



(51) МПК

A61F 9/00 (2006.01)*A61K 31/409* (2006.01)*A61K 49/18* (2006.01)*A61N 5/067* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005131250/14, 11.10.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.10.2005

(45) Опубликовано: 27.04.2007 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: КАЧАНОВ А.Б. Диод-лазерная трансклеральная контактная циклокоагуляция в лечении различных форм глауком и офтальмогипертензий. Автореф. дисс. к.м.н. - СПб., 1998, с.2-3. RU 2203007 C1, 27.04.2003. RU 2223080 C1, 10.02.2004. RU 2244534 C1, 20.01.2005. MULLER V.A. et al. Treatment of rubeosis iridis with photodynamic therapy with verteporfin - A new (см. прод.)

Адрес для переписки:

248007, г.Калуга, ул. Вишневого, 1а,
Калужский филиал ФГУ МНТК "Микрохирургия
глаза", Ю.А. Белому

(72) Автор(ы):

Белый Юрий Александрович (RU),
Терещенко Александр Владимирович (RU),
Володин Павел Львович (RU),
Каплан Михаил Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное учреждение
Межотраслевой научно-технический комплекс
"Микрохирургия глаза" имени академика С.Н.
Федорова Федерального агентства по
здравоохранению и социальному развитию" (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к офтальмологии, и предназначено для лечения неоваскулярной глаукомы. Первым этапом транслимбально облучают зону неоваскуляризации угла передней камеры низкоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны 633 нм в дозе 2,5 Дж или с длиной волны 890 нм в дозе 1,2 Дж полями. Далее внутривенно вводят липосомную лекарственную форму ФС хлоринового ряда в дозе 1,0-1,5 мг/кг в течение 10-15 минут. Через 15-20 минут после окончания введения ФС проводят транслимбальное облучение угла передней камеры и части цилиарного тела по всей окружности лазерным излучением полями диаметром не более

3 мм с перекрытием соседних полей на 5% площади. При воздействии выбирают длину волны, соответствующую максимуму поглощения фотосенсибилизатором в липосомной форме светового излучения, при плотности энергии 40-60 Дж/см². Через 2 недели проводят третий этап лечения - диод-лазерную трансклеральную циклокоагуляцию. Лечение по согласно данному способу позволяет достичь регресса новообразованных сосудов угла передней камеры и радужной оболочки, а также обеспечить стойкую компенсацию офтальмотонуса. При этом исключается риск возникновения воспалительного процесса и необходимость проведения повторных сеансов.

(56) (продолжение):

therapeutic and prophylactic option for patients with the risk of neovascular glaucoma? Ophthalmic Res., 2003, Jan-Feb, vol.35, №1, p.60-64 - реферат (PMID 12566865).



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61F 9/00 (2006.01)*A61K 31/409* (2006.01)*A61K 49/18* (2006.01)*A61N 5/067* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005131250/14, 11.10.2005**(24) Effective date for property rights: **11.10.2005**(45) Date of publication: **27.04.2007 Bull. 12**

Mail address:

**248007, g.Kaluga, ul. Vishnevskogo, 1a,
Kaluzhskij filial FGU MNTK "Mikrokhirurgija
glaza", Ju.A. Belomu**

(72) Inventor(s):

**Belyj Jurij Aleksandrovich (RU),
Tereshchenko Aleksandr Vladimirovich (RU),
Volodin Pavel L'vovich (RU),
Kaplan Mikhail Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
Mezhotraslevoj nauchno-tehnicheskij kompleks
"Mikrokhirurgija glaza" imeni akademika S.N.
Fedorova Federal'nogo agentstva po
zdravookhraneniu i sotsial'nomu razvitiju" (RU)**

(54) **METHOD FOR TREATING NEOVASCULAR GLAUCOMA CASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method involves translimbally irradiating anterior chamber angle neovascularization zone with low intensity laser radiation of 633 nm wavelength at a dose of 2.5 J or with wavelength of 890 nm at a dose of 1.2 J field-by-field at the first stage. Chlorine row liposomal medicinal form is intravenously introduced at a dose of 1.0-1.5 mg/kg within 10-15 min. 15-20 min later, after having introduced the chlorine row liposomal medicinal form, translimbal anterior chamber angle and a part of ciliary body irradiation is applied all over the

whole circumference laser radiation in field-by-field mode within diameter not greater than 3 mm with 5% neighboring field overlapping by area. When treating, wavelength is selected to match light radiation absorption maximum inherent in photosensitizer in liposomal form, with power density of 40-60 J/cm². 2 weeks later, the third stage is carried out as diode-laser transscleral cyclocoagulation treatment.

