

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА В ЛЕЧЕНИИ ОККЛЮЗИЙ ВЕН СЕТЧАТКИ**

© С. Н. Тульцева

Кафедра офтальмологии с клиникой СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ В представленном обзоре проведен анализ литературных данных и результатов собственных исследований о роли рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в лечении окклюзии центральной вены сетчатки. Дана характеристика препаратов рТАП, описан механизм действия, показания и возможные осложнения при их использовании в офтальмологической практике.

✧ **Ключевые слова:** окклюзия центральной вены сетчатки; тромболизис; тканевой активатор плазминогена.

Распространенность тромбозов ретинальных вен составляет около 2,14 на 1000 человек в возрасте старше 40 лет и 5,36 случаев на 1000 человек в группе старше 64 лет [12]. При этом частота встречаемости окклюзий ветвей ЦВС (4,42 на 1000 человек) значительно превышает распространенность окклюзии центральной вены сетчатки (0,8 на 1000 человек) [38]. Возраст больных колеблется от 14 до 92 лет. Наибольшую группу пациентов с тромбозом ретинальных вен составляют больные 40 лет и старше (в среднем 51,4–65,2 года).

В настоящее время отмечается явная тенденция к «омоложению» заболевания. Так, по нашим данным, в северо-западном регионе России в 2000 году окклюзия вен сетчатки чаще всего наблюдалась у лиц пожилого возраста — 74 % случаев. В возрастной группе до 40 лет заболевание встречалось лишь в 1 %, а в 41–60 лет — в 25 % случаев. В 2009 году эти цифры составляли уже 59 %, 2 % и 39 % соответственно.

Примерно 16,4 миллионов взрослого населения стран Европы и Азии имеют окклюзию вен сетчатки, при этом 2,5 миллиона страдают тромбозом ЦВС, а 13,9 миллионов — тромбозом ветвей ЦВС [38].

Основными причинами развития окклюзии центральной вены сетчатки считаются механическое сдавление вены склерозированной центральной артерией сетчатки в области решетчатой пластинки склеры; локальное нарушение трофики венозной стенки в месте компрессии и как следствие этого — дефект эндотелия и тромбоз. К дополнительным факторам риска относят артериальную гипертензию, гиперлипидемию, гипергликемию, тромбофилию, офтальмогипертензию и др. [3, 5]

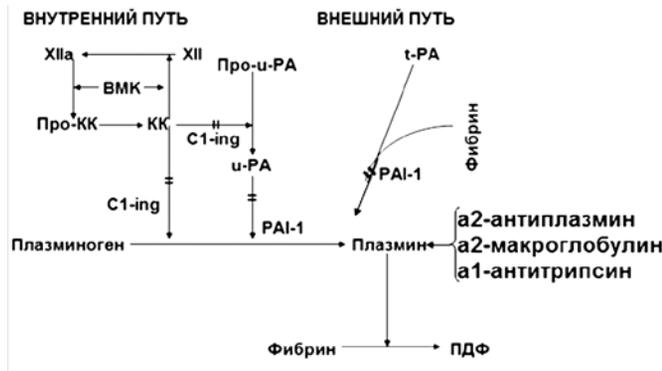
Для восстановления нормального кровотока в центральной вене сетчатки необходимо воздействовать на две основные причины, вызвавшие ее

окклюзию. Во-первых, произвести декомпрессию сосуда. Во-вторых, произвести тромболизис. Первому направлению в лечении данной патологии посвящено множество экспериментальных и клинических исследований, смысл которых заключается в выполнении декомпрессионной нейротомии [8, 34, 35]. Второе направление в нашей стране развивается медленно, и существуют лишь единичные публикации, освещающие этот вопрос [1, 2, 4, 6]. Основной причиной этого, на наш взгляд, является малодоступность современных тромболитических средств, а также недостаточный уровень теоретической подготовленности врачей первичного медицинского звена и специалистов, оказывающих неотложную помощь больным.

Для того чтобы разобраться, на какое звено гемостаза действует тот или иной тромболитический агент и в какие сроки от начала заболевания следует его применять, необходимо рассмотреть механизмы естественного фибринолиза.

Тромболизис происходит под действием плазмина, образующегося в результате активации его предшественника плазминогена под действием активаторов.

Различают два пути активации плазминогена — внутренний и внешний (рис. 1). Ведущий внутренний механизм запускается теми же факторами, какие инициируют свертывание крови, а именно — фактором XIIa, который, взаимодействуя с прекалликреином и высокомолекулярным кининогеном плазмы (ВМК), активирует плазминоген [25]. Этот путь фибринолиза — базисный, обеспечивающий активацию плазминовой системы не вслед за свертыванием крови, а одновременно с ним. Он работает по «замкнутому циклу», так как образующиеся первые порции калликреина и плазмина подвергаются протеолизу фактор XII, отщепляя фрагменты,



**Рис. 1. Внутренний и внешний пути активации фибринолиза**  
 Про-*u*-РА — проурокиназа; *u*-РА — урокиназный активатор плазминогена; *t*-РА — тканевой активатор плазминогена; PAI-1 — ингибитор активаторов плазминогена; КК — калликреин; Пре-КК — прекалликреин; ВМК — высокомолекулярный кининоген; C1-*ing* — ингибитор 1-го компонента комплемента; ПДФ — продукты деградации фибрина

под влиянием которых нарастает трансформация прекалликреина в калликреин.

