

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
**«РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

(ГОУ ВПО РГМУ РосЗДРАВА)

117997, Москва, ул. Островитянова, д.1

Тел.: (495) 434-0329 Факс: (495) 434-0329, 434-6129 E-mail: rsmu@rsmu.ru

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
Государственное учреждение
**«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ
им. А.Н. БАКУЛЕВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК»**
(ГУ НЦССХ им. А.Н. БАКУЛЕВА РАМН)
121552, Москва, Рублевское шоссе, 135.

ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ФИБРИНОИДНОГО СИНДРОМА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Москва 2008 год

Серия АА



0001260

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2008/ 005

от « 15 » января 2008 г.

«Лечение послеоперационного фибриноидного синдрома
в офтальмологии»

Выдано:

- ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава» (117997, Москва, ул. Островитянова, д.1);
- ГУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН» (121552, Москва, Рублевское шоссе, 135).

Показания к использованию медицинской технологии:

- ранний послеоперационный период (до 3 месяцев);
- поздний послеоперационный период после глазных операций при подозрении на наличие свежего фибрина (определяется пробой с ИАГ-лазером);
- группа риска по возникновению послеоперационного фибриноидного синдрома: пациенты с артрозами, коллагенозами, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями придаточных пазух носа и почек, онкологические больные.

Противопоказания к использованию медицинской технологии:

Противопоказания к проведению пробы с ИАГ-лазером:

- Абсолютное - внутриглазные новообразования;
- Относительные: бельмо роговицы, эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы, неоваскуляризация роговицы, рубец радужки.

Противопоказания к проведению лечения гемазой:

- Абсолютные: сочетание с внутриглазными кровоизлияниями давностью до 3 дней, индивидуальная гиперчувствительность к компонентам препарата гемазы, гипертонический криз (в связи с возможным развитием рецидива внутриглазного кровоизлияния).

Серия АА



0001261

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

продолжение

Лист 2 из 2

ФС № 2008/005

от «15» января 2008 г.

• Относительные: состояния с высоким риском развития кровотечения, в том числе заболевания крови (геморрагические диатезы), желудочно-кишечные кровотечения, бактериальный эндокардит, активная форма туберкулеза, пролиферативная диабетическая ретинопатия с глиозом III-IV ст., артериальная гипертензия с диастолическим артериальным давлением более 105 мм рт. ст., хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки более 0,02 г/л, мочевины более 0,5 г/л), тяжелая гепатоцеллюлярная недостаточность (альбумин крови менее 3 г%).

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:

- При использовании гемазы могут отмечаться аллергическая реакция с отёком и гиперемией кожных покровов лица на стороне введения препарата, явления аллергического тенонита (хемоз, гиперемия конъюнктивы, снижение подвижности глазного яблока). При возникновении данных явлений препарат следует отменить.
- Возможно развитие рецидива внутриглазного кровоизлияния. Для снижения риска рекомендуется общее применение этамзилата в инъекциях 250-500 мг внутримышечно.

Руководитель



(подпись, печать)

Н.В.Юргель

АННОТАЦИЯ

Способ ранней диагностики и лечения доклинического фибриноидного синдрома (на стадии не визуализируемого фибрина) заключается в ранней диагностике с помощью пробы с лазером на иттрий-алюминиевом гранате (ИАГ-лазера) и коррекции с помощью отечественного фибринолитика Гемазы фибриноидного синдрома, часто возникающего как в раннем послеоперационном периоде (до 3 месяцев), так и в более поздние сроки, после таких широко распространенных операций как антиглаукоматозные фистулизирующие операции, экстракция катаракты, витрэктомия и др. Применение технологии позволяет определять не визуализирующийся фибрин во всех случаях, в 2 раза сократить сроки лечения фибриноидного синдрома при ранней диагностике, уменьшить частоту и тяжесть послеоперационных осложнений (спаечный процесс и повышение внутриглазного давления), а также повысить эффективность проведенного оперативного лечения за счет предотвращения развития вторичной глаукомы, синехий и деформации зрачка.

Метод предназначен для офтальмологов глазных стационаров, лазерных отделений, клиник, оснащенных ИАГ-лазером.

Заявитель: ООО НПП «Техноген» (121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А)

Соработчики: ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава» и ФГУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН»

Авторы: акад. РАМН А.П. Нестеров, профессор, д.м.н. Е.А. Егоров, д.м.н. Ж.Ю. Алябьева, к.м.н. В.В. Новодережкин.

Рецензенты:

А.А. Рябцева — доктор медицинских наук, профессор.

