



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **144595** (13) **U**
(51) МПК (2020.01)
A61F 9/00
A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 02955	(72) Винахідник(и): Боброва Надія Федорівна (UA), Сорочинська Тетяна Анатоліївна (UA), Братішко Олександр Юрійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 18.05.2020	(73) Володілець (володільці): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ", Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, 65061 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 13.10.2020	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 12.10.2020, Бюл.№ 19	

(54) СПОСІБ ІНТРАВІТРЕАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ РЕТИНОБЛАСТОМИ

(57) Реферат:

Спосіб інтравітреальної хіміотерапії ретинобластоми включає проведення під операційним мікроскопом інтравітреальної ін'єкції шляхом проколу кон'юнктиви і склери в 3,5 мм від лімба в меридіані, вільному від пухлини і вітреальних клонів, до досягнення кінчика голки центру порожнини склистого тіла, струшування ока пінцетом для рівномірного розподілу препарату у вітреусі. Для підвищення абластики втручання і зниження ризику розвитку інтра- і післяопераційних ускладнень, перед операцією проводять внутрішньом'язову ін'єкцію діуретику у віковому дозуванні; прокол кон'юнктиви виконують на відстані 1,0-1,5 мм від передбачуваного місця проколу склери з подальшим зміщенням її. Формують косо-перпендикулярний склеральний ін'єкційний канал. Тампонують місце ін'єкції ватним тупфором при вилученні голки, вводять в зону ін'єкції під кон'юнктиву розчину антибіотика до формування валика, проводять повторні ін'єкції в різних меридіанах.

UA 144595 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до офтальмології, й може бути використана для лікування дітей з внутрішньоочною пухлиною при проведенні інтравітреальної хіміотерапії (ІВХ) ретинобластоми (РБ) для підвищення абластики втручання і зниження ризику інтра- і післяопераційних ускладнень при проведенні ІВХ РБ.

5 Інтравітреальне (ІВ) введення цитостатиків, на думку ряду дослідників, є перспективним напрямком локальної хіміотерапії (ХТ) ретинобластоми (РБ), оскільки дозволяє досягти найбільш високої концентрації хіміотерапевтичного агента при введенні його безпосередньо в порожнину ока, тоді як системна концентрація в організмі зберігається на можливо низькому рівні [Ericson L.A., Rosengren 1961; Ericson L.A. et al. 1964; Seregard S. et al. 1995; Kaneko, Suzuki, 2003; Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А. 2009-2019; Munier з співавт., 2012-2017; Shields, 2014].

10 Разом з тим внутрішньоочний шлях введення є інвазивним. Одним з основних чинників, що перешкоджають впровадженню інтравітреальної хіміотерапії (ІВХ) РБ, поряд з підвищенням ВГД, геморагіями, катарактою, ендофтальмітом і ін. [Jager R.D., 2004; Frederici T.J. 2009 року; Ghassemi F., 2015], стало побоювання можливості екстерналізації внутрішньоочної пухлини через ін'єкційний канал [Smith S., Smith B. 2013; Suzuki S з співавт., 2015] і екстрабульбарного її поширення, що підвищує ризик прогресування росту пухлини в орбіті і розвитку метастазів, що сприяють підвищенню летальності.

20 У зв'язку з цим, з метою профілактики екстрабульбарної дисемінації внутрішньоочної РБ необхідний цілий ряд заходів, що дозволяють провести процедуру ІВХ максимально безпечно. На етапах передопераційної діагностики необхідно ретельне офтальмоскопічне і сонографічне обстеження з метою локалізації та поширеності пухлинних вогнищ і вітреальних клонів та вибору вільного від них місця ІВ ін'єкції [Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А. 2010 2015; Munier з співавт. 2012, 2013]. Наступним етапом профілактики є абластичність техніки ІВХ, що є метою пропонуваного нами способу.