Активация по внешнему пути осуществляется за счет тканевого активатора плазминогена (*t*РА), который образуется в клетках эндотелия, выстилающего сосуда. Секреция *t*РА из клеток эндотелия осуществляется постоянно и усиливается при действии разных стимулов: тромбина, ряда гормонов и лекарственных препаратов, стресса, тканевой гипоксии, травмы.

Плазминоген и *t*РА обладают выраженным сродством к фибрину. При появлении фибрина плазминоген и его активатор связываются с ним с образованием тройного комплекса (фибрин+плазминоген+*t*РА), все составляющие которого расположены так, что происходит эффективная активация плазминогена. Таким образом, плазмин образуется прямо на поверхности фибрина, который далее подвергается протеолитической деградации [10]. Вторым природным активатором плазминогена является активатор урокиназного типа, синтезируемый почечным эпителием и макрофагами. Активация плазминогена при этом происходит на специфических рецепторах поверхности клеток эндотелия и ряда форменных элементов крови, непосредственно участвующих в образовании тромба. В норме уровень урокиназы в плазме в несколько раз выше уровня *t*РА.

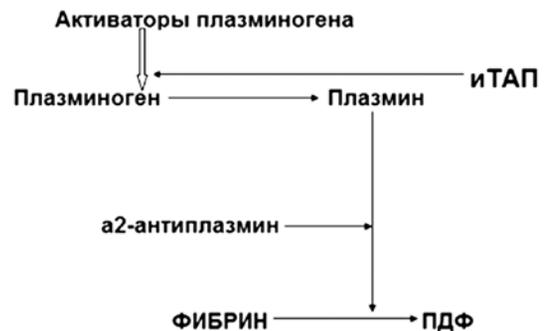
Образующийся под действием активаторов плазминогена плазмин — активный короткоживущий фермент (время полужизни в кровотоке 0,1 с.), приводит к протеолизу не только фибрина, но и фибриногена, факторов свертывания V, VIII и других белков плазмы. Контролируют действие плазмينا несколько ингибиторов, основным из которых является быстродействующий  $\alpha 2$ -антиплазмин, син-

тезируемый в печени,  $\alpha 2$ -макроглобулин и ингибитор C1-эстеразы [47].

Вторым механизмом ограничения фибринолиза является ингибция активаторов плазминогена. Наиболее физиологически значимым является ингибитор активатора плазминогена PAI-1. Он инактивирует как тканевой, как и урокиназный типы активаторов, синтезируется в клетках эндотелия, тромбоцитах и моноцитах. Секреция его усиливается при действии тканевого активатора плазминогена, тромбина, цитокинов, медирующих воспаление, бактериальных эндотоксинов.

Тромболитические (от греч. thrombos — сгусток крови, lytikos — растворять) лекарственные средства подразделяют на прямые и непрямые тромболитики (фибринолитики). К первой группе относят вещества, непосредственно влияющие на фибрин. Представителем этой фармакологической группы является фибринолизин. Ко второй группе относят препараты, стимулирующие фибринолиз благодаря активации плазминогена (рис. 2). К ним относятся различные активаторы плазминогена — стрептокиназа, урокиназа и др. Это первые не прямые тромболитики, с которых началась история тромболитической терапии.

Стрептокиназа получена из  $\beta$ -гемолитических стрептококков группы С, а урокиназа — из мочи человека. Наряду с положительными качествами эти вещества имели целый ряд недостатков: давали аллергическую реакцию, в связи с трудностью очистки представляли опасность вирусной контаминации, производство их было нерентабельным в связи с высокой стоимостью. В 80-е годы прошлого столетия на смену им пришли не прямые тромболитики второго поколения. К ним относятся рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (*r*ТАП) и рекомбинантная проурокиназа. Эти препараты созданы путем генной инженерии и, по сути, являются природными сериновыми протеазами,



**Рис. 2. Принцип действия непрямых тромболитических препаратов**

*r*ТАП — ингибитор тканевого активатора плазминогена; ПДФ — продукты деградации фибрина

т. е. веществами, участвующими в процессе тромболитического в естественных условиях. Представителями тромболитиков второго поколения являются актилизе, гемаза и т. д.

В настоящее время путем изменения нативной молекулы рТАП удалось улучшить свойства данной протеазы. Так появились непрямые тромболитики третьего поколения — ретеплаза, монтеплаза, лантеплаза и тенектеплаза.

В офтальмологии чаще всего используются не прямые тромболитики, относящиеся ко второму (актилизе, гемаза) и третьему (тенектеплаза) поколению.

Тканевой активатор плазминогена (ТАП) в норме содержится во всех структурах глазного яблока. По мнению некоторых ученых основными источниками ТАП в глазном яблоке являются трабекулярная сеть, цилиарное тело и пигментный эпителий сетчатки [36]. Всего 10 % тканевого активатора плазминогена, присутствующего в камерной влаге, находится в активном состоянии, остальные 90 % связаны с ингибитором PAI-1 [16, 44]. Какие функции выполняет тканевой активатор плазминогена, выделяемый внутриглазными структурами, и в каких процессах он участвует? На эти вопросы в настоящее время нет точных ответов.

