

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ИМ. ГЕЛЬМГОЛЬЦА



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
Института
Глазных
Болезней
Им. Гельмгольца
И.И. Давыдов
Президент
Ученого Совета
Социального развития РФ

В.В. Нероев
В.В. НЕРОЕВ

Протокол № 5

От « 27 » декабря 2004 г.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕТЧАТКИ

ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Москва 2004

АННОТАЦИЯ

В настоящем пособии для врачей предлагается способ лечения геморрагического синдрома при сосудистых заболеваниях глаз с использованием препарата гемаза. Приведены результаты применения гемазы у больных с геморрагическим синдромом при диабетической ретинопатии, тромбозах ретинальных вен и ангиитах сетчатки, которые свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата для резорбции внутриглазных кровоизлияний при указанных патологиях.

Пособие предназначено для офтальмологов глазных стационаров, клиник и офтальмологических НИИ.

Авторы: профессор, д.м.н. В.В. Нероев, д.м.н. В.С. Лысенко

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сосудистые заболевания сетчатки, занимают лидирующее место среди причин слепоты и слабовидения. В первую очередь это относится к диабетической ретинопатии, тромбозам ретинальных вен и ангиитам сетчатки. Характерной, устойчивой симптоматикой клинического течения указанных заболеваний сетчатки являются кровоизлияния во внутренние среды и оболочки глаза. Внутриглазные кровоизлияния, нередко многократно рецидивирующие, токсически действующие на сетчатку, во многих случаях трудно поддающиеся лечению в значительной степени влияют на исход заболеваний, состояние зрительных функций и частоту инвалидизации.

В настоящее время, задача лечения ретинальных и витреальных кровоизлияний у больных с сосудистыми заболеваниями сетчатки остается до конца нерешенной проблемой офтальмологии. Существенное значение в лечении таких больных имеет применение лекарственных средств, направленных на остановку кровотечений и последующую резорбцию излившейся крови. Однако, используемые для этой цели на сегодняшний день гемостатические, фибринолитические, протеолитические и гипертонические средства далеко не всегда позволяют достичь положительного результата, а применение некоторых из них вызывает выраженные аллергические реакции. Поэтому поиск новых эффективных препаратов, способствующих более быстрой резорбции внутриглазных кровоизлияний является актуальной задачей.

С этой целью НПП «Техноген» совместно с Российским кардиологическим научно-производственным комплексом МЗ РФ разработан новый фибринолитик – Гемаза, действующей субстанцией которого является рекомбинантная проурокиназа. Препарат обладает высокой тромболитической и фибринолитической активностью. В отделении патологии сетчатки МНИИ ГБ им. Гельмгольца были проведены клинические испытания препарата гемаза у больных с кровоизлияниями во внутренние среды и оболочки глаза, развившиеся на фоне сосудистых заболеваний сетчатки (диабетической ретинопатии, тромбозах ретинальных вен и ангиитах сетчатки). Результаты этих исследований представлены в данном пособии.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Показания: наличие внутриглазных кровоизлияний давностью от 2 суток до 1 месяца при сосудистых заболеваниях сетчатки. **Противопоказания:** применение в курсе лечения фибринолитиков до лечения гемазой, геморрагические диатезы, язвенная болезнь или рак желудка, инфекционный эндокардит, тяжёлая гипертония с диастолическим давлением более 105 мм.рт.ст., тяжёлая форма сахарного диабета с пролиферативной диабетической ретинопатией при глиозе III-IV ст., беременность, возраст более 70 лет, активная форма туберкулёза, хроническая почечная недостаточность, тяжёлая гепатоцеллюлярная недостаточность

Указанные критерии рекомендованы специализированной комиссией ФГК по клинической фармакологии и этическим аспектам испытаний.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

1. Гемаза пор. лиоф. для инъекций 5000 МЕ; амп. в уп. контурн. яч. 1 или 2 мл 5 пач. картон 1; №001837/01-2002, 28. 10. 2002 производство ГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ – Экспериментальное производство медико-биологических препаратов (по лицензии НПП «Техноген»).

2. Вобэнзим (Wobenzim) – таблетки по 40 или 100 табл. в упаковке. РУ – П-8-242 №005507, 18. 11. 94. Производитель Mucos Pharma (Германия).

3. Эмоксипин (Емохуринум) – 1% раствор для инъекций, ампулы по 1 мл. Р№001173/01 – 2002. Производство ФГУП Московский эндокринный завод.

