

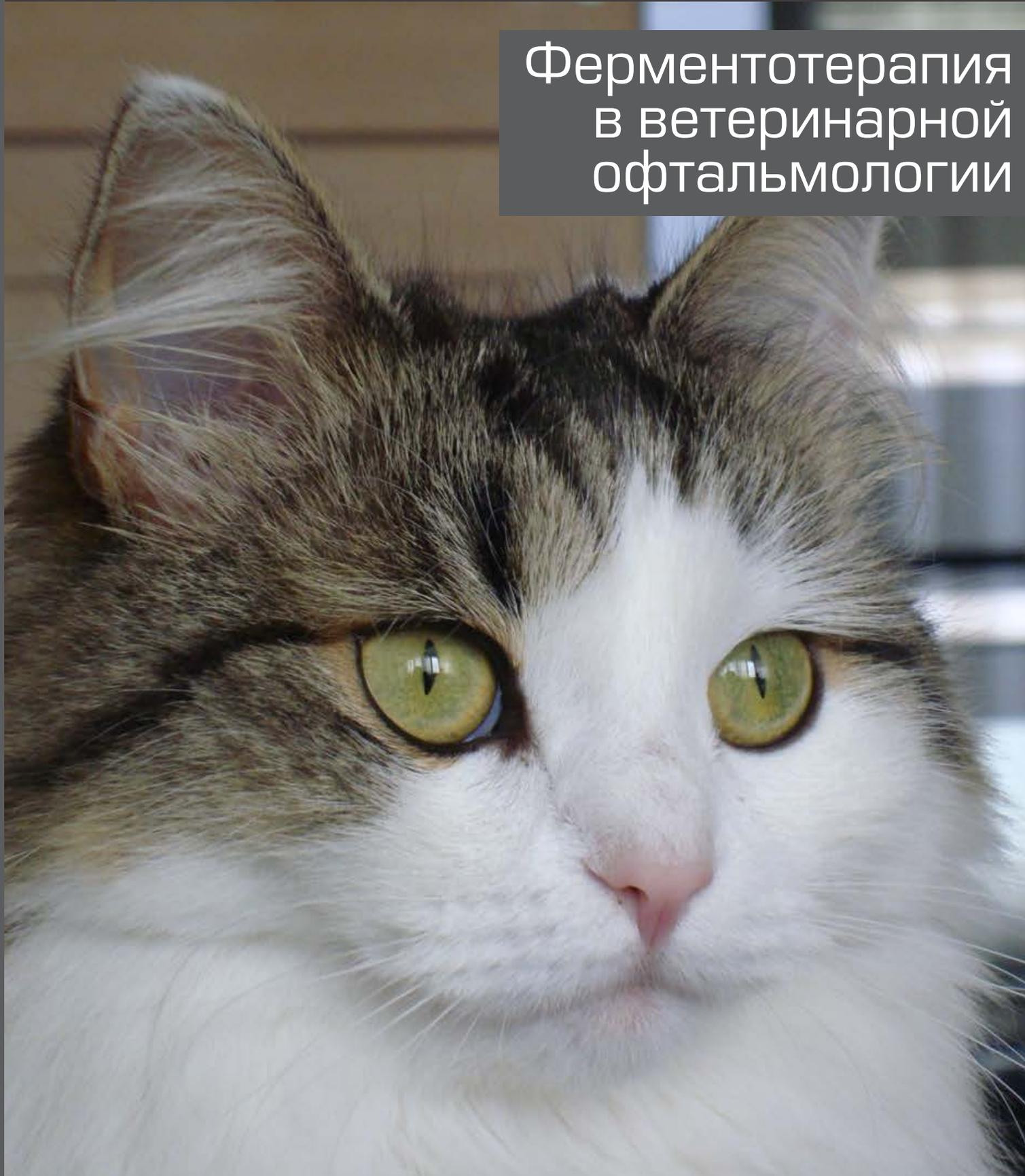
**Ветеринарная
клиника**

РЕПРИНТ

журнал
для практикующих
ветеринарных
врачей
Апрель '19 | www.ubvk.ru

Данный информационный материал был опубликован в журнале "Ветеринарная клиника" № 10, на 22–25 стр., 2018