Руководитель офтальмологического отделения ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского Росздрава».

А.В. Степанов — доктор медицинских наук, профессор.

Главный научный сотрудник отдела травматологии, реконструктивной хирургии и глазного протезирования ФГУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи».

ВВЕДЕНИЕ

Фибриноидный синдром является достаточно частым осложнением различной офтальмопатологии, и нередко усугубляет течение и послеоперационный период наиболее распространенных плановых глазных операций. В ответ на оперативное вмешательство возникает воспалительная реакция, регулируемая нейрорефлекторно и с помощью медиаторов. Она включает: вазодилатацию (возникновение гиперемии, прилив крови к цилиарному телу); увеличение сосудистой проницаемости (приводящей к отёку, выходу белков крови, в том числе фибриногена) и клеточную инфильтрацию (проникновение клеток в переднюю камеру, возникновение в выраженных случаях гипопиона); чаще возникает при экстракции набухающей катаракты, подвывихнутого хрусталика или осложненной катаракты. Известно, что фибрин в полости глаза стимулирует миграцию клеток пигментного эпителия и вызывает их трансформацию в фибробластоподобные клетки. Осложнениями фибриноидного синдрома даже при своевременно проведенной противовоспалительной терапии нередко являются передние и задние синехии, вторичная катаракта, вторичная глаукома, заращение послеоперационной фистулы, сводящее к минимуму эффект антиглаукоматозной операции [2, 3].

Плазмин разлагает фибрин, но может также разрушать нормальные компоненты системы гемостаза, способствуя кровотечению. Тромболитики — активаторы плазминогена, которые переводят этот неактивный фермент в протеолитический фермент плазмин. Тромболитики последнего поколения (рекомбинантная проурокиназа) относятся к проферментам человеческого типа и вырабатываются с помощью генно-инженерных технологий, что обеспечивает малую аллергенность и активизацию непосредственно на объекте действия (фибрин). НПП «Техноген» совместно с Российским кардиологическим научно-производственным комплексом был разработан препарат рекомбинантной проурокиназы для применения в офтальмологии — Гемаза.

Гемаза представляет собой лиофилизированный ферментный препарат, содержащий рекомбинантную проурокиназу (РПУ), помещённую в инертный носитель, в состав которого входит декстран и хлорид натрия. Специфическая активность препарата составляет 80 000-100 000 МЕ на 1 мг белка. Гемаза хорошо растворяется в воде и изотоническом растворе хлорида натрия. Препарат Гемаза стерилен и апирогенен, расфасован в ампулы по 5000 МЕ в виде порошка. Гемаза хранится при температуре не выше 25° С в сухом, защищён-

ном от света месте, в течение 2 лет. Гемаза обладает низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Фармакологическое изучение препарата показало его высокую тромболитическую и фибринолитическую активность [1, 2, 7].

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

- ранний послеоперационный период (до 3 месяцев);
- поздний послеоперационный период после глазных операций при подозрении на наличие свежего фибрина (определяется пробой с ИАГ-лазером);
- группа риска по возникновению послеоперационного фибриноидного синдрома: пациенты с артрозами, коллагенозами, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями придаточных пазух носа и почек, онкологические больные.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Противопоказания к проведению пробы с ИАГ-лазером:

- Абсолютные: внутриглазные новообразования;
- Относительные: бельмо роговицы, эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы, неоваскуляризация роговицы, рубец радужки.

Противопоказания к проведению лечения Гемазой:

- Абсолютные: сочетание с внутриглазными кровоизлияниями давностью до 3 дней, индивидуальная гиперчувствительность к компонентам препарата Гемаза, гипертонический криз (в связи с возможным развитием рецидива внутриглазного кровоизлияния).
- Относительные: состояния с высоким риском развития кровотечения, в том числе заболевания крови (геморрагические диатезы), желудочно-кишечные кровотечения, бактериальный эндокардит, активная форма туберкулеза, пролиферативная диабетическая ретинопатия с глиозом III-IV ст., артериальная гипертензия с диастолическим артериальным давлением более 105 мм рт. ст., хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки более 0,02 г/л, мочевины более 0,5 г/л), тяжелая гепатоцеллюлярная недостаточность (альбумин крови менее 3 г%).

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

- Аппарат ИАГ-лазерный офтальмохирургический АЛОФмх-01-«Оптимум» (Россия), рег.№ 29/10020401/5133-04 или Установка лазерная офтальмологическая VISULAS YAG II plus рег.№ 2001/408 (ФРГ);
- Гемаза пор. лиоф. для инъекций 5000 МЕ в амп. рег.№001837/01-2002 (Россия);

- Дексаметазон капли глазные 0,1% р-р рег.№№ П№01421801 (Польша), 015079/01-2003 (Германия); 013896/01-2002 (Иран);
- Дексаметазон р-р для инъекций 4 мг/мл рег.№№ П012237/02 (Словения), 015488/01-2004 (Кипр), 014016/01-2002 (Польша).