Недостаток ТАП в слезной жидкости, влаге передней камеры, плазме крови часто ассоциируется с заболеваниями органа зрения, сопровождающимися нарушением кровообращения в венозном русле сетчатки [3, 5]. В связи с этим применение препаратов, созданных на основе ТАП, представляется наиболее естественным способом лечения данной патологии. По сути, такое лечение можно назвать заместительной терапией.

С 1986 года офтальмологами США, а в последствии и учеными всего мира, включая Россию, изучается влияние препарата Актилизе (Boehringer Ingelheim Pharma), содержащего рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (рТАП) на течение различных глазных заболеваний. Основными показаниями использования рТАП в офтальмологии является патология, сопровождающаяся появлением фибринозного экссудата, сгустков крови и формированием тромбов.

Вопросы о дозах и оптимальных способах введения данного лекарственного вещества активно обсуждаются по сей день. Как и любой другой фермент, ТАП имеет высокий молекулярный вес. В связи с этим предполагалось, что его проникновение через фиброзную оболочку глазного яблока может быть затруднительным. Однако экспериментальные исследования показали, что рекомбинантный тканевой активатор плазминогена хорошо проникает

внутри глаза через роговицу и склеру при эпибульбарном и субконъюнктивальном способах введения [28, 29]. Уже через 10 минут после введения 25 мкг рТАП в субконъюнктивальное пространство происходит десятикратное повышение концентрации фермента во влаге передней камеры (с 0,8 нг/мл до 7,5 нг/мл). Активность ТАП остается достаточной для лизиса патологического субстрата не менее 6 часов [7].

При лечении патологии заднего отрезка глазного яблока для достижения более быстрого тромболитического эффекта используют интравитреальные инъекции. Последнее время офтальмологи склоняются к мнению, что для интравитреального тромболитического целесообразно использовать минимальные дозы рТАП. Этот вывод сделан после изучения влияния различных доз фермента на сетчатку. Гистологическое исследование, выполненное после введения 25, 50, 75 и 100 мкг рТАП (Актилизе) в стекловидное тело лабораторных животных (крысы, кролики, кошки, свиньи), доказало наличие токсического эффекта при использовании дозы, превышающей 50 мкг [21, 24, 39, 43]. Наши исследования показали, что введение рТАП в стекловидное тело кролика в дозах, превышающих 20 мкг, вызывает изменения в слое пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). Изменяется форма клеток, происходит миграция клеток ПЭС в другие слои, нарушается целостность отдельных клеток с выходом пигмента [7].

Является ли токсичным сам ТАП или наполнители, содержащийся в Актилизе остается не выясненным. Данные о токсичности рТАП, полученные при исследовании животных, могут только косвенно помочь выбрать адекватную и безопасную дозу препарата при лечении человека. Во-первых, несоизмеримы параметры глазного яблока (объем стекловидного тела, архитектура сетчатки и т. д.). Во-вторых, наличие патологического субстрата в стекловидном теле (сгустки крови, фибрин) уменьшает количество свободного рТАП и тем самым могут снижать его токсичность. В-третьих, доказано, что при заболеваниях, связанных с ишемией сетчатки (диабетическая ретинопатия, ишемическая окклюзия ЦВС), доза рТАП должна быть еще меньше, так как даже при введении 50 мкг препарата происходит апоптоз клеток наружного слоя сетчатки [49]. Особый случай — использование рТАП после витректоми и при заполнении стекловидной полости газозооными смесями. При этом даже небольшие дозы лекарственного вещества могут вызвать токсический эффект.

В рамках клинического исследования с 1986 года препараты рТАП используются офтальмологами в разных клинических ситуациях. Наиболее распространенными показаниями являются наличие

фибрина и сгустков крови в передней камере глаза, фибринозный экссудат и кровь в стекловидном теле, фибрин в области фильтрационной подушки и фистулы после антиглаукомных вмешательств, пре- и субретинальные кровоизлияния, окклюзии вен сетчатки. Используемые дозы и способы введения препарата несколько разнятся. Ранние исследования были посвящены внутривенному введению Актилизе по схеме, разработанной для лечения острого инфаркта миокарда [15]. Однако в связи с риском развития геморрагических осложнений, а также проблемой, связанной с коротким периодом полураспада рТАП в крови (около 5 минут) [37] от данной методики отказались. В настоящее время препараты рТАП в офтальмологической практике вводят только местно.

Для субконъюнктивального введения рекомендуемой дозой рТАП является 25 мкг, внутрикамерной инъекции — от 3 до 10 мкг, интравитреальных инъекций — 50 мкг препарата [7]. В ряде работ доказан хороший тромболитический эффект от введения раствора рТАП (20 мкг/мл) в ветвь ЦВС при окклюзии основного венозного ствола [46]. Большинство офтальмологов описывают быстрый тромболитический эффект, отсутствие аллергических реакций и каких-либо системных осложнений при местном использовании препарата. Имеется лишь одно сообщение, свидетельствующее о токсичности рТАП, дважды введенного в стекловидную полость в дозе 50 мкг после витрэктомии и использования газовой смеси с целью дислокации субретинального кровоизлияния [9].

Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена значительно превосходит по своим качествам другие тромболитические препараты — гемазу, плазминоген, стрептокиназу и др. Он является практически незаменимым средством в лечении острой окклюзии вен сетчатки.

В условиях повышенной проницаемости сосудистой стенки, возникающей при окклюзии ЦВС, рТАП способен проникать в венозный кровоток из стекловидного тела [30]. Именно это его свойство принято за основу при разработке нового способа лечения данной патологии — интравитреального введения препаратов, имеющих в основе рТАП (Актилизе — alteplase, Метализе — tenecteplase, Монтеплазе). Так как данные препараты, воздействуют на плазминоген, фиксированный на фибриновом сгустке (основе «свежего» тромба) при лечении заболеваний, сопровождающихся артериальным тромбозом (острого инфаркта миокарда и ОНМК) их используют в первые 6 часов от начала заболевания. В более поздние сроки тромболитический эффект минимален. При лечении венозных

тромбозов срок начала лечения может быть продлен до нескольких суток.

По данным гистологического исследования на 7–14 сутки после окклюзии ЦВС начинается организация тромба [15]. В связи с этим наилучший эффект от тромболитической терапии можно ожидать в первую неделю от начала проявлений заболевания.

Большинство зарубежных исследований, посвященных изучению тромболитического эффекта рТАП при тромбозе ЦВС, не учитывают данный факт. Так J. M. Lahey, D. S. Fong, J. Kearney (1999) [26], A. Glacet-Bernard, D. Kuhn, A. K. Vine с соавт. (2000) [18], M. J. Elman, R. Z. Raden с соавт. (2001) [14], J. S. Weizer, S. Fekrat (2003) [48], K. Suzuma, T. Murakami, D. Watanabe с соавт. (2009) [41] вводили рТАП в стекловидное тело в среднем спустя 21 сутки от первых проявлений венозной окклюзии. Вероятно, этим объясняется сомнительный лечебный эффект, полученный авторами. Через 6 месяцев после инъекции зрение улучшалось примерно у 36 % больных. В основном это касалось пациентов с неишемическим типом окклюзии. Является это следствием применения рТАП или проявлением естественного течения заболевания — неясно, так как группа контроля и статистический анализ отсутствовали.

В литературе представлено лишь одно сообщение, свидетельствующее об интравитреальном введении рТАП в первые 3 суток от начала проявления ретинальной венозной окклюзии. N. G. Ghazi, B. Noureddine, R. S. Haddad с соавт. (2003) применяли интравитреальное введение рТАП 12 больным с окклюзией ЦВС, 4 из которых протекало по ишемическому типу. Во всех случаях, кроме ишемической окклюзии ЦВС наблюдалось значительное улучшение зрительных функций. У 55 % пациентов с исходной остротой зрения менее 20/200 в конце наблюдения зрение улучшилось до 20/50 [17].

В 2009 году нами было выполнено подобное исследование. Отличительными характеристиками работы являлись достаточное для оценки достоверности полученных данных количество пациентов; наличие контрольной группы; использование минимальной дозы рТАП (50 мкг); адекватные проводимой терапии сроки начала лечения. Оригинальностью лечения являлось сочетание интравитреального введения рТАП с системным введением Вессел дуэ Ф (Alfa Wassermann). Данный препарат относится к группе гепариноидов и обладает свойством восстанавливать функцию эндотелия сосудов. Одним из известных эффектов, полученных при использовании Вессел дуэ Ф, является увеличение выработки собственного тканевого актива-

тора плазминогена и снижение активности PAI-1. Это позволяет уменьшить явления гиперкоагуляции и гипофибринолиза, имеющиеся в большинстве случаев у пациентов с венозной окклюзией сетчатки [1, 6].

Как показало наше исследование, острота зрения после интравитреальной инъекции рТАП повышалась неравномерно: максимальный скачок наблюдался через сутки после введения фермента практически у всех больных (в среднем на 0,08–0,1). Затем у большинства пациентов с неишемической окклюзией ЦВС происходило медленное повышение зрения в течение последующих 6 месяцев. В случаях ишемической окклюзии ЦВС острота зрения либо стабилизировалась, либо со временем ухудшалась.

Результаты оптической когерентной томографии сетчатки показали связь улучшения зрения в ближайшие сутки после интравитреальной инъекции рТАП с регрессией макулярного отека. Возможно, этот эффект объяснялся стимулированием отслойки задней гиаловидной мембраны стекловидного тела.

Все данные о клинических исследованиях, посвященных изучению влияния рТАП, введенного в стекловидное тело, на течение тромбоза вен сетчатки представлены в сводной таблице (табл. 1).

