

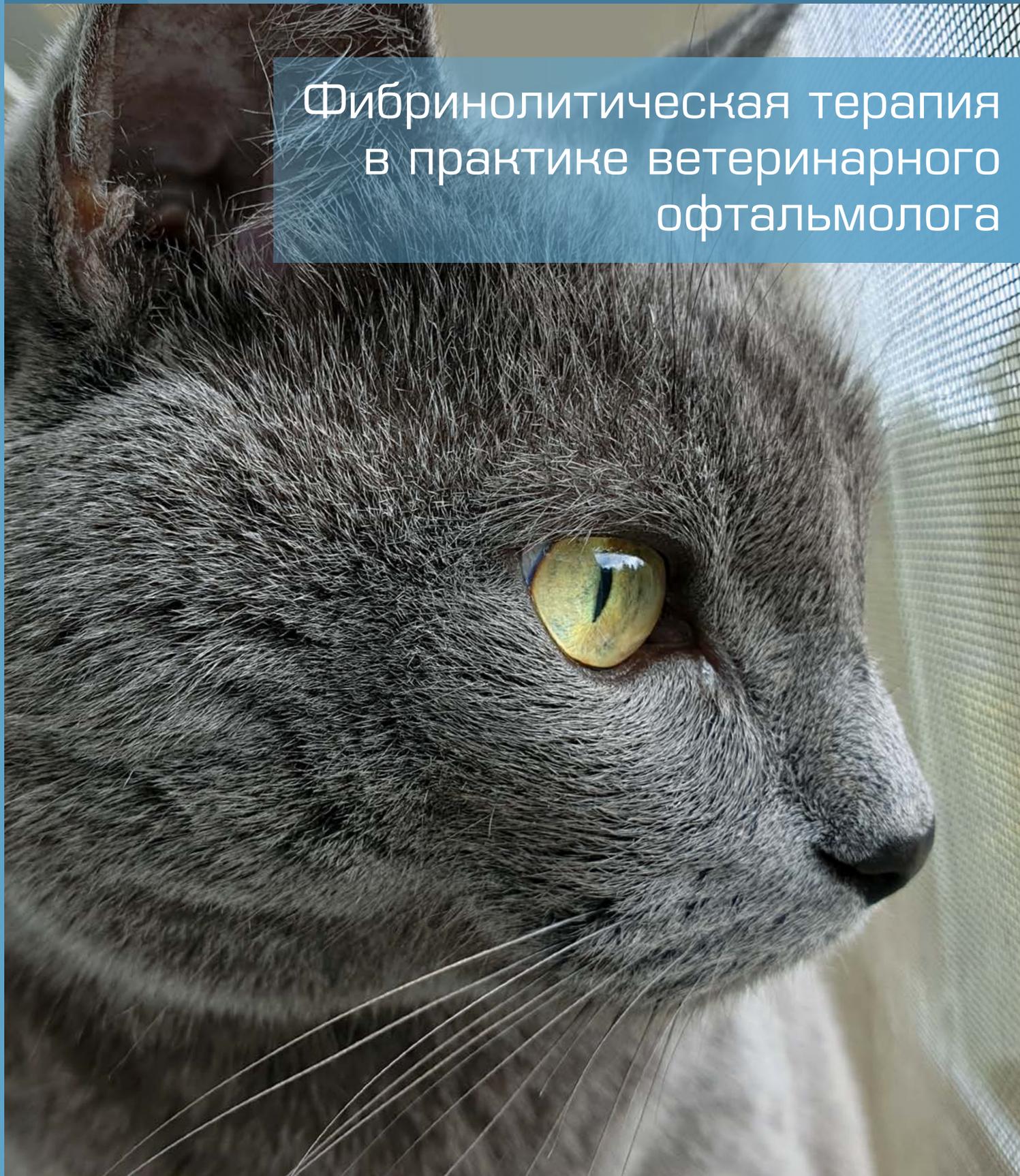
Ветеринарная клиника

РЕПРИНТ

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

Данный информационный материал был опубликован в журнале «Ветеринарная клиника» № 8 на 16-21 стр., 2019