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Сущность нового метода лечения послеоперационного фибриноидного синдрома заключается в его ранней диагностике с помощью пробы с ИАГ-лазером и применении в курсе лечения нового отечественного фибринолитика — Гемазы, что позволяет предотвратить спаечный процесс и повышение внутриглазного давления, а также улучшить зрительные функции (предотвращение развития вторичной глаукомы, синехий и деформации зрачка).

Течение послеоперационного фибриноидного синдрома

В зависимости от особенностей патологического процесса можно выделить 3 нозологические подгруппы больных с фибриноидным синдромом после наиболее распространенных плановых глазных операций (экстракции катаракты и антиглаукоматозных фистулизирующих операций):

- 1) больные с выраженными преципитатами, фибрином, сгустками крови, пигментом в просвете зрачка и на интраокулярной линзе;
- 2) пациенты со зрачковым блоком;
- 3) пациенты с формирующимися синехиями.

При накоплении фибрина идет приближение к облаковидной, при инволюции — к пленчатой или нитевидной форме. Фибрин может рассасываться полностью (благоприятное течение) или «высыхать» с образованием пленки или тяжа, обладающих огромной контракционной способностью. Он может быть полностью прозрачным, на более поздних стадиях — цвет варьирует от серого до коричневого (с напылением пигмента на поверхности) различной насыщенности. По выраженности клинических проявлений фибриноидный синдром может быть разделен на следующие группы: I — визуально обнаружить фибрин не удастся, определить его наличие можно лишь пробой с ИАГ-лазером, или заподозрить по клиническим проявлениям; II — фибрин с трудом визуализируется или определяется только при гониоскопии; III — фибрин без труда определяется при биомикроскопии [6].

Проба с ИАГ-лазером

Для определения ранних стадий фибриноидного синдрома в послеоперационном периоде после экстракции катаракты и хирургических

антиглаукоматозных операций была разработана проба с ИАГ-лазером. Под эпibuльбарной анестезией устанавливается линза Абрахама и пилотный луч ИАГ-лазера фокусируется перед интраокулярной линзой или между радужкой и эндотелием (в случае антиглаукоматозных операций). В раннем послеоперационном периоде возможно проведение пробы непосредственно через роговицу. Энергия импульса подбирается индивидуально: от минимальной до энергии, достаточной для получения микровзрыва. Критерием является получение парогозового пузырька. В случае наличия обильного прозрачного фибрина микровзрыв ИАГ-лазера приводит к сотрясению массы и делает ее в этот момент оптически неоднородной, что и улавливается глазом хирурга.

Вторым моментом, способствующим визуализации, является оценка поведения парогозового пузырька. В случае наличия фибрина пузырьки застревают в слоях фибрина, или фиксируются на его поверхности. В норме парогозовые пузырьки свободно поднимаются вверх и собираются в высшей точке угла передней камеры или в фистуле (в ряде случаев увлекаются током жидкости через просвет фистулы в фильтрационную подушку). В вязком фибрине парогозовый пузырек поднимается очень медленно, что позволяет судить о вязкости содержимого передней камеры. Для получения достоверной информации может требоваться от 1-2 эффективных импульсов до 2-3 десятков, в зависимости от прозрачности сред и локализации и вязкости фибрина [4, 5, 6].

Дозы и способы введения препарата

При наличии фибрина Гемаза вводилась в дозе 5000 МЕ № 2-10 субконъюнктивально, один раз в сутки. Препарат растворяли непосредственно перед введением в 0,5 мл изотонического раствора хлорида натрия. Лечение проводили в сочетании с общепринятой противовоспалительной и антибактериальной терапией, в частности, применяли инъекции дексаметазона 0,5 мл парабульбарно и 0,1% раствор дексаметазона капельно — 3 раза в сутки.

Необходимо дифференцировать асептический выпот фибрина в переднюю камеру после оперативного вмешательства от инфекционного иридоциклита или эндофтальмита, в этих случаях основным направлением терапии должно быть применение антибактериальных средств! При наличии глазной инфекции с экссудативной реакцией необходимо лечение антибиотиками и при условии положительной динамики возможно включение в курс лечения Гемазы [2].

