

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490989 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.05(51) Int. Cl. A61N 5/06 (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)
G02B 6/02 (2006.01)
H01S 3/067 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.10.22

(54) УСТРОЙСТВО И СПОСОБ ДЛЯ РАСШИРЕНИЯ ТРУБЧАТОЙ АНАТОМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

(86) PCT/US2021/056347

(74) Представитель:

(87) WO 2023/069118 2023.04.27

Билык А.В., Поликарпов А.В.,

(71) Заявитель:

Соколова М.В., Путинцев А.И.,

ЕНДО ЮВ ТЕК (US)

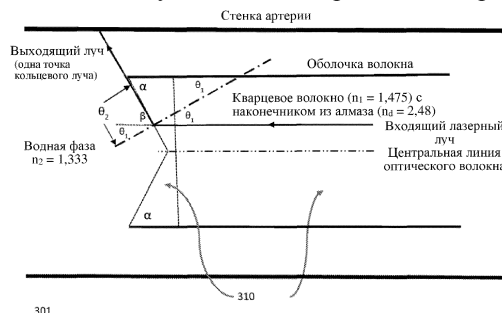
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев

(72) Изобретатель:

А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

Уотсон Брент Д., Ван Вурст Генри У.
(US)

(57) Описаны способ и устройство для расширения трубчатой анатомической структуры. Устройство и способ могут быть полезны для извлечения кровяного сгустка из артерии млекопитающего путем концентрического облучения внутренней стенки окклюзированной артерии с использованием ультрафиолетового (УФ) лазерного луча, доставляемого оптическим волокном, содержащим внешний наконечник или наконечник в форме обратного конуса. Расширение является результатом фотофизической выработки и высвобождения оксида азота из клеток, выстилающих стенку артерии, при проецировании на внутреннюю стенку артерии лазерного УФ-излучения в виде кольцевого луча. Данная "минимально контактная система постоянного расширения" подготавливает артерию к более безопасному, благодаря уменьшению трения и ликвидации химического связывания, механическому извлечению при помощи тромбэктомии.



301

A1

202490989

202490989

A1

УСТРОЙСТВО И СПОСОБ ДЛЯ РАСШИРЕНИЯ ТРУБЧАТОЙ АНАТОМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к расширению трубчатой анатомической структуры, такой как трубка или каналец, артерия, бронхиола, уретра, проток и т. п., с использованием ультрафиолетового (УФ) лазерного излучения с целью фотофизической стимуляции высвобождения оксида азота из гладкомышечных клеток, выстилающих трубчатую анатомическую структуру, что приводит к расслаблению (радиальному расширению) этой структуры. В частности настоящее изобретение относится к оптическому волокну, содержащему конический наконечник для направления кругового луча УФ-излучения на внутреннюю поверхность трубчатой анатомической структуры.

[0002] В настоящее время для лечения окклюзионных нарушений используют подходы четырех типов. Они включают:

(1) применение высокоинтенсивных импульсных лазеров с целью разрушения тромба или эмбола путем либо абляции, либо фотоакустического удара (также используется прямой ультразвук);

(2) катетеризация, ангиопластика и установка стента для физического увеличения сосудистого просвета, суженного атеросклеротической бляшкой;

(3) введение тромболитических или детромбирующих средств для химического распада тромба, за которым часто следует введение ингибиторов тромбоцитов (также известных как антитромбоцитарные средства) для предотвращения ретромбоза; и

(4) тромбэктомия, при которой окклюзивный тромб удаляют путем механического извлечения и, таким образом, восстанавливают кровоток.

[0003] Каждый из этих, доступных в настоящее время способов связан с потенциальными пагубными последствиями для стенки сосуда. Например, в настоящее время при тромбэктомии неизбежно повреждение эндотелия, а также, в некоторых обстоятельствах, обеспечивается недостаточная эффективность или сомнительное качество восстановления.

[0004] Сейчас достаточно полезными для устранения непроходимости сосудов в условиях специализированной больницы считаются два способа:

(1) аспирация, при которой проксимально к сгустку прикладывают отрицательное давление, и

(2) извлечение при помощи стента-ретривера (стентривера), при котором дистально от сгустка раскрывают ячеистую сетку из растянутых проволок, результатом чего является непосредственное включение сгустка в сетку при вытаскивании ретривера и, таким образом, удаление сгустка.

[0005] И в способе аспирации, и в способе стентривера эндотелий артерии и слои стенки артерии могут повреждаться различным, но характерным образом, что предвещает отрицательные последствия для структуры и функции артерии в будущем. До настоящего времени в центре внимания находилось быстрое удаление сгустка при помощи указанных механических средств с намного меньшим учетом местного и периферийного повреждения, в особенности, обычно антитромботического эндотелия. Все усовершенствования указанных способов были строго ограничены механическим повышением эффективности всасывания при аспирации или возможности включения сгустка в стентривер при попытке удалить весь сгусток за одно применение (проход) устройства. Несмотря на очевидные недавние успехи тромбэктомии в удалении артериальных окклюзий, указанные современные процедуры не являются совершенными. Артериальный эндотелий может повреждаться за счет механического трения при извлечении сгустка. Известным риском любой из применяемых в настоящее время процедур, таких как аспирационный катетер или стентривер, является разрыв сосуда, а при введении катетера, особенно при доступе в устье ветвей артерий, может возникать прободение стенки артерии. Кроме того, восстановление, особенно психологическое, пациента после тромбэктомии является скорее недостаточным. Признаки остаточного повреждения проявляют приблизительно 60 % пациентов, однако это стало сферой, вызывающей озабоченность, лишь недавно, поскольку практикующие врачи в основном были сосредоточены на технических деталях извлечения сгустков. В этом контексте восстановление нарушается, если извлечение является неэффективным (требует до пяти проходов и, таким образом, намного большего механического взаимодействия со стенкой сосуда).

[0006] Для решения проблем повреждения и риска в результате ранее известных процедур были предложены некоторые способы. Например, в патенте США №6539944 описано применение ультрафиолетового (УФ) лазерного излучения совместно с дополнительными фармацевтическими средствами или в их отсутствие для растворения окклюзивного тромба в артерии. Иначе говоря, само лазерное УФ-излучение применяли для содействия растворению тромба посредством фотофизической выработки посредством него ингибитора тромбина, оксида азота (NO·), свободного радикала, дестабилизирующего

соседние тромбоцитарные агрегаты при секретировании из облученных гладкомышечных клеток в стенке артерии. Этот патент полностью включен в данный документ посредством ссылки.

[0007] В данной области техники необходимо устройство и способ для расширения трубчатой анатомической структуры, содержащей гладкомышечные клетки, в ходе лечения пациента с одновременным ослаблением или сведением к минимуму повреждения анатомической структуры и снижением риска последующего вреда пациенту, подвергаемому медицинской процедуре. Это можно осуществить с помощью системы расширения согласно рассматриваемому изобретению. Предпочтительно система согласно настоящему изобретению может сводить к минимуму контакт между механическим устройством системы и анатомической структурой, подвергаемой расширению, и, таким образом, предоставляется минимально контактная система расширения. Например, при подготовке при помощи данной системы, в которой лазерное УФ-излучение, а не механическое давление непосредственно вызывает расширение окклюзированной артерии, можно проще и с меньшим повреждением выполнить тромбэктомию с использованием аспирационного катетера, стентривера или другого механического устройства для извлечения тромба. Подготовка артерии таким образом для последующего раскрытия тромбэктомического устройства способствует уменьшению трения и химического связывания, и, таким образом, меньшему механическому повреждению стенки артерии перед, во время или после вытаскивания сгустка.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Рассматриваемое изобретение, в частности, является полезным для расширения артерии с использованием оптического волокна, способного доставлять УФ-излучение в форме кругового лазерного луча к стенке артерии, с целью устранения спазма сосуда, сопутствующего геморрагическому инсульту, или содействия удалению кровяного сгустка (тромба) из сосудистой сети. Способ расширения трубчатой анатомической структуры с использованием оптического волокна с коническим наконечником для получения круговой формы и доставки лазерного луча к внутренней стенке трубчатой анатомической структуры также является частью настоящего изобретения.

[0009] Устройство и способ, в частности, могут являться применимыми в тромбэктомических процедурах, выполняемых в отношении частично или полностью окклюзированной артерии, при лечении инсульта, инфаркта миокарда и других окклюзионных нарушений сосудов, в частности тромбов, образующихся в сосудистой сети мозга. Они также могут являться применимыми для растворения тромбов периферических микрососудов, которые, как известно, возникают при геморрагическом инсульте как проявление «раннего повреждения мозга».

[00010] Поэтому рассматриваемое изобретение предусматривает оптическое волокно из плавленого кварца для передачи лазерного УФ-излучения, при этом оптическое волокно содержит дистальный конец, и дистальный конец выполнен как обратный конус (т. е. отрицательная коническая линза) или вывернутый конус, оба из которых способны испускать лазерное УФ-излучение в виде конического луча. Испускаемый конический луч лазерного УФ-излучения падает на внутреннюю стенку трубчатой анатомической структуры в кольцеобразной или круговой конфигурации.