Еще одним методом лечения окклюзий ЦВС является эндоваскулярная тромболитическая терапия. Впервые эндоваскулярный тромболитический был выполнен пациентке с ишемической окклюзией ЦВС N. J. Weiss в 1998 году [46]. В основе предложенной операции лежала стандартная трехпортовая витрэктомия с последующей канюлизацией одной из ветвей вены сетчатки и болюсным введением рТАП в дозе 20 мкг/0,1 мл. В дальнейшем J. N. Weiss и L. A. Вупое опубликовали результаты лечения 28 пациентов, перенесших окклюзию ЦВС, которым лечение проводилось аналогичным способом [45]. Учитывая отсутствие опыта проводимого хирургического вмешательства, а также непредсказуемость конечного результата лечения, операцию выполняли только в тяжелых, практически бесперспективных в плане восстановления зрительных функций случаях. Все пациенты имели полную окклюзию ЦВС давностью в среднем 4,9 месяцев (от 0,25 до 30 месяцев). Через 12 месяцев после операции у 22 пациентов острота зрения улучшилась как минимум на 1 строчку. Осложнения в виде кровоизлияния в стекловидное тело наблюдались у 7 человек, при этом лишь у одного пациента пришлось выполнить дополнительные хирургические манипуляции. Авторы утверждали, что этот метод обладает рядом преимуществ перед другими способами введения

тромболитиков: препарат доставляется точно туда, где он нужен, — к месту локализации тромба; имеется визуальный контроль при введении; введение очень небольшой дозы может обеспечить достаточную концентрацию вблизи тромба; в зависимости от скорости тока препарата его введение может иметь «смыывающий» эффект, сместить тромб и позволить расширить ЦВС.

Параллельно с клиническими исследованиями в 2002–2008 годах продолжались экспериментальные работы, направленные на отработку техники операции, разработку специальной стеклянной канюли, используемой для катетеризации перипиллярной вены. Также с помощью гистологического исследования подбирались необходимая для тромболитического препарата доза и рассчитывалась безопасная для сосудов сетчатки скорость введения раствора.

Y. T. Hu, Z. Z. Ma, X. L. Zhang с соавт. (2003) экспериментально доказали эффективность эндоваскулярного тромболитического при лечении окклюзий ЦВС. При этом было отмечено, что лечебное воздействие оказывается не «смыывающим эффектом» вводимого раствора, как предполагали J. N. Weiss и L. A. Вупое, а именно тромболитическим действием рТАП. Авторы пришли к выводу, что наиболее оптимальной скоростью введения раствора рТАП является 60 мл/час, а время инфузии не должно превышать 20 минут [22]. M. K. Tameesh, R. R. Lakhnopal, G. Y. Fujii с соавт. (2004) для достижения хорошего тромболитического эффекта потребовалось введение 200–1000 мкг рТАП, со скоростью 0,05 мл/мин в течение 25–45 минут [42]. Основная сложность при катетеризации вены ЦВС заключается в выполнении прокола стенки сосуда. Также в связи с прозрачностью вводимого раствора существует трудность в оценке точности попадания и направления движения жидкости. Наличие эффекта обратного тока при удалении канюли иногда приводит к излитию крови в стекловидное тело. Для облегчения манипуляции K. Suzuki, Y. Suzuki, S. Mizukochi с соавт. (2008) предложили использовать смесь рТАП, сбалансированного солевого раствора (BSS) и индоцианина зеленого (ICG) в соотношении 50 мкг/1 мл/0,5 мг. Благодаря флуоресценции в инфракрасном диапазоне краситель позволяет полностью контролировать манипуляцию, а использование специальной стеклянной микроканюли диаметром 30–40 мкм сводит травму сосуда к минимуму [40].

В настоящее время во всем мире большое внимание уделяется исследованию роли рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в фармакологическом витреолитическом. Понятие «фармакологический витреолитический» подразумева-

