic in ophthalmology // *Physiotherapy*. 2007. P. 82–84 (in Russian)].
84. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. // Современные фибринолитики в лечении заболеваний и повреждений органа зрения. Методические рекомендации. ГВМУ Министерства обороны РФ, Кафедра офтальмологии ВМедА им. С.М. Кирова. Москва, 2006 [Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. // Modern fibrinolytics in the treatment of diseases and damages of the eye. Guidelines. Ministry of Defense of the Russian Federation. Moscow, 2006 (in Russian)].

ГЕМАЗА®

РЕКОМБИНАНТНАЯ ПРОУРОКИНАЗА ЧЕЛОВЕКА
НЕПОСРЕДСТВЕННЫЙ АНАЛОГ ПРЕПАРАТА ОТСУТСТВУЕТ



НОВЫЙ ФИБРИНОЛИТИК ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

- Успешно применяется в лечении различных внутриглазных кровоизлияний, тромбоза центральной вены сетчатки, окклюзии центральной артерии сетчатки
- Высокоэффективен при фибриноидном синдроме различного генеза
- Обеспечивает профилактику спаечного процесса после антиглаукоматозных операций
- Сокращает сроки рассасывания гифемы в 2-3 раза.
- Полностью рассасывает частичный гемофтальм (давностью до 1 месяца)
- Хорошо переносится пациентами
- Не вызывает аллергические реакции
- Не вызывает системных кровотечений
- Рассасывает ретинальные кровоизлияния
- Восстанавливает кровоток в системе центральной артерии и вены сетчатки
- Предупреждает развитие фибриноидного синдрома после экстракции катаракты, имплантации интраокулярной линзы и операций на стекловидном теле
- Обеспечивает рассасывание фибрина на интраокулярной линзе, капсуле хрусталика и в стекловидном теле
- Восстанавливает проходимость фистулы после антиглаукоматозных операций
- Не влияет на свертывающую систему крови
- Не вызывает рецидива внутриглазного кровоизлияния