[00011] Конический дистальный конец оптического волокна может быть предусмотрен в виде наконечника, отдельного от оптического волокна *как такового*, т. е. не являющегося его частью, но оптически связанного и, предпочтительно, физически связанного с дистальным концом оптического волокна, а также прилегающего к нему так, что наконечник находится в оптической связи с оптическим волокном. Предпочтительно, наконечник выполнен так, что он имеет дистальный конец, образованный как вывернутый конус, способный испускать лазерное УФ-излучение в виде конического луча.

[00012] Предпочтительно, оптическое волокно согласно настоящему изобретению или соединенный с ним наконечник может содержать алмаз на его дистальном конце для

оптимизации испускания конического луча, например путем использования в качестве материала для наконечника алмаза или алмазоподобного материала, такого как оксид циркония, можно изменить и даже улучшить размер, форму, угол испускания или интенсивность луча. Альтернативно, наконечник может состоять из прозрачной для ультрафиолета пластмассы специального назначения с высоким показателем преломления.

[00013] Предпочтительный вариант осуществления наконечника оптического волокна согласно настоящему изобретению имеет форму обратного конуса (например, отрицательного аксикона), способного испускать в воду круговой луч под углом испускания, β , до 56° относительно центральной продольной оси оптического волокна. Наконечник в форме вывернутого конуса может испускать излучение под углом β до $71,5^\circ$. Эти углы неизбежно являются приблизительными, так как угловая расходимость лазерного луча может превышать критический угол полного внутреннего отражения, из-за которого мощность луча уменьшается на некоторую долю.

[00014] Чем больше угол, допустимый по закону Снеллиуса, тем тоньше проекция кольцевого луча на облучаемую поверхность при соответствующем увеличении интенсивности лазера. Предпочтительно, наконечник в форме обратного конуса способен испускать в воду круговой луч под углом испускания, β , $20\text{--}56^\circ$ относительно центральной продольной оси оптического волокна; в случае внешнего конуса пределом диапазона углов испускания является $71,5^\circ$. При таком угле испускания оптическое волокно или наконечник согласно настоящему изобретению способен испускать круговой луч на внутреннюю стенку трубчатой анатомической структуры.

[00015] Настоящее изобретение дополнительно относится к системе расширения, содержащей тромбэктомический катетер, модифицированный как система, в которой оптическое волокно используется для передачи лазерного УФ-излучения, причем оптическое волокно имеет дистальный конец или содержит наконечник на его дистальном конце, и оптическое волокно или наконечник выполнен в конической форме для испускания лазерного УФ-излучения в виде конического луча. Система расширения, содержащая оптическое волокно согласно настоящему изобретению, может содержать дистальный конец или наконечник оптического волокна, выполненный в виде обратного (выступающего внутрь) конуса или выступающего вовне конуса. Систему расширения, содержащая оптическое волокно согласно настоящему изобретению, можно использовать при применении аспирационного тромбэктомического катетера или стентривера.

Предпочтительно, система расширения согласно настоящему изобретению сводит к минимуму физический контакт с расширяемой анатомической структурой, однако по-прежнему допускает падение лазерного УФ-излучения на эту структуру. Так как падение и результирующее расширение могут являться постоянными, предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения называется «минимально контактной системой постоянного расширения». Поэтому предпочтительные варианты осуществления системы включают «минимально контактную систему постоянного расширения».

[00016] При применении систему расширения согласно настоящему изобретению можно использовать в способе расширения трубчатой анатомической структуры в организме пациента. Способ согласно рассматриваемому изобретению включает следующие этапы:

- предоставление катетера, содержащего прозрачный для УФ баллон, увеличиваемый в объеме с помощью прозрачного для УФ контрастного средства на основе гадолиния, в который вводится оптическое волокно для передачи лазерного УФ-излучения, при этом оптическое волокно имеет дистальный конец или наконечник, имеющий коническую конфигурацию; и
- испускание энергии лазерного УФ-излучения через баллон (объем которого увеличен при помощи гадолиниевого контрастного средства так, чтобы он прилегал к внутренней стенке трубчатой анатомической структуры) в виде кругового луча на гладкомышечные клетки во внутренней стенке трубчатой анатомической структуры. Это будет вынуждать фотофизическую выработку и высвобождение оксида азота ($\text{NO}\cdot$) из запасов нитритов (NO_2^-) в гладкомышечных клетках артерии, посредством чего оксид азота вызывает расслабление гладкомышечных клеток и расширение трубчатой анатомической структуры.

[00017] Этот способ можно приспособить или применить к процедуре эндоваскулярной тромбэктомии, дополнительно включающей следующие этапы:

- установка УФ-оптоволоконной системы расширения в пределах приблизительно 1–10 диаметров сосуда от сгустка в артерии, содержащей сгусток;
- увеличение объема прозрачного для УФ баллонного катетера с помощью прозрачного для УФ гадолиниевого контрастного текучего вещества до

внутренней стенки артерии достаточно для прекращения кровотока, но не для расширения артерии за счет механического давления,

- испускание вспышки энергии УФ-излучения в виде лазерного луча через стенку увеличенного в объеме с помощью гадолиния баллона и на гладкомышечные клетки в стенке артерии для стимулирования выработки NO из запасов нитритов (NO_2^-) в гладкомышечных клетках, за счет чего стимулируется и может наблюдаться активное расширение артерии; и
- удаление сгустка.

[00018] Прозрачный для УФ баллонный катетер сначала раскрывают в трубчатой структуре для центрирования конического наконечника введенного оптического волокна, с тем чтобы обеспечить равномерную интенсивность облучения по окружности структуры. Объем баллона можно увеличить до внутреннего диаметра трубчатой структуры с помощью прозрачного для УФ гадолиниевого контрастного средства для обеспечения видимости при рентгеновском исследовании. УФ-излучение затем проводится через текучую среду в баллоне в стенку.

[00019] Способ согласно настоящему изобретению предпочтительно осуществляют, направляя УФ-излучение на стенку сосуда на расстоянии в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 4 диаметров сосуда. Способ можно осуществить, используя непрерывное испускание УФ-излучения или испускание УФ-излучения акустооптически с модулированной добротностью (импульсно) с высокой частотой (5–25 кГц) и длительностью импульса более 50 наносекунд, или квазинепрерывный луч с пикосекундной длительностью импульса, например с частотой импульсов 100 МГц и длительностью импульса >10 пс, или прямоугольную волну в течение по меньшей мере 2–10 секунд. В предпочтительном варианте осуществления УФ-излучение испускается на длине волны приблизительно 180–400 нм, более предпочтительно на длине волны приблизительно 300–400 нм. В одном предпочтительном варианте осуществления УФ-излучение испускается с использованием лазера Nd:YAG с утроенной частотой, который испускает излучение при 355 нм. Предпочтительная интенсивность падающего УФ-излучения составляет от приблизительно 3 ватт на квадратный сантиметр до приблизительно 20 ватт на квадратный сантиметр.

[00020] Согласно способам, описанным в данном документе, будет понятно, что тромбэктомический катетер, применяемый в процедуре тромбэктомии, может представлять собой аспирационный катетер или катетер, через который вводят стентривер.

[00021] Целью настоящего изобретения является предоставление менее инвазивного или вызывающего повреждение способа извлечения тромба из артерии млекопитающего путем немеханического раскрытия протока большего диаметра для инвазивного хирургического устройства, а также вытаскивания тромба через него для выхода. Эта и другие цели настоящего изобретения обеспечиваются одним или более из вариантов осуществления, описанных в данном документе.

[00022] Целью настоящего изобретения является оптимизация целостности артерии во время и после тромбэктомии за счет уменьшения сопротивления механическому извлечению окклюзивного сгустка из-за трения или химического связывания. Устройство и способ согласно рассматриваемому изобретению включают обеспечение подходящего по интенсивности облучения УФ-лазером внутренней стенки артерии проксимально к сгустку при использовании аспирационного катетера или дистально к сгустку при использовании стентривера при выполнении методики извлечения тромба. Облучение УФ-лазером при помощи луча в форме кольца, ось которого коллинеарна артерии, вызывает видимое расширение стенки артерии в течение нескольких секунд, при этом эффект расширения будет распространяться проксимально и дистально, ослабляя связывание за счет трения и/или химическое связывание сгустка со стенкой.

[00023] Другой целью рассматриваемого изобретения является предоставление аспирационного катетера или стентривера, дополнительно содержащего оптическое волокно, способное передавать УФ-излучение к дистальному концу или наконечнику катетера, при этом УФ-излучение может испускаться в течение короткого промежутка времени, например 2–10 секунд, во время промывания физиологическим раствором или увеличении объема баллонного катетера для очистки стенки сосуда от крови (но не для механического расширения артерии) и, таким образом, направляться на гладкомышечные клетки, составляющие стенку сосуда. В одном частном варианте осуществления лазерный луч вводится через раскрытое внутри сосуда оптическое волокно, содержащее выступающий (внешний) конический наконечник, который, посредством одного отражения и одного преломления, может фактически служить в качестве рассеивающей линзы для луча. В такой конструкции будет получаться круговая схема облучения в виде увеличенного конического кольца, за счет чего получается круговой луч лазерного излучения на стенке трубчатой анатомической структуры, на которую направлен этот луч. Выступающий конический выводной наконечник предпочтительно изготавливают с использованием прозрачного для УФ материала с более высоким показателем преломления,

n , чем у плавленого кварца, такого как алмаз, оксид циркония или выполненная на заказ пластмасса с $n > 2$, который можно оптически связать с кварцем. По мере увеличения угла выхода, β , интенсивность луча и эффективность расширения артерии также увеличиваются одновременно с уменьшением длины луча, проецируемого по стенке артерии, так как также уменьшается облучаемая площадь в форме кольца. Расширение будет вызывать любая длина проекции по стенке артерии, если удовлетворяется критерий интенсивности, но больший угол выхода луча способствует более высокой интенсивности и, таким образом, более эффективному использованию луча.

