

# Сравнение фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при неинвазивных методах введения (инстилляций, электрофорез, лечебные контактные линзы)

Э.В. Бойко<sup>1,2,3</sup>, В.Ф. Даниличев<sup>2</sup>, Т.Г. Сажин<sup>2</sup>, А.А. Белогуров<sup>4</sup>, Е.П. Дельвер<sup>4</sup>, О.В. Агафонова<sup>4</sup>, А.С. Суворов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель работы** – сравнить динамику концентрации препарата Гемаза во влаге передней камеры (ВПК) глаза в зависимости от неинвазивного метода введения (инстилляций, электрофорез, насыщенные препаратом лечебные мягкие контактные линзы (ЛМКЛ)) с помощью флуоресцентной спектрофотометрии.

**Материал и методы.** В исследовании принимали участие больные, оперированные по поводу катаракты, имеющие ригидный зрачок вследствие псевдоэкзофиолиативного синдрома либо после перенесенного ранее острого иридоциклита, у которых после операции можно было предположить выпот фибрина в виде токсического синдрома переднего сегмента. 87 пациентов (87 глаз) были разделены на 3 группы: в 1-й (31 пациент, 31 глаз) введение Гемазы осуществляли путем форсированных инстилляций, во 2-й (36 пациентов, 36 глаз) – путем электрофореза, в 3-й (20 пациентов, 20 глаз) – с помощью ЛМКЛ, насыщенной раствором Гемазы. Пробы ВПК глаза получали в начале операции путем аспирации 0,1 мл влаги в стерильный инсулиновый шприц.

**Результаты.** В 1-й группе препарат определялся во ВПК глаза с 5-й мин после введения с быстрым нарастанием концентрации в течение 30–60 мин до 3100 МЕ/мл, однако затем его концентрация уменьшалась, с периодом полувыведения, равным 160–180 мин. Во 2-й группе максимальная концентрация сразу после введения составляла 2200 МЕ/мл, с периодом полувыведения до 280 мин. В 3-й группе препарат начинал определяться через 90–100 мин ношения ЛМКЛ и достигал максимума 1000 МЕ/мл к 160 мин, с быстрым исчезновением препарата к 250 мин. У пациентов всех групп не было отмечено жалоб на дискомфорт или жжение, а также признаков местной аллергической реакции.

**Выводы.** 1. Введение Гемазы неинвазивными методами позволяет достичь достаточной концентрации фермента во ВПК глаза и может быть использовано для лечения фибриноидного синдрома. 2. Характер фармакокинетики терапевтической концентрации препарата во ВПК глаза предполагает однократное введение методом электрофореза и допускает двукратное применение инстилляций в течение суток.

**Ключевые слова:** фермент, рекомбинантная проурокиназа, Гемаза, фибриноидный синдром, электрофорез, флуоресцентная спектрофотометрия.

**Для цитирования:** Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Сравнение фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при неинвазивных методах введения (инстилляций, электрофорез, лечебные контактные линзы) // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 213–218.

## ABSTRACT

Comparison of the pharmacokinetics of recombinant prourokinase in non-invasive methods of administration (drops, electrophoresis, therapeutic contact lenses)

Boiko E.V.<sup>1,2,3</sup>, Danilichev V.F.<sup>2</sup>, Sazhin T.G.<sup>2</sup>, Belogurov A.A.<sup>4</sup>, Delver E.P.<sup>4</sup>, Agafonova O.V.<sup>4</sup>, Suvorov A.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg branch

<sup>2</sup>Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg

<sup>3</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>4</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

The aim of the study is to compare the dynamics of the concentration of the Gemase drug in the anterior chamber fluid (ACF), depending on the noninvasive method of administration (instillation, electrophoresis, soft therapeutic contact lenses (STCL) saturated with the drug), using fluorescent spectrophotometry.

**Patients and Methods.** The study involved patients who had been operated for cataracts with a rigid pupil due to pseudoexfoliation syndrome, or due to an earlier acute iridocyclitis, who after the surgery could be expected to have a fibrin effusion in the form of a toxic syndrome of the anterior segment. 87 patients (87 eyes) were divided into 3 groups: in the first group (31 patients, 31 eyes), Gemase was administered by forced instillation, in the second (36 patients, 36 eyes) by electrophoresis, in the third (20 patients, 20 eyes) - with the help of STCL saturated with Gemase solution. The ACF tests were made at the beginning of the operation by aspirating 0.1 ml of fluid into a sterile insulin syringe.

