



(51) МПК
A61N 5/067 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/409 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2009101105/14**, **15.01.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.01.2009

(45) Опубликовано: **27.07.2010** Бюл. № **21**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2271222 C2**, **10.03.2006**. **KR 20000057532 A**, **25.09.2000**. **ЗОЛОТАРЕВ А.В.** Фотодинамическая терапия субретинальной неоваскуляризации с использованием препарата визудин.//Вестник офтальмологии. - 2007. - т.123. - №6. - с.21-23. **БУДЗИНСКАЯ М.В.** Роль флюоресцентной диагностики с использованием фотосенса у пациентов с субретинальной неоваскулярной (см. прод.)

Адрес для переписки:

**127486, Москва, Бескудниковский б-р, 59А,
 "МНТК "Микрохирургия глаза им. акад.
 С.Н. Федорова", патентный отдел**

(72) Автор(ы):

**Магарамов Джавид Агаевич (RU),
 Качалина Галина Федоровна (RU),
 Соломин Владислав Александрович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное учреждение
 "Межотраслевой научно-технический
 комплекс "Микрохирургия глаза" имени
 академика С.Н. Федорова Федерального
 агентства по высокотехнологичной
 медицинской помощи" (RU)**

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СКРЫТЫХ СУБРЕТИНАЛЬНЫХ НЕОВАСКУЛЯРНЫХ МЕМБРАН

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, офтальмологии, и может быть использовано для лечения скрытых субретинальных неоваскулярных мембран. Для этого транссклерально в задний отдел стекловидного тела вводят ингибитор эндотелиального фактора роста сосудов ранибизумаб в дозе 0,3-0,5 мг. Через 5-7 дней после снижения проницаемости новообразованных сосудов и уменьшения отека ткани определяют линейные размеры неоваскулярной мембраны методом

флюоресцентной ангиографии. Далее вводят фотосенсибилизатор вертепорфин 0,08-0,1 мг/кг. Через 15 мин облучают новообразованные сосуды в пределах границ СНМ диодным лазером длиной волны 689 нм при плотности мощности 500-600 мВт/см² в течение 83-100 сек общей дозой до 50 Дж/см². Способ позволяет повысить зрительные функции, уменьшить повреждения сетчатки, снизить возможность рецидива неоваскуляризации, повысить качество жизни в реабилитационном периоде.

(56) (продолжение):

мембраной.//Вестник офтальмологии. - 2007. - т.123. - №6. - с.11-16. JURKLIES B. et al. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma.//Br J Ophthalmol. - 2003. - Jan; 87 (1). - p.84-89.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61N 5/067 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/409 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2009101105/14, 15.01.2009**

(24) Effective date for property rights:
15.01.2009

(45) Date of publication: **27.07.2010 Bull. 21**

Mail address:

**127486, Moskva, Beskudnikovskij b-r, 59A,
"MNTK "Mikrokhirurgija glaza im. akad. S.N.
Fedorova", patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Magaramov Dzhavid Agaevich (RU),
Kachalina Galina Fedorovna (RU),
Solomin Vladislav Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
"Mezhotraslevoj nauchno-tekhnicheskij kompleks
"Mikrokhirurgija glaza" imeni akademika S.N.
Fedorova Federal'nogo agentstva po
vysokotekhnologichnoj meditsinskoj pomoshchi"
(RU)**

(54) METHOD OF TREATING LATENT SUBRETINAL NEOVASCULAR MEMBRANES

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, ophthalmology, and can be used for treating latent subretinal neovascular membranes. That is ensured by introduction of the vascular endothelial growth factor inhibitor ranibizumab in dosage 0.3-0.5 mg transsclerally in the posterior vitreous body. In 5-7 days after reduction of neovessel permeability and tissue oedema, a neovascular membrane is sized by fluorescent angiography. Further, the photosensitiser

Verteporfin 0.08-0.1 mg/kg is administered. In 15 min, the neovessels within SNM borders are exposed to a diode laser of wave length 689 nm at power density 500-600 mWt/cm² for 83-100 seconds in total dosage to 50 J/cm².

EFFECT: method allows improving visual functions, reducing retinal damages, lowering possibility of recurrent neovascularisation, improving life quality in the rehabilitation period.

2 ex

Изобретение относится к области офтальмологии.

Скрытая субретинальная неоваскулярная мембрана (СНМ) подразделяется на фиброваскулярную отслойку пигментного эпителия и просачивание из неопределяемого источника. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration (Arch. Ophthalmol. 1991; 1242-1257).

