



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **133456** (13) **U**

(51) МПК (2019.01)

A61F 9/00

A61F 9/007 (2006.01)

A61F 9/008 (2006.01)

A61K 31/00

A61P 31/00

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 10407	(72) Винахідник(и): Боброва Надія Федорівна (UA), Науменко Володимир Олександрович (UA), Сорочинська Тетяна Анатоліївна (UA), Комарницька Тетяна Ігорівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 22.10.2018	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2019	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2019, Бюл.№ 7	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ", Французький б-р, 49/51, м. Одеса, 65061 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РЕЗИДУАЛЬНИХ І РЕЦИДИВУЮЧИХ РЕТИНОБЛАСТОМ, ЩО ЛОКАЛІЗУЮТЬСЯ ПОСТЕКВАТОРІАЛЬНО

(57) Реферат:

Спосіб лікування резидуальних і рецидивуючих ретинобластом, що локалізуються постекваторіально включає здійснення хеморедуктації - системної внутрішньовенної поліхіміотерапії, після закінчення якої проводять лазеркоагуляцію вогнищ пухлини. Паралельно здійснюють локальну хіміотерапію - інтравітреальну ін'єкцію 0,1 мл (0,01-0,02 мг) препарату Алкеран в 3-4 мм від лімба в області плоскої частини війчастого тіла під контролем мікроскопа, а через 3-4 дні після ін'єкції - лазеркоагуляцію вогнищ ретинобластоми діодним лазером з довжиною хвилі 532 нм.

UA 133456 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до офтальмології, і може бути використана для лікування дітей з внутрішньоочною пухлиною - ретинобластомою.

Ретинобластома (РБ) - високоезлояснісна внутрішньоочна пухлина дитячого віку. Органозбережне лікування РБ стало можливим з 1996 р., коли був розроблений метод неад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) - хеморедуктації, оснований на застосуванні препарату групи платинових похідних - карбоплатину, який проникає через гематоофтальмічний бар'єр і вибірково діє на гермінативні пухлинні клітини, пригнічуючи біосинтез нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі клітин ретинобластоми. (С. Shields et al., 1996; Murphree et al., 1996; Gallie, 1996). Найбільш відомим є СЕV-протокол, розроблений американськими вченими - С. Shields із співавт. (1996), за яким внутрішньовенне введення карбоплатину поєднується з етопозидом і вінкристином. Поряд з досить високою ефективністю хеморедуктації, доведеною багатьма авторами (Ghose S. et al., 2002; Shields C. et al., 2002; 2005; Боброва Н.Ф. з співавт., 2008; Саакян С.В., 2008), використання її не позбавлене недоліків у вигляді загальних побічних реакцій, таких як порушення з боку шлунково-кишкового тракту, мієлосупресія, приєднання вторинної інфекції, виражена нейротоксичність та ін. (Friedman D. et al., 2000; Abramson D. et al., 2005). Хеморедуктація також не дозволяє створити досить високу концентрацію хіміопрепаратів у порожнині ока через низьку проникність гематоофтальмічного бар'єру та відсутності судин у скловидному тілі.

Для зниження загальної побічної дії хеморедуктації і підвищення концентрації хіміопрепаратів у порожнині ока була розроблена методика поєднаної ПХТ - інтравітреальне введення препарату Alkeran з одночасною хеморедуктацією (патент України № 55690 "Спосіб комбінованого лікування ретинобластоми"/Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., 2010/), за якою здійснюють інтравітреальне введення алкілюючого протипухлинного препарату "Алкєран" (діюча речовина мелфалан) ін'єкцією 0,1-0,2 мл (0,01 мг) в 3-4 мм від лімба на ділянці плоскої частини війчастого тіла під контролем мікроскопа з контактною призматичною фундус-лінзою поруч з пухлиною, повторення курсів лікування проводять при необхідності в залежності від зменшення розмірів пухлини.

Клінічні спостереження авторів показали безпеку інтравітреальних ін'єкцій та більш ефективну руйнуючу дію на пухлину поєднаної ПХТ за рахунок одночасного впливу різних цитостатиків з різних напрямків - одного (мелфалан) інтраокулярно безпосередньо на пухлину і її клони в склоподібному тілі, інших - (карбоплатин, етопозид, вінкристин) - з периферичної крові, що створює ефект "подвійного удару" по клітинах РБ (Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., 2011, 2014).