Фибринолитическая терапия в практике ветеринарного офтальмолога



Фибринолитическая терапия в практике ветеринарного офтальмолога

Фибринолитики зарекомендовали себя в гуманитарной и ветеринарной медицине в основном как препараты, используемые в борьбе с тромбами и различными фибриноидно-геморрагическими выпотами. К этим препаратам относятся: фибринолизин, папаин, коллалазин, протолизин, лекозим, протелин, террилитин, стрептокиназа, целиаза, стрептодеказа, офтаза, тканевой активатор плазминогена (ТАП), урокиназа. Некоторые из этих препаратов мало представлены в настоящее время на нашем фармацевтическом рынке; некоторые же могут быть куплены в аптеках, но обладают достаточно высокой ценой. К тому же не все из них можно применять в офтальмологии в дозах, необходимых для проведения эффективного терапевтического фибринолиза, из-за токсичности для внутриглазной структуры. Поэтому, не смотря на довольно обширный список препаратов-фибринолитиков, выбор для применения в офтальмологии весьма ограничен.

М. Ф. Калачева, ветеринарный врач-офтальмолог, ведущий специалист офтальмологического и орнитологического отделения, отделения хирургии, ветеринарный диагностический центр «101 Далматинец», Москва



Энзимы нового поколения, такие как рекомбинантный ТАП и рекомбинантная проурокиназа (РПУ), лишены недостатков, присущих другим фибринолитикам (аллергенность, быстрое ингибирование, неспецифичность действия) [5]. Поэтому именно эти препараты хорошо зарекомендовали себя в офтальмологии, хотя первоначально считалось, что главной областью применения для них будет кардиоваскулярная патология (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт и т.д.).

Отечественный препарат Гемаза является современным фибринолитическим препаратом на основе РПУ. Действующее вещество препарата – рекомбинантная проурокиназа человека. Препарат Гемаза – фибринолитик, разработанный специально для применения в гуманитарной офтальмологии и разрешенный для местного периокулярного и интраокулярного введения, что отражено в инструкции по медицинскому применению препарата. Эффективность и безопасность применения препарата в офтальмологии были многократно исследованы и подтверждены. В ходе научных исследований, проведенных на животных

на кафедре офтальмологии ВМедА (Санкт-Петербург) и последующего многоцентрового клинического исследования с участием ведущих офтальмологических центров РФ, были изучены терапевтическая эффективность, предельно допустимые дозы и фармакокинетика препарата при различных способах введения в ткани глазного яблока. Широкое клиническое применение препарата Гемаза в офтальмологической практике поликлиник и больниц насчитывает уже более 15 лет.

Результаты клинических исследований, клинические наблюдения и примеры из практики врачей разных специальностей, описанные к сегодняшнему дню в научных публикациях, указывают на то, что препараты на основе РПУ обладают не только высокой эффективностью, но и высокой безопасностью в таких областях применения, как кардиология, офтальмология, нейрохирургия.

Препараты на основе РПУ действуют избирательно в области фибринового сгустка, что снижает риск возникновения кровотечений и других геморрагических осложнений. Кроме того, лекарственные препараты на основе РПУ не обладают нейротоксическими свойствами, характерными для препаратов, основанных на тканевом активаторе плазминогена (ТАП). Как показали

многочисленные современные научные исследования, тканевой активатор плазминогена – действующее начало препаратов алтеплаза и тенектеплаза – обладает способностью к нарушению гематоэнцефалического барьера и к последующему специфическому нейротоксическому взаимодействию (специфический протеолиз NMDA рецепторов мозговой ткани) с нервной тканью [9].