Таблица 1

## Клинические исследования, посвященные изучению влияния рТАП

Интравитреальное введение рТАП	Тип и вид окклюзии	Количество пациентов; сроки наблюдения; количество рТАП	Начало лечения	Результаты и осложнения
Lahey J. M., Fong D. S., Kearney J. (1999)	окклюзия ЦВС — 23; гемиретинальная окклюзия — 3	Всего 26 пациентов; срок наблюдения 6 месяцев	До 21 суток включительно	У 69,6% пациентов острота зрения улучшилась или стабилизировалась; у 30,4% — ухудшилась; у 1 пациента развилось кровоизлияние в стекловидное тело; неоваскулярных осложнений не было
Glacet-Bernard A., Kuhn D., Vine A. K. с соавт. (2000)	Неишемическая окклюзия ЦВС — 10; ишемическая окклюзия ЦВС — 3; неишемическая окклюзия ЦВС и окклюзией цилиоретинальной артерии — 2	Всего 15 пациентов; срок наблюдения — 6 месяцев; 75–100 мкг рТАП	1-е сутки — 1 пациент; 2-е сутки — 1 пациент; 4–6 суток — 7 пациентов; 8 суток — 2 пациента; 14-е сутки — 2 пациента; 21-е сутки — 2 пациента	В 2 случаях неишемическая окклюзия перешла в ишемическую; в 4 случаях первоначальная ишемия сетчатки усугубилась; в 1 случае развилась неоваскуляризация радужки; в 1 случае — неоваскуляризация сетчатки; у всех больных исходная острота зрения $\leq 20/40$ ; в конце наблюдения в 36% случаев острота зрения $\geq 20/30$ ; в 36% — не изменилась; в 28% $\leq 20/200$ ; между 1–7 сутками после инъекции произошла отслойка задней гиаловидной мембраны стекловидного тела
Elman M. J., Robert Z. с соавт. (2001)	Неишемическая окклюзия ЦВС — 5; ишемическая окклюзия ЦВС — 4	Всего 9 пациентов; срок наблюдения — 6 месяцев; 100 мкг рТАП	Не менее 1 месяца после проявления заболевания	Улучшение зрения у всех пациентов с неишемической окклюзией и незначительное улучшение зрения у 2 пациентов с ишемической окклюзией; в 1 случае развилась неоваскуляризация радужки (у больного с сахарным диабетом)
Weizer J. S., Fekrat S. (2003)	Неишемическая окклюзия ЦВС — 1	Всего 1 пациент; срок наблюдения — 14 дней; 50 мкг рТАП	21 день от начала заболевания	Через 14 дней — улучшилась острота зрения; полная резорбция макулярного отека; восстановление кровотока в вене
Ghazi N. G., Noureddine B., Haddad R. S. с соавт. (2003)	Неишемическая и ишемическая окклюзия ЦВС	Всего 12 пациентов; срок наблюдения 6 месяцев	1–3 суток от начала заболевания	Исходная острота зрения у 9 пациентов 20/200; у остальных — менее 20/50; к концу наблюдения у 8 (67%) пациентов зрение равно или выше 20/50; у 4 (33%) пациентов зрение не изменилось или ухудшилось (ишемическая окклюзия)
Suzuma K., Murakami T., Watanabe D. с соавт. (2009)	Окклюзия ЦВС — 37; окклюзия ЦВС и диабетическая ретинопатия — 5	Всего 42 пациента; срок наблюдения не указан	Начало лечения не указано	Лучшая острота зрения наблюдалась у больных без диабетической ретинопатии; у 62% больных с окклюзией ЦВС развилась задняя отслойка стекловидного тела; при наличии диабетической ретинопатии положительной динамики не наблюдалось
Варганова Т. С., Астахов Ю. С., Тульцева С. Н. (2009)	Неишемическая окклюзия ЦВС — 24; ишемическая окклюзия ЦВС — 28; группа контроля — 52	Всего 52 пациента; срок наблюдения 6 месяцев; 50 мкг рТАП	1–3 суток — 17 пациентов; 4–7 суток — 20 пациентов; 8–14 суток — 15 пациентов	Повышение зрения с 0,2 до 0,4 на 10 сутки и до 0,6 через 6 месяцев после инъекции при неишемической окклюзии; с 0,04 до 0,1 на 10 сутки и до 0,3 через 6 месяцев при ишемической окклюзии; осложнений нет; неоваскуляризация на ДЗН у 2 пациентов, сетчатки — у 1 пациента с ишемической окклюзией

ет стимулировать отслойку задней гиаловидной мембраны (ЗГМ) стекловидного тела путем интравитреального введения различных фармакологических препаратов. Доказано, что в глазах с ишемической окклюзией ЦВС, имеющих полную отслойку ЗГМ стекловидного тела, практически не развивается неоваскуляризация сетчатки и ДЗН и значительно реже наблюдается персистирующий макулярный отек [20]. В связи с этим лечение, направленное на удаление или стимулирование отслойки ЗГМ, сведет перечисленные осложнения к минимуму.

Экспериментальные исследования доказали, что введение в стекловидное тело даже небольших доз рТАП (25 мкг) в 100 % случаев приводит к полной отслойке ЗГМ в глазах подопытных животных. По-видимому, этот эффект связан с резким повышением концентрации плазмينا в стекловидном теле. Концентрация других веществ (гиалуриновой кислоты, трансклутаминазы, витронектина) после введения рТАП не меняется [19]. Тканевой активатор плазминогена разжижает стекловидное тело и, по-видимому, повышая количество плазмينا, воздействует на вещества, играющие роль биоклея между ЗГМ и передней пограничной пластинкой. К таким веществам относятся фибронектин, ламинин и коллаген IV типа [13, 27].

Клинические исследования доказали факт появления отслойки ЗГМ стекловидного тела у больных с тромбозом ЦВС после интравитреальной инъекции рТАП. По данным Murakami T., Takagi H., Ohashi H. с соавт. (2007), в 16 из 21 глаза после введения рТАП наблюдалось отслоение ЗГМ, быстрое повышение остроты зрения и уменьшение макулярного отека [31, 32, 33]. Suzuma K., Murakami T., Watanabe D. с соавт. (2009), используя данный вид витреолитического, получили ожидаемый эффект в 64 % случаев. Однако авторы обращают внимание на то, что при сочетании тромбоза вен сетчатки и диабетической ретинопатии после введения рТАП в стекловидное тело ни в одном из случаев ЗГМ не отслаивалась [41].

