



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 38/18 (2022.05); A61P 27/02 (2022.05); A61F 9/00 (2022.05)

(21)(22) Заявка: 2021137283, 15.12.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.12.2021

Дата регистрации:
28.07.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 15.12.2021

(45) Опубликовано: 28.07.2022 Бюл. № 22

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90, Уфимский
НИИ глазных болезней, Патентный отдел

(72) Автор(ы):

Бикбов Мухаррам Мухтарамович (RU),
Халимов Тимур Азатович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное учреждение
"Уфимский научно-исследовательский
институт глазных болезней Академии наук
Республики Башкортостан" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2489146 C1, 10.08.2013. RU
2707955 C1, 02.12.2019. RU 2668371 C2,
28.09.2018. ЕГОРОВ Е.А. и др. Возрастная
макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза,
диагностики и лечения / Клиническая
офтальмология, 2009, т. 10, N 1, стр. 42-46.
MICHALSKA-MALECKA K. et al. Age related
macular degeneration - challenge for future:
Pathogenesis and new (см. прод.)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПОЗДНЕЙ СТАДИИ НЕЭКССУДАТИВНОЙ ФОРМЫ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к офтальмологии, и может быть использовано для лечения больных с поздней стадией неэкссудативной формы возрастной макулярной дегенерации. Проводят интравитреальное введение препарата

Эберпрот-П в объеме 50 мкл дозе 0,75 мкг курсом 4 инъекции с интервалом 1 месяц. Изобретение способствует повышению зрительных функций, улучшению морфофункциональных показателей дистрофических участков макулярной области и сетчатки, стабилизации заболевания. 1 пр.

(56) (продолжение):

perspectives for the treatment / European Geriatric Medicine, 2015, 6, pages 69-75.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 38/18 (2022.05); A61P 27/02 (2022.05); A61F 9/00 (2022.05)(21)(22) Application: **2021137283, 15.12.2021**(24) Effective date for property rights:
15.12.2021Registration date:
28.07.2022

Priority:

(22) Date of filing: **15.12.2021**(45) Date of publication: **28.07.2022 Bull. № 22**

Mail address:

**450008, g. Ufa, ul. Pushkina, 90, Ufimskij NII
glaznykh boleznej, Patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Bikbov Mukharram Mukhtaramovich (RU),
Khalimov Timur Azatovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe byudzhethnoe uchrezhdenie
"Ufimskij nauchno-issledovatel'skij institut
glaznykh boleznej Akademii nauk Respubliki
Bashkortostan" (RU)**(54) **METHOD FOR TREATMENT OF LATE STAGE OF NON-EXUDATIVE FORM OF AGE-OF-AGED
MACULAR DEGENERATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to ophthalmology, and can be used to treat patients with late stage non-exudative form of age-related macular degeneration. Eberprot-P is administered intravitreally in a volume of 50 mcl at a dose of 0.75 mcg in a course of 4 injections with an

interval of 1 month.

EFFECT: invention improves visual functions, improves morphofunctional parameters of degenerative areas of the macular area and retina, and stabilizes the disease.

1 cl, 1 ex

RU 2 776 877 C1

RU 2 776 877 C1

Изобретение относится к области медицины, в частности к офтальмологии, и может быть использовано для лечения больных с поздней стадией неэкссудативной формы возрастной макулярной дегенерации.

В настоящее время неэкссудативная или «сухая» форма возрастной макулярной дегенерации (с-ВМД) стала одной из самых распространенных причин необратимой частичной или полной потери зрения среди лиц старше 50 лет. Риск развития дегенерации макулы повышается с возрастом, которая в 85-90% случаев развивается по типу неэкссудативной формы.

с-ВМД это, как правило, хронический неуклонно прогрессирующий патологический процесс, неизбежно приводящий к слабовидению и слепоте. Ранние стадии заболевания характеризуются образованием множественных твердых и в дальнейшем мягких друз. На поздних стадиях болезни выявляется «географическая» атрофия макулярной области, которая характеризуется прогрессирующим появлением в ней дистрофических очагов с утраченным пигментным эпителием и участков пораженного хориокапиллярного слоя. В последующем может развиваться неоваскулярная макулопатия, возможны отслойки нейрорепарации и образование дисковидного рубца [Федотова Т.С., Хокканен В.М., Трофимова С.В., Даутова З.А. Современный подход к лечению возрастной макулярной дегенерации сухой формы // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - Т. 9. - №2. - С. 141-144].

Причинами дегенерации макулы могут быть формирующиеся возрастные морфологические и метаболические изменения, связанные с развитием локального воспаления, патологическими изменениями кровоснабжения глаза и внутриглазным оксидативным стрессом [Curcio C.A., Millican C.L., Allen K.A., Kalina R.E. Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina // Investigative Ophthalmology & Visual Science. - 1993. - Vol.34. - N 12. - P. 3278-3296].

