



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **71425** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61B 3/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2012 00353</b>	(72) Винахідник(и): <b>Уманець Миколай Миколайович (UA), Розанова Зоя Анатоліївна (UA), Махер Альзін (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>12.01.2012</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.07.2012</b>	(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П.ФІЛАТОВА АМНУ", Французький б-р, 49/51, м. Одеса, 65061 (UA)</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.07.2012, Бюл.№ 13</b>	

## (54) СПОСІБ ПОЕТАПНОГО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОГО КІСТОЗНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ

### (57) Реферат:

Спосіб лікування діабетичного кістозного макулярного набряку полягає в інтравітреальному введенні інгібіторів факторів росту ендотелію судин (ФРЕС) та здійсненні, через термін 2 тижні - 1 місяць при наявності регресу кістозного макулярного набряку, лазерної коагуляції. Проводять селективну лазерну коагуляцію пігментного епітелію сітківки.

UA 71425 U

UA 71425 U

Корисна модель належить до медицини, конкретно до офтальмології, і може бути використана для лікування діабетичного кістозного макулярного набряку сітківки.

В даний час для лікування діабетичного кістозного макулярного набряку використовується низка методик, серед них: фокальна або панмакулярна лазеркоагуляція, інтравітреальне введення інгібіторів факторів росту ендотелію судин (ФРЕС), інтравітреальне введення кортикостероїдів (триамцінолону), комбінування цих методик (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study R. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group// Arch Ophthalmol. 1985;103(12), P. 1796-1806; J. F. Arevalo, J.G. Sanchez, L. Wu, et al. Primary Intravitreal Bevacizumab for Diffuse Diabetic Macular Edema (The Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 Months)// Ophthalmology 2009; 116, P. 1488-1497; Jonas JB, Akkoyun I, Kreissig I, Degenring RF. Diffuse diabetic macular edema treated by intravitreal triamcinolone acetate: a comparative, non-randomized study// Br J Ophthalmol. 2005;89, P.321-326; A Randomized Trial Comparing Intravitreal Triamcinolone Acetate and Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network)// Ophthalmology 2008; 115, P. 1447-1459).

Обов'язковим компонентом лікування кістозного макулярного набряку є вплив тим чи іншим способом на гематоретинальний бар'єр, пігментний епітелій сітківки для зменшення товщини сітківки в макулярній ділянці, зменшення або зникнення макулярного набряку. Всі перелічені методики мають ряд недоліків: панмакулярна л/к може супроводжуватися атрофією пігментного епітелію або субретинальним фіброзом та появою центральних та парацентральных скотом (Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema// Arch Ophthalmol. 1991; 109(11), P. 1549-1551; Rutledge BK, Wallow IH, Poulsen GL. Sub-pigment epithelial membranes after photocoagulation for diabetic macular edema// Arch Ophthalmol. 1993;111(5), P.608-613). Великий інтерес являють методики субпорогової л/к, які полягають в тому, що наносяться множинні дуже короткої експозиції опіки сітківки із мінімальною термічною дифузією в оточуючі структури. Тривалість імпульсу 0,1 мсек та мінімальний діаметр лазерного променя спричиняє розповсюдження термального ефекту на 10 мікрон (діаметр однієї клітини пігментного епітелію). Також, субпорогова л/к визиває підвищення температури в опромінюваній тканині тільки під час "on" фази дуже короткої тривалості, що селективно пошкоджує тільки клітини пігментного епітелію, та не впливає на прилеглі шари фоторецепторів та хоріокапілярів. Тому ця методика називається селективна коагуляція пігментного епітелію та позбавлена недоліків традиційної порогової панмакулярної лазерної коагуляції (Berger JW. Thermal modelling of micropulsed diode laserretinal photocoagulation// Lasers in Surgery and Medicine. 1997;20, P.409-415; Bhagat N, Zarbin MA. Use of diode subthreshold Micropulse laser for treating Diabetic Macular edema // Contemporary Ophthalmology. 2004; 3(13), P.1-10). Але селективна лазерна коагуляція пігментного епітелію малоефективна при кістозному макулярному набряку та не рекомендується для його лікування (Пасечникова Н.В., Науменко В.А. Селективная лазерная коагуляция пигментного эпителия сетчатки при лечении диабетической макулопатии // Офтальмологический журнал. - 2003. - № 2. - С. 42-46).