Использование препаратов рТАП при лечении окклюзий вен сетчатки представляется очень перспективным направлением. Чтобы определить показания, противопоказания, оптимальный срок начала лечения и способ введения рТАП, необходимо провести многоцентровое рандомизированное исследование.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варганова Т. С. Оптимизация патогенетического лечения окклюзии центральной вены сетчатки: Автореф. дисс. ... к. м. н., СПб, 2009. — 21 стр.
2. Петрачков Д. В. Новый комплексный способ лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — № 1. — С. 99–101.
3. Тульцева С. Н., Астахов Ю. С. Этиологические факторы развития тромбоза вен сетчатки у пациентов молодого возраста // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2004. — № 4 (12). — С. 39–42.
4. Тульцева С. Н., Астахов Ю. С., Умникова Т. С. Современные способы лечения тромбозов ретинальных вен // Сборник тезисов. VIII съезд офтальмологов России. Москва, 1–4 июня 2005 г. Тезисы докладов. — М., 2005. — С. 372–373.
5. Тульцева С. Н. Эндотелиальные регуляторы фибринолиза у больных с тромбозом вен сетчатки // Офтальмологические ведомости. — 2009. — Т. II, № 1. — С. 4–11.
6. Тульцева С. Н., Варганова Т. С., Рахманов В. В. Тромболитическая терапия при лечении тромбозов вен сетчатки // Офтальмологические ведомости. — 2009. — Т. II, № 2. — С. 6–14.
7. Тульцева С. Н. Лечение внутриглазных кровоизлияний и фибриновых экссудатов рекомбинантным тканевым активатором плазминогена: Автореф. дисс. ... к. м. н. — СПб., 1995. — 14 с.
8. Berker N., Batman C. Surgical treatment of central retinal vein occlusion // Acta Ophthalmol. — 2008. — Vol. 86. — P. 245–252.
9. Chen S. N., Yang T. C., Ho C. L. et al. Retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator: case report and literature review // Ophthalmology. — 2003. — Vol. 110, N 4. — P. 704–708.
10. Collen D., Lijen H. R. Tissue-type plasminogen activator: a historical perspective and personal account // J. Thromb. Haemost. — 2004. — Vol. 2. — P. 541–546.
11. Dabbs C. K., Aaberg T. M., Aguilar H. E. et al. Complications of tissue plasminogen activator therapy after vitrectomy for diabetes // Am. J. Ophthalmol. — 1990. — Vol. 110. — P. 354–360.
12. David R., Zangwill L., Badarna M. et al. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure // Ophthalmologica — 1988. — Vol. 197. — P. 69–74.
13. Díaz-Llopis M, Cervera E. Posterior vitreous detachment and pharmacologic vitreolysis: the new age of enzymatic vitrectomy // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. — 2007. — Vol. 82, N 8. — P. 465–466.
14. Elman M. J., Raden R. Z., Carrigan A. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. — 2001. — Vol. 99. — P. 219–221; discussion 222–223.
15. Elman M. J. Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: results of a pilot study // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. — 1996. — Vol. 94. — P. 471–504.
16. Geanon J. D., Tripathi B. J., Tripathi R. C. et al. Tissue plasminogen activator in avascular tissues of the eye: a quantitative study of its activity in the cornea, lens, and aqueous and vitreous humors of dog, calf, and monkey // Exp. Eye Res. — 1987. — Vol. 44. — P. 55–63.
17. Ghazi N. G., Noureddine B., Haddad R. S. et al. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion // Retina. — 2003. — Vol. 23, N 6. — P. 780–784.
18. Glacet-Bernard A., Kuhn D., Vine A. K. et al. Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plas-