**Results.** In the first group, the drug is determined in the ACF from the 5th minute after administration with a rapid increase in concentration for 30-60 minutes to 3100 IU / ml, but then its concentration decreases with a half-life of 160-180 minutes. In the second group, the maximum concentration immediately after the administration is 2200 IU / ml, with a half-life of up to 280 min. In the third group, the drug is detected after 90-100 min of STCL wear, and reaches a maximum of 1000 IU / ml to 160 min, with a rapid disappearance of the drug to 250 min. Patients of all groups had no complaints of discomfort or burning, and signs of a local allergic reaction.

**Conclusions.** 1. Non-invasive methods of Gemase administration allow to achieve a sufficient concentration of the enzyme in the ACF and can be used to treat fibrinoid syndrome. 2. The nature of the pharmacokinetics of the therapeutic concentration of the drug in the ACF suggests a single administration by electrophoresis and allows two instillations during the day.

**Key words:** enzyme, recombinant prourokinase, Gemase, fibrinoid syndrome, electrophoresis, fluorescent spectrophotometry.

**For citation:** Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. et al. Comparison of the pharmacokinetics of recombinant prourokinase in non-invasive methods of administration (drops, electrophoresis, therapeutic contact lenses) // RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 213–218.

### Актуальность

На сегодняшний день ферментотерапия прочно вошла в офтальмологическую практику. Современный препарат Гемаза на основе рекомбинантной проурокиназы (РПУ) успешно применяется в клинике для лечения фибриноидного синдрома, гифемы, а также гемофтальма [1–3]. В настоящее время накоплен большой опыт интравитреального [4–7] и субконъюнктивального введения препарата Гемаза [8, 9]. Однако данные методы введения могут быть использованы преимущественно на базе стационаров. В то же время нуждаемость в фибринолитической терапии имеется и в амбулаторно-поликлиническом звене при лечении кератитов, иридоциклитов, увеитов, после хирургических вмешательств, а также при диабетических кровоизлияниях для улучшения визуализации деталей глазного дна перед панретинальной лазеркоагуляцией. Следует отметить, что инвазивные методы введения часто сопровождаются болью и осложнениями в виде развития кровоизлияний (1,5–1,7% случаев), рубцевания (0,6–0,75%) или некроза конъюнктивы в месте инъекций (0,06–0,075%), а также прободением глазного яблока (0,003–0,006%) [10]. Наряду с этим имеются убедительные данные о хорошей проникающей способности раствора препарата Гемаза во внутриглазные структуры при неинвазивных методах введения, таких как инстилляций [11], с помощью субтеноновой имплантации коллагеновой инфузионной системы (СИКИС) [12], а также методом электрофореза [13]. Установлено, что при использовании препарата неинвазивными способами достигается выраженный тромб- и фибринолитический эффект, сопоставимый с эффектом традиционных инвазивных методов введения. Постепенно накапливается и анализируется опыт применения препарата по многим показаниям, а также путем различных методов введения. Следует отметить, что в настоящий момент Гемаза имеет широкий спектр клинического применения, и он продолжает расширяться. В связи с этим необходимы усилия по поиску новых, неинвазивных методов введения препарата для возможного их применения в клинической практике.

**Цель работы** – сравнить динамику концентрации препарата Гемаза во влаге передней камеры (ВПК) глаза в зависимости от неинвазивного метода введения (инстилляций, электрофорез, насыщенные препаратом лечебные мягкие контактные линзы (ЛМКЛ)) с помощью флуоресцентной спектрофотометрии.

### Материал и методы

В исследовании принимали участие больные, оперированные по поводу катаракты в клинике офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург). В соответствии с протоколом исследования от

каждого больного было получено информированное согласие, оформленное в соответствии с рекомендациями локального этического комитета ВМедА. Для исследования отбирали преимущественно пациентов с ригидным зрачком вследствие псевдоэкзофтальмического синдрома либо после перенесенного ранее острого иридоциклита, у которых после операции можно было предположить выпот фибрина в виде токсического синдрома переднего сегмента (Toxic anterior segment syndrome) [14–16]. По данным Американской офтальмологической академии, более 52% офтальмологов в своей практике сталкивались с этим синдромом неинфекционного фибринозного воспаления [17].

