



(51) МПК

A61N 5/067 (2006.01)*A61K 31/409* (2006.01)*A61P 43/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005121926/14, 12.07.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.07.2005

(45) Опубликовано: 10.01.2007 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol. 1999 Oct; 117(10):1329-45. (реферат), [он-лайн], [найдено (см. прод.)]**

Адрес для переписки:

119021, Москва, ул. Россолимо, 11, НИИГБ
РАМН, каб.417, В.Г. Лихванцевой

(72) Автор(ы):

Аветисов Сергей Эдуардович (RU),
Будзинская Мария Викторовна (RU),
Ворожцов Георгий Николаевич (RU),
Кузьмин Сергей Георгиевич (RU),
Лихванцева Вера Геннадьевна (RU),
Лощенов Виктор Борисович (RU),
Лужков Юрий Михайлович (RU),
Шевчик Сергей Александрович (RU),
Гурова Ирина Валентиновна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ГУ Научно-исследовательский институт глазных
болезней РАМН (RU),
ГУП "Международный научный и клинический
центр "Интермедбиофизхим" (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СУБРЕТИНАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ МЕМБРАНЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к офтальмологии и предназначено для лечения субретинальных неоваскулярных мембран. Проводят фотодинамическую терапию путем внутривенного введения фотосенсибилизатора с последующим облучением. При этом в качестве фотосенсибилизатора используют Фотосенс в дозе 0.05-0.3 мг/кг веса. Лазерное облучение мембраны проводят транспупиллярно на третьи сутки после

введения Фотосенса. Облучают при длине волны 675 нм и плотности мощности 80-200 мВт/см², облучают многократно. Облучение проводят каждые 3-5 дней без дополнительного введения Фотосенса. Всего проводят от двух до десяти сеансов. Способ позволяет снизить частоту рецидивирования субретинальных неоваскулярных мембран и повысить зрительные функции. 2 з.п. ф-лы, 2 ил.

(56) (продолжение):

29.03.2006], найдено из базы данных PubMed. RU 2253418 C1, 10.06.2005. БУДЗИНСКАЯ М.В. Возможность применения отечественного препарата "Фотосенс" при флуоресцентной диагностике и фотодинамической терапии опухолевых и псевдоопухолевых заболеваний глаз (экспериментальное исследование). Автореф. дисс. на соискание уч. ст. к.м.н. - М., 2004. РОДИН А.С., БОЛЬШУНОВ А.В. Результаты фотодинамической терапии при субретинальных неоваскулярных мембранах по данным флуоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии. Вестник офтальмологии. 2003, №2, с.11-13.

RU 2 290 973 C1

RU 2 290 973 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61N 5/067 (2006.01)*A61K 31/409* (2006.01)*A61P 43/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005121926/14, 12.07.2005**(24) Effective date for property rights: **12.07.2005**(45) Date of publication: **10.01.2007 Bull. 1**

Mail address:

**119021, Moskva, ul. Rossolimo, 11, NIIGB
RAMN, kab.417, V.G. Likhvantsevoj**

(72) Inventor(s):

**Avetisov Sergej Ehdvardovich (RU),
Budzinskaja Marija Viktorovna (RU),
Vorozhtsov Georgij Nikolaevich (RU),
Kuz'min Sergej Georgievich (RU),
Likhvantseva Vera Gennad'evna (RU),
Loshchenov Viktor Borisovich (RU),
Luzhkov Jurij Mikhajlovich (RU),
Shevchik Sergej Aleksandrovich (RU),
Gurova Irina Valentinovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**GU Nauchno-issledovatel'skij institut
glaznykh boleznej RAMN (RU),
GUP "Mezhdunarodnyj nauchnyj i klinicheskij
tsentr "Intermedbiofizkhim" (RU)**

(54) METHOD OF CURING SUBRETINAL NEOVASCULAR MEMBRANE

(57) Abstract:

FIELD: ophthalmology.

SUBSTANCE: photodynamic therapy is performed due to intravenous injection of photo-sensitizer followed by radiation. As photo sensitizer the Photosense is used in dosage of 0,05-0,3 mkg/gram per weight. Laser radiation of membrane is carried out trans-papillary three days after Photosense was introduced. Membranes are radiated

multiple at wavelength of 675 micron and power density of 80-200 mW/cm². Membranes are subject to radiation every 3-5 days without additional injection of Photosense. Two to ten procedures are taken in total.