Обращают на себя внимание данные, полученные в экспериментах по изучению NMDA-индуцированного повреждения клеток сетчатки у мышей. Их результаты убедительно свидетельствуют, что ТАП (в отличие от проурокиназы) действует как посредник в процессах, вызывающих апоптоз сетчатки. При этом механизм этого воздействия, по мнению авторов указанной работы [10], не связан с участием ТАП в процессе фибринолиза, а представляет собой дополнительную активность данного фермента – протеолитическое расщепление субъединицы NR1 рецепторов NMDA.

Все сказанное о преимуществах, эффективности и безопасности препаратов, действующим началом которых является рекомбинантный активатор плазминогена урокиназного типа или рекомбинантная проурокиназа (РПУ), в полной мере относится к фибринолитическому препарату Гемаза. Применяемый в офтальмологии препарат Гемаза является

фибринолитиком 3-го поколения. Препарат оказывает выраженный тромбо- и фибринолитический эффект при лечении различных патологий глаз [3, 4].

Но для того, чтобы наблюдать этот эффект, необходимо понимать, при каких патологиях, на какой стадии болезни следует назначать препарат, а так же правильно подобрать метод, кратность и дозу введения. А для этого животное чаще всего должно пройти не только грамотный офтальмологический осмотр, но и диагностику в целом для исключения или подтверждения системных заболеваний, способных повлиять на дальнейшее лечение глаз.

Препарат Гемаза можно применять в ветеринарной офтальмологии при состояниях, сопровождающихся внутриглазным кровоизлиянием или выпотом фибрина. Такие признаки можно наблюдать после травм глазного яблока, после хирургического вмешательства, а также на фоне различных патологий сосудистой оболочки и сетчатки (uveиты, отслойка сетчатки, кровоизлияния) (Фото 1–5). В этих случаях Гемаза применяется в составе комплексной терапии [5] и её действие направлено на устранение гемофтальма, гифемы и фибриноидного синдрома. Для достижения этих целей Гемазу можно вводить различными способами.

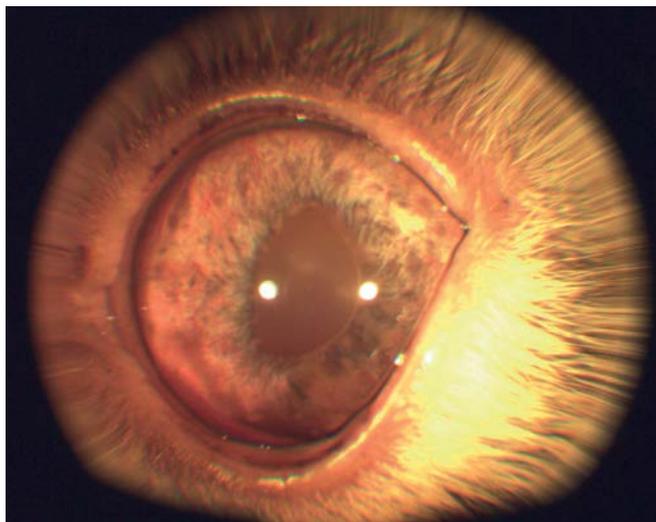


Фото 1. Гифема и задние синехии у кошки на фоне переднего увеита

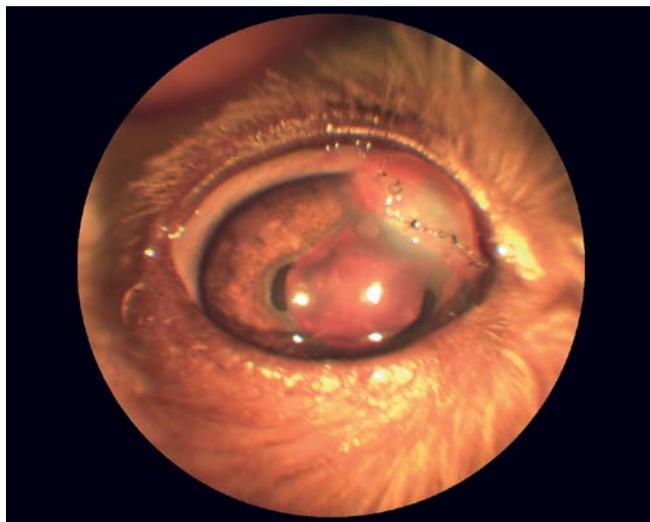


Фото 2. Посттравматический фибринозно-геморрагический сгусток в передней камере у собаки