87 пациентов (87 глаз) были разделены на 3 группы: в 1-й введение Гемазы осуществляли путем форсированных инстилляций (31 глаз), во 2-й – путем электрофореза (36 глаз), в 3-й – с помощью ЛМКЛ, насыщенной раствором Гемазы (20 глаз).

Пробы ВПК глаза получали в начале операции путем аспирации 0,1 мл влаги в стерильный инсулиновый шприц. Для каждой пробы фиксировали время в минутах от момента введения Гемазы пациенту до момента забора влаги, содержащей введенный препарат.

**Форсированные инстилляци** проводили раствором препарата в концентрации 330 МЕ в 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия непрерывно в течение 10 мин со скоростью 30 капель в минуту. Общий объем инстилляций препарата составил 15 мл (5000 МЕ Гемазы).

**Электрофорез** проводили раствором Гемазы в концентрации 5000 МЕ в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия через специальную глазную ванночку с положительно заряженного электрода в течение 10 мин с силой тока 1 мА (аппарат для гальванизации и лекарственного электрофореза «ЭЛФОР-ПРОФ», регистрационное удостоверение № 29/06060701/2742-01 от 30.10.2001 г.). Выбор электрода был обусловлен значением изоэлектрической точки (pI) РПУ, составляющей 9,2–9,4. Белок с таким значением pI при физиологических значениях pH 6,0–7,5 обладает общим положительным зарядом и в постоянном электрическом поле движется от положительного в сторону отрицательного полюса.

**Для приготовления ЛМКЛ** использовали мягкие контактные линзы 1-Day Acuvue Define (производитель – Johnson & Johnson Vision Care, материал – этафилкон А, влагосодержание – 58%). Методика приготовления ЛМКЛ заключалась в насыщении линз лекарственным веществом, а именно препаратом Гемаза, путем их помещения в раствор с определенной концентрацией препарата. Насыщение линзы проводили в следующей последовательности: линзу извлекали из заводской упаковки и помещали в 200 мл дистиллированной воды на 2–4 ч для отмывания от консервирующих и буферных добавок. Отмытые линзы

помещали в раствор Гемазы требуемой концентрации из расчета 2,0 мл (5000 МЕ) раствора на 1 линзу и оставляли на 12–18 ч при комнатной температуре в темном месте. В процессе насыщения линза поглощала максимально возможное количество препарата, т. е. достигалась равновесная величина сорбции. Линза 1-Day Acuvue Define всего может сорбировать 1082 МЕ (21,6% Гемазы от общего количества, взятого для насыщения ЛМКЛ, – 5000 МЕ) [18]. ЛМКЛ, насыщенную указанным способом, помещали пациентам на различное время на оперируемый глаз. Непосредственно перед забором пробы ВПК ЛМКЛ удаляли. Пробы получали в начале операции путем аспирации 0,1 мл влаги в стерильный инсулиновый шприц. Для каждой пробы фиксировали сроки ношения ЛМКЛ в минутах.

В исследовании использовали препарат Гемаза, действующим веществом которого является рекомбинантная проурокиназа (РПУ) [19]. Гемаза выпускается в виде лиофилизата с активностью 5000 МЕ в ампуле.

Применение Гемазы как в виде раствора для инстилляций, так и при помощи электрофореза и ЛМКЛ пока еще не внесено в инструкцию по применению препарата и выполнялось в рамках научного исследования с разрешения независимого этического комитета при ВМедА (протокол заседания комиссии № 168 от 17 ноября 2015 г.). При проведении данного научного исследования отмечали наличие или отсутствие субъективных ощущений пациента в виде дискомфорта, жжения, а также признаков аллергической реакции в виде гиперемии и отека конъюнктивы.

Для определения концентрации препарата в пробах ВПК обследуемых пациентов использовали калибровочную кривую, построенную по показателям флуоресценции растворов Гемазы в стандартных разведениях в 0,9% растворе хлорида натрия.

Концентрацию Гемазы определяли методом флуоресцентной спектрофотометрии на аппарате Hitachi 650-60 (Япония) с pH 6,0–7,5. При сканировании раствора Гемазы с концентрацией 5000 МЕ/мл установили, что длина волны возбуждения соответствует 294 нм, а длина волны эмиссии – 329 нм. Далее препарат последовательно разводили 0,9% раствором хлорида натрия, снимая показатели флуоресценции при каждом разведении (табл. 1).