Фиброваскулярная отслойка пигментного эпителия характеризуется наличием неоваскуляризации под пигментным ретинальным эпителием. На ангиографии появляется точечное свечение в раннюю венозную фазу, которое в фазу рециркуляции «растекается» в светящееся пятно с относительно четкими границами. При просачивании из неопределяемого источника характерно наличие позднего многофокусного свечения с прогрессивным увеличением яркости с нечеткими границами. Известен способ по патенту РФ №2290973, МПК А61N 5/067, А61К 31/409, А61Р 43/00 от 12.07.2005 года. Способ лечения субретинальной неоваскулярной мембраны, заключающийся в проведении фотодинамической терапии путем введения фотосенсибилизатора с последующим транспупиллярным лазерным облучением СНМ. В качестве фотосенсибилизатора используется Фотосенс в дозе 0,05-0,3 мг/кг веса, а облучение проводят на трети сутки после введения Фотосенса по достижении терапевтической дозы фотосенсибилизатора в мембране при длине волны 675 нм и плотности мощности 80-200 мВт/см². Облучение повторяют каждые 3-5 дней. Количество сеансов варьируют от 2 до 5. Однако данный способ обладает существенными недостатками: он не позволяет проводить лечение скрытых форм неоваскулярных мембран, длительный срок выведения из организма фотосенсибилизатора Фотосенса требует соблюдения строгого режима по защите кожных покровов и сетчатки от солнечного и других видов излучений в течение 1-2 месяцев.

Задачей изобретения является лечение скрытых форм неоваскулярной мембраны.

Техническим результатом изобретения является повышение зрительных функций, уменьшение повреждения сетчатки, снижение рецидива неоваскуляризации, а также повышение качества жизни в реабилитационном периоде.

Технический результат достигается тем, что первоначально в задний отдел стекловидного тела вводят ингибитор эндотелиального фактора роста сосудов (ИЭФРС) ранибизумаб в дозе 0,3-0,5 мг, через 5-7 дней после уменьшения отека определяют границы неоваскулярной мембраны методом флюоресцентной ангиографии, проводят фотодинамическую терапию посредством введения фотосенсибилизатора вертепорфина в дозе 0,08-0,1 мг/кг, через 15 минут проводят лазерное облучение новообразованных сосудов в пределах границ неоваскулярной мембраны, длиной волны 689 нм, при плотности мощности 500-600 мВт/см² в течение 83-100 сек, облучение проводят однократно. Общая доза составляет до 50 Дж/см².

Применение ИЭФРС перед проведением фотодинамической терапии позволяет снизить проницаемость новообразованных сосудов, уменьшить отек ткани, при проведении флюоресцентной ангиографии, позволяет выявить точные размеры неоваскулярной мембраны, тем самым избирательно воздействовать лазерным излучением на новообразованные сосуды, а достаточная концентрация ИЭФРС в стекловидном теле позволяет блокировать рост новых сосудов в послеоперационном периоде.

Предложенный авторами способ осуществляется следующим способом. Перед введением ИЭФРС необходимо провести дезинфекцию кожи век и области вокруг

глаз, анестезию конъюнктивы и терапию антимикробными препаратами широкого спектра. Антимикробные препараты следует закапывать в конъюнктивальный мешок 3-4 раза в сутки в течение 3-4-х дней до и после введения ИЭФРС.

5 В задний отдел стекловидного тела ИЭФРС в виде Fab-фрагмента рекомбинантного моноклонального антитела к фактору роста сосудистого эндотелия ранибизумаб. ИЭФРС вводится в стекловидное тело на 3,5-4 мм кзади от лимба, в меридианах 4-8 часов и 10-14 часов. Проводят прокол конъюнктивы под углом 30-45
10 градусов скосом иглы к склере, продвигают иглу на 1-2 мм, далее проводится вкол в склеру на половину толщины склеры под углом 35-45 градусов, затем разворачивают иглу перпендикулярно склере и направляют иглу к центру глазного яблока, продвигаясь к задним отделам стекловидного тела под контролем операционного
15 микроскопа, вводят 0,3-0,5 мг ИЭФРС, далее удаляют иглу, благодаря этому формируют самогерметизирующий канал, сводящий к минимуму риски развития осложнений. Производят осмотр глазного дна, измеряют внутриглазное давление.

Далее через 5-7 дней, после уменьшения отека сетчатки, проводят уточнение формы и размеров неоваскулярной мембраны методом флюоресцентной ангиографии (ФА).

Для выполнения ФА используют раствор флюоресцеина 10%, который вводят
20 струйно в локтевую вену, время введения 1,5-2 мл/сек. Регистрацию ФА осуществляют с помощью фундус-камеры. Выход флюоресцеина указывает место нарушения целостности сосудистой стенки и позволяет оценить характер патологического
25 процесса. К патологическим изменениям на ФА относят гиперфлюоресценцию, которая может быть обусловлена повышенной яркостью свечения сосудов, наличием патологических новообразованных сосудов, выходом красителя из сосудов или
30 дефектами в экранирующем пигментном ретинальном эпителии, и гипофлюоресценцию вследствие снижения кровенаполнения хориоидеи и сосудов сетчатки, наличия патологических экранирующих образований.