EFFECT: reduced frequency of relapses of subretinal neovascular membranes; improved vision functions.

3 cl, 2 dwg, 2 ex

RU 2 2 9 0 9 7 3 C 1

RU 2 2 9 0 9 7 3 C 1

Предлагаемое изобретение относится к офтальмологии и предназначено для лечения субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ).

Субретинальная неоваскулярная мембрана является частым осложнением таких заболеваний, как возрастная макулярная дегенерация, миопия, псевдогистоплазмозный синдром и воспалительные заболевания заднего отрезка глаза. Причина образования СНМ до конца не выявлена. По данным многих исследователей происходит появление дефектов в пигментном эпителии, в которые начинают врастать хориоидальные новообразованные сосуды. Вследствие этого процесса под сетчаткой формируется конгломерат фиброваскулярной ткани, что приводит к кровоизлияниям и потере зрения.

Принципы медикаментозной терапии СНМ до настоящего времени не сформулированы. Лечение препаратом лютеина (лютеин-комплекс) основывалось на предположении, что каротиноиды (лютеин [(3R,3'R,6'R)-beta,epsilon-Carotene-3,3'-diol] и зеаксантин (3R,3'R)-beta,beta-Carotene-3,3'-diol) защищают сетчатку от воздействия свободных радикалов, скапливающихся в ходе фототоксических реакций [Rapp Laurence M., Maple Seema S. Choi Jung H. "Outer Segment Membranes from Perifoveal and Peripheral Human Retina" // Investigative Ophthalmology and Visual Science. - 2000 - vol.41 - pp.1200-1209], однако медикаментозное лечение СНМ с препаратами лютеина не дало значительного эффекта.

Новое направление в лечении СНМ - УМПП - узкий протонный медицинский пучок (12-15 Гр) и брахитерапию (аппликаторы - палладий 103 использовали Finger et al [Finger PT, Berson A, al. "Radiation therapy for subretinal neovascularization. " // Ophthalmology. - 1996 - vol.103 - pp.878-889]. В 58% случаев произошла стабилизация процесса, а в 42% зрение продолжало снижаться из-за активности мембраны, что говорит о неэффективности способа. Таким образом, брахитерапия и УМПП также не эффективны.

Переход на малоинвазивную технику эндовитреальной хирургии выдвинул на первый план транслокационную хирургию макулы. Этот способ хирургического лечения СНМ заключается в транслокационной 360° ретинотомии [Pertile G, Claes C. "Macular translocation with 360 degree retinotomy for management of age-related macular degeneration with subfoveal choroidal neovascularization." // Am J Ophthalmol. - 2002 - vol.134 - pp.560-565]. Однако в ряде случаев проводили повторные операции из-за развития пролиферации. Выявлен широкий спектр осложнений. Среди осложнений метода отмечены: витреоретинопатия, складки сетчатки в области макулы, разрывы в макуле [Aisenbrey Sabine "Macular Translocation With 360° Retinotomy for Exudative Age-Related Macular Degeneration." // Arch Ophthalmol. - 2002 - vol.120 - pp.451-459]. Эти осложнения не позволяют рекомендовать метод в широкую практику.

Другое направление в лечении хориоретинальных дистрофий, в том числе и СНМ, - применение лазерных способов лечения. В 90-х годах применяли криптоновую лазеркоагуляцию СНМ с целью разрушения мембраны. Способ не получил широкого применения в связи с резким снижением зрения после лазерного вмешательства из-за повреждения сетчатки и снижением качества жизни пациентов. Аргоновая лазеркоагуляция оказалась неэффективной в глазах с большой зоной СНМ. Запустевание зоны новообразованных сосудов происходило в определенном количестве случаев, а снижение остроты зрения и ухудшение качества жизни пациента практически прогрессировало [Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesion in ARMD: guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. // Arch Ophthalmol. - 1991. - Vol.109. - P.1242-1257].