4. Аминокапроновая кислота (Acidum Aminocarpionicum) – раствор для инфузий 5г./100мл. Р№002586/01 – 2003. Производство ФГУП МОСХИМФАРМПрепараты им. Н.А. Семашко

5. Дицинон (Dicinon) раствор для инъекций по 2,0 мл. в ампуле. РУ П-8-242 №00250 01. 11. 73.; 10. 05. 84. Производство Lek (Словения)

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Сущность метода лечения геморрагического синдрома при сосудистых заболеваниях сетчатки заключается в использовании нового фибринолитического препарата – гемазы, являющейся активатором пламиногена, позволяющего ускорить резорбцию внутриглазных кровоизлияний и улучшить зрительные функции.

Гемаза представляет собой лиофилизированный ферментный препарат, содержащий смесь рекомбинантной проурокиназы (РПУ) с декстраном и хлоридом натрия. Действующей субстанцией препарата является РПУ, декстран и хлорид натрия создают инертную матрицу фермента. Гемаза катализирует превращение пламиногена в плазмин – сериновую протеазу, способную лизировать фибриновые сгустки. Специфическая активность гемазы 80 000-100 000 МЕ на 1 мг белка. Гемаза хорошо растворима в воде и физиологическом растворе, обладает низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Фармакологическое изучение препарата показало его высокую тромболитическую и фибринолитическую активность.

ДОЗЫ И СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА

Гемазу в виде лиофилизированного порошка по 5000 МЕ в ампуле разводили на 0,5мл. физиологического раствора и вводили парабульбарно по 5000 МЕ, ежедневно, 1 раз в день, в течение 5-10 дней.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

При лечении больных с диабетической ретинопатией и внутриглазными геморрагическими проявлениями гемазу вводили по указанной выше методике парабульбарно от 5 до 10 инъекций на курс лечения. Однако у пациентов с обширными, часто рецидивирующими ретинальными кровоизлияниями и гемофтальмами особенно при пролиферативной диабетической ретинопатии применение гемазы из-за её выражен-

ного фибринолитического и дезагрегирующего действия и риска развития повторных геморрагий, было более ограниченным. В этих случаях лечение начинали с кровоостанавливающей терапии.

С этой целью назначали дицинон по 2,0 мл. внутримышечно, ежедневно, 1 раз в день, в течение 10-15 дней и аминокaproновую кислоту, которую вводили парабuльбарно по 0,5мл., ежедневно, 3-5 дней. После чего применяли гемазу в виде парабuльбарных введений в указанной выше дозировке.

Для уменьшения токсического действия излившейся крови на ткани глаза применяли также антиоксидантную терапию. С этой целью назначали 1% раствор эмоксипина по 1-2 мл. внутримышечно – 10-15 инъекций на курс.

При отсутствии полной резорбции гемофтальма или геморрагических проявлений на глазном дне после проведенного курса лечения гемазой, назначали вобэнзим по 5-10 таблеток 3 раза в день в течение 2-4 недель.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ТРОМБОЗАХ РЕТИНАЛЬНЫХ ВЕН

Лечение больных с тромбозами ретинальных вен препаратом гемаза, следует начинать как можно раньше - в первые часы, дни от начала заболевания. Обладая фибринолитическим и дезагрегирующим действием гемаза способствует лизированию венозного тромба, быстрейшему восстановлению кровотока по пораженной вене и резорбции геморрагий на глазном дне. Гемазу назначают как обычно по 5000 МЕ парабuльбарно, 1 раз в сутки в течение 10 дней.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ АНГИИТАХ СЕТЧАТКИ

Использование гемазы для резорбции внутриглазных кровоизлияний у данных пациентов рекомендуется проводить на фоне противовоспалительной терапии или специфического лечения если установлена этиология заболевания. И также как у больных с рецидивирующими кровоизлияниями при пролиферативной диабетической ретинопатии начинать применение гемазы по традиционной схеме следует после проведения указанной выше кровоостанавливающей терапии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

По описанной методике использования гемазы было пролечено 163 больных с внутриглазными кровоизлияниями. Из них 32 с препролиферативной диабетической ретинопатией, 102 больных с пролиферативной диабетической ретинопатией, 16 пациентов с тромбозами ретинальных вен и 13 с ангиитами сетчатки. Сравнительная оценка результатов лечения показала, что резорбция внутриглазных кровоизлияний при применении гемазы наблюдалась у 74,6% больных, при использовании традиционных медикаментозных препаратов только в 30% случаев.