EFFECT: reduced newly formed blood vessel in angle of anterior chamber and iris; stable ophthalmotonous compensation; avoided inflammatory process occurrence; no need to administer repeated treatment sessions.

RU 2 297 813 C1

RU 2 297 813 C1

Изобретение относится к медицине, а точнее к офтальмологии, и может быть использовано для лечения неоваскулярной глаукомы.

Вторичная неоваскулярная глаукома чаще всего является следствием гипоксии внутренних слоев сетчатки при различных заболеваниях: ишемическом тромбозе центральной вены сетчатки, диабетической ретинопатии и некоторых других заболеваниях. Вне зависимости от причины патогенез и клиническая картина практически сходны. В патогенезе ведущее место занимает ишемия внутренних слоев сетчатки с продукцией вазоформативного фактора. Различают 3 стадии процесса. В первой стадии наблюдается рубец радужной оболочки по зрачковому краю, офтальмотонус при этом не повышается. Вторая стадия характеризуется неоваскуляризацией угла передней камеры с повышением внутриглазного давления, при этом угол передней камеры остается открытым. Важной особенностью данной стадии является то, что рост новообразованных сосудов происходит не по поверхности радужной оболочки, а по тонкому слою новообразованной соединительной ткани. Третья или рубцовая стадия характеризуется закрытием угла передней камеры вследствие ретракции фиброваскулярной мембраны (Нестеров А.П. Глаукома. - М.: Медицина, 1995. - 256 с.).

Известен способ лечения неоваскулярной глаукомы, включающий внутривенное введение фотосенсибилизатора (ФС) и облучение новообразованных сосудов угла передней камеры полями лазерного излучения (Maurizio Battaglia Parodi, Pierluigi Iacono. Photodynamic therapy with verteporfin for anterior segment neovascularizations in neovascular glaucoma // Am J Ophthalmol. - 2004. - Vol.138. - №1. - P.157-158.). Недостатками способа являются: нестойкий гипотензивный эффект из-за недостаточного воздействия на цилиарное тело, необходимость повторного воздействия на одну и ту же зону, высокая травматичность лазерного излучения, обусловленная использованием широкого лазерного пятна, высокая стоимость препарата.

Известен способ лечения неоваскулярной глаукомы (Качанов А.Б. Диод-лазерная трансклеральная контактная циклокоагуляция в лечении различных форм глауком и офтальмогипертензий: автореф. дисс. ... к.м.н. - М., 1995. - С.2-3), включающий проведение диод-лазерной трансклеральной циклокоагуляции. Недостатки данного способа: 1) лазерное воздействие на цилиарное тело во многих случаях вызывает воспалительный процесс, проявляющийся экссудативной реакцией и образованием гифемы в передней камере, что может привести к хроническому вялотекущему увеиту и гибели глаза; 2) необходимость проведения повторных курсов для достижения стойкого гипотензивного эффекта; 3) слабое влияние на рост новообразованных сосудов угла передней камеры и радужной оболочки. Данный способ принят за прототип.

Техническим результатом заявляемого способа является регресс неоваскуляризации угла передней камеры и радужной оболочки, стойкая компенсация офтальмотонуса после диод-лазерной трансклеральной циклокоагуляции без риска возникновения воспалительного процесса, отсутствие необходимости проведения повторных сеансов. Технический результат достигается за счет того, что:

1. Транслимбальное облучение области неоваскуляризации угла передней камеры полями низкоинтенсивного лазерного излучения увеличивает кровенаполнение новообразованных сосудов, что способствует более интенсивному накоплению в них фотосенсибилизатора (ФС);
2. Применяемые ФС хлоринового ряда отличаются высокой степенью чистоты, низкой токсичностью, высокой тропностью к эндотелиальным клеткам неоваскулярной ткани и способностью даже в малых дозах проявлять высокую фотохимическую активность при лазерном облучении;
3. Использование липосомной лекарственной формы обеспечивает высокий контраст накопления ФС в новообразованных сосудах благодаря механизму пассивного нацеливания липосом;
4. Следующее после внутривенного введения ФС транслимбальное облучение новообразованных сосудов угла передней камеры лазерным излучением с заданными