[00024] Интенсивность кольцевого УФ-луча по окружности артерии, как предполагается, является постоянной для обеспечения воспроизводимости процедуры. Этому способствует центрирование оптического волокна с помощью прозрачного для УФ баллонного катетера. Если структура представляет собой артерию, баллон с увеличенным объемом закупоривает кровоток, но сам не расширяет артерию. Стенку артерии затем облучают через стенку баллона при минимальном контакте с артерией.

[00025] Те же соображения так же применимы к наконечнику в форме обратного конуса, но в случае алмаза максимальный угол испускания (например, приблизительно 56°) будет меньше, чем из внешнего наконечника (например, $71,5^\circ$). Намерением является предоставление двух разных способов получения лучей в форме увеличенного кольца, относительные преимущества которых были описаны выше и могут быть подвергнуты оценке для клинического применения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00026] На фиг. 1А показана верхняя половина поперечного сечения вертикальной плоскости кольцевого лазерного луча с гауссовым распределением интенсивности, G_0 (получено при помощи оптического волокна с внешним коническим наконечником с углом полураствора конуса α), при его падении на внутреннюю стенку артерии радиуса R для получения увеличенного гауссова профиля луча, G_w . Следует отметить, что луч имеет расходимость полярного угла $2\theta_w$. Кольцевой луч имеет цилиндрическую симметрию относительно оптической оси, причем его центральный максимум испускается под углом β . Профиль интенсивности, G_0 , вычерчен в масштабе $1/9$. Интенсивность G_w в точке «р» зависит от $r_w = (z - z_0) \sin \beta$, а также от $(z^2 + R^2)^{1/2}$.

[00027] На фиг. 1В показано построение траектории осевого лазерного луча в оптическом волокне с выступающим (внешним, или вывернутым) коническим наконечником. Пунктирной линией (ОО*) вычерчена траектория идеального луча лазерного излучения в кварцевом оптическом волокне с коническим наконечником (суммарный угол при вершине = 2α) на выводном конце. Луч удовлетворяет условию полного внутреннего отражения в точке Р до тех пор, пока угол падения θ_1 больше критического угла θ_{crit} ($64,653^\circ$) на границе раздела кварц/вода (и, таким образом, тривиально, $\alpha < 90^\circ - \theta_{crit}$), а затем появляется из точки Q в среде на водной основе, $\theta_{crit} = 64,653^\circ$. Геометрическое место точек, определяемых по О*, при вращении вокруг оптической оси дает луч в форме кольца. N_1 и N_2 представляют собой нормали к верхней и нижней поверхностям конуса. Исходя из схемы, $\alpha + \theta_1 = 90^\circ$, и, тривиально, $\omega = 180^\circ - 2\theta_1$, поэтому $\delta = 3\theta_1 - 180^\circ = 90^\circ - 3\alpha$. Геометрическое место точек кольцевого луча представляет собой коническую поверхность, также тривиально, определяемую углом $\beta(\alpha) = \theta_1 - \alpha - \gamma(\alpha)$. $\gamma(\alpha)$ выражается в виде $\sin^{-1}\{(n_1/n_2) \cos 3\alpha\}$. Теперь $\beta(\alpha)$ можно определить по закону Снеллиуса как функцию угла полураствора, α , конического наконечника волокна.

[00028] На фиг. 2А изображен внешний конический наконечник, выполненный путем механической обработки на волокне из плавленого кварца с суммарным углом при вершине конуса (2α), равным 36° , согласно варианту осуществления настоящего изобретения.

[00029] На фиг. 2В изображен кольцевой луч УФ-лазера, образованный в воде при помощи внешнего конического наконечника, показанного на фиг. 2А. В таблице 1 представлены значения α , $\beta(\alpha)$ и углов отражения и преломления для оптического волокна из чистого кварца, а в таблице 2 представлены $\beta(\alpha)$, когда наконечник представляет собой

оптически связанный алмаз. Диапазон и значения (до $71,5^\circ$) $\beta(\alpha)$ значительно увеличиваются для алмаза по сравнению с чистым кварцем (до $48,4^\circ$).

[00030] На фиг. 3 показаны оптические свойства оптического волокна с наконечником в форме обратного конуса, а также траектории отраженного и преломленного лазерного излучения (приходящего справа) в волокне из плавленого кварца с наконечником в форме обратного конуса или наконечником, изготовленным из алмаза, причем луч входит в воду (физиологический раствор) на внутренней стенке артерии. Максимальный угол испускания, $\beta(\alpha)$, из алмаза в воду составляет приблизительно 56° , что намного превышает угол для чистого кварца ($25,4^\circ$); ср. таблицу 3.

[00031] На фиг. 4А, 4В и 4С показана установка наконечников оптического волокна и эндovasкулярное УФ-облучение в базилярных артериях (ВА) трех собак. Расширение, вызванное УФ-облучением, является полуместным; для базилярных артерий длиной ~ 40 мм расширение может распространяться даже на 60 мм от геометрического места точек облучения кольцевым лучом соседней (спинномозговой) артерии.

[00032] На фиг. 5 показано начальное раскрытие баллонного катетера на проволочном направителе (темно-серый), введенном вблизи окклюзии (тромба) артерии, перед тромбэктомией при содействии УФ-лазера. Баллон частично надут. Когда баллон надут или почти надут, проволочный направитель будет эффективно центрироваться в артерии. В этот момент проволочный направитель можно вытащить и заменить испускающим УФ оптическим волокном для расширения мешающей извилистости (если она присутствует), уменьшения сопротивления дальнейшему введению проволочного направителя и дальнейшего следования по оптимальному пути через артерию для испускающего УФ оптического волокна, а затем тромбэктомического устройства.

[00033] На фиг. 6 показан баллонный катетер согласно фиг. 5, который был полностью надут, на центрированном проволочном направителе; проволочный направитель вытаскивают и заменяют оптическим волокном (белая линия), которое будет испускать лазерное УФ-излучение из конического наконечника, синтезированного так, то он вырабатывает кольцевой луч (эллиптическое геометрическое место знаков «#») под требуемым углом β вблизи окклюзии (тромба). Выводной конец волокна можно разместить настолько близко к тромбу, насколько позволяет баллон, а облучение кольцевым УФ-лучом будет вызывать постоянное расширение артерии, начинающееся на удалении от тромба на расстоянии от <4 до 40 диаметров. При интенсивностях луча $3\text{--}20$ Вт/см² расширение будет

происходить в течение нескольких секунд и продолжаться в тромбированный сегмент. Баллон затем сдувают и вытаскивают, а в качестве проволочного направителя теперь используют тромбэктомическое устройство, установленное на оптическом волокне (хотя практикующие врачи могут предпочесть замену оптического волокна стандартным проволочным направителем, а затем вытащить баллон). В вышеописанной конфигурации для вытаскивания тромба можно ввести аспирационный катетер, однако теперь – с меньшим фрикционным сопротивлением вследствие расширения окклюдированного сегмента артерии. Для раскрытия стентривера проволочный направитель должен проникнуть в тромб, вероятно, вблизи его края, а раскрытие баллона на нем и другие этапы будут происходить так, как уже описано. В этом случае расширение дистально к тромбу позволит раскрыть стентривер с большим диаметром, обеспечив максимальное пересечение с тромбом, и выполнить извлечение полностью, поскольку целостность стентривера сохраняется.

На фиг. 7 представлено графическое краткое изложение применения в тромбэктомии вызываемого ультрафиолетовым лазером расширения с целью сведения к минимуму повреждения стенки вследствие механического трения..

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00034] Рассматриваемое изобретение относится к устройству и способу для расширения трубчатой анатомической структуры, такой как артерия, при этом расширение вызывается путем направления на стенку трубчатой анатомической структуры подходящего по интенсивности ультрафиолетового (УФ) лазерного луча, функционально не повреждающего клетки этой структуры. Устройство, система или способ согласно настоящему изобретению могут быть полезны в анатомических структурах, таких как анатомический канал, трубка или каналец, кровеносный сосуд, такой как артерия, бронхиола, уретра, проток и т. п.

[00035] В предпочтительном варианте осуществления используется оптическое волокно из плавленого кварца, содержащее наконечник в форме обратного конуса. Наконечник предпочтительно содержит прозрачный для УФ материал с высоким показателем преломления и находится в оптическом контакте с оптическим волокном из плавленого кварца. Предпочтительным для наконечника является прозрачный для УФ и очень твердый материал с высоким показателем преломления, такой как алмаз (показатель преломления при 355 нм составляет 2,48), оксид циркония (показатель преломления при

355 нм составляет 2,3) или выполненная на заказ пластмасса с высоким показателем преломления ($n > 2$). Такой наконечник будет обеспечивать способность получения углов выхода (углов полураствора конуса) кольцевого УФ-луча до 56° (при использовании наконечника в форме обратного конуса) или $71,5^\circ$ (при использовании наконечника в форме вывернутого конуса), когда они изготовлены из алмаза.