Зрительные функции оценивали сразу после лечения через 1-3 и 6-12 мес. Контрольную группу составили пациенты, получавшие для резорбции внутриглазных кровоизлияний традиционную рассасывающую терапию.

Визуальный результат лечения гемазой пациентов с геморрагическим синдромом при сосудистых заболеваниях сетчатки представлен в таблицах №1-4.

Таблица №1

Визуальный результат лечения гемазой больных с геморрагическим синдромом при пролиферативной диабетической ретинопатии

Методы лечения	Динамика остроты зрения Средние значения остроты зрения				
	До лечения	Сразу после лечения	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6-12 мес.
Контрольная группа n=30	0,22±0,03	0,29±0,04	0,34±0,01	0,36±0,02	0,33±0,01
Гемаза n=32	0,20±0,02	0,32±0,07	0,41±0,07	0,45±0,01	0,43±0,03
Кэфф. достоверн.	НД	НД	1:2≤0,05 1:3≤0,05	1:2≤0,05 1:3≤0,05	1:2≤0,05 1:3≤0,05

$p \leq 0.01$ сравнительно до и после лечения

Таблица №2

Визуальный результат лечения гемазой больных с геморрагическим синдромом при пролиферативной диабетической ретинопатии

Методы лечения	Динамика остроты зрения Средние значения остроты зрения				
	До лечения	Сразу после лечения	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6-12 мес.
Контрольная группа n=95	0,19±0,07	0,21±0,08	0,26±0,05	0,37±0,06 n=36	0,31±0,02 n=29
Гемаза n=102	0,18±0,08	0,36±0,07	0,38±0,03	0,51±0,03 n=38	0,56±0,02
Кэфф. достоверн.	1:2 НД	1:2≤0,05	1:2≤0,05	1:2≤0,05	1:2≤0,05

Таблица №3

Визуальный результат лечения гемазой больных с геморрагическим синдромом при ангиитах сетчатки

Методы лечения	Динамика остроты зрения Средние значения остроты зрения				
	До лечения	Сразу после лечения	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6-12 мес.
Контрольная группа n=10	0,12±0,01	0,20±0,02	0,27±0,01	0,36±0,02	0,27±0,03
Гемаза n=13	0,11±0,01	0,25±0,03	0,39±0,01	0,47±0,04	0,42±0,02
Кэфф. достоверн.	1:2НД	1:2НД	1:2≤0,05	1:2≤0,05	1:2≤0,05

Таблица №4

Визуальный результат лечения гемазой больных с геморрагическим синдромом при тромбозах ретинальных вен.

Методы лечения	Динамика остроты зрения				
	Средние значения остроты зрения				
	До лечения	Сразу после лечения	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6-12 мес.
Контрольная группа n=20	0,14±0,02	0,23±0,06	0,29±0,04 n=20	0,36±0,02 n=18	0,41±0,04 n=18
Гемаза n=16	0,12±0,01	0,29±0,01	0,39±0,03	0,44±0,01 n=16	0,47±0,02 n=16
Коэфф. достоверн.	1:2 НД	1:2 НД	1:2 p≤0,05	1:2 p≤0,05	1:2 p≤0,05

Как видно из таблиц, на основании проведенных исследований установлена высокая эффективность препарата гемаза при лечении больных с геморрагическим синдромом при сосудистых заболеваниях сетчатки по сравнению с традиционной рассасывающей терапией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алябьева Ж.Ю., Матвеев М.Ю., Евграфов В.Ю., Домогатский С.П. Фармакокинетика глазной формы рекомбинантной проурокиназы. // Вестн. Офтальмологии – 1998. - №1, - С. 38-41.
2. Степанов А.В., Белогуров А.А., Товарова Т.И., Болквадзе Е.П. Возможности терапии внутриглазных травматических кровоизлияний с помощью нового фибринолитика гемаза. // Вестн. Офтальмологии, 2002. - №5, - С. 25-27.
3. Степанов А.В., Товарова И.И., Белогуров А.А., Бибилашвили Р.Ш. – Новый фибринолитик гемаза в лечении посттравматического гемофтальма. // Тезисы докладов: X российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 2003. – С. 546
4. Лысенко В.С. – Геморрагический синдром при сосудистых заболеваниях сетчатки (патогенез, лечение, профилактика): автореф. дис...док. мед. наук. – М., 2003. – С. 17 -39.