30 Изменения, выявленные на ФА, описываются по отношению к анатомическому строению макулы (диаметр около 500 мкм), в центре которой выделяют ямку желтого пятна или фовеолу (50 мкм) и само желтое пятно или фовеа (350 мкм). Фовеола расположена под центральным (фовеолярным) световым рефлексом. Данные ФА позволяют определить линейные размеры и локализацию неоваскулярной мембраны,
35 что позволяет выбирать параметры лазерного излучения. Затем проводят фотодинамическую терапию посредством внутривенного введения фотосенсибилизатора вертепорфина в дозе 0,08-0,1 мг/кг в течение 10 минут, в 30 мл раствора. Лазерное воздействие начинали через 15 минут от начала инфузии. Размер
40 лазерного пятна устанавливался по линейному размеру очага неоваскулярной мембраны. Лазерное воздействие на неоваскулярную мембрану осуществлялось лазером с длиной волны 689 нм, плотностью мощности 500-600 мВт/см², длительностью 83-100 секунд.

45 Общая доза составила до 50 Дж/см², воздействие проводят однократно. Способ характеризуется следующими клиническими примерами.

Пример 1.

Пациентка С., 54 лет обратилась с жалобами на снижение зрения, искажение предметов, потерю способности выполнять работу на близком расстоянии.

50 Острота зрения на правом глазу с максимальной коррекцией 0,5. На глазном дне определялся очаг сероватого цвета и кровоизлияние.

При проведении флюоресцентной ангиографии выявлена неоваскулярная мембрана с высокой активностью. Максимальный линейный размер мембраны 1,2 мм.

Проведено лечение согласно методике, предложенной авторами в формуле изобретения. Интравитреальное введение ранибизумаба 0,3 мг, через 5 дней фотодинамическая терапия с вертепорфином в дозе 0,08 мг/кг, при плотности мощности 500 мВт/см² в течение 100 сек. Диаметр лазерного пятна 1200 мкм.

Через 1 неделю после лечения отметила значительное улучшение качества зрения, а через 2 недели острота зрения с максимальной коррекцией вдаль составила 0,9.

Через месяц состояние оставалось без отрицательной динамики.

Пример 2.

Пациент П., 57 лет. Близорукость с 8 лет. Четыре месяца назад заметил пятно перед левым глазом. Получал тканевую, ангиопротекторную терапию. За последний месяц отметил быстрое снижение зрения на левом глазу. При обследовании острота зрения с коррекцией -5,5 дптр составила 0,4. На глазном дне выявлена неоваскулярная мембрана, осложненная интравитреальным кровоизлиянием. Максимальный линейный размер мембраны 2,1 мм. Проведено лечение согласно методике, предложенной авторами в формуле изобретения. Интравитреальное введение ранибизумаба 0,5 мг, через 7 дней фотодинамическая терапия с вертепорфином в дозе 0,1 мг/кг, при плотности мощности 600 мВт/см² в течение 83 сек. Диаметр лазерного пятна 2100 мкм.

Через неделю после лечения отметил уменьшение ощущения пятна перед правым глазом, острота зрения повысилась до 0,5. Через 1 месяц после лечения острота зрения с максимальной коррекцией вдаль составила 0,6, искажения уменьшились. Через 6 месяцев острота зрения с максимальной коррекцией вдаль повысилась до 0,7.

Использование изобретения позволяет лечить скрытые формы неоваскулярной мембраны при одномоментном повышении зрительных функций с уменьшением травматизации сетчатки и снижением рецидива неоваскуляризации, а также повысить качество жизни в реабилитационном периоде.

Формула изобретения

Способ лечения субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ), заключающийся в проведении фотодинамической терапии с введением фотосенсибилизатора, отличающийся тем, что предварительно трансклерально в задний отдел стекловидного тела вводят ингибитор эндотелиального фактора роста сосудов ранибизумаб в дозе 0,3-0,5 мг, через 5-7 дней после снижения проницаемости новообразованных сосудов, уменьшении отека ткани определяют линейные размеры неоваскулярной мембраны методом флюоресцентной ангиографии, далее однократно проводят фотодинамическую терапию посредством введения фотосенсибилизатора вертепорфина в дозе 0,08-0,1 мг/кг, через 15 мин облучают новообразованные сосуды в пределах границ СНМ диодным лазером длиной волны 689 нм при плотности мощности 500-600 мВт/см² в течение 83-100 с, общей дозой до 50 Дж/см².