25 Найбільш близьким до пропонуваного способу ІВХ при РБ є методика ІВ введення цитостатика, розроблена Munier F. З співавт., (2013), яка полягає в наступному:

- забезпечення тимчасової гіпотонії ока за допомогою парацентеза передньої камери з аспірацією того ж обсягу камерної вологи (0,1-0,15 мл), що і ін'єкція в склисте тіло;
- 30 - інтравітреальна ін'єкція голкою 32G, якою під мікроскопом проводиться перпендикулярний прокол кон'юнктиви і склери в 2,5-3,5 мм від лімба в меридіані, вільному від пухлини та вітреальних клонів, поки кінчик голки не досягне центру порожнини склистого тіла;
- перед видаленням голки в місці ін'єкції проводиться три цикли кріоаплікації - заморожування і відтавання;
- 35 - око обережно струшують пінцетом у всіх напрямках, щоб забезпечити рівномірний розподіл препарату в вітреусі. Недоліками такої техніки ІВХ, на нашу думку, є:
 - додаткова інтраокулярна маніпуляція на оці з внутрішньоочною пухлиною - парацентез передньої камери, що ускладнює техніку проведення ІВ ін'єкції за рахунок як розвинувся гіпотонії ока, так і зміщення ірідокришталікової діафрагми вперед, що змінює топографію
 - 40 внутрішньоочних співвідношень;
 - часті парацентез при ІВХ сприяють зменшенню передньої камери і формування передніх синехій із закриттям КПК та розвитку вторинної глаукоми;
 - перпендикулярний напрямок ін'єкційного каналу створює прямий шлях рефлюксу із склистого тіла;
 - 45 - три цикли кріоаплікації в місці ін'єкції подовжують час операції, підсилюють післяопераційний запальний процес і створюють умови для локального стоншування склери, що особливо актуально при проведенні неодноразових ІВ введень.
 - 3 разова кріоаплікація склери в зоні плоскої частини циліарного тіла може викликати подальшу атрофію з розвитком прогресуючої гіпотонії, особливо при частих ін'єкціях.

50 В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу інтравітреальної хіміотерапії ретинобластома за Munier F. З співавт., (2013) шляхом здійснення передопераційної внутрішньом'язової ін'єкції діуретика, зміщення кон'юнктиви над місцем ІВ введення, створення косо-перпендикулярного напрямку ін'єкційного каналу, тампонади місця проколу склери, субкон'юнктивального введення розчину антибіотика, за рахунок чого

55 досягається внутрішньоочна гіпотонія, здійснюється профілактика рефлюксу із склистого тіла, інфікування склистого тіла, стоншування склери при повторних ІВХ, що дозволить удосконалити техніку інтравітреальної хіміотерапії РБ, підвищити абластику втручання і знизити ризик інтра і післяопераційних ускладнень при проведенні ІВХ РБ.

60 Поставлена задача вирішується тим, що спосіб інтравітреальної хіміотерапії ретинобластоми включає проведення під операційним мікроскопом, інтравітреальної ін'єкції

шляхом проколу кон'юнктиви і склери в 3,5 мм від лімба в меридіані, вільному від пухлини і вітреальних клонів, до досягнення кінчика голки центру порожнини склистого тіла, струшуванні ока пінцетом для рівномірного розподілу препарату у вітреусі. Для підвищення абластики втручання і зниження ризику розвитку інтра- і післяопераційних ускладнень, перед операцією

5 проводять внутрішньом'язову ін'єкцію діуретика у віковому дозуванні; прокол кон'юнктиви виконують на відстані 1,0-1,5 мм від передбачуваного місця проколу склери з подальшим зміщенням її. Формують косо-перпендикулярний склеральний ін'єкційний канал. Тампонують місце ін'єкції ватним тупфором при вилученні голки, вводять в зону ін'єкції під кон'юнктиву розчину антибіотика до формування валика, проводять повторні ін'єкції в різних меридіанах.

Причина	Слідство
1. Передопераційна внутрішньом'язова ін'єкція діуретика у віковій дозі.	Неінвазивне зневоднення склистого тіла діуретиком, знижує ВГД - рефлюкс склистого тіла.
2. Прокол кон'юнктиви на відстані 1-1,5 мм і зміщення над місцем ІВ введення.	Створює клапан з кон'юнктивальної тканини блокуючий рефлюкс склистого тіла.
3. Утворення косо-перпендикулярного ін'єкційного склерального каналу.	Зменшує можливість рефлюксу за рахунок топографії склерального тунелю.
4. Тампонада місця ін'єкції ватним тупфером.	Здійснює тимчасове блокування рефлюксу.
5. Субкон'юнктивальне введення розчину антибіотика до формування валика.	Створює тривале блокування склерального каналу з одночасною профілактикою інфікування склистого тіла.
6. Здійснення ІВ ін'єкції в різних меридіанах при повторних ІВХ.	Здійснює профілактику стоншування склери при повторних ІВХ.