С использованием полученных показателей флуоресценции растворов Гемазы с известной концентрацией была

построена калибровочная кривая зависимости величины флуоресценции от концентрации препарата (рис. 1).

Для определения базовой флуоресценции чистой ВПК (без введения Гемазы) у 30 пациентов перед операцией по поводу катаракты был сделан забор ВПК и определена базовая флуоресценция, которая в среднем составила  $4 \pm 0,07$  ед. флуоресценции. Эту величину вычитали из показателей каждой пробы, оставшееся значение флуоресценции использовали для определения концентрации Гемазы с помощью калибровочной кривой (рис. 1).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью стандартных процедур в среде Excel. Для описания зависимости концентрации Гемазы от времени, прошедшего от момента введения, использована экспоненциальная регрессия, параметры которой вычислялись с помощью стандартных статистических процедур.

### Результаты исследования

На основе полученных значений концентрации Гемазы во ВПК в зависимости от времени, прошедшего от момента ее введения, были построены экспоненциальные кривые для каждой группы пациентов (рис. 2). Важно отметить, что у пациентов при инстилляции раствора Гемазы, при электрофорезе и ношении ЛМКЛ не было отмечено жалоб на наличие дискомфорта или жжения, а также признаков аллергической реакции в виде гиперемии и отека конъюнктивы. При оценке состояния переднего сегмента глазного яблока во всех трех группах не было выявлено разницы, что косвенно может свидетельствовать о снижении фибриноидной активности у пациентов после факоэмульсификации катаракты.

Зависимость концентрации Гемазы от времени, прошедшего от момента введения, описывается экспоненциальными зависимостями с высокими значениями коэффициента детерминации:

(1)  $y = 3346 e^{-0,006x}$ ,  $R^2 = 0,9047$  для группы с форсированными инстилляциями,

где  $y$  – концентрация препарата во ВПК,  $x$  – время, прошедшее от момента введения препарата.

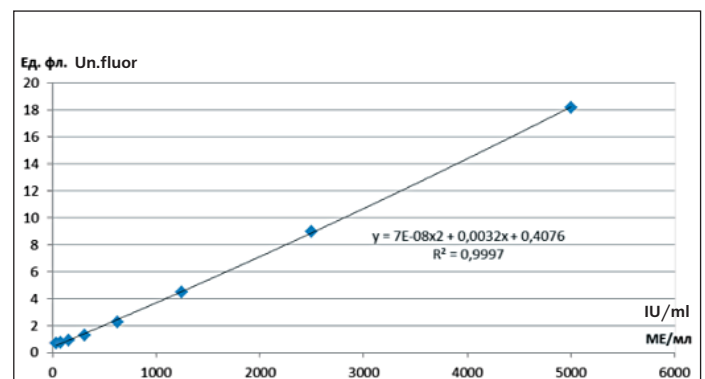
Для аппроксимации данных, полученных в группе с инстилляциями, использовано логнормальное распределение и добавлен параметр масштаба  $b$ :  $b=633667$ ,  $\mu=4,78$ ,  $\sigma=0,86$

$$f(t) = \frac{b}{(\sqrt{2\pi} \sigma t)} \exp\left(\frac{-(\ln(t)-\mu)^2}{2\sigma^2}\right)$$

**Таблица 1. Показатели флуоресценции при растворении Гемазы в 0,9% растворе натрия хлорида**

Table 1. Fluorescence indices for dissolution of Gemase in 0.9% solution of sodium chloride

| № п/п | Концентрация раствора Гемазы, МЕ/мл<br>Concentration of the solution of Gemase, IU / ml | Показатель флуоресценции, Ед. флуоресценции<br>Fluorescence index, Un.Fluor. |
|-------|---|--|
| 1     | 5000  | 18,1   |
| 2     | 2500  | 9,0  |
| 3     | 1250  | 4,5  |
| 4     | 625   | 2,28   |
| 5     | 312,5   | 1,29   |
| 6     | 156,25  | 0,920  |
| 7     | 78,12   | 0,750  |
| 8     | 39,06   | 0,670  |



**Рис. 1. Зависимость флуоресценции от концентрации Гемазы в 0,9% растворе натрия хлорида**

Figure 1. The dependence of fluorescence from concentration of Gemase in a 0.9% solution of sodium chloride

(2)  $y = 2270,6 e^{-0,003x}$ ,  $R^2 = 0,8287$  для группы с электрофорезом,

где  $y$  – концентрация препарата во ВПК,  $x$  – время, прошедшее от момента введения препарата.