Ферментотерапия в ветеринарной офтальмологии



Ферментотерапия в ветеринарной офтальмологии



Л.В. Бокарева, аспирантка МГУПП кафедры болезней МДЖ, ветеринарный врач-офтальмолог ветеринарной клиники «Одинвет», Москва



М.Ф. Калачева, ветеринарный врач-офтальмолог ИВЦ МВА, Москва

Переоценить значение ферментов в поддержании гомеостаза органа зрения невозможно: в слезе, во влаге передней камеры, в стекловидном теле животных ежеминутно протекают ферментативные процессы, характер которых существенно изменяется при травматических, воспалительных, дегенеративных заболеваниях. Знания о специфичности энзимопатологии определяют широкий спектр использования ферментов в офтальмологии.

Ферменты – биологические катализаторы белковой природы чрезвычайно высокой эффективности.

Различные ферменты катализируют большое количество разных биохимических реакций, протекающих

в организме. Экзогенное введение энзимов используется в тех случаях, когда нарушена работа собствен-



а) Автотравма. Гипосфагма, тотальная гифема, гемофтальм

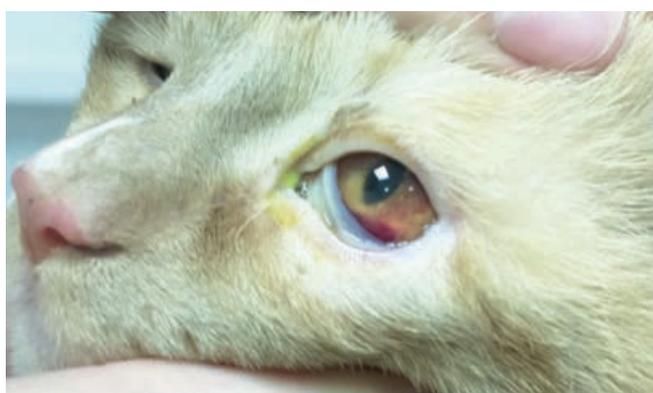
Рис. 1. Собака 4 года



б) 5-й день терапии. После 1 субконъюнктивной инъекции препарата Гемаза (0,5 мл в дозе 5000 МЕ)



в) 12-й день терапии. После 3 субконъюнктивных инъекций препарата Гемаза



а) ХБП, вторичная АГ. Кровь в передней камере глаза

Рис. 2. Кот 11 лет



б) 6 день терапии. Получил однократную инъекцию препарата Гемаза субконъюнктивно (0,5 мл в дозе 5000 МЕ). Получает системную терапию

ной тканевой системы глаза. Например, ферментная система глаза, ответственная за гемостаз, способна ликвидировать последствия интраокулярных кровоизлияний, выпота фибрина, если патологический процесс выражен незначительно. Когда собственные тканевые ферментные системы органа зрения не справляются с патологическим процессом, в рамках комплексной терапии применяют ферментные лекарственные препараты.

История использования ферментов в медицине начинается с XX в., сам же термин введен Д.Б. Ван Гельмонтом в XVII в. Энзимотерапия нашла свое применение при кардиоваскулярной патологии, при гастроинтестинальной, в качестве заместительной терапии при генетических болезнях, в онкологии, в хирургии, в интенсивной терапии. Во второй половине XX в. ферменты активно используют в гуманитарной и ветеринарной офтальмологии. Наиболее широко применяются в

офтальмологии ферменты, способные катализировать расщепление белков – протеазы.

В настоящее время наиболее безопасными и эффективными фибринолитическими лекарственными препаратами для использования в офтальмологии являются препараты, основанные на протеазах – активаторах плазминогена, способных инициировать терапевтический лизис фибрина. Данные препараты получают биотехнологическим путем. Среди них чаще всего применяют препараты Гемаза – рекомбинантная проурокиназа и рекомбинантный тканевой активатор плазминогена – алтеплаза.