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При использовании Гемазы могут отмечаться аллергическая реакция с отёком и гиперемией кожных покровов лица на стороне введения препарата, явления аллергического тенонита (хемоз, гиперемия конъюнктивы, снижение подвижности глазного яблока). При возникновении данных явлений препарат следует отменить.

Возможно развитие рецидива внутриглазного кровоизлияния. Для снижения риска рекомендуется общее применение этамзилата в инъекциях 250-500 мг внутримышечно.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Технология разработана на основании оценки эффективности лечения с помощью Гемазы и стандартной противовоспалительной терапии 46 пациентов (46 глаз) в возрасте от 58 до 70 лет с визуализирующимся и невизуализирующимся фибрином, у которых после экстракции катаракты был диагностирован фибриноидный синдром (у 37 пациентов — в период до 4 недель, и у 9 — в сроки более месяца после проведенного оперативного лечения).

Установлена высокая эффективность и безопасность применения Гемазы в сочетании с общепринятой противовоспалительной терапией в лечении послеоперационного фибриноидного синдрома как при ранней диагностике (положительная проба с ИАГ-лазером на наличие фибрина в передней камере), так и при визуально определяемом выпоте в переднюю камеру.

Рассасывание даже выраженного фибринозного выпота в передней камере глаза (у 28 пациентов (28 глаз) — 61%) происходило в сроки от 3 до 17 суток (в среднем за 5,8 дня). Особенно эффективным лечение было при ранней диагностике фибриноидного синдрома (16 пациентов (16 глаз) — 35%) потребовалось до 2-5 инъекций Гемазы на курс (в среднем — 3 инъекции). Это позволило не только купировать фибриноидный синдром, но и предотвратить развитие вторичной офтальмогипертензии, синехий и деформацию зрачка. У двоих пациентов (2 глаза) с выраженным фибриноидным синдромом купировать его в ранние сроки не удалось. После двухмесячного лечения процесс завершился с формированием синехий в передней камере.

В данной группе больных нами не было отмечено никаких аллергических реакций, явлений индивидуальной непереносимости и других побочных действий.

Таким образом, оптимальным является начало лечения на ранних стадиях, причем для ранней диагностики фибриноидного синдрома применима проба с ИАГ-лазером [6]. Кроме того, причиной поздних послеоперационных осложнений нередко является вялотекущий воспалительный процесс с образованием фибрина, не визуализирующегося обычными методами. Своевременная диагностика фибриноидного синдрома (на стадии невизуализирующегося фибрина) с применением пробы с ИАГ-лазером и проведение сочетанной фибринолитической и противовоспалительной терапии у таких пациентов позволяет сократить время лечения фибриноидного синдрома в 2 раза, а также уменьшить частоту и тяжесть осложнений [4, 6].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алябьева Ж.Ю., Егоров Е.А. Применение препарата гемаза для лечения внутриглазных кровоизлияний и послеоперационного фибриноидного синдрома// Клиническая офтальмология — 2002. — Т.3.(№3). — С. 114–116.
2. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. Современные фибринолитики в лечении заболеваний и повреждений органа зрения. Методические рекомендации. — М., 2006.
3. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. Энзимотерапия фибриноидного синдрома после экстракции катаракты// Офтальмохирургия — 2005. — №3. — С. 25–29.
4. Нестеров А.П., Егоров Е.А., Новодерёжкин В.В., Алябьева Ж.Ю. Гемаза в медикаментозном лечении послеоперационного фибриноидного синдрома// VIII съезд офтальмологов. — М., 1-4 июня 2005 г. — С. 606.
5. Новодерёжкин В.В., Нестеров А.П., Егоров Е.А. Способ выявления не визуализируемого фибринозного экссудата во влаге передней камеры глаза. Патент № 2297857 от 27.04.2007.
6. Новодерёжкин В.В. Лазерная коррекция фибриноидного синдрома в послеоперационном периоде после экстракции катаракты// Клиническая офтальмология — 2001. — Т.2. (№3). — С. 114–115.
7. Степанов А.В., Белогуров А.А., Капелюшникова Н.И., Товарова И.И., Болквадзе Е.Р. Новые методы лечения внутриглазных пост-травматических кровоизлияний. Пособие для врачей. — М., 2004. — 7 с.
8. Государственный реестр лекарственных средств РФ <http://www.regmed.ru>
9. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Официальное издание. По состоянию на 01.09.04 — М., 2004 г. — Т.1. — С. 177, 810, 811.
10. Сертификат соответствия № Росс Ru.0001.МК05.В00024, № 4654124.
11. Государственный реестр медицинских изделий. Официальное издание — М., 2005. — Часть 2. — С. 830.