Інтравітреальні ін'єкції анти-ФРЕС агентів або триамцінолону також впливають на проникність гематоретинального бар'єру та застосовуються для лікування діабетичного макулярного набряку, але іноді мають тимчасовий ефект, тому у даний час набули розповсюдження методики комбінування інтравітреальних ін'єкцій та лазерних методик.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб лікування діабетичного макулярного набряку, що полягає у інтравітреальному введенні інгібіторів факторів росту ендотелію судин (ФРЕС) та здійсненні панмакулярної л/к. (Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema, The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network// Ophthalmology 2010; 117, P. 1064-1077). Однак панмакулярна л/к після інтравітреальних ін'єкцій також може призводити до атрофії пігментного епітелію або субретинального фіброзу.

В основу запропонованої корисної моделі поставлена задача удосконалення способу лікування діабетичного макулярного набряку шляхом здійснення після інтравітреального введення інгібіторів факторів росту ендотелію судин (ФРЕС) і наявності регресу кістозного макулярного набряку, селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки, за рахунок чого створюються умови для досягнення повного та довготривалого регресу діабетичного кістозного макулярного набряку.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі поетапного лікування діабетичного кістозного макулярного набряку за яким здійснюють інтравітреальне введення інгібіторів факторів росту ендотелію судин (ФРЕС) і, через термін 2 тижні - 1 місяць при наявності регресу

кістозного макулярного набряку, згідно з корисною моделлю, проводять селективну лазерну коагуляцію пігментного епітелію сітківки.

Причинно-наслідкові зв'язки

Причина	Наслідок
1) інтравітреальна ін'єкція ранібізумабу 0,5 мг	дозволяє отримати регрес діабетичного кістозного макулярного набряку та надає можливість подальшого його лікування більш щадними методиками
2) селективна лазерна коагуляція пігментного епітелію сітківки	дозволяє щадно, без пошкодження шару фоторецепторів та хоріокапілярів провести лазерне лікування та пролонгувати досягнутий лікувальний ефект.

5

Переваги запропонованого способу лікування діабетичного кістозного набряку:

1) інтравітреальне введення ранібізумабу дозволяє досягти регресу набряку сітківки в макулярній ділянці;

2) набутий ефект дозволяє застосувати селективну лазерну коагуляцію пігментного епітелію сітківки, що раніш вважалось неможливим через неефективність цієї методики при діабетичному кістозному макулярному набряку;

3) набутий ефект дозволяє застосувати селективну лазерну коагуляцію пігментного епітелію сітківки, що є більш делікатною методикою та дозволяє уникнути ускладнень, характерних для панмакулярної лазер коагуляції макулярної ділянки.

Таким чином, як видно з проведеного аналізу, кінцева задача корисної моделі забезпечується сукупністю суттєвих характерних ознак:

1) інтравітреальне введення ранібізумабу 0,5 мг першим етапом,

2) застосування селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки другим етапом.

Опис запропонованого способу. Спосіб полягає в тому, що першим етапом поводить інтравітреальна ін'єкція ранібізумабу 0,5 мг, потім, через 2 тижні - 1 місяць після ін'єкції, при досягненні регресу діабетичного кістозного макулярного набряку, виконується другий етап - здійснюється селективна лазерна коагуляція пігментного епітелію сітківки.

Клінічні випробування проводилися на базі вітреоретинального відділення ДУ "Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім.П.Філатова АМН України».

Клінічний приклад

Хвора Д., 1944 р. н., звернулася до інституту ім. В.П. Філатова, амбулаторна карта № 300947, 23.02.11 із скаргами на зниження гостроти зору правого ока протягом 1 місяця. Хворіє на цукровий діабет 25 років, інсулінонезалежний, в стані субкомпенсації. В грудні 2010 року за місцем проживання на правому оці виконано факоемульсіфікацію катаракти із імплантацією штучного кришталика. Госпіталізована в відділення вітреоретинальної та лазерної хірургії, історія хвороби № 533293, із діагнозом:

Праве око - Діабетична ретинопатія, непроліферативна стадія, ексудативно-геморагічна форма, діабетична макулопатія, кістозний макулярний набряк, артіфакія.

Ліве око - Діабетична ретинопатія, непроліферативна стадія, ексудативно-геморагічна форма, початкова катаракта.

Гострота зору правого ока - 0,35 не корегує,

Гострота зору лівого ока - 0,6сс+0,5<sup>D</sup> sph(·)+1,0<sup>D</sup>су1ах180°=1,0

Об'єктивно: праве око спокійне, рогівка та волога передньої камери прозорі, положення штучного кришталика правильне, скловидне тіло прозоре, на очному дні ДЗН блідо-рожевий,

границі чіткі, судини нерівномірні, поодинокі пре- та інtrarетинальні геморагії, в макулярній ділянці кістозний макулярний набряк.