Стандартне органозбережне лікування дитини з РБ складається з 6 курсів хеморедуктації з інтервалом між ними 3-4 тижні, які призводять до зменшення пухлини в обсязі і дозволяють приступити до методів локальної деструкції, кожен з яких має свої показання в залежності від розмірів і локалізації пухлини (лазеркоагуляція, кріодеструкція, брахітерапія, транспупілярна термотерапія) (Shields C., 1996; Murphree et al., 1996; Gallie, 1996; Боброва Н.Ф., Гавронська Н.М., 1998). Даний спосіб є найбільш близьким до запропонованої корисної моделі.

Застосування IBX дозволило знизити кількість курсів системної ПХТ і тим самим зменшити її негативний вплив на організм дитини та перейти до локальних методів деструкції в деяких випадках раніше (Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., 2014).

При локалізації вогнищ пухлини позаду екватора ока застосовують метод лазерної коагуляції (діодної та аргонної). Лікування ефективне при промінєнції пухлини до 1,5 мм та діаметрі до 3 мм. (Бровкіна А.Ф., 2002; Саакян С.В., 2005; Боброва Н.Ф. зі співавт., 2012; Shields C et al., 2004; Suzuki S, Kaneko A, 2004). Недоліками цього методу є неможливість застосування при вогнищах більшого розміру, макулярній їх локалізації, наявності клонів у скловидному тілі, субретинальної рідини.

Необхідно також відмітити, що непереносимість дитиною в деяких системних ПХТ, та ускладнення, що з нею пов'язані, потребують більш раннього переходу до методів локального впливу на пухлину, однак при РБ Т3 стадії з великими вогнищами навіть після стандартних курсів хеморедуктації чи поєднаної ПХТ не завжди вдається повністю позбутися вітреальних клонів та досягти таких розмірів пухлини, при яких можна застосувати лазерну коагуляцію, а подальша системна ПХТ може призвести до негативного впливу на організм дитини.

Крім того, за даними літератури, у 21-51 % пацієнтів в перші 5 років консервативної терапії можливі рецидиви захворювання у вигляді продовженого росту чи розвитку нових вогнищ пухлини різного розміру та розташування (Shields C et al., 2002; 2003; 2004; Gündüz K et al., 2004; Lee T et al., 2003; Ушакова Т.Л., 2011), які вже резистентні до системної ПХТ, але потребують ефективного лікування.

У зв'язку з вищевказаним триває пошук нових засобів лікування для локального впливу на пухлину, що дозволяють виключити системну ПХТ і зменшити її негативний вплив на організм дитини.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу хеморедуктації - системної поліхіміотерапії шляхом застосування комбінованого методу лікування - поєднання локальної хіміотерапії з лазеркоагуляцією пухлинних вогнищ, за рахунок чого відбувається фокальне руйнування ретинобластоми, що дозволить зменшити строки лікування, знизити загальний обсяг системної поліхіміотерапії і її побічну дію на організм дитини і, тим самим, підвищити ефективність лікування резидуальних і рецидивуючих ретинобластом, що локалізуються постекваторіально.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування резидуальних і рецидивуючих ретинобластом, що локалізуються постекваторіально, що включає призначення хеморедуктації - системної внутрішньовенної поліхіміотерапії за відомою схемою, після закінчення якої проводять лазеркоагуляцію вогнищ ретинобластоми, згідно з корисною моделлю, паралельно здійснюють локальну хіміотерапію - інтравітреальну ін'єкцію 0,1 мл (0,01-0,02 мг) препарату Алкеран в 3-4 мм від лімба в області плоскої частини війчастого тіла під контролем мікроскопа, а через 3-4 дні після ін'єкції - лазеркоагуляцію вогнищ ретинобластоми діодним лазером з довжиною хвилі 532 нм.