Фото 3. Сгусток фибрина в передней камере и преципитаты на эндотелии у кошки при увеите



Фото 4. Субретинальное и интравитреальное кровоизлияние у собаки на фоне сахарного диабета

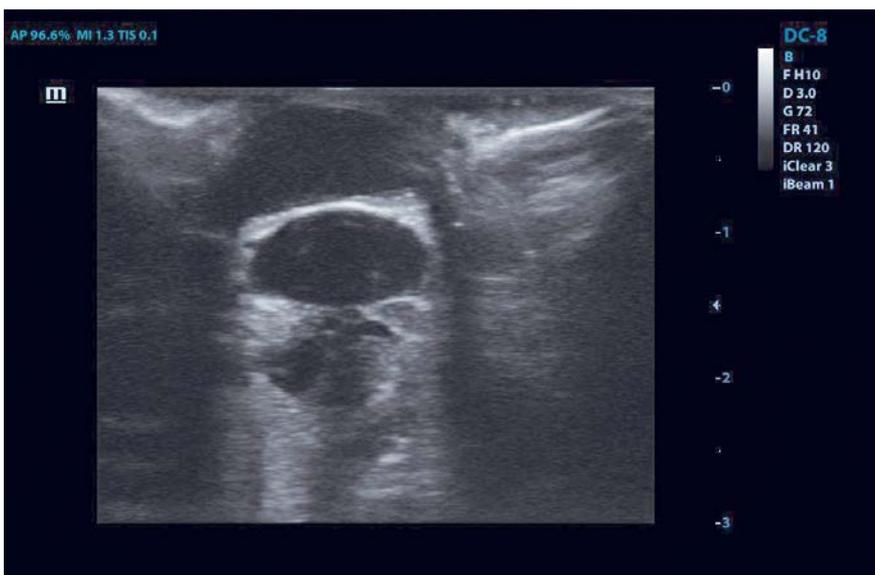


Фото 5. Кровоизлияние в стекловидное тело у кошки после травмы

ИНЪЕКЦИИ ПОД КОНЪЮНКТИВУ

Применяются (Рис. 1) для ликвидации гифемы, фибрина или синехий в передней камере. Для одной инъекции содержимое 1 ампулы препарата Гемаза (5000 МЕ лиофилизата) разводят в 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. При необходимости допускается смешивание в одном шприце раствора препарата Гемаза с раствором препарата дексаметазон для инъекций 4 мг/мл. Подобное смешивание в одном шприце раствора Гемазы с любыми другими препара-

тами не рекомендуется, так как может значительно снизить активность фермента РПУ или полностью инактивировать его. На курс назначают 5–10 инъекций, одна инъекция 1 раз в день или через день.

ИНЪЕКЦИИ В СТЕКЛОВИДНОЕ ТЕЛО (ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫЕ ИНЪЕКЦИИ)

Применяются (Рис. 2) при гемофтальме, фибрине в стекловидном теле и ретинальных кровоизлияниях. Но лечение фибринолитиками будет

эффективно при частичном гемофтальме. При тотальном гемофтальме проводится витрэктомия. Для одной инъекции в стекловидное тело содержимое 1 ампулы препарата Гемаза (5000 МЕ лиофилизата) разводят 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида. На инъекцию берут 0,1 мл полученного таким образом раствора (доза 500 МЕ). Обычно бывает достаточно одной инъекции. Но при необходимости её можно повторить через несколько дней. При этом необходима седация животного и строгое соблюдение техники интравитреального введения. В гуманитарной офтальмологии интравитреальное введение препарата Гемаза применяют также при деструкции стекловидного тела в качестве профилактики регматогенной отслойки сетчатки. Такое применение, возможно, было бы актуально и у некоторых животных. Однако подобные исследования в ветеринарной офтальмологии пока не проводились.