(3)  $y = -0,3567x^2 + 120,87x - 9441,6$ ;  $R^2 = 0,7544$  для группы с ЛМКЛ,

где  $y$  – концентрация препарата во ВПК,  $x$  – время экспозиции линзы 1-Day Acuvue Define на глазу пациента.

Объем ВПК глаза составляет 1,23–1,32 мл или  $\text{см}^3$ , согласно инструкции по медицинскому применению препарата в переднюю камеру глаза вводят 500 МЕ Гемазы, тем самым создается концентрация от 406 МЕ/мл (при 1,23 мл) до 378 МЕ/мл (при 1,32 мл), в среднем – 390 МЕ/мл.

При анализе полученного графика зависимости концентрации Гемазы во ВПК от способа и времени, прошедшего от момента ее введения, можно отметить следующее:

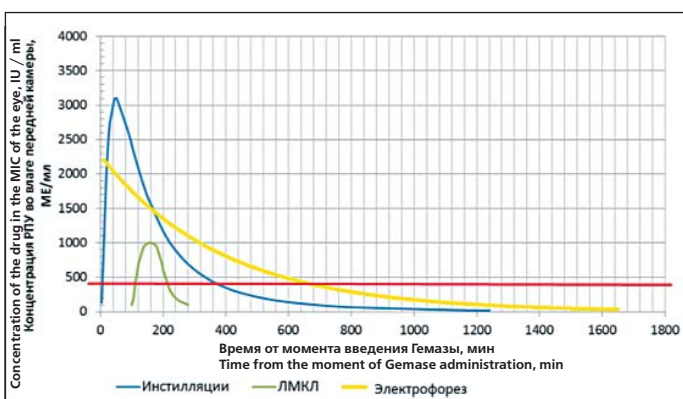
- при форсированных инстилляциях препарат определяется во ВПК глаза с 5-й мин после введения с быстрым нарастанием концентрации в течение 30–60 мин до 3100 МЕ/мл, однако затем его концентрация уменьшается с периодом полувыведения, равным 160–180 мин;

- при электрофорезе максимальная концентрация сразу после введения составляет 2200 МЕ/мл, с периодом полувыведения до 280 мин;

- при использовании ЛМКЛ препарат начинает определяться во ВПК через 90–100 мин ношения и достигает максимума 1000 МЕ/мл к 160-й мин, с быстрым исчезновением препарата к 250-й мин.

### Обсуждение

Чаще всего при лечении фибриноидной реакции фибринолитики применяются локально в виде многократных субконъюнктивальных инъекций [11, 20], однако этот инвазивный метод введения вызывает болевые ощущения у пациентов с повышенной чувствительностью при недостаточной анестезии, создает предпосылки к развитию кро-



**Рис. 2. Зависимость концентрации Гемазы во ВПК от способа и времени, прошедшего от момента ее введения.** Средняя эффективная доза, рассчитанная на основании рекомендаций производителя при введении препарата в переднюю камеру глаза, – красный цвет

**Figure 2. Dependence of concentration of Gemase in the anterior chamber fluid from the method and time after its administration.** Instillations - blue, electrophoresis - yellow, therapeutic soft contact lenses - green. The average effective dose, calculated on the basis of the manufacturer's recommendations when the drug is injected into the anterior chamber of the eye, is red

воизлияний и повреждению эпителия конъюнктивы в местах введения [10]. Может произойти выход значительной части лекарственных веществ из места прокола конъюнктивы, что приведет к снижению эффективности проводимого лечения.

Результаты, полученные в наших исследованиях, показывают, что Гемаза проникает во ВПК при всех трех инвазивных способах введения. Однако имеются существенные различия фармакокинетики, которые необходимо учитывать при применении того или иного способа.

При форсированных инстилляциях эффективная концентрация Гемазы не сразу создается во ВПК, однако через 30–60 мин она в 1,5 раза выше, чем при электрофорезе, но при этом препарат выводится быстрее, чем при электрофорезе. Это предположительно связано с тем, что при инстилляциях Гемаза частично растворяется слезной жидкостью и элиминируется по ходу слезы.