Хворій було виконано обстеження перед інтравітреальним введенням ранібізумабу, що включало, крім загально офтальмологічних, оптичну когерентну томографію сітківки в макулярній ділянці, флуоресцентну ангіографію. Товщина сітківки в макулярній ділянці, за даними оптичної когерентної томографії, сягала  $563 \pm 11$  мкм, за даними флуоресцентної ангіографії ознак ішемічної макулопатії не виявлено, що дало можливість провести інтравітреальне введення ранібізумабу. 25.02.2011 року умовах операційної, в асептичних умовах, після епібульбарної анестезії в 3,5 мм від лімбу під офтальмологічним контролем голкою 29 Ga введено 0,5 мг ранібізумабу в праве око. Наступного дня хвору оглянуто: праве око спокійне, середовища прозорі, стан очного дна не змінено, гострота зору - 0,5 не корегує (підвищилася).

При огляді через 2 місяці праве око спокійне, середовища прозорі, на очному дні діагностовано значний регрес кістозного макулярного набряку, товщина сітківки в макулярній ділянці, за даними оптичної когерентної томографії, зменшилася на 245 мкм, діагностована солітарна резидуальна кіста, гострота зору - 0,6 не корегує. З цього приводу 27.04.2011 року на правому оці проведено селективну лазерну коагуляцію пігментного епітелію сітківки на Nd-YAG лазері з подвійною частотою, довжина хвилі 532 нм, потужність імпульсу 30 мВт, тривалість імпульсу 0,01 сек, діафрагма 50 мкм. Лазерні коагуляти наносилися у шаховому порядку на відстані 75-100 мкм один від одного серіями по 10 імпульсів, всього - 1500. Безпосередньо після процедури гострота зору правого ока - 0,5 н/к. При контрольному огляді через 1 місяць (31.05.2011) гострота зору правого ока сягала  $0,7_{cc}-0,5_{sph}=1,0$ , товщина сітківки в макулярній ділянці залишилася незмінною - 310 мкм, рельєф сітківки в макулярній ділянці не змінився, але, враховуючи поліпшення гостроти зору, хворій ніяких втручань проведено не було.

При контрольному огляді 21.09.2011 року - гострота зору правого ока  $0,7_{cc}-0,5^D_{sph}=1,0$ , товщина сітківки в макулярній ділянці зменшилась на 133 мкм, макулярний набряк розсмоктався повністю, по оптичній когерентній томографії візуалізується нормальний рельєф сітківки в макулі.

За цією методикою проліковано 5 хворих із діабетичним кістозним макулярним набряком. Серед них 3 жінки, 2 чоловіки, 1 хворий із I типом цукрового діабету, 4 хворих із II типом цукрового діабету, із них 2 хворих із вторинною інсуліновою залежністю, всі в стані субкомпенсації цукру крові - рівень цукру крові не більше 11,0 мМоль. Стаж захворювання 8-11 років, лише у однієї хворої стаж цукрового діабету сягав 25 років. У всіх хворих був досягнутий регрес кістозного макулярного набряку та поліпшення гостроти зору у терміні 1-2 місяці після інтравітреальної ін'єкції ранібізумабу та селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки, який зберігався протягом всього спостереження - 6-8 місяців.

Таким чином запропонована методика є більш ефективною, ніж тільки інтравітреальне введення анти-ФРЕС агентів при кістозному макулярному набряку (Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al, READ-2 Study Group. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study.// Ophthalmology 2009; 116:2175-81), та дозволяє застосувати селективну коагуляцію пігментного епітелію сітківки (як більш щадний метод) при кістозному макулярному набряку, при якому селективна коагуляція пігментного епітелію не є ефективною (Науменко В.А. Эффективность нового метода диагностики и лазерного лечения отечных форм диабетической макулопатии: дис. канд мед. наук 14.01.18: захищ. 15.04.05: затверджена 20.09.05/ Науменко Владимир Александрович. - О, 2005. - 131 с.)

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування діабетичного кістозного макулярного набряку, що полягає в інтравітреальному введенні інгібіторів факторів росту ендотелію судин (ФРЕС) та здійсненні, через термін 2 тижні - 1 місяць при наявності регресу кістозного макулярного набряку, лазерної коагуляції, який відрізняється тим, що проводять селективну лазерну коагуляцію пігментного епітелію сітківки.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ - 42, 01601