ІВХ проводиться в операційній в умовах загальної анестезії і максимального мідріазу під операційним мікроскопом після попередньої локалізації вогнищ РБ і вітреальних клонів за допомогою передопераційного офтальмоскопічного та сонографічного досліджень наступним

15 чином:

- попередньо за 30 хв. до ІВ ін'єкції проводиться внутрішньом'язова ін'єкція діуретика у віковому дозуванні;
- огляд очного дна і склистого тіла під операційним мікроскопом з контактною призматичною фундус-лінзою та розмітка місця ІВ ін'єкції, вільного від пухлини і вітреальних клонів;
- 20 - маркування місця ІВ ін'єкції в різних часових меридіанах при повторюваних ІВХ в 3,5 мм від лімба;
- прокол кон'юнктиви на відстані 1-1,5 мм від передбачуваної склеротомії та її зміщення над місцем ІВ введення;
- прокол склери з формуванням косо-перпендикулярного ін'єкційного каналу голкою 31 G;
- 25 - контроль положення голки у вітреальній порожнині, щоб уникнути травмування кришталика і контакту з пухлиною, повільне струминне введення приготовленого ex tempore цитостатику в об'ємі 0,1 мл в різних розведеннях в залежності від показань;
- швидке вилучення голки з одномоментною тампонадою місця ін'єкції ватним тупфером;
- введення під кон'юнктиву в зону ін'єкції розчину антибіотика до формування валика;
- 30 - "струшування" ока пінцетом протягом 30-60 сек. для рівномірного розподілу цитостатику в склоподібному тілі;
- стерильна пов'язка на око до перев'язки на наступний день.

Відмінними від прототипу ознаками є:

- досягнення внутрішньоочної гіпотонії за рахунок передопераційної внутрішньом'язової ін'єкції діуретика у віковому дозуванні;
- 35 Профілактика рефлюксу зі склистого тіла досягається декількома маніпуляціями:
 - за рахунок проколу кон'юнктиви на відстані 1,0-1,5 мм від передбачуваної склеротомії з подальшим її зміщенням;
 - формування косо-перпендикулярного склерального ін'єкційного каналу;
 - 40 - тампонада місця ін'єкції ватним тупфером при вилученні голки;
 - введення в зону ін'єкції під кон'юнктиву розчину антибіотика до формування валика.
- Зниження ризику розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень досягається шляхом:
 - відмови від додаткових маніпуляцій - парацентеза передньої камери і криоаплікації в зоні ін'єкції;
 - 45 - здійснення ІВ ін'єкції в різних меридіанах при необхідності їх повторення.

Перевагами розробленої техніки ІВХ є: досягнення внутрішньоочної гіпотонії без додаткового парацентезу; відсутність рефлюксу склоподібного тіла за рахунок зміщення кон'юнктиви і косо-перпендикулярного напрямку ін'єкційного каналу; тампонада місця проколу склери тупфером і валиком субкон'юнктивальної ін'єкції; профілактика вітреального інфікування за рахунок субкон'юнктивального введення в зону ін'єкції розчину антибіотика і стоншування склери при повторних ІВХ. Перераховані маніпуляції забезпечують малоінвазивність, безпеку і, головне - абластичність ІВХ.

У відділі офтальмопатології дитячого віку ДУ "Інститут ОХ і ТТ ім. В.П. Філатова" протягом 2019 року за запропонованою методикою було виконано 37 ІВ ін'єкцій у 8 дітей (11 очей) в Т1-Т3 стадіях РБ. Кількість ІВ ін'єкцій в 1 око склало за показниками від 1 до 13. Повний регрес всіх вогнищ був досягнутий у 4 дітей, 4 дітей продовжують лікування.