ПАРАБУЛЬБАРНЫЕ ИНЪЕКЦИИ

Введение (Рис. 3) Гемазы в дозе 5000 МЕ (разведение такое же, как и при субконъюнктивальных инъекциях) эффективно при частичных гемофтальмах и фибриноидном синдроме различной локализации. Инъекции проводятся ежедневно или через день. Курс 5–14 дней.

ВВЕДЕНИЕ В ПЕРЕДНЮЮ КАМЕРУ

Применяется (Рис. 4) при скоплении крови и фибрина в передней камере. Внутрикамерное введение Гемазы позволяет рассасывать плотные и объемные фибринозно-геморрагические сгустки. Манипуляция проводится после местного обезболивания роговицы (если нет готовых капель, можно использовать 2-х кратную инстилляцию 2% лидокаина с интервалом в 1 минуту) и седации животного. Необходимо соблюдение техники внутрикамерного введения. Для минимизации осложнений процедура должна проводиться с использованием хорошего освещения и увеличения (лупа или микроскоп). По данным из медицинских источников [1] при однократном введении Гемазы в переднюю камеру средний срок полного рассасы-

вания тотальной гифемы составил около $4,5 \pm 1,5$ дня. Гифема до 5 мм рассасывалась в течение 2–3 суток во всех случаях. Для полного рассасывания гифемы высотой 5–9 мм требовалось 3–5 суток. Тотальная гифема рассасывалась за 5–7 суток. Доза вводимого препарата, разведение и объём такие же, как и для интравитреального введения (500 МЕ в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида). Обычно бывает достаточно однократной инъекции.

В гуманитарной медицине введение Гемазы в переднюю камеру активно применяется на заключительном этапе проведения факоэмульсификации для предотвращения послеоперационного фибриноидного синдрома. Однако в одном из исследований, проведенном на собаках, внутрикамерное введение алтеплазы (фибринолитического препарата, основанного на другом

активаторе плазминогена – ТАП) с той же целью не дало преимуществ по сравнению с применением субконъюнктивных инъекций в послеоперационном периоде [8].

ИНСТИЛЛЯЦИИ

Применяются при гифеме, скоплении фибрина в передней камере, а так же после различных хирургических манипуляций в передней камере для предотвращения фибриноидного синдрома. Инстилляцией являются наиболее безопасным способом введения, к тому же их могут проводить владельцы животных самостоятельно в домашних условиях. Наилучший эффект дают форсированные инстилляцией. Для этого содержимое 1 ампулы препарата Гемаза (5000 МЕ лиофилизата) разводят в 15 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Проводится введение всего объема разведен-

Таблица 1. Показания, методы применения и дозы Гемазы при патологиях глазного яблока

Показания для лечения	Предпочтительные методы применения	Доза препарата
Выпот фибрина в переднюю камеру, синехии	Инъекции под конъюнктиву	*5000МЕ в 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Вводимая доза 5000 МЕ
	Форсированные инстилляцией	*5000МЕ в 15 мл 0,9% раствора натрия хлорида
Выпот фибрина в стекловидное тело	Интравитреальное введение	*Введение в стекловидное тело 0,1 мл раствора (концентрация 5000 МЕ в 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида). Вводимая доза 500 МЕ
	Парабульбарные инъекции	*5000МЕ в 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Вводимая доза 5000 МЕ
**Гифемы различного генеза (с осторожностью)	Инъекции под конъюнктиву	*5000МЕ в 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Вводимая доза 5000 МЕ
	Введение в переднюю камеру	*Введение в переднюю камеру 0,1 мл раствора (концентрация 5000 МЕ в 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида). Вводимая доза 500 МЕ
	Форсированные инстилляцией	*5000МЕ в 15 мл 0,9% раствора натрия хлорида
Гемофтальм	Интравитреальное введение	*Введение в стекловидное тело 0,1 мл раствора (концентрация 5000 МЕ в 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида). Вводимая доза 500 МЕ
	Парабульбарные инъекции	*5000МЕ в 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Вводимая доза 5000 МЕ

