



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118453** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**A61K 31/00**  
**A61P 27/02** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2017 01715</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Карлійчук Марина Аксентіївна (UA),</b> <b>Коновалець Іванна Володимирівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>23.02.2017</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ</b> <b>ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ</b> <b>ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"</b> <b>МОЗ УКРАЇНИ,</b> пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.08.2017</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.08.2017, Бюл.№ 15</b>	

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ФОРМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ СЕРОЗНОЇ ХОРІОРЕТИНОПАТІЇ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування гострої форми центральної серозної хоріоретинопатії шляхом призначення лікарського препарату на фоні базисної терапії. Додатково до базисної терапії призначають закапування 0,1 % розчину непафенаку по 1 краплі 3 рази на день в кон'юнктивальну порожнину ураженого ока впродовж 45 днів.

**UA 118453 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до офтальмології, та може бути використана для лікування гострої форми центральної серозної хоріоретинопатії.

Центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХРП) - це захворювання, що характеризується локальним серозним відшаруванням нейросенсорної сітківки та/або пігментного епітелію сітківки в результаті розвитку ділянки локальної або мультифокальної фільтрації рідини на рівні пігментного епітелію з переважним ураженням макули (Шуко А.Г., Злобіна А.Н., Юрьєва Т.Н., 2013; Nicholson B., Noble J., Forooghian F. та ін., 2013). У зв'язку з частою спонтанною резорбцією субретинальної рідини впродовж декількох місяців, прогноз щодо зорових функцій є в цілому сприятливим. Однак, рецидиви захворювання та його перехід в хронічну форму можуть призводити до необоротної та суттєвої втрати зору через тривалу присутність субретинальної рідини, розвиток атрофії пігментного епітелію та фоторецепторів сітківки (Piccolino F.C., De La Longrais R.R., Manea M. та ін., 2008). ЦСХРП частіше зустрічається у соматично здорових молодих чоловіків, в анамнезі яких переважають часті емоційні стреси, не асоціюючись із системними проявами. Дана патологія є поширеною по всьому світу.

На теперішній час не існує єдиної думки щодо причин виникнення ЦСХРП. Відомі чисельні фактори ризику розвитку даного захворювання, серед яких найбільш доведеним є використання кортикостероїдів екзогенного походження та підвищені рівні ендогенних кортикостероїдів (Bouzas E.A., Scott M.H., Mastorakos G. та ін., 1993). Емоційна лабільність, нейротизм, істерія, тип А особистості, автоімунні захворювання (Conrad R., Geiser F., Kleiman A. та ін., 2014; Liu B., Deng T., Zhang J., 2016), інфікування грам-негативною бактерією *Helicobacter pylori* (Giusti C., 2004; Cotticelli L., Borrelli M., D'Alessio A.C. та ін., 2006) та вагітність (Cousins L., Rigg L., Hollingsworth D. та ін., 1983) розглядаються як чинники, що сприяють розвитку ЦСХРП. Додатковими чинниками ризику даного захворювання вважають системну гіпертензію, нічне апное (Liu B., Deng T., Zhang J., 2016), гастроезофагіальну рефлюксну хворобу (Mansueta C.C., 2004), надмірне вживання алкоголю (Haimovici R., Koh S., Gagnon D.R. та ін., 2004), симпатоміметиків (Michael J.C., Pak J., Pulido J. та ін., 2003), кави та нікотину (Türkçü F.M., Yüksel H., Sahin A., 2014), слабку гіперметропічну рефракцію (Балашевич Л.И., Гацу М.В., Касимов Э.М. та ін., 2007).

Незважаючи на чітке визначення та розуміння клінічної картини ЦСХРП, патофізіологія цього процесу не є до кінця зрозумілою. Запропоновані теорії включають: надмірну проникність власне судинної оболонки, дисфункцію пігментного епітелію сітківки, комбінацію цих двох механізмів у поєднанні з впливом кортикостероїдів (Marwan A., 2015). Т. Sekiryu зі співавторами вважають, що ЦСХРП розвивається в результаті дисфункції пігментного епітелію, тобто пошкоджені клітини ретинального пігментного епітелію втрачають бар'єрну і насосну функцію, що в свою чергу сприяє надходженню рідини з хоріокапілярів і накопиченню її в субретинальному просторі, що призводить до відшарування пігментного та нейроепітелію (Sekiryu T., Iida T., Maruko I. та ін., 2010). Прихильники теорії надмірної хоріоїдальної проникності вважають, що хоріоїдея стає надмірно проникною при ЦСХРП як результат стазу, ішемії або запалення (Yannuzzi L.A., 2010). На їхню думку, надмірно проникні судини хоріоїдеї зумовлюють зростання тканинного гідростатичного тиску, стимулюючи формування відшарування пігментного епітелію сітківки та руйнування його бар'єрної функції, що призводить до появи зон накопичення рідини між сітківкою та ретинальним пігментним епітелієм (Nicholson B., Noble J., Forooghian F. та ін., 2013).