Причинно-наслідкові зв'язки:

1. Інтравітреальне введення цитостатику алкерану (діюча речовина мелфалан) - безпосередньо прямий вплив препарату на пухлинні клітини у скловидному тілі і в сітківці, що призводить до зменшення розмірів пухлини, вітреальних клонів, субретинальної рідини; збільшення показань до проведення лазеркоагуляції і застосування її при більших розмірах пухлини - висотою до 1,5 мм і діаметром до 6 мм, завдяки дії та під прикриттям цитостатику, що знаходиться у порожнині ока.

2. Комбінація інтравітреального введення цитостатику з лазеркоагуляцією пухлинних вогнищ - тимчасове порушення гематоофтальмічного бар'єра та локальний запальний процес після лазеркоагуляції посилює проникнення цитостатику в тканини пухлини і збільшує його руйнуючу дію на пухлинні клітини. Вплив на пухлину двох різних локальних методів, що посилюють дію кожного з них, приводить до зменшення загального обсягу системної поліхіміотерапії і її побічної дії на організм дитини і, тим самим, підвищує ефективність лікування резидуальних і рецидивуючих ретинобластом, що локалізуються постекваторіально.

Запропонований спосіб лікування був застосований у 10 дітей віком 4-36 міс. на 16 очах з ретинобластомою в стадії Т1-4 ока, Т2-6, Т3-6. РБ була односторонньою - у 2 дітей, двосторонньою - у 8 (14 очей, 2 ока були єдині після енукеації парного ока з приводу РБ, що далеко зайшла). У 3-х дітей з білатеральним ураженням РБ була спадковою. Інтравітреальна хіміотерапія (ІВХ) в комбінації з лазеркоагуляцією (ЛК) пухлинних вогнищ на всіх 16 очах проводилась після завершення курсів поєднаної ПХТ з приводу резидуальної РБ - 9 очей, продовженого росту - 4 ока, появи нових пухлинних вогнищ - 6. Кількість курсів комбінованої терапії (ІВХ + ЛК) на 1 оці становила від 1 до 3-х. Всього на 16 очах було проведено 27 курсів ІВХ + ЛК. Після ІВХ відзначалось зменшення розмірів пухлини, вітреальних клонів, субретинальної рідини, що давало змогу на 3-4 день провести ЛК, а під захистом наявного у вітреальній порожнині цитостатичного препарату дозволило збільшити показання до проведення ЛК і застосувати при більших розмірах пухлини - до 6 мм в діаметрі. Ускладнень в процесі лікування жодного разу не виникло. На 15 очах був досягнений позитивний результат комбінованої терапії, з них - повний регрес захворювання - на 10, частковий - на 5, що потребувало додаткового нетривалого лікування: хеморедуктації (1), поєднаної ПХТ (2), ЛК (1), брахітерапії (1), після чого був отриманий повний регрес РБ на 4 очах і 1 дитина ще продовжує лікування.

В цілому, контроль над пухлиною був отриманий у 93,8 % випадків.

Таким чином, як свідчать наведені дані, запропонований спосіб лікування резидуальних і рецидивуючих ретинобластом, що локалізуються постекваторіально, який включає безпосередній локальний вплив на пухлину двох різних методів: цитостатичного препарату, введеного у скловидне тіло, і фокальне фізичне її руйнування лазерним променем - лазеркоагуляція вогнищ пухлини діодним лазером з довжиною хвилі 532 нм, є ефективним, щадним та безпечним і дозволяє в більшості випадків зберегти око і уникнути чи зменшити кількість курсів системної ПХТ та її негативний вплив на організм дитини.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб лікування резидуальних і рецидивуючих ретинобластом, що локалізуються постекваторіально, що включає здійснення хеморедуктації - системної внутрішньовенної поліхіміотерапії, після закінчення якої проводять лазеркоагуляцію вогнищ пухлини, який **відрізняється** тим, що паралельно здійснюють локальну хіміотерапію - інтравітреальну ін'єкцію 0,1мл (0,01-0,02 мг) препарату Алкеран в 3-4 мм від лімба в області плоскої частини війчастого тіла під контролем мікроскопа, а через 3-4 дні після ін'єкції - лазеркоагуляцію вогнищ ретинобластоми діодним лазером з довжиною хвилі 532 нм.
- 10

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