[00036] Один предпочтительный вариант осуществления рассматриваемого изобретения относится к оптическому волокну, предпочтительно с сердечником диаметром 10–100 мкм, более предпочтительно 50–100 мкм, для передачи лазерного УФ-излучения к дистальному концу или наконечнику оптического волокна и испускания конического луча лазерного УФ-излучения, который падает на внутреннюю стенку трубчатой анатомической структуры в форме увеличенного круглого кольцевого луча, или луча в форме кольца.

[00037] Для достижения указанного образования луча в форме кольца дистальный конец оптического волокна из плавленного кварца может быть образован в конической форме, например в форме внешнего (выступающего наружу) конуса или обратного (выступающего внутрь) конуса. Как проиллюстрировано на фиг. 1А с использованием кварцевого оптического волокна, содержащего внешний конический наконечник 101, которое установлено в микрокатетере 104, верхняя половина поперечного сечения вертикальной плоскости кольцевого лазерного луча показана с гауссовым распределением интенсивности, G_0 , полученным при помощи оптического волокна с внешним коническим наконечником с углом полураствора конуса α . Распределение G_0 падает на внутреннюю стенку 102 артерии, имеющей радиус R , давая увеличенный гауссов профиль 103 луча, G_w . Следует отметить, что луч имеет расходимость полярного угла $2\theta_w$. Кольцевой луч имеет цилиндрическую симметрию относительно оптической оси, причем его центральный максимум испускается под углом β . Интенсивность G_w в точке «Р» зависит от $r_w = (z - z_0) \sin \beta$, а также от $(z^2 + R^2)^{1/2}$. Как изображено, для применения оптическое волокно 101 устанавливается проксимально к тромбу 105 (Т).

[00038] На фиг. 1В представлен подробный вид оптического волокна из плавленного кварца, содержащего внешний конический наконечник 101, показанный на фиг. 1А, на котором изображено построение траектории осевого лазерного луча в оптическом волокне с выступающим (внешним) коническим наконечником. Пунктирной линией (ОО*) вычерчена траектория идеального луча лазерного излучения в кварцевом оптическом волокне с коническим наконечником (суммарный угол при вершине = 2α) на выводном

конце. Луч удовлетворяет условию полного внутреннего отражения в точке Р до тех пор, пока угол падения θ_1 больше критического угла θ_{crit} ($64,653^\circ$) на границе раздела кварц/вода (и, таким образом, тривиально, $\alpha < 90^\circ - \theta_{\text{crit}}$), а затем появляется из точки Q в среде на водной основе, $\theta_{\text{crit}} = 64,653^\circ$. Геометрическое место точек, определяемых по O^* , при вращении вокруг оптической оси дает луч в форме кольца. N_1 и N_2 представляют собой нормали к верхней и нижней поверхностям конуса. Исходя из схемы, $\alpha + \theta_1 = 90^\circ$, и, тривиально, $\omega = 180^\circ - 2\theta_1$, поэтому $\delta = 3\theta_1 - 180^\circ = 90^\circ - 3\alpha$. Геометрическое место точек кольцевого луча представляет собой коническую поверхность, также тривиально, определяемую углом $\beta(\alpha) = \theta_1 - \alpha - \gamma(\alpha)$. $\gamma(\alpha)$ выражается в виде $\sin^{-1}\{(n_1/n_2) \cos 3\alpha\}$. Теперь $\beta(\alpha)$ можно определить по закону Снеллиуса как функцию угла полураствора, α , конического наконечника волокна.

[00039] На фиг. 2А представлена фотография оптического волокна 200 согласно рассматриваемому изобретению и изображен внешний конический наконечник 201 на волокне из плавленого кварца с суммарным углом (2α) при растворе конуса, равным 36° , согласно варианту осуществления настоящего изобретения.

[00040] На фиг. 2В изображен кольцевой луч УФ-лазера, образованный в воде в стеклянной таре 205 при помощи оптического волокна, содержащего внешний конический наконечник, показанный на фиг. 2А. Луч ультрафиолетового лазера преобразуется в форму 210 увеличенного кольца, как показано на фиг. 2В, в виде рассеянного кольца на флуоресцентной бумаге; кольцевой луч может затем облучать внутреннюю окружность артерии после вытеснения крови с использованием прозрачного для УФ баллона, заполненного прозрачной для УФ контрастной средой на основе гадолиния.

[00041] Ниже в данном документе в таблице 1 представлен диапазон траекторий лучей во внешнем коническом наконечнике из плавленого кварца в выражении угла полураствора конуса волокна, α , и углов, связанных с одним полным внутренним отражением и одним преломлением, результатом которых является выход луча из наконечника под углом $\beta(\alpha)$. Поперечное сечение кольцевого луча на стенке артерии (угловая ширина $2\theta_w$, ср. фиг. 1А) может изменяться от гауссова к супергауссову, «цилиндрическому» профилю, типичной картине вывода для многомодового оптического волокна, что в максимальном выражении означает по существу постоянную интенсивность по ширине кольца. Эти схемы интенсивности не являются критическими для получения

расширения, но они оказывают влияние на среднюю и максимальную мощности луча и их верхние пределы.

[00042] Выступающий вовне конический наконечник согласно варианту осуществления настоящего изобретения изображен на фиг. 1А, 1В и 2. Острый внешний конический наконечник (суммарный угол при вершине $< 40^\circ$, угол полураствора конуса $< 20^\circ$; ср. фиг. 1 и 2А), изготовленный из кварца, может подвергаться растрескиванию и/или зацеплению с эндовазкулярным препятствием (если оно присутствует). Наиболее тупой внешний конический наконечник (суммарный угол при вершине – приблизительно 50°) является предпочтительным (ср. таблицу 2). Растрескивания можно избежать в случае наконечника, изготовленного из очень твердого материала, такого как алмаз, диоксид циркония или пластмасса с высоким показателем преломления ($n > 2$), однако зацепление по-прежнему может быть возможно в зависимости от используемой матрицы комплементарных элементов. На практике оптические волокна вводят через катетеры, которые предоставляют защиту.

[00043] Альтернативно, конический наконечник на дистальном конце оптического волокна может являться обратным (выступающим внутрь), как показано на фиг. 3. Предпочтительно оптическое волокно 301 из плавленого кварца содержит алмазный наконечник 310 в форме обратного конуса, так как эта конструкция может позволить избежать захвата эндовазкулярным препятствием и с меньшей вероятностью повреждается при введении или раскрытии. Такой наконечник способен испускать круговой луч (луч в форме кольца) в воду под углом испускания до 56° при использовании алмазного наконечника (ср. таблицу 3). Конический наконечник из плавленого кварца может вырабатывать углы испускания $20\text{--}24^\circ$ (ср. таблицу 3) относительно центральной продольной оси оптического волокна. Интенсивность луча и эффективность процесса расширения (и связанного с растворением сгустка) увеличиваются с увеличением угла испускания, поэтому желательно довести его до максимума в физических пределах, допускаемых прозрачным для УФ материалом наконечника с высоким показателем преломления (плавленным кварцем, алмазом, диоксидом циркония или выполненной на заказ пластмассой). Наконечник может быть изготовлен из прозрачного для УФ материала с высоким показателем преломления ($n > 2$), соединенного с традиционным оптическим волокном, при этом соединенные наконечник и оптическое волокно находятся в оптической связи друг с другом. Соединенный конический наконечник кварцевого оптического волокна может выдаваться (выступать) наружу из дистального конца оптического волокна

и испускать кольцевой луч под углом до приблизительно 48° относительно продольной оси оптического волокна (таблица 1). Если наконечник состоит из алмаза (таблица 2), можно реализовать намного более широкий диапазон углов испускания до приблизительно $71,5^\circ$.

[00044] Оптическое волокно, содержащее конический наконечник – выступающий наружу (вывернутый) или внутрь (обратный) – можно использовать в минимально контактной системе постоянного расширения согласно настоящему изобретению, например, как часть раскрываемой впоследствии системы катетера для тромбэктомии артерии. Ширина кругового, или кольцевого, луча, испускаемого оптическим волокном согласно настоящему изобретению, зависит от диаметра артерии. Этот признак может являться преимущественным по той причине, что эффект расширения в любой трубчатой анатомической структуре, в том числе в артерии, приводится в действие посредством интенсивности луча и может происходить очень быстро (<1 секунд) в зависимости от концентрации оксида азота ($\text{NO}\cdot$), фотофизически вырабатываемого в клетках, выстилающих трубчатую анатомическую структуру, например стенку артерии. Облучение с заданной интенсивностью будет вызывать соответствующее расширение, которое посредством транснаитрозирования может распространяться проксимально и дистально от зоны, с которой вступает в контакт круговой луч.

[00045] В предпочтительном варианте осуществления оптическое волокно, содержащее наконечник в форме обратного конуса или тупой вывернутый конический наконечник, можно использовать совместно с баллонным катетером, содержащим прозрачный для УФ баллон в комбинации с аспирационным тромбэктомическим катетером. Предпочтительно, проволочный направитель, введенный в сегмент проксимально к окклюзии, можно центрировать с помощью прозрачного для УФ баллонного катетера, объем которого увеличен с помощью прозрачного для УФ контрастного средства на основе гадолиния, после чего проволочный направитель заменяют оптическим волокном.