параметрами (фотодинамическая терапия (ФДТ)) вызывает стаз крови и светоиндуцированный тромбоз новообразованных сосудов, приводящий к их регрессу и облитерации, что впоследствии снижает риск образования гифемы и возникновения экссудативной реакции после проведения транссклеральной циклокоагуляции;

5 5. В зону фотодинамического воздействия попадают капилляры цилиарного тела, фотодинамическая деструкция которых способствует снижению продукции водянистой влаги и приводит к гипотензивному эффекту;

6. Проведение транслимбального лазерного облучения полями с перекрытием соседних полей на 5% площади обеспечивает равномерность облучения по всей облучаемой зоне;

10 7. Используемые диапазоны дозы ФС и параметров лазерного облучения являются необходимыми и достаточными для осуществления светоиндуцированной фотохимической реакции с получением терапевтического эффекта, необходимого для достижения указанного технического результата;

15 8. Проведение диод-лазерной транссклеральной циклокоагуляции через 2 недели после ФТД приводит к стойкому гипотензивному эффекту за счет лазерного воздействия на зону перехода цилиарного тела в его плоскую часть и на передний отдел плоской части цилиарного тела.

Заявленный технический результат может быть получен только при использовании всей совокупности приемов предложенного нами способа.

20 Способ осуществляется следующим образом. Предварительно через линзу Гольдмана определяют локализацию новообразованных сосудов угла передней камеры, а также зону их проекции на лимб и склеру. На подготовительном этапе закапывают 1-2 капли 1% раствора пилокарпина гидрохлорида. По достижению медикаментозного миоза осуществляют инстилляцию анестетика, например, 1% инокаина. С помощью световода с
25 наконечником "side-focus" осуществляют транслимбальное контактное облучение зоны неоваскуляризации угла передней камеры полями низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) лазером с длиной волны 890 нм в дозе 1,2 Дж или лазером с длиной волны 633 нм в дозе 2,5 Дж. Затем внутривенно вводят фотосенсибилизатор (ФС) хлоринового ряда, например тринатриевую соль хлорина Е6 (фотолон), или фотосенсибилизатор,
30 включающий щелочную соль 13-карбоксии-17-[2-карбоксииэтил]-15-карбоксиметил-17,18-транс-дигидро-3-винил-8-этил-2,7,12,18-тетраметилпорфирина (хлорина е6) в количестве 80-90%, щелочную соль 13-карбоксии-17-[2-карбоксииэтил]-15-формил-17,18-транс-дигидро-3-винил-8-этил-2,7,12,18-тетраметилпорфирина (пурпурина 5) в количестве 5-20%, а также щелочную соль 13-карбоксии-17-[2-карбоксииэтил]-15-карбоксии-17,18-транс-дигидро-3-винил-
35 8-этил-2,7,12,18-тетраметилпорфирина (хлорина р6) в количестве - остальное (радахлорин), или бис-N-метилглюкамоновую соль хлорина е6 (фотодитазин) в липосомной лекарственной форме, в дозе 1,0-1,5 мг/кг в течение 10-15 минут. Через 15-20 минут после окончания введения ФС транслимбально облучают угол передней камеры и часть
40 цилиарного тела по всей окружности полями лазерного излучения диаметром не более 3 мм с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения фотосенсибилизатором в липосомной форме светового излучения, например, с длиной волны 670 нм при использовании ФС хлоринового ряда, при плотности энергии 40-60 Дж/см², с перекрытием соседних полей на 5% площади. Лазерное поле захватывает часть роговицы, лимб и часть склеры, т.е. под облучение попадает угол передней камеры и часть цилиарного тела.
45 Лимб является ориентиром для центра лазерного поля. Через 2 недели проводят диод-лазерную транссклеральную циклокоагуляцию. Для этого транссклерально, отступив 1,5-2 мм от лимба, равномерно концентрично наносят 20-40 лазерных коагулятов по всей окружности цилиарного тела. Длина волны лазерного излучения 810 нм, длительность импульса 3,0-6,0 с, энергия 2,1-5,0 Дж, диаметр пятна 300 мкм.