При использовании ЛМКЛ, насыщенной раствором препарата, во ВПК концентрация в 3 раза меньше по сравнению с инстилляциями и в 2 раза – с электрофорезом. Это связано с особенностями сорбции и десорбции препарата из ЛМКЛ, которая способна сорбировать до 1082 МЕ (21,6% растворенного количества препарата 5000 МЕ), поэтому концентрация препарата не превышает это количество. Препарат медленнее поступает в переднюю камеру, чем при электрофорезе и инстилляциях. Десорбция Гемазы из ЛМКЛ описывается линейной зависимостью и уравнением:

$$\lg (W/W_0) = 0,4699 \lg t - 1,0709,$$

где  $W_0$  и  $W$  – количество Гемазы, содержащееся в ЛМКЛ до начала и после десорбции соответственно;

$t$  – время экспозиции ЛМКЛ на глазу;

величина 0,4699 – коэффициент диффузии  $n$ , который существенно не отличается от 0,5, что указывает на диффузионный механизм переноса вещества из ЛМКЛ [18].

Поэтому необходимо определенное количество времени для выхода вещества из ЛМКЛ в слезную жидкость, а затем проникновения ее в переднюю камеру. При этом концентрация Гемазы во ВПК зависит от сорбционных свойств материала контактной линзы, из которой может выделиться ровно столько Гемазы, сколько в нее поступило.

При введении методом электрофореза с первых минут препарат проникает во ВПК с постепенным снижением концентрации, быстрое проникновение препарата через роговицу обеспечивается электрическим полем [21, 22]. Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что наши исследования позволяют расширить диапазон лечебных возможностей как для врача, так и для пациента. С учетом малой травматизации и особенностей элиминации препарата в течение 6–7 ч после форсированных инстилляций Гемазы данный метод перспективен для двукратного применения в день при необходимости добиться хорошего фибринолитического эффекта. В то же время при электрофорезе концентрация во ВПК глаза держится дольше – примерно 10–12 ч, что позволяет рекомендовать 1 процедуру в день.

Кроме этого, введение Гемазы методом форсированных инстилляций пациент может осуществлять самостоятельно в амбулаторных условиях, без необходимости активного участия врачебного персонала, что исключено при

# 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



инъекционном методе введения. Методика инстилляций, примененная в исследовании, предусматривает непрерывное закапывание препарата общей дозой в 5000 МЕ в течение 10 мин. Учитывая, что высокая фибринолитическая активность препарата в приготовленном растворе сохраняется в течение нескольких часов [23], в домашних условиях общую дозу раствора 5000 МЕ можно применять в течение 1–2 ч или даже целого дня (при условии, что раствор препарата будет храниться это время при температуре + 4° С). Это хотя и изменит фармакокинетику препарата, в то же время позволит достичь терапевтической концентрации и в итоге может обеспечить пролонгированное действие и удобство для пациента.

Применение ЛМКЛ возможно в случаях, когда имеется патология роговицы, например, в виде участков деэпителизации роговицы в сочетании с фибринозным выпотом в передней камере. ЛМКЛ будет защищать и создавать условия для эпителизации, а выделяющаяся Гемаза – способствовать рассасыванию фибрина.

В зависимости от выраженности фибриноидного синдрома возможно применение того или другого метода введения препарата. В том случае, если в раннем послеоперационном периоде (в течение первых суток) отмечают отложения единичных нитей фибрина на поверхности ИОЛ или в просвете зрачка, возможно даже однократное применение форсированных инстилляций раствора Гемазы. В других случаях, если отмечается формирование фибринового сгустка в просвете зрачка или образование плотных задних синехий, целесообразно введение электрофорезом. Безусловно, может применяться и комбинация методов – как инвазивных, так и неинвазивных.

## Выводы

1. Введение препарата Гемаза неинвазивными методами – форсированными инстилляциями, электрофорезом, с помощью ЛМКЛ – позволяет достичь достаточной концентрации фермента во ВПК глаза и может быть использовано для лечения фибриноидного синдрома.

2. Характер фармакокинетики терапевтической концентрации препарата Гемаза во ВПК глаза предполагает однократное введение методом электрофореза и допускает двукратное применение инстилляций в течение суток.