К настоящему времени общепринятыми методами лечения с-ВМД являются, как правило, местная и системная медикаментозная терапия биорегуляторами, витаминами, антиоксидантами и ангиопротекторами.

Известен способ лечения больных с «сухой» формой ВМД, включающий пероральное использование лютеинсодержащих антиоксидантов и каротиноидов (Витрум вижн форте или Нутроф тотал) в течение года с интервалом 2-3 месяца с дополнительным назначением фенофибрат (Трайкор) в течение времени, достаточном для нормализации липидограммы и поддержания этих показателей на достигнутом уровне [Беляева М.И. Способ лечения "сухой" формы возрастной макулярной дегенерации // Патент №RU 2489146 от 10.08.2013]. Такая терапия направлена на поддержание функционального состояния микрососудистого русла и пигментного эпителия сетчатки.

Известны способы профилактики и лечения с-ВМД, основанные на применении препаратов, содержащих комплекс витаминов, минералов, каротиноидов и антоцианов [Егоров Е.А., Романенко И.А. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения // Клиническая офтальмология. - 2009. - Том 10. - №1. - С.42-45; Гветадзе А.А., Виноградова Е.П., Егоров Е.А. Рациональные подходы к ведению больных с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации // Клиническая Офтальмология. - 2011. - Том 12. - №1. - С.34-37].

Описан способ лазерного воздействия на область макулы с целью лечения с-ВМД. Для этого применяют метод периферической трансклеральной ретиальной диодной лазерной коагуляции в комбинации с субтеноновыми инъекциями Ретиналамина [Ермакова М.В. Эффективность применения диодного лазера при заболеваниях заднего отдела глаза// Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2009. - 34 с.].

Общепризнано, что существующие способы терапии с-ВМД не позволяют добиться излечения или полноценной стабилизации дистрофии макулярной области сетчатки в особенности поздних его стадий. К настоящему времени нет единого мнения о применении каких-либо рациональных подходов к консервативной терапии заболевания.

5 Использование лазерных методов лечения носит ограниченный характер. При этом нет убедительных данных, указывающих на эффективность лазеркоагуляции друз при с-ВМД [Алпатов С.А., Щуко А.Г., Урнева Е.М., Малышев В.В. Возрастная макулярная дегенерация. М.: ГЭОТАР. - Медиа. 2010. - С.13, 35-36]. Применение существующих способов местной и системной лекарственной терапии, очевидно, не обеспечивает
10 должного воздействия на внутриглазной патологический очаг болезни.

Наиболее близким аналогом изобретения является способ лечения неэкссудативной формы возрастной макулярной дегенерации, который осуществляется посредством тканеспецифической модуляции пептидными биорегуляторами («Ретиналамин», «Нормофтал»). Препараты применяют при с-ВМД и формах заболевания с
15 преимущественными изменениями в пигментном эпителии сетчатки. Курс такой биорегулирующей терапии следующий: «Ретиналамин» 5 мг парабульбарно и «Кортексин» 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней. По окончании инъекций в качестве поддерживающей терапии назначают перорально «Нормофтал» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 30 дней [Хавинсон В.Х. и соавт. Современные аспекты терапии
20 возрастной макулярной дистрофии у лиц пожилого и старческого возраста // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. - 2011. - №22 (117). - С.57-62]. Однако многие исследователи считают, что биорегуляторы, биологически активные добавки, витамины и т.п. могут иметь незначительное влияние или совсем не влиять на прогрессирование с-ВМД [Evans J.R., Lawrenson J.G. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing
25 the progression of age-related macular degeneration // Cochrane Database Syst. Rev. - 2017. - Vol.7, №7. - CD000254. doi: 10.1002/14651858.CD000254.pub4]. Кроме этого применяемое в указанном способе лечения парабульбарное и внутримышечное введение препарата имеет существенное отличие от интравитреального, при котором осуществляется доставка действующего вещества непосредственно в область патологического очага
30 (зону макулярной атрофии).

Задачей изобретения стала разработка способа лечения поздней стадии неэкссудативной формы возрастной макулярной дегенерации, позволяющего существенно повысить эффективность терапии заболевания и стабилизировать патологический процесс.

35 Техническим результатом изобретения является улучшение морфофункциональных показателей дистрофического участка макулярной области и повышение остроты зрения у пациентов с поздней стадией с-ВМД за счет этиопатогенетически обусловленного воздействия на пораженные структуры, в частности пигментного эпителия, сетчатки.