[00046] Другой предпочтительный вариант осуществления представляет собой систему расширения согласно настоящему изобретению, содержащую наконечник в форме обратного конуса или тупой вывернутый конический наконечник, скомбинированный с баллонным катетером и используемый последовательно со стентривером. В этом варианте осуществления проволочный направитель выполняет первоначальное проникновение туда, где он должен центрироваться в баллонном катетере с увеличенным объемом, а затем его

заменяют оптическим волокном для надлежащего падения кольцевого УФ-луча на внутреннюю стенку с равномерной круговой интенсивностью.

[00047] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу выполнения процедуры эндоваскулярной тромбэктомии, при этом способ включает следующие этапы:

предоставление тромбэктомического катетера, совместимого с совместимым с УФ оптическим волокном;

увеличение объема прозрачного для УФ баллонного катетера с помощью прозрачного для УФ контрастного текучего вещества до внутренней стенки артерии достаточно для прекращения кровотока, но не для расширения артерии за счет механического давления;

установка УФ-оптоволоконного тромбэктомического катетера в пределах от одного до четырех диаметров сосуда от сгустка, содержащегося в сосуде;

испускание энергии УФ-излучения в виде кольцевого луча на гладкомышечные клетки во внутренней стенке артерии для вызова выработки и высвобождения оксида азота ($\text{NO}\cdot$) и, таким образом, вызова расширения артерии независимо от того, затронут ли эндотелий (обычный источник $\text{NO}\cdot$), и присутствует ли кровь; и

удаление сгустка.

[00048] Вышеописанную процедуру можно осуществить при подготовке к применению аспирационного катетера или стентривера.

[00049] На фиг. 4А, 4В и 4С показано задействование оптоволоконного устройства согласно настоящему изобретению для вызова эндоваскулярного облучения лазерным УФ-излучением с длиной волны 355 нм в базилярных артериях (ВА) 401, 402 и 403 на базовой линии трех собак, соответственно (для каждой ВА начало обозначено как «*»). Расширение, вызванное последующим УФ-облучением, является полуместным; для базилярных артерий длиной ~40 мм расширение может распространяться на расстояние до 60 мм от геометрического места точек облучения кольцевым лучом соседней (спинномозговой) артерии (фиг. 4В и 4С). На фиг. 4В и 4С указано, что сужение спинномозговой артерии препятствовало доступу наконечника волокна в устье базилярной артерии перед УФ-облучением. Хотя для собаки А наконечник 411 волокна можно разместить на 22 % дистальнее к началу ВА, что является оптимальным, для собак В и С наконечники 421 и 431 волокна можно было разместить лишь в пределах расстояния 52–34 % от соответствующего отрезка ВА, проксимального к его началу (*). Для интенсивностей облучения 12–20 Вт/см²

среднее расширение продолжалось до 94 % относительно базовой линии от начала при 78 % и, несмотря на линейное уменьшение в диапазоне 40 мм, расширение по-прежнему наблюдалось на конце ВА.

[00050] На фиг. 5 показано начальное раскрытие баллонного катетера 510 на проволочном направителе 520, введенном вблизи окклюзии (тромба) 530 артерии перед тромбэктомией при содействии УФ-лазера. Баллон надут частично (здесь показан как не находящийся в контакте с внутренней стенкой артерии 540). Когда баллон надут или почти надут, проволочный направитель будет эффективно центрироваться в артерии. В этот момент проволочный направитель можно заменить испускающим УФ оптическим волокном и расширить мешающую извилистость (если она присутствует) для уменьшения сопротивления проволочному направителю, а затем можно временно заменить УФ-волокно проволочным направителем для дополнительного следования по оптимальному пути через артерию к тромбу перед повторным введением УФ-волокна, за которым следует тромбэктомическое устройство.

[00051] На фиг. 6 показан баллонный катетер 510 согласно фиг. 5, который был полностью надут на проволочном направителе, центрируя его, и проволочный направитель был заменен оптическим волокном 610, которое будет испускать лазерное УФ-излучение из конического наконечника, способного вырабатывать кольцевой луч 620 под требуемым углом β . Выводной конец волокна можно разместить настолько близко к тромбу 530, насколько позволяет баллон, а облучение кольцевым УФ-лучом будет вызывать постоянное расширение, начинающееся на удалении от тромба на расстоянии от <4 до 40 диаметров. При интенсивностях луча 3–20 Вт/см² расширение будет происходить в течение нескольких секунд и продолжаться в тромбированный сегмент. Баллон затем сдувают и вытаскивают, а в качестве проволочного направителя теперь используют тромбэктомическое устройство, установленное на оптическом волокне (или, более вероятно, оптическое волокно заменяют исходным проволочным направителем в соответствии с предпочтениями хирурга). В вышеописанной конфигурации для вытаскивания тромба можно ввести аспирационный катетер, однако теперь – с меньшим фрикционным сопротивлением вследствие расширения окклюдированного сегмента артерии. Для раскрытия стентривера проволочный направитель должен проникнуть в тромб, вероятно, вблизи его края, а раскрытие баллона на нем и другие этапы будут происходить так, как уже описано. В этом случае расширение дистально к тромбу позволит раскрыть стентривер с большим диаметром, обеспечив

максимальное пересечение с тромбом, и выполнить извлечение полностью, поскольку целостность стентривера сохраняется.

[00052] На фиг. 7 представлено графическое краткое изложение этапов, используемых при применении настоящего изобретения для тромбэктомии вызываемого ультрафиолетовым лазером расширения с целью сведения к минимуму повреждения стенки вследствие механического трения. На фиг. 7 изображены этапы способа настоящего изобретения, осуществляемые с использованием баллонного катетера, изображенного на фиг. 5 и 6. На этапе А согласно фиг. 7 тромб 701 показан как находящийся в средней мозговой артерии 702 перед раскрытием тромбэктомического катетера согласно настоящему изобретению. Микропроводочный направитель 720, обычно используемый в баллонном катетере, подают через внутреннюю сонную артерию 721 и устанавливают проксимально к тромбу 701 (этап В). На этапе С, как и при обычном применении устройства, по микропроводочному направителю 720 подают прозрачный для УФ баллон 730 и также устанавливают его проксимально к тромбу 701. На этапе D изображено, что баллонный катетер затем надувают 740 до вхождения в контакт с внутренней стенкой сосуда (артерии) 721 так, чтобы в значительной степени или полностью воспрепятствовать кровотоку между баллоном и стенкой сосуда. Лазерное УФ-излучение задействуют в соответствии со способами, описанными в данном документе, так, что круговой луч испускается для вхождения в контакт с внутренней стенкой сосуда, и сосуд частично расширяется 722 (распространяется в обоих направлениях от зоны, в контакте с которой находится круговой УФ-лазерный луч). Процедуру извлечения с использованием стентривера или, как показано на примере только на этапе Е, аспирационного тромбэктомического катетера 750 можно использовать традиционным для него образом для извлечения тромба 701, который, как показано, извлекают из средней мозговой артерии 702 на этапе F. Расширение, вызванное контактом с УФ-лазером, может способствовать этапу (этапам) извлечения.

[00053] Преимущественно, описанный способ расширения может обеспечивать уменьшенное механическое трение, за счет чего сводится к минимуму повреждение стенки артерии. Другое преимущество заключается в том, что тромбоцитарный компонент сгустка также будет расширяться (ср. патент США №6539944), и что участок, ближайший к стенке артерии, частично разрушается на отдельные тромбоциты (за счет детромбирования), что обеспечивает меньшую адгезию к стенке и, таким образом, меньшее фрикционное сопротивление процессу извлечения. Эмболы получаться не будут.

[00054] В способе согласно рассматриваемому изобретению испускание УФ-излучения может являться непрерывным в течение краткой продолжительности времени, например 2–10 секунд, предпочтительно приблизительно 5 секунд, или может повторяться до тех пор, пока оптическая траектория в каждом из двух случаев будет очищена от крови за счет контакта с баллоном или введения физиологического раствора. Интервал облучения лазером может быть заполнен лазерным лучом в виде непрерывной волны или лучом, который сам состоит из множества последовательных импульсов с частотой в МГц с синхронизованными модами (длительностью приблизительно 10 пикосекунд) и называется квазинепрерывным лучом, или множеством последовательных импульсов с частотой 5–25 кГц (длительностью до 100 наносекунд), который называется акустооптическим лучом с модулированной добротностью. УФ-излучение предпочтительно направляют на стенку сосуда в пределах приблизительно 20 диаметров сосуда от тромба. Более предпочтительно, при использовании баллона УФ-излучение направляют на стенку сосуда в пределах приблизительно 4 диаметров сосуда от тромба. В предпочтительном способе сосуд представляет собой артерию, частично или полностью окклюдируемую сгустком.