Враховуючи, що на теперішній час серед офтальмологів немає єдиної думки про етіопатогенез ЦСХРП, питання її лікування в сучасній літературі також залишаються дискусійними. Мета лікування ЦСХРП - стимулювати прилягання відшарованого нейроепітелію, покращити або зберегти існуючу гостроту зору та попередити рецидиви захворювання. Рецидиви трапляються у 30-50 % пацієнтів впродовж одного року. У хворих з частими рецидивами або хронічним відшаруванням нейросенсорної сітківки може розвинути атрофія пігментного епітелію сітківки та зміни нейросенсорної сітківки, результатом чого є поступова втрата зорових функцій (гостроти зору, кольоросприйняття, контрастної чутливості).

Спостереження з модифікацією факторів ризику є стандартною початковою тактикою у більшості випадків. Існує думка, що системне (ацетазоламід) та місцеве (бринзоламід, дорзоламід) застосування інгібіторів карбоангідрази впродовж 6 тижнів зменшує час зникнення суб'єктивних та об'єктивних ознак ЦСХРП, однак це лікування не впливає на кінцеву гостроту зору та число рецидивів (Pikkel J., Beiran I., Ophir A. та ін., 2002). Достатньо широко застосовується й інша консервативна терапія: препарати, що нормалізують проникність капілярів, транквілізатори, діуретики, антигістамінні препарати, вазодилататори, антибіотики, антиагреганти, протигрибкові препарати, антагоністи глюкокортикоїдних рецепторів,

антиоксиданти та полівітаміни (Щуко А.Г., Злобина А.Н., Юрьева Т.Н., 2013; Nicholson B., Noble J., Ferooghian F. та ін., 2013).

Інші методи лікування ЦСХРП включають лазерне лікування (аргоновий, кріптоновий та мікроімпульсний лазери), фотодинамічну терапію (з повною, половинною, або 30 % дозами), інтравітреальні ін'єкції інгібіторів ендотеліального фактора росту судин (ранібізумаб, афліберсепт). Проте, не встановлено, чи мають ці методи суттєві переваги над спостереженням або консервативною терапією (Salehi M., Wenick A.S., Law H.A. та ін., 2015). Відомо, що вони тільки скорочують час існування відшарування нейроепітелію сітківки, однак не покращують гостроту зору у віддалені терміни, порівняно з очима, пролікованими іншими методами.

Враховуючи, що розвиток та прогресування ЦСХРП супроводжується запаленням, логічним є застосування в її лікуванні нестероїдних протизапальних засобів. Непафенак є нестероїдним протизапальним засобом з переважним гальмуванням індукцибельної ізоформи циклооксигенази - циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), яка регулює синтез простагландинів у вогнищі запалення. ЦОГ-2 превалює у клітинах пігментного епітелію сітківки, значно зростає у відповідь на прозапальні цитокіни. ЦОГ-2 - залежна продукція тромбоксану A2 може призводити до цитотоксичності ендотеліальних клітин при дегенерації сітківки й ішемічних ретинопатіях (Kim S.J., Flach A.A., Jampol L.M., 2010). Відомо, що селективне гальмування ЦОГ-2 пригнічує ангиогенез в порівці та сітківці (Ayala Somayajula S.P., Kompella U.B., 2003; Maloney S.C., Fernandes B.F., Castiglione E. та ін., 2009).

Непафенак зменшує біохімічну альтерацію в сітківці за рахунок значного зменшення простагландину E2 та ЦОГ-2 в сітківці, зменшення утворення в ній супероксиду, гальмування лейкостазу, дегенерації ретинальних капілярів та апоптозу ендотеліальних клітин (Kern T.S., Miller C.M., Du Y. та ін., 2007).