40 Предлагаемый способ лечения поздней стадии (с географической атрофией сетчатки) неэкссудативной формы возрастной макулярной дегенерации осуществляется следующим образом. В условиях операционной после местной инсталляционной анестезии устанавливают векорасширитель. Под микроскопом производят интравитреальную инъекцию объемом 50 мкл препарата Эберпрот-П в дозе 0,75 мкг. После операции
45 проводят ежедневные 5-кратные инсталляции антибактериальных и противовоспалительных глазных капель. Лечение препаратом Эберпрот-П проводят курсом - 4 инъекции с интервалом 1 месяц.

Интравитреальное введение (ИВВ) препарата Эберпрот-П (Heberprot-P), содержащего

эпидермальный фактор роста (Epidermal Growth Factor, EGF), стимулирует рост и дифференцировку клеток, способствует эпителизации пораженных участков ткани. Внутриглазная инъекция препарата призвана обеспечить локальную доставку действующего вещества непосредственно в область патологического очага заболевания.

5 Критериями включения пациентов для интравитреальной инъекции служили:

1. Возраст 50 лет и старше.
2. Острота зрения до 0,1 с коррекцией.
3. Псевдофакия.
4. Неэкссудативная форма ВМД с географической атрофией сетчатки.

10 5. Нормальное внутриглазное давление.

6. Отсутствие каких-либо других заболеваний глаз, в том числе злокачественных новообразований.

7. Не проводившаяся ранее анти-VEGF (антивазопролиферативная) терапия или проводившаяся более 6 месяцев назад до даты обращения.

15 8. Отсутствие в анамнезе перенесенных оперативных вмешательств на заднем отрезке глаза (витрэктомия, пломбирование, макулопластика).

Эпидермальный фактор роста (EGF) - полипептид, многофункциональный цитокин, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку эпителиального слоя клеток с помощью рецептора эпидермального фактора роста, в частности, за счет повышения концентрации внутриклеточного кальция, усиления гликолиза, увеличения скорости синтеза белка и ДНК. Таким образом, действие EGF направлено на регенерацию поврежденных при с-ВМД участков пигментного эпителия макулы и восстановление функционального состояния сетчатки глаза.

В клинические наблюдения включены 8 пациентов (8 глаз) с неэкссудативной формой ВМД с географической атрофией сетчатки (поздняя стадия с-ВМД) в возрасте 67-78 лет. В группе контроля были 16 пациентов, которым назначали традиционную терапию препаратами «Витрум вижн форте» или «Нутроф тотал+». Дополнительно рекомендовали диету, включающую регулярное употребление зеленых листовых овощей и свежеприготовленной рыбы.

30 При обследовании на 4-й и 6-ой месяцы у 7 из 8 пациентов интравитреальное курсовое введение эпидермального фактора роста (0,75 мкг) способствовало улучшению зрительных функций и стабилизации ряда морфофункциональных показателей дистрофических участков сетчатки в за счет патогенетически нацеленного воздействия и доставки действующего вещества непосредственно в пораженную область макулы.

35 У одного пациента после лечения предлагаемым способом исследуемые показатели, включая остроту зрения, остались без изменений.

В эти же сроки в группе контроля ни у кого из пролеченных пациентов каких-либо улучшений зрительных функций и клинико-функциональных показателей не отмечали.

Предлагаемый способ лечения иллюстрируется следующим клиническим примером.

40 Больная С., 74 года. Находилась на стационарном лечении с диагнозом: неэкссудативная форма возрастной макулярной дегенерации с географической атрофией сетчатки.

Результаты обследования. ОД (правый глаз): острота зрения - 0,08 не корригирует. Внутриглазное давление (ВГД) 12 мм рт.ст. Результаты биомикроскопии и клинико-офтальмологических исследований: передне-задняя длина глаза (ПЗО) - 23,56 мм, глубина передней камеры (П/К) - 2,95 мм, толщина хрусталика (Хр) - 3,80 мм, средняя кератометрия (AVG) -42,00. Хрусталик прозрачный. Отмечалась незначительная деструкция стекловидного тела. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый,

границы четкие. Ход и калибр сосудов не изменены. Макулярная область включает дистрофические очаги, участки депигментации в центральной зоне (географическая атрофия). Сетчатка прилежит во всех секторах.

OS (левый глаз): острота зрения - 0,3 не корректирует. ВГД - 14 мм рт.ст. Результаты биомикроскопии и клинико-офтальмологических исследований: ПЗО - 23,91 мм, П/К - 3,16 мм, Хр - 4,01 мм, AVG - 42,50. Хрусталик прозрачный. Отмечалась незначительная деструкция стекловидного тела. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Ход и калибр сосудов не изменены. Макулярная область включает дистрофические очаги, очаги депигментации в центральной зоне (географическая атрофия). Сетчатка прилежит во всех секторах.