Способ транспупиллярной термотерапии (ТТТ) применяется у пациентов со скрытой СНМ. В работе используют диодный лазер с диаметром фокального пятна в плоскости воздействия от 3000 до 6000 мкм и с экспозицией 60 секунд, мощность варьирует от 600 до 1000 мВт. В 71% отмечалось повышение остроты зрения, в 29% - снижение остроты зрения [Thach Alien B, MD; Jack O. "Large-Spot Size Transpupillary Thermotherapy for the Treatment of Occult Choroidal Neovascularization Associated With Age-Related Macular Degeneration." // Arch Ophthalmol. - 2003 - vol.121 - pp.817-820]. Однако

использование данного способа приводит к формированию грубых хориоретинальных рубцов и снижению центрального зрения и не эффективно при лечении классических СММ. Таким образом, этот метод применяется у очень узкого контингента пациентов.

Теоретическим обоснованием для применения фотодинамической терапии (ФДТ) при СММ служит строгая избирательность лучевого воздействия на патологический очаг независимо от места его локализации. Механизмы ФДТ обусловлены способностью фотосенсибилизаторов (ФС), избирательно накапливающихся в делящихся клетках, генерировать синглетный кислород и другие активные радикалы, оказывающие цитотоксический эффект при воздействии света с длиной волны, соответствующей пику поглощения ФС [B.W.Henderson, Th. J. Dougherty. "Photodynamic therapy." // Eds. New York: Dekker. - 1992].

Наряду с этим, ФДТ вызывает фотодинамическую окклюзию новообразованных сосудов с сохранением окружающих тканей [Schlötzer-Schrehardt U. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. - 2002. - Vol.240. - P.748-757]. Разработки велись одновременно несколькими исследовательскими группами в разных странах мира. Schmidt U. с соавт. в эксперименте произвели селективную окклюзию новообразованных сосудов посредством ФДТ с SnET2 [Peuman, GA, Moshfeghi, DM, Moshfegbi, A, et al "Photodynamic therapy for choriocapillaris using tin ethyl etiopurpurin (SnET2)" // Ophthalmic Surg Lasers - 1997 - vol.28 - pp.409-417]. Schmidt U. и Hassan T. провели ту же процедуру с вертепорфином (BPD) [Schmidt - Erfurth, U, Miller, JW, Sickenberg, M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a retreatments in a phase 1 and 2 study. // Arch Ophthalmol. - 1999 - vol.117 - pp.1177-1187]. Отмечалось разрушение новообразованных сосудов при минимальном повреждении слоя палочек и колбочек, которое могло иметь место и как следствие развития самой СММ. Мембрана Бруха при этом оставалась интактной.

Ближайшим аналогом предлагаемого изобретения является способ того же назначения, представляющий собой фотодинамическую терапию с использованием визудина (синоним: вертепорфин) [Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin. // Arch.Ophthalmology. - 1999 - Vol.117 - P.1329-1345]. Способ включает введение препарата в количестве 6 мг/м², облучают транспупиллярно диодным лазером с плотностью мощности 500 мВт/см² с экспозицией 83 сек. Лечение проводят у пациентов с диаметром СММ < 5400 мкм и остротой зрения 20/40-20/200. Критериями эффективности лечения служили показатели остроты зрения, геморрагическая активность и состояние новообразованных сосудов. В ходе лечения отмечали значительное улучшение всех показателей. Однако после изучения большого клинического материала, был сделан вывод, что у большего количества пролеченных пациентов наблюдается рецидив активности СММ в связи с реваскуляризацией облитерированных после ФДТ сосудов СММ.

Задачей данного изобретения является разработка более эффективного способа лечения СММ. Для решения этой задачи нами предложен способ лечения субретинальной неоваскулярной мембраны, заключающийся в проведении фотодинамической терапии путем внутривенного введения фотосенсибилизатора с последующим облучением, причем в качестве фотосенсибилизатора используют Фотосенс в дозе 0.05-0.3 мг/кг веса, а лазерное облучение мембраны проводят транспупиллярно на третьи сутки после введения Фотосенса по достижении терапевтической дозы фотосенсибилизатора в мембране при длине волны 675 нм и плотности мощности 80-200 мВт/см², облучают многократно, при этом облучение может быть повторено каждые 3-5 дней, а количество сеансов доведено от 2 до 10.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является окклюзия новообразованных сосудов в СММ с последующим подавлением "активности" самой СММ.