Аналогом корисної моделі є спосіб лікування центральної серозної хоріоретинопатії (Bousquet E., Beydoun T., Rothschild P.R., et al. Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy: a randomized controlled crossover study // *Retina*. - 2015. - № 35 (12). - P. 2505-2515), в якому лікування здійснюють шляхом призначення спіронолактону щоденно перорально в дозі 50 мг впродовж 30 днів.

Недоліками аналога-способу є необхідність застосування конкурентного антагоністу альдостерону, що потребує контролю електролітного складу плазми крові та показників функції нирок; можливість появи артеріальної гіпотензії, аритмії, васкуліту, ниркової недостатності, судом, лейкопенії та тромбоцитопенії, а також відсутність у препарату протизапальних властивостей та впливу на процеси біохімічної альтерації в сітківці, у тому числі на апоптоз ендотеліальних клітин.

Найближчим аналогом корисної моделі є спосіб лікування центральної серозної хоріоретинопатії (Чехова С.П., Чехова А.Т., Ким Т.Ю. Опыт применения препарата Танакан при центральной серозной хориоретинопатии // *Новости глаукомы*. - 2012. - № 3), в якому перорально призначають препарат танакан в дозі 40 мг 3 р./день впродовж двох місяців, на фоні базисної терапії.

Недоліками найближчого аналога є об'ємний вміст спирту у лікарському засобі танакан, що становить 57 % (тобто 0,45 г спирту на 1 дозу), а це унеможлиблює його вживання за кермом, вагітними та жінками, які годують груддю; також вміст у ньому сахарина натрію, протипоказаного пацієнтам з цукровим діабетом; необхідність призначення його впродовж тривалого часу, що призводить до зростання вірогідності розвитку побічних реакцій: диспепсія, нудота, блювання, запалення шкіри, свербіж, екзема, головний біль, синкопе, а також відсутність переважного селективного гальмування ЦОГ-2.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування гострої форми центральної серозної хоріоретинопатії шляхом додаткового до базисної терапії призначення закапування 0,1 % розчину непафенаку (очні краплі) впродовж 45 днів.

Поставлена задача вирішується тим, що є призначення лікарського препарату на фоні базисної терапії, згідно з корисною моделлю, а додатково до базисної терапії призначають закапування 0,1 % розчину непафенаку (очні краплі) по 1 краплі 3 рази на день в кон'юнктивальну порожнину ураженого ока впродовж 45 днів.

Порівняння корисної моделі та найближчого аналога за ознаками представлено в наступній таблиці.

Таблиця

Порівняння та корисної моделі та найближчого аналога за ознаками

Ознака	Найближчий аналог	Корисна модель
Призначення базисної терапії	+	+
Самостійне застосування препарату	+	+
Вплив на еластичні властивості судинних стінок	+	+
Призначення нестероїдного протизапального препарату	-	+
Переважно селективне гальмування індукційної ізоформи ЦОГ-2	-	+
Побічні ефекти у вигляді ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту	+	-
Можливість розвитку побічних ефектів у вигляді гіпокоагуляції, бронхоспазму, анемії, ниркової недостатності	+	-

Теоретичні передумови здійснення корисної моделі.

- 5 Базисна терапія даного захворювання включає в себе інгібітори карбоангідрази (діакарб), нейро-ретинопротектори (цитіколін), ангіопротектори (дицинон), антиоксиданти (комплекси з лютеїном, зеаксантином, вітаміном С, мікроелементами - цинком, селеном, міддю).

- 10 Нестероїдні протизапальні препарати володіють протизапальною та протинабряковою дією, позитивно впливають на еластичні властивості стінок судин завдяки дії на систему ейкозаноїдів, не мають побічних ефектів у вигляді ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту, гіпокоагуляції, бронхоспазму, анемії, зниження зору, ниркової недостатності, тому їх можна призначати пацієнтам із захворюваннями шлунково-кишкового тракту; а також мають перевагу в переважно селективному гальмуванні індукційної ізоформи ЦОГ-2 без суттєвого впливу на конституціональну ізоформу ЦОГ-1.

- 15 Отже, згідно з корисною моделлю місцево застосовують очні краплі, 1 мл яких містить 1 мг нестероїдного протизапального засобу - непафенаку - для забезпечення оптимізації лікування з урахуванням етіопатогенетичних особливостей розвитку ЦСХРП, зменшення побічних ефектів та підвищення зорових функцій.

Корисна модель здійснюється наступним чином.