Российский препарат Гемаза, производимый НПП «Техноген», обладает пролонгированным фибринолитическим действием, что позволяет сократить кратность инъекций. А высокая удельная активность препарата позволяет снизить количество вводимого фермента при сохранении эффективности

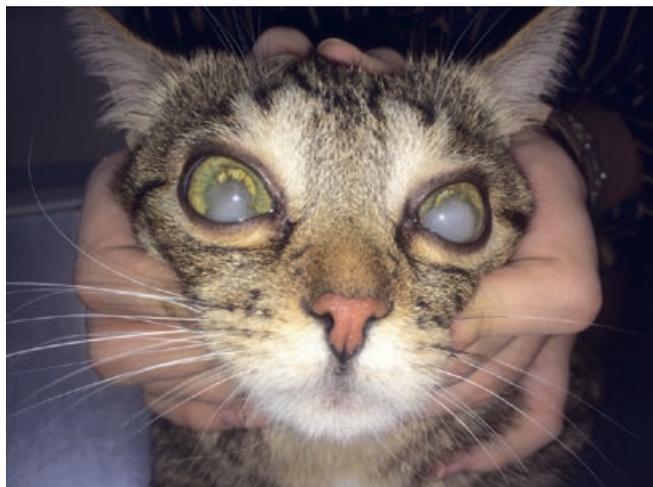
его фибринолитического действия. Действие фибринолитика Гемаза основано на повышении фибринолитической активности крови, благодаря активации плазминогена.

Действующее вещество препарата Гемаза – рекомбинантный активатор плазминогена урокиназного типа. Он представляет собой рекомбинантную проурокиназу человека и катализирует превращение плазминогена в плазмин, который способен лизировать фибриновые сгустки. Специфичность действия проурокиназы основана на том, что она преимущественно активирует фибрин-связанный плазминоген, имеющий иную конформацию по сравнению с циркулирующим в кровотоке плазминогеном, в плазмин, и в области фибринового сгустка не чувствительна к специфическим ингибиторам, присутствующим в плазме крови. Одноцепочечная молекула проурокиназы под воздействием плазмина превращается в двухцепочечную молекулу, которая, в отличие



а) Фибринозно –геморрагические сгустки в передней камере

Рис. 3. Кот с FeLV



б) После 5 субконъюнктивных инъекций препарата Гемаза (0,5 мл в дозе 5000 ME)

от одноцепочной про-формы, значительно более активна в отношении фибрин-связанного плазминогена. Образуется «цепная реакция» взаимодействия проурокиназы с фибрин-связанным плазминогеном, в результате которой фибриновый сгусток разрушается. Проурокиназа человека эффективно активирует фибринолиз у всех видов млекопитающих и ряда других организмов.

Фибринолиз, активируемый проурокиназой, приводит к разрушению фибрина. При этом не происходит ослабления гемостаза и снижения уровня фибриногена. По наблюдению некоторых авторов, урокиназа по сравнению с другими активаторами плазминогена обладает несколько большей активностью в системе без фибрина. Примером такой системы является отслойка сетчатки¹, и действует мягче других активаторов, что сводит риск геморрагических осложнений к минимуму даже в больших дозировках².

В ветеринарной практике уже более пятнадцати лет Гемаза применяется в комплексном лечении животных с гипосфагмой, гифемой, гемофтальмом, интраокулярными кровоизлияниями в сетчатку. Исследованию действия

препарата Гемаза в клинической практике посвящено несколько научных статей отечественных авторов³. В зависимости от патологического процесса, препарат Гемаза применяют экстраокулярно: субконъюнктивно, парабульбарно, ретробульбарно, а также интраокулярно: инъекционно в переднюю камеру, интравитреально. Применяя различные методы инъекционного введения в ткани глаза и окружающие его вспомогательные структуры, можно воздействовать локализовано на патологический очаг. Выбирая метод введения препарата, авторы ориентировались на создание оптимальной концентрации фибринолитика в патологически измененной структуре глаза и состояние животного. В офтальмологии есть ряд исследований о неинвазивных методах введения препарата Гемаза, который не использовался авторами данной статьи ввиду объективных причин.