- minogen activator: a pilot study // *Br. J. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 84, N 6. — P. 609–613.
19. Hesse L., Nebeling B., Schroeder B. et al. Induction of posterior vitreous detachment in rabbits by intravitreal injection of tissue plasminogen activator following cryopexy // *Exp. Eye Res.* — 2000. — Vol. 70, N 1. — P. 31–39.
20. Hikichi T., Konno S., Trempe C. L. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion // *Retina.* — 1995. — Vol. 15, N 1. — P. 29–33.
21. Hrach C. J., Johnson M. W., Hassan A. S. et al. Retinal toxicity of commercial intravitreal tissue plasminogen activator solution in cat eyes // *Arch Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 118, N 5. — P. 659–663.
22. Hu Y. T., Ma Z. Z., Zhang X. L. et al. Experiment study of infusing tPA in retinal vein for treatment of retinal vein occlusion // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* — 2003. — Vol. 39, N 11. — P. 645–649.
23. Jaffe G. J., Green G. D., McKay B. S. et al. Intravitreal clearance of tissue plasminogen activator in the rabbit // *Arch Ophthalmol.* — 1988. — Vol. 106, N 7. — P. 969–972.
24. Johnson M. W., Olsen K. R., Hernandez E. et al. Retinal Toxicity of Recombinant Tissue Plasminogen Activator in the Rabbit // *Arch. Ophthalmol.* — 1990. — Vol. 108. — P. 259–263
25. Kwaan H. C., Samama M. M., Nguyen G. Fibrinolytic systems // *Clinical thrombosis / Kwaan H. C., Samama M. M. eds.* — Boca Raton: CRC Press, 1989. — P. 23–31.
26. Lahey J. M., Fong D. S., Kearney J. Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion // *Ophthalmic Surg Lasers.* — 1999. — Vol. 30, N 6. — P. 427–434.
27. Lam H. D., Blumenkranz M. S. Treatment of central retinal vein occlusion by vitrectomy with lysis of vitreopapillary and epipapillary adhesions, subretinal peripapillary tissue plasminogen activator injection, and photocoagulation // *Am. J. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 134, N 4. — P. 609–611.
28. Lim J. I., Fiscella R., Tessler H. et al. Intraocular penetration of topical tissue plasminogen activator // *Arch. Ophthalmol.* — 1991. — Vol. 109. — P. 714–717.
29. Lim J. I., Maguire A. M., John G. et al. Intraocular tissue plasminogen activator concentrations after subconjunctival delivery // *Ophthalmology.* — 1993. — Vol. 100. — P. 373–376.
30. Mahmoud T. H., Peng Y. W., Proia A. D. et al. Recombinant tissue plasminogen activator injected into the vitreous cavity may penetrate the retinal veins of a porcine model of vascular occlusion // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 90, N 7. — P. 911–915.
31. Murakami T., Takagi H., Kita M. et al. Intravitreal tissue plasminogen activator to treat macular edema associated with branch retinal vein occlusion // *Am. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 142, N 2. — P. 318–320.
32. Murakami T., Takagi H., Ohashi H. et al. Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular edema with central retinal vein occlusion // *Retina.* — 2007. — Vol. 27, N 8. — P. 1031–1037.
33. Murakami T., Tsujikawa A., Ohta M. et al. Photoreceptor status after resolved macular edema in branch retinal vein occlusion treated with tissue plasminogen activator // *Am. J. Ophthalmol.* — 2007. — 143. — P. 171–173.
34. Opremacak E. M., Bruce R. A., Lomeo M. D. et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases // *Retina.* — 2001. — Vol. 21, N 5. — P. 408–415.
35. Osterloh M. D., Charles S. Surgical decompression of branch retinal vein occlusions // *Arch Ophthalmol.* — 1988. — Vol. 106, N 10. — P. 1469–1471.
36. Park J. K., Tripathi R. C., Tripathi B. J. et al. Tissue plasminogen activator in the trabecular endothelium // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1987. — Vol. 28. — P. 1341–1345.
37. Rijken D. C., Otter M., Kuiper J. et al. Receptor-mediated endocytosis of tissue-type plasminogen activator (t-PA) by liver cells // *Thromb. Res.* — 1990. — Vol. 10, Suppl. — P. 63–71.
38. Rogers S., McIntosh R. L., Cheung N. et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia // *Ophthalmology.* — 2010. — Vol. 117, N 2. — P. 313–319.
39. Rowley S. A., Vijayasekaran S., Yu P. K. et al. Retinal toxicity of intravitreal tenecteplase in the rabbit // *Br. J. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 88, N 4. — P. 573–578.
40. Suzuki K., Suzuki Y., Mizukoshi S. et al. Indocyanine green as useful guide for retinal vein cannulation and injection of tissue plasminogen activator in rabbits // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2008. — Vol. 214, N 4. — P. 351–358.
41. Suzuma K., Murakami T., Watanabe D. et al. Intravitreal tissue plasminogen activator for treatment of central retinal vein occlusion associated with diabetic retinopathy // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* — 2009. — Vol. 113, N 4. — P. 492–497.
42. Tameesh M. K., Lakhanpal R. R., Fujii G. Y., Javaheri M. Retinal vein cannulation with prolonged infusion of tissue plasminogen activator (t-PA) for the treatment of experimental retinal vein occlusion in dogs // *Am. J. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 138, N 5. — P. 829–839.
43. Textorius O., Stenkula S. Toxic ocular effects of two fibrinolytic drugs: an experimental electroretinographic study on albino rabbits // *Arch. Ophthalmol.* — 1983. — Vol. 61. — P. 322–331.
44. Tripathi R. C., Park J. K., Tripathi B. J. et al. Tissue plasminogen activator in human aqueous humor and its possible therapeutic significance // *Am. J. Ophthalmol.* — 1988. — Vol. 106. — P. 719–722.
45. Weiss J. N., Bynoe L. A. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion // *Ophthalmology.* — 2001. — Vol. 108, N 12. — P. 2249–2257.
46. Weiss J. N. Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein // *Am. J. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 126, N 1. — P. 142–144.
47. Weitz J. I., Stewart R. J., Fredenburgh J. C. Mechanism of action of plasminogen activators // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 82. — P. 974–982.
48. Weizer J. S., Fekrat S. Intravitreal tissue plasminogen activator for the treatment of central retinal vein occlusion // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging.* — 2003. — Vol. 34, N 4. — P. 350–352.
49. Yamamoto T., Kamei M., Kunavisaruet P. et al. Increased retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator in a central retinal vein occlusion model // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 246. — P. 509–514.

## THE USE OF RECOMBINANT TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR IN TREATMENT OF RETINAL VEIN OCCLUSIONS

*Tultseva S. N.*

✧ **Summary.** In the present review, a comparative analysis is performed of literature data and of own studies results concerning the recombinant tissue plasminogen activator's role in treatment of central retinal vein occlusion. A specification of rTPA preparations is given, their mechanism of action, indications, and possible complications of their use in ophthalmologic practice are described.

✧ **Key words:** central retinal vein occlusion; thrombolysis; tissue plasminogen activator.

---

*Сведения об авторах:*

**Тулцева Светлана Николаевна** — к. м. н., доцент, кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. корпус 16. E-mail: jackdupre@rambler.ru

**Tultseva Svetlana Nikolaevna** — candidate of medical science, assistant professor, Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: jackdupre@rambler.ru