Технический результат достигается за счет использования при ФДТ

фотосенсибилизатора "Фотосенс" и дробного или фракционного облучения поверхности СНМ в определенном режиме.

При однократном введении "Фотосенса" в дозе от 0.05 до 0.3 мг/кг веса терапевтическая концентрация в тканях глазного яблока человека держится в среднем от 3 до 6 недель. Последующее лазерное облучение при длине волны 675 нм инициирует фототромбоз новообразованных сосудов хориоидеи, что способствует снижению активности СНМ с последующим дозированным рубцеванием с сохранением функциональной активности сетчатки. Минимальная плотность мощности, достаточная для инициации фотодинамических явлений, составляет 80 мВт/см², при облучении СНМ плотностью мощности более 200 мВт/см² нами выявлено, что в большинстве случаев развивается отек сетчатки. Диаметр светового пятна составляет от 1100 микрон до 6400 мм и выбирается по известным правилам [Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin. // Arch.Ophthalmology. - 1999 - Vol.117. - P.1329-1345]. Этот показатель определяется несколькими моментами. Во-первых, минимальные размеры мембраны к моменту диагностики, как правило, достигают 100 микрон. Далее, при проведении лучевого воздействия с фиксацией на СНМ необходимо учитывать ротаторные движения глазом, которые в норме достигают 500 микрон в разные стороны. Следовательно, при облучении необходимо взять диаметр светового пятна, которое бы перекрывало СНМ со всех сторон на 500 микрон. Тогда, при ротаторных движениях глаза, в ходе ФДТ СНМ не будет периодически выходить из-под зоны облучения и сеанс ФДТ будет полноценным: СНМ получит всю расчетную дозу.

Для полной облитерации сосудов СНМ облучение можно повторять каждые 3-5 дней, всего 2-10 сеансов.

"Фотосенс" состоит из смеси натриевых солей сульфированного фталоцианина оксиалюминия в дистиллированной воде с содержанием дизамещенного продукта и тризамещенного продукта, остаток представлен тетразамещенным продуктом со средней степенью сульфирования 3,0+0,2 (Патент РФ 2220722 А 61 К 31/409/2004 г). Субстанция "Фотосенс", применяемая для приготовления лекарственной инъекционной формы препарата, представляет собой натриевую соль сульфированного фталоцианина оксиалюминия и является синтетическим ФС второго поколения для ФД и ФДТ злокачественных опухолей. Субстанция "Фотосенс" - это макроциклическое соединение с замкнутым хромофором, хорошо растворимое в воде благодаря наличию в молекуле сульфогрупп. Обладает интенсивной полосой поглощения в красной области спектра с максимумом при 675 нм. Вторая, менее интенсивная полоса, расположена при 350 нм.

Как оказалось, Фотосенс по существу обладает способностью длительно персистировать в СНМ, при этом его концентрация СНМ держится на уровне терапевтической. Это позволяет уменьшить разовую световую дозу, то есть проводя облучение дробно малыми дозами за 2-10 сеансов в течение нескольких недель (3-6).

Такая методика позволяет предотвратить развитие отека сетчатки, который может появиться при облучении большой плотностью мощности одномоментно. При дробном облучении всей поверхности мембраны с захватом здоровой ткани минимизируется возможность оставления активных участков мембраны, как по длине, так и по глубине. За один сеанс это сделать невозможно, так как истинные размеры неоваскулярной мембраны порой определить невозможно из-за того, что часть ее может быть прикрыта кровью или экссудатом. Однако после нескольких сеансов развивающиеся фототромбозы в СНМ устраняют отек, гемorragии частично рассасываются, а экссудат резорбируется, происходит обнажение тех частей СНМ, которые ранее были скрыты. По мере их обнажения, мы добавляем количество сеансов облучения, включая их в зону облучения, тем самым, увеличивая эффективность фотодинамической терапии.