## Литература / References

1. Волков В.В., Данилов А.В., Рapis Е.Г. Гемопаталм. Л., 1990:62 [Volkov V.V., Danilov A.V., Rapis E.G. Hemophthalmus. L., 1990:62 (in Russ.).]
2. Даниличев В.Ф. Офтальмология. Энзимотерапия и экстракорпоральная гемокоррекция. Руководство для врачей. СПб.: Гуманитика, 2002:312 [Danilichev V.F. Ophthalmology. Enzymotherapy and extracorporeal hemocorrection. A guide for doctors. SPb.: Humanistics, 2002; 312 (in Russ.).]
3. Jaffe G., Green G.D.J., McKay B.S. at et. Intravitreal clearance of tissue plasminogen activator in the rabbit. Arch. Ophth. 1998;106:969.

**Сведения об авторах:** <sup>1,2,3</sup>Бойко Эрнест Витальевич – д.м.н., профессор; <sup>2</sup>Даниличев Владимир Федорович – д.м.н., профессор; <sup>2</sup>Сажин Тимур Геннадьевич – к.м.н.; <sup>4</sup>Белогуров Анатолий Александрович – к.б.н.; <sup>4</sup>Дельвер Евгений Петрович – к.б.н.; <sup>4</sup>Агафонова Ольга Вячеславовна – к.б.н.; <sup>2</sup>А.С. Суворов – врач. <sup>1</sup>Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России. 192283, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, 21. <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. <sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Российская Федерация, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а. **Контактная информация:** Бойко Эрнест Витальевич, e-mail: Ernest.Boiko@szgmu.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 15.11.2017.**

**About the authors:** <sup>1,2,3</sup>Ernest V. Boyko – professor; <sup>2</sup>Vladimir F. Danilichev – professor; <sup>2</sup>Timur G. Sazhin – PhD; <sup>4</sup>Anatoly A. Belugurov – PhD; <sup>4</sup>Yevgeny P. Delver – PhD; <sup>4</sup>Olga V. Agafonova – PhD; <sup>2</sup>Alexander S. Suvorov – MD. <sup>1</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg branch. 21, Jaroslav Hasek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation. <sup>3</sup>Military Medical Academy named after S. M. Kirov. 6, Acad. Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation. <sup>3</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirchnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation. <sup>4</sup>National Medical Research Center of Cardiology. 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, Russian Federation. **Contact information:** Ernest V. Boyko, e-mail: Ernest.Boiko@szgmu.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 15.11.2017.**