50 Все действия с фотосенсибилизатором осуществляются в условиях затемнения, обеспечивающих невозможность проникновения в помещение прямых солнечных лучей. Данное условие является общеизвестным и стандартным для проведения сеансов ФДТ.

Липосомную форму ФС хлоринового ряда получают, например, следующим образом. В

круглодонной колбе смешивают 50 мг яичного фосфатидилхолина (яФХ) и 7.5 мг холестерина (Хол), добавляют 5 мл хлороформа, продувают аргоном или другим инертным газом, упаривают до постоянной массы на роторном испарителе. Затем сушат в течение 10 ч в вакууме масляного насоса. Взвесить. Добавляют раствор ФС (5 мг/мл) к пленке

5 липидов в колбе, встряхивают, чтобы все липиды диспергировались (при необходимости озвучивают на УЗ-бане) замораживают в жидком азоте, оттаивают при 40-60°C.

Продавливают последовательно через фильтры с порами 400 нм, 200 нм, 100 нм по 19 раз. Наносят на колонку с Сефарозой CL-4В, выделяют 2 фракции: фракцию свободного объема, содержащую липосомы с включившимся ФС, и фракцию не включившегося ФС.

10 При необходимости фракцию липосомного ФС концентрируют (например, ультрафильтрацией).

Изобретение поясняется следующими примерами.

Пример 1. Пациентка О., 63 года. Диагноз: Пролиферативная диабетическая ретинопатия ОИ. Состояние после субтотальной витрэктомии с тампонадой витреальной

15 полости силиконовым маслом OS. Осложненная незрелая катаракта OS. Вторичная неоваскулярная глаукома OS. Пациентка страдает гипертонической болезнью ПБ стадии, сахарным диабетом 2 типа (средней тяжести) в течение 13 лет.

Острота зрения OD на момент исследования составила - 0,1 н/к., OS - светоощущение с неправильной светопроекцией. Внутриглазное давление (ВГД) на OD - 24 мм рт.ст., на OS

20 - 32 мм рт.ст на гипотензивной медикаментозной терапии. При гониоскопическом исследовании в углу передней камеры (УПК) OS определялись новообразованные сосуды практически по всей протяженности УПК. На парный глаз (OD) неоваскуляризации УПК выявлено не было.

25 Детали глазного дна левого глаза офтальмоскопировались нечетко, вследствие наличия помутнения хрусталика.

Пациентка пролечена по предложенному способу. Транслимбальное контактное облучение зоны неоваскуляризации угла передней камеры полями НИЛИ осуществляли лазером с длиной волны 633 нм в дозе 2,5 Дж. Внутривенно вводили тринатриевую соль

30 хлорина Е6 (фотолон) в липосомной лекарственной форме в дозе 1,0 мг/кг в течение 10 минут. Через 20 минут после окончания введения ФС транслимбально облучили угол передней камеры и часть цилиарного тела по всей окружности полями лазерного излучения диаметром не более 3 мм с длиной волны 670 нм при плотности энергии 60 Дж/см². Через 2 недели выполнили диод-лазерную трансклеральную циклокоагуляцию. Для этого

35 трансклерально, отступив 2,0 мм от лимба, равномерно концентрично наносили 20 лазерных коагулятов по всей окружности цилиарного тела. Длина волны лазерного излучения 810 нм, длительность импульса 6,0 с, энергия 2,1 Дж, диаметр пятна 300 мкм.

При контрольном исследовании через 1 месяц после ФДТ наблюдалось снижение внутриглазного давления на OD до 25 мм рт.ст. с практически полной регрессией

40 новообразованных сосудов прикорневой радужной оболочки и угла передней камеры в зоне лазерного облучения. Острота зрения на оперированный глаз составила - 0,02 н/к. Глаз спокоен.

При динамическом наблюдении через 3 месяца после проведенной терапии отмечена стойкая нормализация внутриглазного давления на OS - 23 мм рт.ст. Глаз спокоен.

Пример 2. Пациент П., 70 лет. Диагноз: Вторичная неоваскулярная глаукома OD.