[00055] УФ-излучение испускается на длине волны приблизительно 180–400 нм, более предпочтительно на длине волны приблизительно 300–400 нм. В одном предпочтительном варианте осуществления УФ-излучение испускается с использованием лазера Nd:YAG с утроенной частотой, испускающего излучение при 355 нм. (Также существуют другие Nd-содержащие кристаллы, такие как александрит.) Было измерено, что выработка NO \cdot является максимальной при 350 нм; однако лазерное УФ-излучение с длиной волны 350 нм в настоящее время недоступно, и можно лишь с небольшим падением эффективности использовать длину волны 355 нм. Существуют вновь разработанные лазеры с длиной волны 349 нм и 360 нм, однако они еще не являются достаточно надежными для применения в клинической практике. Другие вырабатывающие УФ лазеры, которые можно использовать совместно с изобретением (но не до точки абляции), включают лазер XeF (351 нм) и аргоновый ионный лазер (351, 364 нм) с непрерывной волной (CW). Можно также использовать любой диодный лазер или лазер на красителях при условии, что вывод можно получить в УФ-диапазоне, необходимом для выполнения неабляционного расширения сосудов. В настоящее время диодные лазеры неспособны вырабатывать длины волн в оптимальной области. Однако если будут преодолены физические трудности их изготовления, диодные лазеры также можно использовать, и они будут иметь намного меньший размер, чем предложенные выше лазеры. В принципе можно

использовать любой лазер, испускающий УФ-излучение или непосредственно, или в результате удвоения или утроения частоты.

[00056] В устройстве или способе согласно настоящему изобретению средняя интенсивность падающего УФ-излучения составляет от приблизительно 3 до приблизительно 20 ватт на квадратный сантиметр (Вт/см²).

[00057] Устройство и способ согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации с предварительным введением фармацевтически приемлемого тромболитического средства, способствующего растворению тромба (из фибрина). Проблемой является испускание фрагментов сгустка, которого можно избежать при помощи процесса детромбирования тромбоцитов согласно настоящему изобретению. Предпочтительный процесс тромбэктомии заключается в удалении сгустков без осложнений, связанных с фрагментацией посредством тромболитического средства.

[00058] В одном частном варианте осуществления лазерный луч вводится через раскрытое внутри сосуда оптическое волокно, содержащее выступающий (внешний) конический наконечник, который, посредством одного отражения и одного преломления, может фактически служить в качестве рассеивающей линзы для луча. В такой конструкции будет получаться круговая схема облучения в виде увеличенного конического кольца, за счет чего получается круговой луч лазерного излучения на стенке трубчатой анатомической структуры, на которую направлен этот луч. Выступающий конический выводной наконечник предпочтительно изготавливают с использованием прозрачного для УФ материала с более высоким показателем преломления, чем у плавленого кварца, такого как алмаз, оксид циркония или выполненная на заказ пластмасса с $n > 2$, который можно оптически связать с кварцем. По мере увеличения угла выхода луча в пределах, налагаемых законом Снеллиуса, интенсивность луча на стенке и эффективность расширения артерии увеличиваются вследствие уменьшения расстояния до стенки, ширины луча, проецируемого на стенку артерии, и, таким образом, облучаемой площади.

[00059] Те же соображения так же применимы к наконечнику в форме обратного конуса, но максимальный угол испускания будет меньше, чем из внешнего наконечника. Намерением является предоставление двух разных способов получения лучей в форме увеличенного кольца, относительные преимущества которых были описаны выше и могут быть подвергнуты оценке для клинического применения.

[00060] Предпочтительный наконечник оптического волокна имеет конфигурацию обратного наконечника (фиг. 3), которой сложнее помешать при применении, хотя его раскрытие при помощи направляющего катетера должно исключать эту возможность, а также возможность прободения артерии.

[00061] Другой вариант осуществления представляет собой оптическое волокно из плавленого кварца с выступающим вовне наконечником (фиг. 1B) с максимальным углом испускания (полураствора конуса) приблизительно $48,4^\circ$ (ср. таблицу 2). Когда наконечник является острым (суммарный угол при вершине конуса составляет менее 40° , ср. фиг. 2A), при использовании хрупкого материала он может подвергаться растрескиванию при механическом контакте. Эту ситуацию можно исправить с помощью внешнего конического наконечника, изготовленного из очень твердого материала, имеющего высокий показатель преломления, такого как алмаз. Алмазный наконечник в форме вывернутого конуса будет допускать угол выхода до $71,5^\circ$. Разумеется, при увеличении затупленности (увеличении суммарного угла при вершине конуса), внешний наконечник (сам содержащий кварц) будет более стойким к механическому повреждению.

[00062] УФ-излучение при поглощении нитритами (NO_2^-) в гладкомышечных клетках стенки артерии будет высвобождать оксид азота ($\text{NO}\cdot$) в концентрациях выше, чем поддерживаемые эндотелием в ходе нормального метаболизма. Это вызывает квазивременное (от десятков минут до часов) и полуместное расширение сосуда. Высвобождение $\text{NO}\cdot$ из гладкомышечных клеток самопроизвольно распространяется за счет транснаитрозирования на локальное расстояние до нескольких сантиметров проксимально и дистально от места облучения УФ-излучением. УФ-лазер используют для вызова расширения сосудов поблизости окклюзии, за счет чего при раскрытии тромбэктомического устройства для извлечения кровяного сгустка уменьшается трение (или химическое связывание) со стенкой артерии. Таким образом, расширение сосуда может способствовать отделению сгустка от стенки сосуда, к которой он приклеивается, и более простому и безопасному удалению сгустка с использованием традиционного аспирационного катетера или стентривера (за счет уменьшения интенсивности и частоты его взаимодействия со стенкой сосуда). Настоящее изобретение может преимущественно уменьшать последствия структурного и функционального повреждения эндотелия и интимальной структуры окклюзированных артерий, подвергнутых тромбэктомии, на более поздних стадиях.

[00063] Расширение сосуда увеличивает диаметр сосуда, что также может способствовать перемещению катетера на место, то есть он может проще проходить через извилистости (резкие изгибы) или сужения сосуда.

[00064] Для достижения цели настоящего изобретения один новый аспект относится к преимущественной конфигурации наконечника оптического волокна, из которого или через который испускается УФ-излучение. Например, было обнаружено, что при использовании внешнего конического наконечника, содержащего очень твердый, но прозрачный для УФ материал, такой как алмаз, можно проще обеспечить внешний угол испускания (полураствора конуса) до $71,5^\circ$ (относительно оси волокна) и, одновременно, более узкую проекцию кольцевого луча УФ-излучения. Предпочтительный угол наилучшим образом определяется в связи с другими компонентами системы (например, с прозрачным для УФ баллоном, объем которого увеличивается с помощью прозрачного для УФ контрастного средства на основе гадолиния).

[00065] В другом варианте осуществления настоящего изобретения дистальный конец оптического волокна накрыт наконечником в форме обратного конуса. Наконечник в форме обратного конуса предпочтительно состоит из прозрачного для УФ материала с высоким показателем преломления, такого как алмаз, оксид циркония или выполненная на заказ пластмасса, и способен испускать кольцевой луч под углом испускания до 56° (из алмаза) относительно продольной оси волокна.

[00066] Другой целью настоящего изобретения является предоставление оптического волокна, способного передавать УФ-излучение и окруженного катетером, при этом оптическое волокно содержит наконечник в форме обратного конуса, предпочтительно состоящий из прозрачного для УФ материала, такого как алмаз, оксид циркония или выполненная на заказ пластмасса, и способный испускать кольцевой луч для мозговой артерии. Небольшая ширина луча будет сосредотачивать количество энергии, поглощаемой клетками сосуда, так, что высвобождение эффективного количества $\text{NO}\cdot$ для значительно расширения сосуда будет происходить даже при использовании лазера с относительно низкой мощностью.

[00067] Еще одной целью настоящего изобретения является предоставление системы расширения, которая на конечном этапе может содержать аспирационный катетер или стентривер, которому предшествует баллонный катетер, окружающий оптическое волокно из плавленного кварца, способное передавать УФ-излучение к дистальному концу катетера.

Предпочтительно, система расширения окружает оптическое волокно из плавленого кварца для УФ-облучения с коническим наконечником на дистальном конце оптического волокна. Предпочтительно, конический наконечник состоит из прозрачного для УФ материала с высоким показателем преломления, такого как алмаз, оксид циркония или выполненная на заказ пластмасса. Более предпочтительно, конический наконечник находится в конфигурации наконечника в форме вывернутого конуса. Альтернативно, компонент в виде оптического волокна из плавленого кварца системы расширения согласно настоящему изобретению содержит систему тромбэктомического аспирационного катетера или стентривера, которая окружает находящийся в оптическом контакте наконечник в форме обратного конуса, состоящий из прозрачного для ультрафиолета материала с высоким показателем преломления, такого как алмаз, оксид циркония или выполненная на заказ пластмасса.

[00068] Еще одной целью настоящего изобретения является предоставление прозрачного для УФ баллонного катетера, охватывающего совместимое с УФ оптическое волокно в комбинации с аспирационным тромбэктомическим катетером, как части единой системы расширения. Предпочтительно, совместимое с УФ оптическое волокно в комбинации с аспирационным тромбэктомическим катетером или стентривером будет содержать на его дистальном конце наконечник в форме вывернутого конуса из алмаза или оксида циркония (или пластмассы с высоким показателем преломления).