* Исследования для определения оптимальной дозы препарата для достижения лечебного эффекта в гуманитарной медицине проводились на кроликах. Поэтому лечебные схемы, приведенные выше, разумно рассматривать для наших пациентов, начиная от 2 кг и выше. Для животных меньшего веса необходима корректировка.

** Фибринолитики применяются с осторожностью. Только после исключения сопутствующих заболеваний, сопровождающихся ангиопатией, снижением свертываемости крови или артериальной гипертензией и не поддающихся лечебной коррекции.

ного препарата в один глаз в течение 10 минут (30 капель в минуту). Полученные результаты исследований, проводимых на кафедре офтальмологии ВМедА с помощью современного высокоточного спектрофотометрического метода [2], показали, что при форсированных инстилляциях концентрация Гемазы во влаге передней камеры через 2–3 часа достигает максимального значения, которое на 15–20% больше, чем при субконъюнктивальном введении 5000 МЕ препарата. Однако препарат выводится в 2 раза быстрее, чем при субконъюнктивальном введении, поэтому инстилляцию лучше проводить 2 раза в день. Раствор не обладает раздражающим действием, однако не всякое животное может выдержать такой режим. Но так как разведенный в 0,9% растворе натрия хлорида препарат некоторое время не теряет своей активности, инстилляцию допускается проводить в течение нескольких часов без риска потери эффективности (при условии, что раствор препарата будет храниться все это время при температуре +4 °С).

При необходимости можно совмещать несколько методов введения (Таблица 1). Например, на приеме сделать субконъюнктивальную инъекцию, а на дом дать назначение форсированных инстилляций. Но, тем не менее, даже при видимой малоинвазивности выбранного метода, во избежание осложнений, необходимо ежедневное наблюдение пациента.

Важно понимать, что фибринолитическая терапия направлена лишь на устранение последствий кровотечения и удаление фибрина, а не на причины их вызывающие. Поэтому ферменты необходимо применять с осторожностью, либо исключить их применение вовсе, если возникает подозрение о неопластическом внутриглазном процессе, либо о коагулопатии в целом. При рецидиве гифемы повторный курс отменяется либо назначается с осторожностью только после выяснения причины и стабилизации общего состояния животного. Тем более учитывая, что Гемаза обладает некоторым пролон-

гированным действием [1]. Отложенный фибринолитический эффект у некоторых пациентов наблюдался ещё в течение месяца после окончания курса применения препарата. Однако по нашим наблюдениям лечебная эффективность Гемазы снижается при повторном её применении у пациентов с рецидивирующим внутриглазным кровотечением. Последнее, в свою очередь, может быть результатом какого-либо системного заболевания, вызывающего ангиопатию (например, сахарный диабет) или коагулопатию (отравление гемолитическим ядом и пр.), либо обусловлено ростом внутриглазной опухоли. В одном из исследований системных заболеваний у собак было установлено, что сахарный диабет и артериальная гипертензия – наиболее частые причины кровоизлияний в сетчатку, в том числе и рецидивирующих [11]. Ещё одной причиной рецидива кровоизлияния может быть неправильное использование препарата или необоснованное увеличение срока его применения.

Назначать Гемазу рекомендуется не ранее, чем через 3 дня от момента появления гифемы или гемофтальма, и в ближайшее время после обнаружения выпота фибрина (либо с целью профилактики его возникновения). Курс процедур назначается индивидуально и зависит от выраженности и скорости рассасывания кровяного сгустка или фибрина и корректируется в дальнейшем при выявлении у животного системного заболевания. Нами отмечено снижение эффективности препарата, если лечебный курс начинать позднее 7 дня после образования кровяного сгустка. И, наоборот, при субретинальных кровоизлияниях ферментотерапию необходимо проводить как можно быстрее, так как наличие крови под сетчаткой способствует быстрому токсическому поражению фоторецепторов у животных [1].