За последний год офтальмологической практики авторов более 20 животных получали ферментотерапию в рамках комплексной терапии в связи с различными патологиями органа зрения: посттравматические и возникшие на фоне системных за-

болеваний гифемы и гемофтальмы, кровоизлияния в сетчатку, последствия иридоциклита. Из 20 животных 12 проходили лечение после травматических повреждений глаз, 8 – по причине офтальмологических проявлений (гифема, гемофтальм) системных заболеваний.

Кровоизлияние в переднюю камеру глаза встречается часто при контузионных травмах (Рис. 1 а, б, в). Провоцировать гифему могут артериальная гипертензия (Рис. 2 а, б), сахарный диабет, лимфопролиферативные заболевания (Рис. 3 а, б), коагулопатии. Нередко кровь изливается в переднюю камеру после интраокулярных операций. Расположение крови в передней камере и излившийся объем различны, от мазков на поверхности радужной оболочки до тотальной гифемы.

Выпот фибрина в переднюю камеру или стекловидное тело способствует формированию шварт, усиливает воспаление, служит причиной нарушения работы гидродинамической системы глаза, способствует апоптозу, задерживает фагоцитоз. Процесс лизиса фибрина в организме протекает под воздействием плазмина – фермента, относимого к классу сериновых протеаз. Активный плазмин является продуктом активации своего неактивного предшественника – плазминогена, концентрация которого в кровотоке и области фибринового сгустка значительна. Природный механизм

1 Шмыков А.В. Индукция задней отслойки стекловидного тела в хирургическом лечении отслойки сетчатки, М., 2014

2 Бойко Э.В., 2003; Aliabeva Z.I., 1998; Koziol J., 1975

3 Беспалова Т.О., Артющина Ю.Ю., Олейник В.В., Ротанов Д.А., Пудовкина Т.Н. Научный руководитель Шилкин А.Г., «Опыт применения фибринолитических ферментов в ветеринарной офтальмологии»

активации неактивного плазминогена с превращением его в активный плазмин реализуется посредством специальных ферментов-активаторов плазминогена. Различают два таких активатора – активатор плазминогена урокиназного типа и активатор плазминогена тканевого типа. Данные ферменты осуществляют протеазную конверсию плазминогена в плазмин, катализируя гидролиз одной из пептидных связей молекулы плазминогена. Для эффективного начала процесса фибринолиза при соответствующей патологии, характеризующейся избытком фибрина в оптических средах глаза, чаще всего не достаточно природных количеств активатора плазминогена, содержащихся в кровотоке или области фибринового сгустка. Поэтому необходимо вводить активатор плазминогена в виде лекарственного препарата для создания терапевтически значимой и при этом безопасной концентрации с целью быстро начать процесс превращения плазминогена в плазмин, который в свою очередь разрушает молекулы фибрина. В настоящее время в некоторых работах показан синергизм действия препаратов на основе тканевого активатора плазминогена и проурокиназы при их последовательном системном введении больным с кардиоваскулярной патологией. Основой для этих исследований послужило то, что при естественном процессе фибринолиза организм также использует два активатора⁴.

Гифема приводит к механической блокаде угла передней камеры и зрачка, нарушается отток внутриглазной жидкости, что приводит к повышению внутриглазного давления⁵.

4 Thrombolysis: A Critical First-Line Therapy with an Unfulfilled Potential, Victor Gurewich, MD Vascular Research Laboratory, Mt Auburn Hospital, Cambridge, Mass; Department of Medicine, Harvard Medical School, Cambridge Mass; Беспалова Т.О., Артюшина Ю.Ю., Олейник В.В., Ротанов Д.А., Пудовкина Т.Н. Научный руководитель Шилкин А.Г., «Опыт применения фибринолитических ферментов в ветеринарной офтальмологии»

5 Гундорова Р.А., Нероев В.В. «Травмы гла-

зубконъюнктивальное введение препарата Гемаза обеспечивает относительно активное проникновение в переднюю камеру, сокращая сроки рассасывания гифемы. По мнению некоторых авторов, фермент при субконъюнктивальном введении связывается ингибиторами и не достаточно активно способствует рассасыванию гифемы⁶. Воздействовать фибринолитиками на сгусток в передней камере можно путем введения препарата непосредственно в переднюю камеру при проведении парацентеза и вымывании сгустков крови из передней камеры.