- 20 Хворому на гостру форму центральної серозної хоріоретинопатії призначають базисну терапію: інгібітори карбоангідрази (діакарб), нейроретинопротектори (цитіколін), ангіопротектори (дицинон), антиоксиданти (комплекси з лютеїном, зеаксантином, вітаміном С, мікроелементами - цинком, селеном, міддю) та додатково призначають закапування нестероїдного протизапального засобу - 0,1 % розчину непафенаку (очні краплі) - по 1 краплі 3 рази на день в кон'юнктивальну порожнину ураженого ока впродовж 45 днів.

- 25 Приклади використання корисної моделі

- 30 Запропонований спосіб лікування застосований у 23 хворих (23 ока) з гострою формою центральної серозної хоріоретинопатії віком від 29 до 52 років. Пацієнти отримували базисну терапію: інгібітори карбоангідрази (діакарб), нейро-ретинопротектори (цитіколін), ангіопротектори (дицинон), антиоксиданти (комплекси з лютеїном, зеаксантином, вітаміном С, мікроелементами - цинком, селеном, міддю), а також закапування нестероїдного протизапального засобу - 0,1 % розчину непафенаку (очні краплі) - по 1 краплі 3 рази на день в кон'юнктивальну порожнину ураженого ока впродовж 45 днів.

- 35 Обстеження виконувалось на базі Центру сучасної офтальмології "Ваш Зір" та включало: візометрію, безконтактну тонометрію, біомікроскопію, непрямую офтальмоскопію, статичну комп'ютерну периметрію на аналізаторі поля зору Twinfield 2 (Octopus, Німеччина) за програмою центрального порогового 30-2 тесту та оптичну когерентну томографію за допомогою томографа "RTVue-100" (Optovue, США) до та після курсу лікування.

- 40 Порогову світлочутливість сітківки визначали в 76 ділянках центрального поля зору до 30°. Всі тестові ділянки були розділені на три морфо-функціональні зони: макулярна - до 5°, парамаккулярна - 5-20° та парацентрально - 20-30°.

Для реєстрації результатів використовували цифрове маркування.

Обробка результатів дослідження проведена за допомогою статистичної системи аналізатора поля зору Twinfield. За результатами оптичної когерентної томографії оцінювали середню товщину фовеоли.

Ефективність лікування оцінювали через 6 місяців за наступними критеріями: частка пацієнтів з повною резорбцією субретинальної рідини, зміни гостроти зору, зміни ретинальної світлочутливості, середня товщина фовеоли. Через 6 місяців повну резорбцію субретинальної рідини спостерігали в 19 очах (82,6 %) пацієнтів. Гострота зору пацієнтів збільшилась з  $0,29 \pm 0,12$  до  $0,8 \pm 0,17$ . Середня товщина фовеоли статистично вірогідно зменшилась з  $354 \pm 51$  мкм до  $224 \pm 33$  мкм ( $p < 0,05$ ).

До початку лікування у хворих було встановлено депресію чутливості сітківки в фовеолярній, макулярній та парамакулярній зонах глибиною від 1,8 до 7,4 дБ. Через 6 місяців після проведеного запропонованого корисною моделлю лікування при статичній пороговій периметри чутливість сітківки пацієнтів за даними основного відхилення (MD) в парамакулярній зоні була в середньому на 3,1 дБ вище вихідної, в макулярній - на 3,8 дБ ( $p < 0,05$ ), у фовеолярній - на 4,5 дБ ( $p < 0,05$ ), відповідно. У 86,95 % випадків виявлено зменшення розмірів парацентральных скотом ( $p < 0,05$ ). Відповідна тенденція прослідковувалась і в інших інтерпретаціях результатів тесту: числовому, загальних і структурних відхиленнях. Більшість пацієнтів відмітили покращання якості зору (збільшення яскравості кольорів, зменшення розмірів та/або зникнення плями перед оком).

Запропонований спосіб лікування добре переноситься пацієнтами. У всіх випадках не спостерігалось побічних реакцій.

Запропонований спосіб дозволяє ефективно лікувати гостру форму центральної серозної хоріоретинопатії, підвищити зорові функції та зменшити побічні ефекти терапії.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування гострої форми центральної серозної хоріоретинопатії шляхом призначення лікарського препарату на фоні базисної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково до базисної терапії призначають закапування 0,1 % розчину непафенаку (очні краплі) по 1 краплі 3 рази на день в кон'юнктивальну порожнину ураженого ока впродовж 45 днів.

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601