Необходимо так же помнить, что комбинация в одном шприце раствора препарата Гемаза с другими препаратами не рекомендуется, так как это может значительно снизить активность фермента РПУ или пол-

ностью инактивировать его. Гемазу разрешено разводить 0,9% раствором натрия хлорида. Допускается смешивание в одном шприце раствора препарата Гемаза только с раствором препарата дексаметазон для инъекций. Для этого содержимое 1 ампулы препарата Гемаза (5000 МЕ лиофилизата) разводят 0,5 мл раствора дексаметазона для инъекций 4 мг/мл. Подобная комбинация нашла применение в лечении фибриноидного синдрома, сопровождающегося активным воспалением (увеиты). При этом инъекции можно проводить один раз в день ежедневно, 5–10 инъекций на курс. Совместимость препарата Гемаза в одном шприце с антибиотиками и другими растворами инъекционных препаратов, используемых в офтальмологии, пока не установлена. Поэтому, при необходимости их применения, вводить препараты рекомендуется отдельно от препарата Гемаза.

Таким образом, при грамотном назначении и своевременном использовании, ветеринарный офтальмолог, имеющий в арсенале препарат Гемаза, может значительно улучшить результаты своего лечения при различных патологиях глазного яблока.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА

■ Инъекция под конъюнктиву.

Проводится после местной анестезии. Для достижения наибольшей концентрации препарата в передней камере необходимо введение иглы под бульбарную конъюнктиву. Срез иглы направлен к конъюнктиве. Чаще используется инсулиновый шприц с иглой 27G.

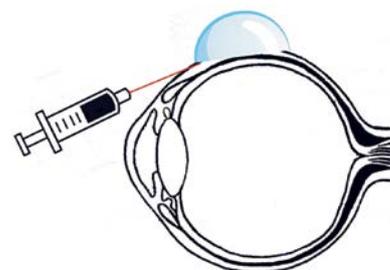


Рис. 1. Инъекция под конъюнктиву

■ Инъекция в стекловидное тело.

Проводится под местной анестезией и седацией. Вкол осуществляют, отступая от лимба 5 мм (у собак) и 6 мм (у кошек). Игла имеет направление к заднему полюсу глаза. Избегают участков на 3 и 9 часов (расположение ресничных артерий). Для предотвращения развития постинъекционной офтальмогипертензии, необходимо непосредственно перед введением раствора в стекловидное тело провести парацентез передней камеры. Для инъекции чаще используется инсулиновый шприц и иглы 27–30G.

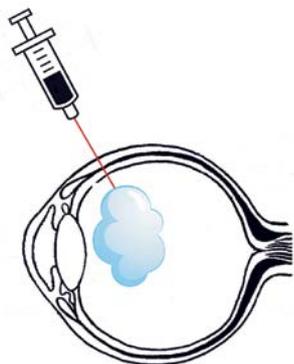


Рис. 2. Инъекция в стекловидное тело



Рис. 3. Парабульбарная инъекция

■ **Парабульбарная инъекция.** Проводится после местной анестезии. Желательно седация. Иглу вводят чаще в дорсальный или вентральный сегмент через кожу или через конъюнктивальный свод около края орбиты. Продвижение иглы продолжают параллельно орбите, срезом к главному яблоку на глубину 1–1,5 см (в зависимости от размера глаза). Препарат должен попасть в соединительную ткань, окружающую глазное яблоко, приблизительно в области экватора. Используется более толстая и тупая игла 23, 25, 27G. Желательно использовать специальную иглу (игла для парабульбарной анестезии).

■ Инъекция в переднюю камеру.