При кровоизлияниях в переднюю камеру введение проурокиназы эффективно при различных способах введения (эпibuльбарные, интраокулярные).

Проведение субконъюнктивальных инъекций животным осуществлялось после трехкратной инстилляцией местного анестетика и санации поверхности конъюнктивы раствором антисептика. Субконъюнктивально животным вводили дозу препарата от 2500 МЕ до 5000 МЕ, ввиду того, что среди пациентов были не только кошки и собаки, но и крысы.

Методика проведения интравитреальной инъекции у животных с гемофтальмом была следующей: под общей седацией и поверхностным обезболиванием Инокаином проводили прокол склеры, обычно на 12' в 5 мм от лимба у собак и 6 мм от лимба у кошек по направлению к центру глаза. Вводили 0,1 мл раствора (500 МЕ) с помощью инсулинового шприца. В качестве инструментального метода диагностики использовали В-сканирование. Однократное интравитреальное введение препарата Гемаза оказывает выраженный терапевтический эффект, но при обширном гемофтальме приходится повторять инъекции, что не всегда благоприятно сказывается на тканях глаза.

за», М., «Гэотар медиа», 2014.

6 Слобожанкина И.К., Яндиев И.М., 1973; Далиличев В.Ф. «Патология глаз. Ферменты и ингибиторы», СПб, 2002.

При использовании в офтальмологической практике и тканевого активатора плазминогена, и Гемазы не рекомендовано увеличение доз, так как имеются исследования о дозозависимой токсичности⁷. В зависимости от направления лечебного протеолиза производится выбор фермента, так как субстратная специфичность последних различна.

Хорошие перспективы в ветеринарной офтальмологической практике имеет применение энзимных препаратов, в настоящее время накоплен опыт использования препарата Гемаза, важными характеристиками которого являются высокая эффективность, невысокая токсичность, доступная цена, простота и удобство использования. Применение фибринолитического препарата Гемаза в большинстве случаев дает положительный эффект при лечении кровоизлияний в оптические среды глаза. При субконъюнктивальном применении данного препарата у животных авторы не сталкивались с плохой переносимостью препарата. При назначении препарата в виде инстилляций в некоторых случаях наблюдалось раздражающее действие препарата на глазную поверхность: отеки, гиперемия конъюнктивы. Интравитреальное введение препарата Гемаза авторами используется редко. Парабульбарные инъекции по 5000 МЕ через день дают хорошие результаты при рассасывании частичного гемофтальма. Скорость рассасывания гифемы и гемофтальма при использовании препарата Гемаза зависит от времени начала лечения и объема и локализации сгустка. Основными методами контроля лечения являются биомикроскопия и эхография глаза.

7 Unal M., Peyman GA. "The efficacy of plasminogen-urokinase combination in inducing posterior vitreous detachment", Retina. 2000;20(1):69-75; Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in the rabbit. Johnson MW1, Olsen KR, Hernandez E, Irvine WD, Johnson RN, 1990 Feb;108(2):259-63

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство ПИ № ФС 77-26943 от 12 января 2007 г.

1 апреля 2019г.

Учредитель и издатель: ООО «Уралбиовет-Консалтинг»
620142, Екатеринбург, ул. Белинского, 112а

Адрес редакции: 620142, Екатеринбург, ул. Белинского, 112а

Тел. /факс: 8 (343) 214-76-30

E-mail: glavred@ubvk.ru

Адрес в сети Интернет: www.ubvk.ru

Редакция:

А.С. Савкина, директор ООО «Уралбиовет-Консалтинг»

С.Г. Атанасова, главный редактор

М.С. Назарова, менеджер по продажам

Д.С. Жос, дизайнер

Отдел рекламы: 8 (343) 214-76-30

E-mail: nazarova@uralbiovet.ru

Отпечатано в типографии: ООО "Графика"

620012, Свердловская область, г. Екатеринбург,
площадь 1-ой пятилетки, территория завода Уралмаш, цех 56

12+

Тираж 2000 экз.

Цена свободная

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Все рекламируемые товары подлежат сертификации, а деятельность – лицензированию.