4. 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):66-70 [Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G., Martuyshin S.V. Experimental study of pharmacokinetics of recombinant prourokinase (Gemase) by radionuclide method. Ophthalmological journal. 2003;5(394):66-70 (in Russ.).]
5. Степанов А.В., Болквдзе Е.Р., Белогуров А.А., Товарова И.И. Возможности терапии внутриглазных травматических кровоизлияний с помощью нового фибринолитика Гемаза. Вестник офтальмологии. 2002;5:25-27 [Stepanov A.V., Bolkvadze E.R., Belogurov A.A., Tovarova I.I. Possibilities of therapy of intraocular traumatic hemorrhages with the help of a new fibrinolytic Gemaze. Vestnik of Ophthalmology. 2002;5:25-27 (in Russ.).]
6. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. Современные фибринолитики в лечении заболеваний и повреждений органа зрения. Методические рекомендации. ГВМУ МО РФ, кафедра офтальмологии ВМедА им. С.М. Кирова. М., 2006 [Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. Modern fibrinolytic drugs in the treatment of diseases and damage to the organ of vision. Guidelines. M., 2006 (in Russ.).]
7. Сосновский В.В., Слобникова С.В., Ревшин А.В. Тактика хирургического лечения при субмакулярных кровоизлияниях с использованием рекомбинантной проурокиназы. Вестник офтальмологии. 2009;4:3-8 [Sosnovsky V.V., Slobnikova S.V., Revishin A.V. Tactics of surgical treatment for submacular hemorrhages using recombinant prourokinase. Vestnik of Ophthalmology. 2009;4:3-8 (in Russ.).]
8. Нарбут И.П., Нуриева С.М. Эффективность применения ферментов в лечении токсико-аллергических реакций после экстракции катаракты с имплантацией интраокулярных линз. Вестник офтальмологии. 1998;5:21-23 [Narbut I.P., Nuriyeva S.M. The effectiveness of the use of enzymes in the treatment of toxic-allergic reactions after the extraction of cataracts with the implantation of intraocular lenses. Vestnik of Ophthalmology. 1998;5:21-23 (in Russ.).]
9. Даниличев В.Ф., Бойко Э.В., Сажин Т.Г. Энзимотерапия фибриноидного синдрома после экстракции катаракты. Офтальмохирургия. 2005;3:25-28 [Danilichev V.F., Boiko E.V., Sazhin T.G. Enzymotherapy of fibrinoid syndrome after cataract extraction. Ophthalmic surgery. 2005;3:25-28 (in Russ.).]
10. Morgan C., Schatz H., Vine A.K. Ocular complications associated with injections Ophthalmology. 1988;95:660-665.
11. 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;2:15-18 [Boiko E.V., Sazhin T.G., Suvorov A.S., Alekperov S.I. Comparative study of the pharmacokinetics of recombinant prourokinase in subconjunctival and instillation methods of administration. Russian Ophthalmological Journal. 2017;2:15-18 (in Russ.).]
12. Нестеров А.П., Басинский С.Н. Новый метод введения лекарственных препаратов в задний отдел субтенонового пространства. Вестник офтальмологии. 1991;5:49-51 [Nesterov A.P., Basinsky S.N. A new method of introducing drugs into the posterior part of the subtenon space. Vestnik of Ophthalmology. 1991;5:49-51 (in Russ.).]
13. Даль Г.А., Вартанян И.П., Емельянова Е.С. Новый фибринолитик в офтальмологии. Физиотерапия. 2007;82-84 [Dahl G.A., Vartanian I.P., Emelyanova E.S. New fibrinolytic in ophthalmology. Physiotherapy. 2007;82-84 (in Russ.).]
14. 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;123(2):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. Newsletter of experimental biology and medicine. 1997;123(2):201-204 (in Russ.).]
15. Han D.P., Wang Q., Hartz A., et al. Postoperative fibrin formation and visual outcome after pars plana vitrectomy. Retina. 1999;19(3):225-230.
16. Dotan A., Kaiserman I., Kremer I. et al. Intracameral recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA) for refractory toxic anterior segment syndrome. Br J Ophthalmol. 2014;98(2):252-255.
17. Deschenes J., Ross M. Toxic Anterior Segment Syndrome: Clinical Presentation. <http://emedicine.medscape.com/article/1190343-clinical>.
18. Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г., Суворов А.С. Исследование фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при использовании лечебных мягких контактных линз. Современная оптометрия. 2017;2(102):2-7 [Danilichev V.F., Sazhin T.G., Suvorov A.S. Study of the pharmacokinetics of recombinant prourokinase using therapeutic soft contact lenses. Modern optometry. 2017;2(102):2-7 (in Russ.).]
19. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Методы клинического применения рекомбинантной проурокиназы в офтальмологической практике. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;2:118-129 [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;2:118-129 (in Russ.).]
20. Бочаров В.Е., Иванов М.Н., Двали М.Л. и др. Системное применение кортикостероидов для предупреждения фибринозного иридоциклита при артериях. Вест. офтальмол. 1993;2:17-19 [Bocharov V.E., Ivanov M.N., Dvali M.L. Systemic use of corticosteroids for the prevention of fibrinous iridocyclitis in artifacts. Vestnik of Ophthalmology. 1993;2:17-19 (in Russ.).]
21. Улащик В.С., Пономаренко Г.Н. Лекарственный электрофорез. СПб., 2010;288 [Ulashchik V.S., Ponomarenko G.N. Medicinal electrophoresis. SPb., 2010; 288 (in Russ.).]
22. Черикчи Л.Е. Физиотерапия в офтальмологии. Киев, 1979;25 [Cherikchi L.E. Physiotherapy in ophthalmology. Kiev, 1979;25 (in Russ.).]
23. Даниличев В.Ф. Офтальмология. Энзимотерапия и экстракорпоральная гемокоррекция. Руководство для врачей. СПб.: Гуманитика, 2002. 312 с. [Danilichev V.F. Ophthalmology. Enzymotherapy and extracorporeal hemocorrection. Guide for doctors SPb.: Humanistics, 2002. 312 p. (in Russ.).]