Проводится после местного обезболивания роговицы и седации животного. Парацентез роговицы осуществляется на расстоянии 1 мм от лимба. Игла проводится строго параллельно к радужной оболочке, срезом к роговице. Перед введением раствора проводится аспирация жидкости передней камеры (в отдельный шприц) в объеме, равном объему введенного затем препарата. Используется тонкая и острая игла (27, 30G). При необходимости проводится исследование аспирированной жидкости.

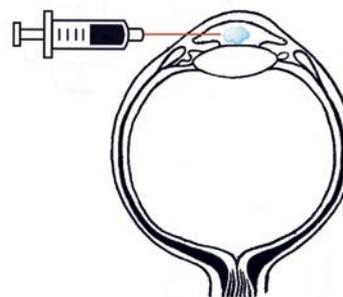


Рис. 4. Инъекция в переднюю камеру

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алябьева Ж. Ю., Егоров Е. А. Применение препарата гемаза для лечения внутриглазных кровоизлияний и послеоперационного фибриноидного синдрома. // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2002. № 3, С. 114-116.
2. 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. 18-22.
3. Бойко Э. В., Даниличев В. Ф., Сажин Т. Г., Белогуров А. А., Дельвер Е. П., Агафонова О. В., Суворов А. С. Методы клинического применения рекомбинантной проурокиназы в офтальмологической практике. // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 2, С. 118-129.
4. Бойко Э. В., Даниличев В. Ф., Сажин Т. Г., Белогуров А. А., Дельвер Е. П., Агафонова О. В., Суворов А. С. Сравнение фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при неинвазивных методах введения (инстилляции, электрофорез, лечебные контактные линзы). // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018. № 4, С. 213-218.
5. 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.
6. Даль Г. А., Вартаниян И. П., Емельянова Е. С. Новый фибринолитик в офтальмологии. // Физиотерапия – актуальное направление современной медицины. Сборник научных трудов под редакцией В. В. Кирьяновой. Санкт-Петербург, 2007.
7. Нестеров А. П., Егоров Е. А., Новодерёжкин В. В., Алябьева Ж. Ю. Гемаза в медикаментозном лечении послеоперационного фибриноидного синдрома. // VIII съезд офтальмологов. Москва, 1-4 июня 2005 г. С. 606.
8. Laura A. Mancuso, Brad Nadelstein, Andrew Berdoulay, Ronald A. Spatola. Effect of immediate postoperative intracameral tissue plasminogen activator (tPA) on anterior chamber fibrin formation in dogs undergoing phacoemulsification. // Veterinary Ophthalmology. 2019. Volume 22, Issue 4, P 477-484.
9. Manuel Yepes, Benoit D. Roussel, Carine Ali and Denis Vivien. Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic. // Trends in Neurosciences. 2008. Vol.32, No.1, P 48-55.
10. Masako Kumada, Masayuki Niwa, Akira Hara, Hiroyuki Matsuno, Hideki Mori, Shigeru Ueshima, Osamu Matsuo, Tetsuya Yamamoto, and Osamu Kozawa. Tissue Type Plasminogen Activator Facilitates NMDA-Receptor-Mediated Retinal Apoptosis through an Independent Fibrinolytic Cascade. // Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2005. Vol. 46, No.4, P 1504-1507.
11. Nathaniel P. Violette, Eric C. Ledbetter. Punctate retinal hemorrhage and its relation to ocular and systemic disease in dogs: 83 cases. // Veterinary Ophthalmology. 2018. Volume 21, Issue 3, P 233-239.

Фибринолитики? Плавали, знаем!



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. № 10 (197) 31.10.2018
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:
Типография «Астер», ИП Агишев,
г.Екатеринбург, ул. Черкасская 10 Ф, оф. 218.
12+
Заказ № 57657 Тираж 2000 экз.
Цена свободная
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Все рекламируемые товары подлежат сертификации, а деятельность – лицензированию.