Операційні і післяопераційні ускладнення у всіх випадках були відсутні, ознак екстрабульбарного поширення РБ після ІВХ не спостерігалось. Як ефективність розробленої методики наводимо наступний клінічний приклад:

У дитини С. при плановому огляді у відділі дитячої офтальмопатології ДУ "Інститут ОХ і ТТ ім. В.П. Філатова НАМН України" в умовах загальної анестезії на єдиному лівому оці на крайній периферії очного яблука були виявлені два сірих аморфних промінюючих вогнища, що поширюються до ora serrata (фіг. 1). Гострота зору лівого ока - 0,4 по оптотипах Теллера. ВГД - 18 мм рт. ст. Сонографічно на 6 год. периферичніше екватора виявлена пристінкова «+» тканина завтовшки 0,3 мм, протяжністю 2,4 мм. Другий субстрат на 4 годину - товщиною 0,2 мм, протяжністю 2,4 мм. З анамнезу - праве око було видалено з приводу ретинобластоми Т3N0M0 без інвазії у 8-ми місячному віці.

Діагностована білатеральна РБ. Справа - анофтальм. Ліве око - Ретинобластома Т2N0M0.

Проведено лікування - 5 інтравітреальних (ІВ) ін'єкцій мелфаланом в дозі 10 мкг за розробленою методикою. Ін'єкція виконується в умовах операційної під загальною анестезією, обробка операційного поля проводиться за стандартною методикою з санацією кон'юнктивальної порожнини 0,5% розчином хлоргексидину, встановлюється блефаростат. Огляд очного дна під операційним мікроскопом з призматичною лінзою - в нижньозовнішньому квадранті виявлено 2 сірих пухлинних вогнища, на 4 і 6 години відповідно. Місце ін'єкції визначається і маркується. Ін'єкції виконувалися в різних часових меридіанах (з 10³⁰ до 12³⁰ години). В 1-1,5 мм від місця склеропункції кон'юнктива зміщується для створення ступеневого входу. Під контролем операційного мікроскопа прокол склери з формуванням косо-перпендикулярного ін'єкційного каналу голкою 31 G з просуванням голки до середини вітреальної порожнини, препарат вводиться струминно повільно. Швидко вилучення голки під кутом 90°, тампонування місця ін'єкції стерильним ватним тупфером, Субкон'юнктивальне введення розчину антибіотика формує валик. За допомогою пінцета "струшування" ока для рівномірного розподілу цитостатика в склистому тілі. Епібульбарно сухий альбуцид. Монокулярна асептична пов'язка.

Додатково проводилася хеморедукція (СЕV-протокол) і транссклеральна кріодеструкція.

Досягнутий повний регрес вогнищ пухлини з формуванням плоского атрофічного пігментованого рубця (IV тип регресу) (фіг. 2).

Через 6 місяців після закінчення лікування виявлено продовжений ріст новоутворення по верхній межі атрофічного вогнища (фіг. 3), у зв'язку з чим проведено локальне лікування рецидиву РБ у вигляді 2 ІВ ін'єкцій за розробленою методикою у поєднанні з лазеркоагуляцією. Отримано повний регрес РБ з формуванням плоского атрофічного пігментованого рубця (фіг. 4). Всього було виконано 7 інтравітреальних ін'єкцій мелфолану за розробленою методикою. Ускладнень при проведенні ІВ ін'єкцій і в післяопераційному періоді не спостерігалось. Термін спостереження 3 місяці. Стан стабільний. Гострота зору підвищилася до 1.0.

Перелік ілюстрацій

Фіг. 1 - Очне дно лівого ока дитини С. - на 4-6 год. два сірих промінюючих вогнища на крайній периферії сітківки спереду від екватора, що поширюються до ora serrata.

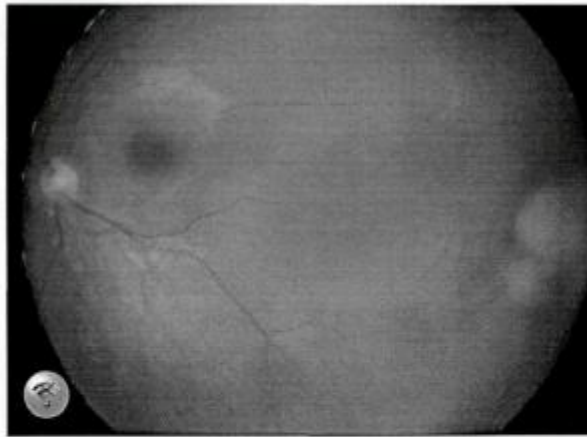
Фіг. 2 - Очне дно лівого ока після 4-х курсів СПХТ з додатковою ІВХ і кріодеструкцією - повний регрес вогнищ пухлини з формуванням плоского атрофічного пігментованого рубця (IV тип регресу).