Интравитреальное введение препарата Эберпрот-П проведено в правый глаз в условиях операционной. Обработку операционного поля производили раствором 10% йодпирона. Под местной анестезией после инсталляции глазных капель 0,4% оксибупрокаина («Инокаин», Индия) был установлен векорасширитель. Конъюнктивальную полость промывали раствором 5% повидон йода. С использованием офтальмологической линейки-циркуля отмечали точку в 3 мм от лимба. Под операционным микроскопом Carl Zeiss (Германия) в отмеченную циркулем точку, шприцом с диаметром иглы 30G (внешний диаметр 0,3 мм), перпендикулярно склере, была произведена интравитреальная инъекция раствора эпидермального фактора роста (Эберпрот-П) объемом 50 мкл в дозе 0,75 мкг. После интравитреальной инъекции выполнена инстилляционная глазных капель 0,5% левофлоксацина (Беларусь).

В послеоперационном периоде пятикратно в течение 3 дней проводили закапывания глазных капель 0,5% левофлоксацина. Местная противовоспалительная терапия включала инсталляции глазных капель бромфенак 0,09% (Индия). Осуществлялась ежедневная офтальмоскопия и биомикроскопия.

Клинически после инъекции оперированный глаз (OD) спокоен. Объективно: передний отрезок спокоен, движение глазных яблок в полном объеме, роговица прозрачная, переднекамерная влага прозрачная, передняя камера средней глубины, зрачок округлой формы. Хрусталик прозрачный. Незначительная деструкция стекловидного тела. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Калибр и ход сосудов не изменены. Макулярная область содержит дистрофические очаги, визуализируются очаги депигментации в центральной зоне (географическая атрофия). Сетчатка прилежит во всех секторах.

Интравитреальные инъекции препарата Эберпрот-П объемом 50 мкл в дозе 0,75 мкг были произведены 4 раза с интервалом 1 месяц.

К моменту выполнения 4-ой интравитреальной инъекции состояние глаза удовлетворительное - повышение остроты зрения правого глаза до 0,09 без коррекции.

Через 6 месяцев при биомикроскопии зона атрофии не увеличилась в размерах и оставалась в пределах дооперационных показателей.

Наблюдения пациентки в течение 12 месяцев с момента первой интравитреальной инъекции показали повышение остроты зрения до 0,1 без коррекции. Показатели электроретинографии характеризовались некоторым увеличением амплитуды b-волн, что может свидетельствовать об улучшении проводимости сетчатки. Оптическая когерентная томография (ОКТ) заднего отрезка глаза показала незначительное увеличение толщины сетчатки.

Контрольная группа пациентов с с-ВМД получала традиционное лечение.

Клинический пример

Больная Ф., 76 лет. Находилась под наблюдением с диагнозом: неэкссудативная

форма возрастной макулярной дегенерации с географической атрофией сетчатки.

Результаты обследования ОД (правый глаз): острота зрения - 0,04 не корригирует. ВГД - 19 мм рт.ст. Результаты биомикроскопии и клинико-офтальмологических исследований: ПЗО - 21,33 мм, ТУК - 2,44 мм, Хр -4,51 мм, AVG 43,25. Хрусталик прозрачный. Отмечалась незначительная деструкция стекловидного тела. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Ход и калибр сосудов без изменений. В области макулы атрофические очаги депигментации (географическая атрофия). Сетчатая оболочка прилежит во всех секторах.

Медикаментозное лечение: пероральный прием витаминных комплексов, содержащих фолиевую кислоту (2,5 мг/день), витамины В₆ (50 мг/день) и В₁₂ (1 мг/день). Кроме этого рекомендованы: диета, включающая регулярное употребление зеленых листовых овощей и свежеприготовленной рыбы; защита глаз от вредного воздействия прямых солнечных лучей; контроль (снижение) массы тела.

Результаты наблюдения пациентки в течение 12 месяцев: острота зрения правого глаза оставалась без изменений 0,04 без коррекции. При биомикроскопии визуализируется незначительное расширение зоны депигментации.

Таким образом, предлагаемый способ лечения поздней стадии неэкссудативной формы возрастной макулярной дегенерации - интравитреальное введение препарата Эберпрот-П объемом 50 мкл в дозе 0,75 мкг, проведенное курсом 4-хкратно с интервалом 1 месяц способствует улучшению морфофункциональных показателей дистрофических участков макулярной области и сетчатки в целом, повышению зрительных функций и стабилизации заболевания, посредством патогенетически ориентированного воздействия эпидермального фактора роста на пораженную зону макулы, в том числе за счет локальной доставки действующего вещества непосредственно в область патологического очага.

(57) Формула изобретения

Способ лечения поздней стадии неэкссудативной формы возрастной макулярной дегенерации, включающий введение пептидного лекарственного препарата, отличающийся тем, что в качестве пептида интравитреально вводят Эберпрот-П объемом 50 мкл в дозе 0,75 мкг, курсом 4 инъекции с интервалом 1 месяц.