45 Посттромботическая ретинопатия OD. Частичный гемофтальм OD. Гипертоническая ретинопатия ОИ. Артифакция OD. Начальная возрастная катаракта OS. Сопутствующие общие заболевания: гипертоническая болезнь 2 стадии, гипертоническая нефропатия.

На момент осмотра острота зрения OD - 0.01, светопроекция - правильная, OS - 0.5. Внутриглазное давление (ВГД) на OD - 41 мм рт.ст., на OS - 24 мм рт.ст. При

50 биомикроскопии переднего отрезка определялся диффузный отек эпителия роговицы (1 степени), отсутствие реакции зрачка на свет. На фоне гипотензивной медикаментозной терапии отек роговицы значительно уменьшился, острота зрения повысилась до 0,03, ВГД на OD составило - 35 мм рт.ст. При гониоскопии по всей протяженности угла передней

камеры OD были выявлены новообразованные сосуды. На глазном дне правого глаза наблюдалась неоваскуляризация диска зрительного нерва и сетчатки по ходу верхне-височной сосудистой аркады, в макулярной области - кистозные изменения сетчатки. Состояние оптических сред не позволяло провести лазеркоагуляцию сетчатки в

5 необходимом объеме.

Пациент пролечен по предложенному способу. Транслимбальное контактное облучение зоны неоваскуляризации угла передней камеры осуществляли лазером с длиной волны 890 нм в дозе 1,2 Дж. Внутривенно вводили бис-N-метилглуктамоновая соль хлорина еб (фотодитазин) в липосомной лекарственной форме, в дозе 1,5 мг/кг в течение 15 минут.

10 Через 15 минут после окончания введения транслимбально ФС облучили угол передней камеры и часть цилиарного тела по всей окружности полями лазерного излучения диаметром не более 3 мм с длиной волны 670 нм при плотности энергии 40 Дж/см². Через 2 недели выполнили диод-лазерную трансклеральную циклокоагуляцию. Для этого трансклерально, отступив 1,5 мм от лимба, равномерно концентрично наносили 40

15 лазерных коагулятов по всей окружности цилиарного тела. Длина волны лазерного излучения 810 нм, длительность импульса 3,0 с, энергия 5,0 Дж, диаметр пятна 300 мкм. Через 1 месяц после ФДТ наблюдалось снижение внутриглазного давления на OS до 27 мм рт.ст. с частичной облитерацией новообразованных сосудов прикорневой зоны радужки и угла передней камеры, соответственно зонам лазерного облучения. При этом острота

20 зрения на правый глаз составила - 0,1 н/к. Глаз спокоен. При контрольном осмотре через 3 месяца отмечен дальнейший регресс новообразованных сосудов УПК, сопровождающийся нормализацией внутриглазного давления (ВГД на OS - 24 мм рт.ст.). Глаз спокоен.

По предложенному способу пролечено 18 пациентов. Во всех случаях был достигнут

25 заявленный технический результат. Таким образом, заявляемый способ позволяет достичь регресса неоваскуляризации угла передней камеры и радужной оболочки, обеспечивает стойкую компенсацию офтальмотонуса после диод-лазерной трансклеральной циклокоагуляции без риска возникновения воспалительного процесса, отсутствие необходимости проведения

30 повторных сеансов.

Формула изобретения

Способ лечения неоваскулярной глаукомы, включающий проведение диод-лазерной трансклеральной циклокоагуляции, отличающийся тем, что транслимбально облучают

35 зону неоваскуляризации угла передней камеры низкоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны 633 нм в дозе 2,5 Дж или с длиной волны 890 нм в дозе 1,2 Дж полями, затем внутривенно вводят липосомную лекарственную форму ФС хлоринового ряда в дозе 1,0-1,5 мг/кг в течение 10-15 мин, через 15-20 мин после окончания введения ФС транслимбально облучают угол передней камеры и часть цилиарного тела по всей

40 окружности лазерным излучением с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения фотосенсибилизатором в липосомной форме светового излучения, при плотности энергии 40-60 Дж/см², полями диаметром не более 3 мм, с перекрытием соседних полей на 5% площади, через 2 недели после этого проводят диод-лазерную

45

50