Способ осуществляют следующим образом. Внутривенно вводят фотосенсибилизатор "Фотосенс" в дозе от 0.05 до 0.3 мг/кг веса, которую выбирают индивидуально, в зависимости от длительности заболевания, толщины СНМ и степени пигментации глазного

дна. Чем длительнее заболевание и толще СНМ, тем больше доза вводимого препарата. На протяжении последующего периода определяют концентрацию препарата в тканях с помощью спектроскопического комплекса ЛЭСА-01 Биоспек с целью уточнения присутствия терапевтической концентрации в СНМ [Лощенов В.Б., Стратонников А.А., Волкова А.И., Прохоров А.М. Портативная спектроскопическая система для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля за фотодинамической терапией. // Российский химический журнал. - 1998. - Т.ХП. - N.5. - С.50-53.]. На глазном дне регистрируют флуоресценцию "Фотосенса" в тканях глазного дна с помощью прибора, разработанного на базе щелевой лампы ЩЛ-ГЗ (ОАО "ЗОМЗ"). Лампа дополнительно оснащалась видеоканалом, включающим цветную и высокочувствительную черно-белую видеокамеры, и персональным компьютером для обработки и отображения видеоинформации, а также лазером и оптическим адаптером, фокусирующим (с помощью дополнительной линзы Гольдмана) излучение лазера на глазное дно. На 3 сутки, когда градиент контрастности между СНМ и окружающими тканями становится максимален (количество препарата в ретинальных сосудах и здоровой хориоиде меньше, чем в зоне СНМ) и уровень "Фотосенса" достигает терапевтического, проводят фотодинамическую терапию. При этом терапевтический уровень определяют по соотношению флуоресценции ткани и стандартного образца с заведомо известной, терапевтической концентрацией. Зрачок пациента расширяют мидриатиками до максимального размера. Используя 3-зеркальную линзу Гольдмана проводят облучение зоны СНМ при длине волны 675 нм, плотностью мощности от 80 до 200 мВт/см². Конкретную дозу облучения выбирают в зависимости от состояния сетчатки (отек, кистевидные изменения), толщины СНМ и степени пигментации глазного дна. Чем больше отек, тем меньше доза облучения. В течение последующего времени облучение повторяют каждые 3-5 дней, всего 2-10 сеансов в зависимости от степени выраженности отека сетчатки, площади и глубины залегания СНМ. Чем глубже залегает СНМ и более выражен отек, тем большее количество сеансов используют. При этом лазерное облучение мембраны проводят транспупиллярно.

Пример 1. Пациент Г., 68 лет, поступил в клинику с жалобами на снижение зрения, искажение предметов, появление темного пятна перед левым глазом в течение последнего месяца.

При обследовании острота зрения ОД-1.0, OS-0.2.

Офтальмоскопическая и ангиографическая картина представлены на фиг.№1. Был поставлен диагноз: Возрастная макулярная дегенерация, субретинальная неоваскулярная мембрана левого глаза.

Учитывая непродолжительный период заболевания, небольшие размеры мембраны, пациенту введен Фотосенс в дозе 0.1 мг/кг веса.

На 3 сутки концентрация препарата в тканях глаза была сопоставима с терапевтической.

Проведена ФДТ. Плотность мощности составила 100 мВт/см². После первого сеанса образовался перифокальный отек сетчатки, который резорбировался на 2 сутки, после чего сеанс облучения с теми же параметрами был повторен. При этом всего проведено 4 сеанса. Достигли фототромбозов новообразованных сосудов с последующей их облитерацией.

Острота зрения повысилась, и составила OS-0.7. На офтальмоскопической и ангиографической картине (смотри фиг.2), отмечается снижение активности СНМ и резорбция геморрагии.

Пример 2. Пациентка Н., 36 лет, поступила в клинику с жалобами на снижение зрения, искажение и раздвоение предметов, появление пятен перед обоими глазами в течение последних 3-х месяцев.

При обследовании острота зрения ОД-0.3 с коррекцией - 18,0Д, OS-0.2 с коррекцией - 15,0Д.

Клинико-ангиографическая картина соответствует субретинальной неоваскулярной мембране в активной фазе на обоих глазах.

Проведена ФДТ плотностью мощности 100 мВт/см² с фотосенсом. Последний введен в

дозе 0,05 мг/кг веса. Кратность сеансов доведена до 7. Сеансы проводили через день.

Спустя месяц после проведенного лечения, острота зрения повысилась до 0,6 на правом глазу и до 0,8 с прежней миопической коррекцией на левом глазу. Вышеуказанные жалобы прекратились.

5 На глазном дне ангиографически отмечали запустевание новообразованных сосудов, нивелирование отека и рассасывание геморрагии.