[00069] В одном предпочтительном варианте осуществления баллонный катетер может увеличиваться в объеме с использованием прозрачного для УФ контрастного текучего вещества на основе гадолиния; стенка баллона затем вытесняет кровь, что приводит к беспрепятственному пути для распространения лазерного УФ-излучения к внутренней стенке артерии. В соответствии с рассматриваемым изобретением, с этой целью, а также для центрирования конического наконечника баллон надувают; его не надувают так, чтобы он увеличивал внутренний диаметр стенки сосуда. Гадолиниевое контрастное средство сосредоточено в баллоне и, таким образом, изолировано от кровотока. В этом варианте осуществления материал баллона и контрастный материал являются достаточно прозрачными для УФ-излучения, чтобы позволять УФ-излучению беспрепятственно проходить через охватывающий катетер и баллон.

[00070] Дополнительной целью настоящего изобретения является способ выполнения процедуры тромбэктомии у нуждающихся в этом млекопитающих, при этом способ включает следующие этапы:

- a) предоставление системы расширения, описанной в данном документе;
- b) установку УФ-оптоволоконного тромбэктомического катетера в пределах от одного до четырех диаметров сосуда от сгустка в окклюдированном сосуде;
- c) испускание энергии непрерывного или имеющего высокую частоту повторения импульсного прямоугольного волнового импульса луча лазерного УФ-излучения в виде луча в пределах заданного диапазона средней интенсивности на гладкомышечные клетки, выстилающие внутреннюю стенку сосуда, с целью высвобождения NO \cdot из клеток и, таким образом, вызова расширения сосуда; и
- d) удаление сгустка путем механического извлечения.

[00071] В одном варианте осуществления УФ-оптоволоконная система расширения предпочтительно характеризуется волокном из плавленого кварца с алмазным коническим наконечником, способным испускать кольцевой луч под углом до $71,5^\circ$ (для внешнего наконечника) относительно продольной оси волокна. Для других известных материалов с высоким показателем преломления, таких как диоксид циркония и выполненные на заказ пластмассы, этот угол может быть меньше.

[00072] Вспышка энергии УФ-излучения в непрерывной или импульсной форме может испускаться в течение интервала облучения приблизительно 2–20 секунд, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 5–15 секунд, и более предпочтительно приблизительно 8–12 секунд. 10-секундная вспышка может представлять собой наиболее предпочтительную продолжительность испускания луча УФ-излучения с целью расширения сосуда до диаметра, достаточного для уменьшения фрикционного взаимодействия катетера с извилистостью или сужением сосуда, или для содействия отделению сгустка от стенки сосуда.

[00073] В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение содержит систему расширения, содержащую или аспирационный катетер, или стентривер после подготовительного периода, в котором используется оптическое волокно с коническим наконечником, подающее луч УФ-излучения в форме кольца. Конический наконечник оптического волокна может выступать внутрь или наружу из дистального конца оптического волокна в зависимости от требуемого угла испускания и наличия или отсутствия препятствий на требуемой траектории.

[00074] При применении оптическое волокно, содержащее конический наконечник, может испускать геометрическое место точек конического луча, облучающее трубчатую анатомическую структуру в виде кругового луча, или луча в форме кольца, по внутренней окружности трубчатой структуры. Трубчатыми анатомическими структурами, которые можно расширять с помощью УФ-излучения, являются структуры, выстеленные (гладкомышечными) клетками, способными запасать (в виде нитритов) и высвободить оксид азота (NO). Это расширение можно преимущественно использовать для растягивания, или расширения, артерии в положении вблизи тромба для содействия более простому и безопасному удалению тромба за счет снижения механического трения. Тромб может представлять собой окклюзивный тромб или неокклюзивный тромб. Расширение сосудов в месте расположения или вблизи тромба в сосуде может ослаблять адгезию тромба к стенке сосуда или отделять тромб от стенки сосуда, что способствует эффективному удалению тромба при помощи традиционных технических решений аспирационного или стентриверного катетера, используемых в настоящее время в данной области медицины. Необходимо свести к минимуму периферическое повреждение окклюдированного сосуда перед, во время и после извлечения.

[00075] Расширение артерии в зоне тромба может происходить, когда облучение УФ-излучением происходит на расстоянии в пределах приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25 или 30 диаметров сосуда от тромба. В контексте данного документа термин «диаметр сосуда» относится к наружному диаметру артерии. Предпочтительно, сосуд облучают на расстоянии в пределах приблизительно 10 диаметров сосуда от тромба. Более предпочтительно, сосуд облучают на удалении от тромба на расстояние от 1 до 4 диаметров сосуда. Сосуд можно облучать проксимально или дистально к тромбу.

[00076] Ветвь сосуда можно также расширить путем облучения стволового сосуда на расстоянии приблизительно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25 или 30 диаметров сосуда от тромба, так как вызываемый УФ эффект расширения сосудов может распространяться дистально (а также проксимально). Это явление может быть особенно полезным в случаях, когда у хирурга нет осуществимого доступа в ветвь сосуда, содержащую тромб, но есть проксимальный доступ к стволу сосуда.

[00077] Предпочтительно, луч УФ-излучения направляют на внутреннюю поверхность трубчатой анатомической структуры, такой как артерия, посредством луча, передаваемого через оптическое волокно, размещенное внутри сосуда посредством

катетера. После облучения, но почти сразу же после, и не более чем в пределах нескольких секунд облучения лазерным лучом, сосуд расширяется, сначала на облученном участке, а затем непрерывно распространяя расширение на расстояние нескольких сантиметров в проксимальном и дистальном направлениях.

[00078] В нормальных физиологических условиях расширение опосредовано оксидом азота ($\text{NO}\cdot$), который вырабатывает эндотелий. Напротив, опосредованная УФ-лазером фотофизическая выработка $\text{NO}\cdot$ является результатом фотохимического расщепления нитритов (NO_2^-), запасенных в неповрежденных гладкомышечных клетках в стенке артерии. Местные концентрации $\text{NO}\cdot$ до 10 мкмоль/л можно получать вне зависимости от тяжести повреждения эндотелия или даже в отсутствие (при полном разрушении) эндотелия.

[00079] Фотолиз нитритов в гладкомышечных клетках приводит к $\text{NO}\cdot$, S-нитрозирование тиолов (RSH) приводит к образованию S-нитрозотиола (RNSO) и местному расширению посредством $\text{NO}\cdot$ или его высвобождению из тионитратов (RSNO); они транснаитрозируют другие тиолы, распространяя расширение радиально, дистально и проксимально за счет дополнительного высвобождения $\text{NO}\cdot$. Этот процесс представляет собой самоподдерживающийся цепной процесс.

[00080] Оксид азота), полученный фотофизически, может стимулировать волну проксимального и дистального расширения. Таким образом можно уменьшить фрикционное сопротивление удалению сгустка на некоторой части длины сгустка. Таким образом, сгусток можно извлечь с меньшим усилием, поэтому механическое повреждение артерии является меньшим, чем наблюдается в настоящее время, наблюдается меньше осложнений в будущем в этом месте и дистально или даже проксимально к нему.

[00081] Лазерные лучи, используемые для расширения артерии и, таким образом, обработки окклюзированных сосудов, могут являться или непрерывными, или импульсными. Применение импульсного лазера уменьшает тепловыделение и последующее повреждение в целевой и окружающих тканях. При применении неабляционного импульсного лазера, такого как квазинепрерывный или акустооптический лазер с модулированной добротностью, частота импульсов может представлять собой любую частоту, согласующуюся с доставкой излучения с подходящей усредненной по времени интенсивностью, и, в то же время, позволяющую избежать отдельных импульсов с интенсивностью столь высокой, чтобы вызвать длительное повреждение, т. е.

повреждение целевой ткани, являющееся необратимым в значимом с физиологической точки зрения промежутке времени (т. е. за период от часов до недель).

[00082] Длина волны УФ-излучения предпочтительно находится в диапазоне 180–400 нм. Более предпочтительно, длина волны УФ-излучения находится в диапазоне 300–400 нм. Еще более предпочтительно, УФ-излучение имеет длину волны приблизительно 340–370 нм, и наиболее предпочтительно – 350–360 нм. Особенно предпочтительным является лазер Nd:YAG с утроенной частотой, испускающий излучение при 355 нм.

[00083] Другие лазеры, которые можно использовать в настоящем изобретении (в то же время, избегая абляции) включают лазер XeF (351 нм), аргоновый ионный CW-лазер (351, 364 нм) или криптоновый ионный CW-лазер (351, 356 нм). Можно также использовать любой диодный лазер или лазер на красителях при условии, что неабляционный вывод можно получить в УФ-диапазоне, необходимом для выполнения расширения сосудов. В принципе можно использовать любой лазер, испускающий УФ-излучение или непосредственно, или в результате удвоения или утроения частоты.

[00084] Для лазерного излучения с длиной волны 355 нм расширение вынуждается в широком динамическом диапазоне, равном 7 для интенсивностей при интенсивности от 3 до приблизительно 20 Вт/см² в предположении гауссовой формы луча. Эффект расширения, однако, не зависит от формы луча. На верхнем пределе в гладкомышечных клетках образуются вакуоли, но функциональность не нарушается. Эффект расширения зависит от средней интенсивности. Например, не вызывая функциональное повреждение, последовательность импульсов с длительностью 100 нс, частотой 7 Гц и максимальной мощностью 5 киловатт можно использовать при 20 Вт/см².

[00085] Траекторию лазерного луча необходимо очистить от крови, например, путем промывки небольшим количеством физиологического солевого раствора через отверстие катетера, из которого выходит луч, непосредственно перед освещением стенок сосуда или тромба.