Фіг. 3 - Очне дно лівого ока дитини С. рецидив РБ (продовжений ріст) по верхній межі атрофічного вогнища.

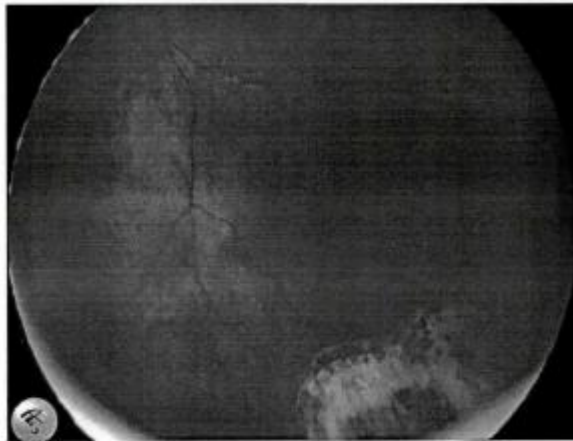
Фіг. 4 - Очне дно лівого ока дитини С. після двох курсів комбінованої локальної терапії - ІВХ + лазеркоагуляція з приводу рецидиву РБ (продовжений ріст) - повний регрес рецидиву IV типу з формуванням плоского атрофічного пігментованого рубця.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

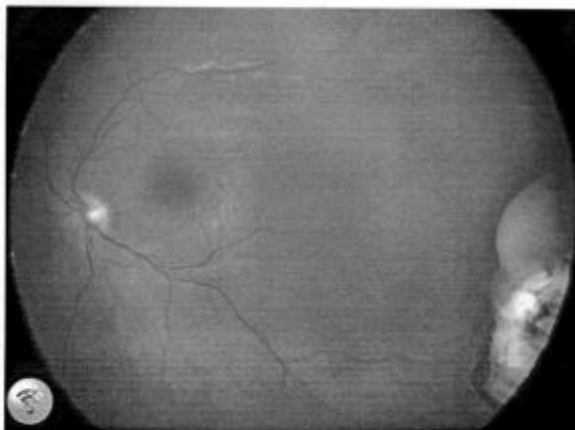
- 5 Спосіб інтравітреальної хіміотерапії ретинобластоми, що включає проведення під операційним мікроскопом інтравітреальної ін'єкції шляхом проколу кон'юнктиви і склери в 3,5 мм від лімба в меридіані, вільному від пухлини і вітреальних клонів, до досягнення кінчика голки центру порожнини склистого тіла, струшування ока пінцетом для рівномірного розподілу препарату у вітреусі, який **відрізняється** тим, що для підвищення абластики втручання і зниження ризику розвитку інтра- і післяопераційних ускладнень, перед операцією проводять внутрішньом'язову ін'єкцію діуретику у віковому дозуванні; прокол кон'юнктиви виконують на відстані 1,0-1,5 мм від передбачуваного місця проколу склери з подальшим зміщенням її; формування косо-перпендикулярного склерального ін'єкційного каналу, тампонади місця ін'єкції ватним тупфором при вилученні голки, введення в зону ін'єкції під кон'юнктиву розчину антибіотика до формування валика, проведення повторних ін'єкцій в різних меридіанах.
- 10



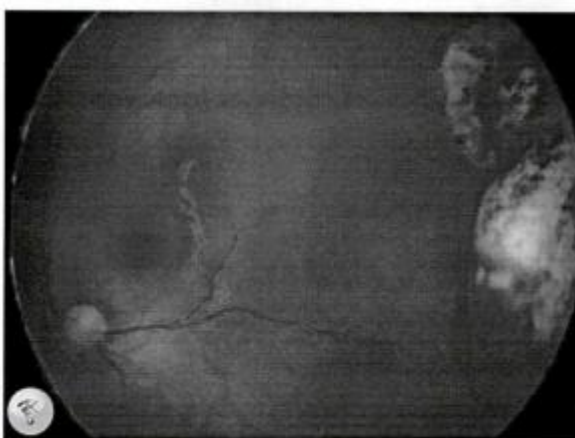
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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