При сроках наблюдения до 8 месяцев имела место стабилизация процесса.

10 Таким образом, предложенный нами способ лечения субретинальной неоваскулярной мембраны является более эффективным по сравнению с известными способами аналогами. Использование заявляемого способа позволяет добиться ремиссии заболевания с полной окклюзией новообразованных сосудов хориоидеи.

Формула изобретения

15 1. Способ лечения субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ), заключающийся в проведении фотодинамической терапии путем внутривенного введения фотосенсибилизатора с последующим транспупиллярным лазерным облучением СНМ, отличающийся тем, что в качестве фотосенсибилизатора используют Фотосенс в дозе 0,05-0,3 мг/кг веса, а облучение проводят на третьи сутки после введения Фотосенса по достижении терапевтической дозы фотосенсибилизатора в мембране при длине волны 675 нм и плотности мощности 80-200 мВт/см², облучают многократно.

20 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что облучение повторяют каждые 3-5 дней.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что количество сеансов варьирует от 2 до 10.

25

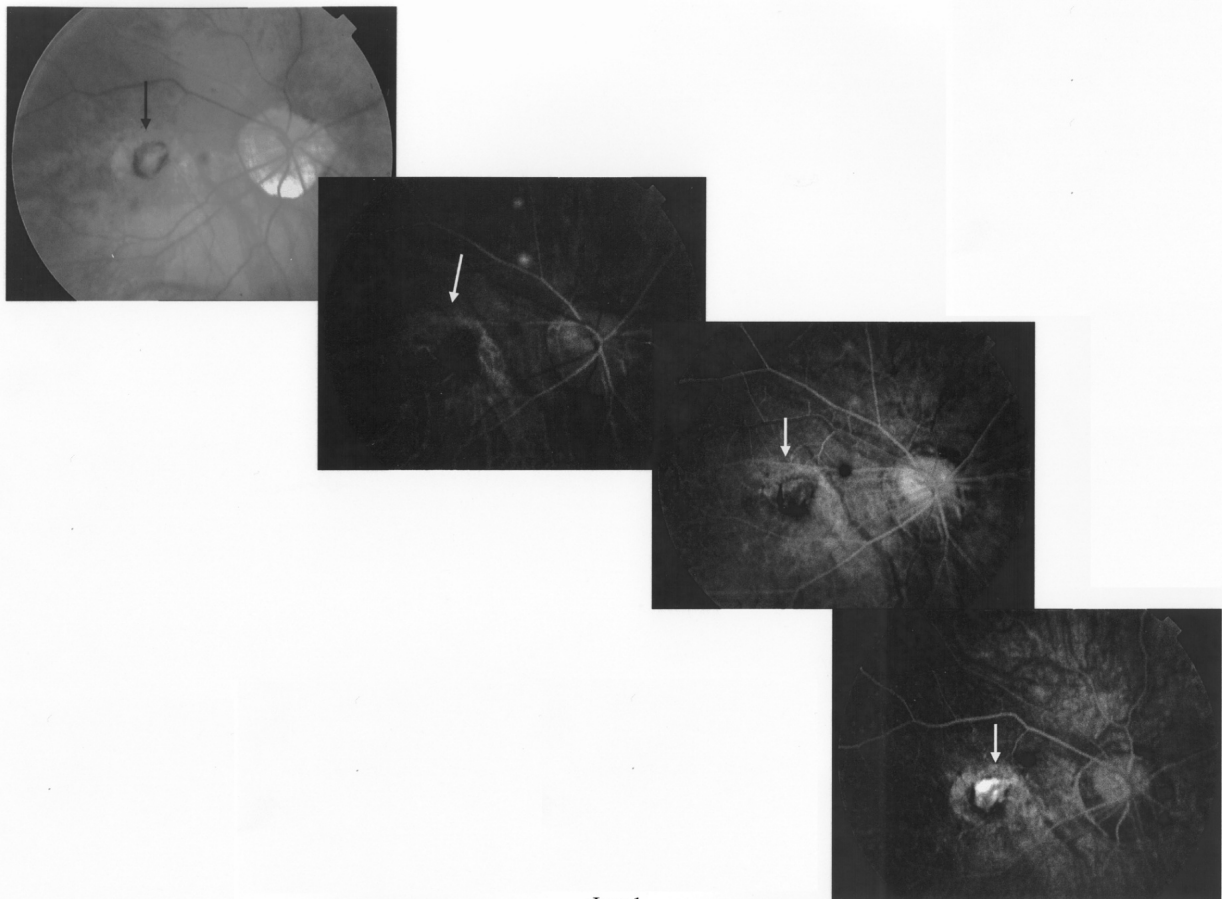
30

35

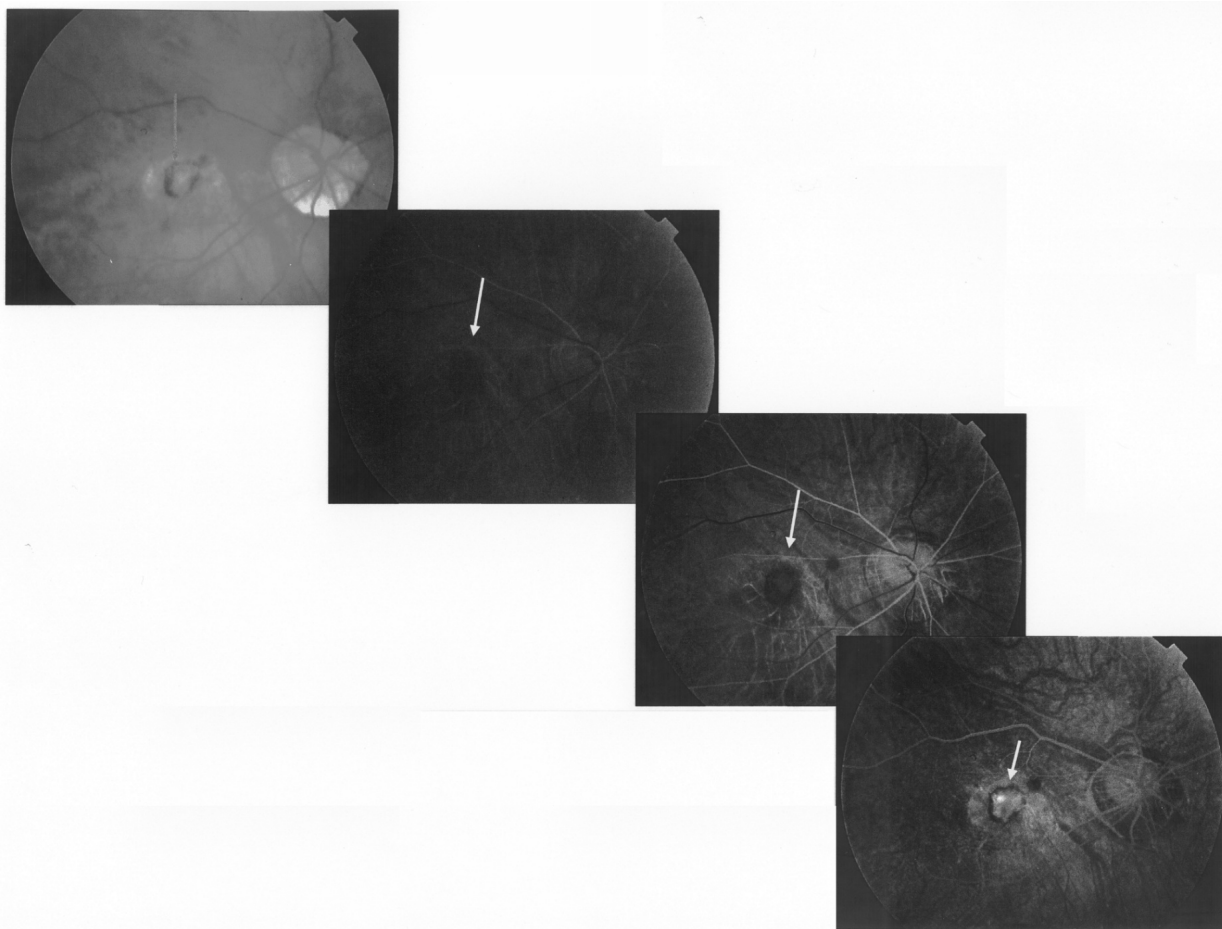
40

45

50



Фиг.1



Фиг.2