[00086] Интенсивность УФ-освещения предпочтительно регулируют так, чтобы обеспечить минимально необходимую дозу для достижения требуемой степени расширения сосудов за требуемый промежуток времени перед тромбэктомией. Например, при применении лазера Nd-YAG с утроенной частотой интенсивность падающего излучения, составляющая приблизительно 5 Вт/см², обеспечивает расширение на ~20–30 %

в малых артериях (это расширение является обратимым при помощи лекарственного препарата, ингибирующего NO). Более высокие интенсивности, равные 12–20 Вт/см² (эквивалентные плотности потока энергии до 1 Дж/см² на импульс при частоте импульсов 20 Гц), могут давать подобное увеличение диаметра более крупных артерий (диаметром приблизительно 1,5 мм), однако интенсивности, превышающие 20 Вт/см², могут изменять структуру стенки сосуда (в гладкомышечной ткани образуются небольшие вакуоли), однако функциональное повреждение не наблюдается.

[00087] Затем интенсивность падающего излучения можно увеличивать с приращениями (например, с приращениями по 2 Вт/см² или более) до наблюдения подходящего расширения сосуда в течение разумного промежутка времени, например в пределах 5 секунд. Период облучения может являться непрерывным, т.е. длящимся до плато эффекта расширения, или прерывистым, и в этом случае длительность одного или более периодов облучения можно также варьировать при заданной частоте падающего излучения с целью получения подходящей реакции; уже достигнутое расширение будет сохраняться и усиливаться. Подходящую реакцию в виде расширения сосудов, т. е. степень расширения и кинетику его наступления и длительности, может определять пользователь; обычно большинством пользователей подходящими будут считаться реакции в виде увеличения диаметра сосуда в диапазоне 20–40 % в течение 5–10 секунд.

[00088] Способ согласно настоящему изобретению подходит для лечения разнообразных болезненных состояний, включающих окклюзию артерии. Примеры таких состояний включают инсульт, инфаркт миокарда и окклюзию или спазм любой периферической артерии, крупной или малой.

[00089] В способе согласно настоящему изобретению, когда используется аспирационный катетер, можно вводить баллонный катетер, а затем аспирационный катетер непосредственно по катетеру и за баллонную часть. Затем в баллон вводят УФ-волокно. Когда прозрачный для УФ баллон надувают так, чтобы просто превысить диаметр аспирационного катетера перед извилистыми изгибами или сужениями, УФ-волокно затем центрируется в артерии, и непротекающую кровь вытесняют с траектории проецируемого излучения. Затем УФ-луч можно зажечь на несколько секунд, чтобы получить расширение, достаточное для допуска прохождения тромбэктомического катетера, используемого в рассматриваемой системе расширения. Здесь баллон не давит на артерию для ее расширения, но лишь помогает средствам в оттеснении крови от него, в то время как

кольцевой лазерный луч следует по оптически свободной траектории для немеханического расширения артерии. Баллоны являются весьма общепринятыми, но могут вызывать повреждение при излишней накачке.

[00090] После испускания УФ-излучения на стенку сосуда и его поглощения, сосуд будет расширяться, и расширение будет распространяться независимо от последующего наличия крови или кровотока. Этот процесс можно использовать для более простого прохождения через извилистые изгибы или сужения на пути к сгустку. Соответственно, сводятся к минимуму структурное и эндотелиальное повреждения от места вхождения до целевого местоположения. При достижении сгустка выполняется последнее облучение, включающее необязательную промывку физиологическим раствором, а затем аспирационный катетер извлекает сгусток.

[00091] Для использования в комбинации со стентривером, проволочный направитель проникает через сгусток и перемещается за него на несколько сантиметров. Затем для центрирования проволочного направителя в дистальном сегменте вводят баллонный катетер, увеличивают его объем, как описано выше, и промывают достаточно для вытеснения неподвижной крови. Проволочный направитель вытаскивают и заменяют УФ-волоконном, которое облучает очищенный сегмент артерии в течение 5–10 секунд непосредственно дистально к сгустку. После расширения УФ-волоконно вытаскивают и заменяют стентривером, проходящим через баллонный катетер. Теперь стентривер центрирован, и баллонный катетер можно вытащить. Объем стентривера увеличивают до диаметра больше диаметра артерии, что позволяет лучше уловить весь сгусток и обеспечить эффективность извлечения.

[00092] Другим преимуществом является способность использовать УФ-облучение в местоположениях, через которые катетеру трудно пройти в направлении местоположения целевого сгустка; это будет способствовать более безопасному извлечению. После УФ-расширения можно по-прежнему использовать катетеры, которые кажутся слишком большими для артерии в каком-либо неожиданном месте. Если ошибка в выборе размера катетера сделана в начале, УФ-расширение можно использовать для расширения артерии без необходимости в замене текущего катетера.

[00093] Для раскрытия внутри сосудов посредством микрокатетера была разработана конструкция с выступающим вовне коническим наконечником ($\alpha = 18^\circ$, фиг. 1А, 1В и 2А), в которой используется кварцевое оптическое волокно.

Таблица 1. Угол испускания, $\beta(\alpha)$, в градусах для излучения с длиной волны 355 нм, испускаемого из кварцевого оптического волокна ($n_1 = 1,475$) с внешним коническим наконечником в воду ($n_2 = 1,333$) или воздух ($n_2 = 1,00$); α = угол полураствора при вершине конического наконечника; $\beta(\alpha) = \pi/2 - \alpha - \gamma(\alpha)$, $\delta = \pi/2 - 3\alpha$, и $\gamma(\alpha) = \sin^{-1}\{(n_1/n_2) \cos 3\alpha\}$.

α	$\beta(\alpha_{\text{вода}})$	$\delta(\alpha_{\text{вода}})$	$\gamma(\alpha_{\text{вода}})$	$\beta(\alpha_{\text{воздух}})$	$\gamma(\alpha_{\text{воздух}})$
25	48,35	15	16,64		
22	41,62	24,0	26,38	31,13	36,87
21	39,27	27,0	29,73	26,96	42,04
20,5	37,63	28,5	31,87	24,77	44,73
20	36,89	30,0	33,11	22,48	47,52
19,5	35,18	31,5	35,32	20,08	50,42
19	34,48	33,0	36,52	17,55	53,45
18,5	33,27	34,5	38,23	14,84	56,66
18	32,04	36,0	39,96	11,89	60,11
17,5	30,81	37,5	41,69	8,61	63,89
17	29,56	39,0	43,44	4,84	68,16
16,48	28,26	40,55	45,26	~ 0	73,52
16	27,02	42,0	46,98	TIR	

Примечание: пределом α является (90° – критический угол $64,653^\circ$ при переходе из стекла в воду) = $25,347^\circ$.

[00094] Для увеличения β (и, таким образом, уменьшения площади, противоположной кольцевому лучу на стенке артерии), с оптическим волокном необходимо оптически связать короткий (приблизительно 0,5 мм) сегмент в форме вывернутого конуса, изготовленный из прозрачного для УФ материала с более высоким показателем преломления. Оптимальным выбором является алмаз с показателем преломления $n_d = 2,48$.

[00095] В таблице 2 представлено такое же вычисление, как выше, для луча, выходящего в воду из внешнего алмазного наконечника.

Таблица 2. Угол испускания, $\beta(\alpha)$, в градусах для лазерного излучения с длиной волны 355 нм, испускаемого из кварцевого оптического волокна ($n_1 = 2,48$) с внешним алмазным наконечником в воду ($n_2 = 1,333$) (ср. фиг. 3); $\beta(\alpha) = 90 - \alpha - \gamma(\alpha)$, $\delta = 90 - 3\alpha$, и $\gamma(\alpha) = \sin^{-1}\{(n_1/n_2) \cos 3\alpha$, где α = угол полураствора при вершине конического наконечника.

α	$\beta(\alpha_{\text{вода}})$	$\delta(\alpha_{\text{вода}})$	$\gamma(\alpha_{\text{вода}})$
20,2	3,83	29,4	65,97
21	11,37	27	57,63
22	18,83	26	49,17
23	25,19	21	41,81
24	30,91	18	35,09
27	46,08	9	16,92

29	55,41	3	5,59
30	60	0	0
31	64,87	-3	-5,87
32,5	71,55	-7,5	-14,05

Примечание: критический угол падения для полного внутреннего отражения (алмаз-вода) равен 32,51 °.

[00096] В таблице 3 показан диапазон траекторий лазерного излучения с длиной волны 355 нм, испускаемого в воду (физиологический раствор) в направлении стенки артерии из наконечников в форме обратного конуса, изготовленных из кварца и алмаза. Угол испускания, β , зависит от угла полураствора при вершине обратного конуса, α (изображен на фиг. 3). Конструкция с наконечником в форме обратного конуса может являться предпочтительной для некоторых практикующих врачей, так как улавливание наконечника в непроходимости, если она присутствует, является намного менее вероятным, чем в случае внешнего конического наконечника.

Таблица 3. Угол испускания, β , в градусах, вычисленный по закону Снеллиуса в зависимости от угла полураствора при вершине конуса, α , для кварцевого и алмазного наконечников в случае кольцевых лучей, испускаемых в воду в направлении стенки артерии (фиг. 3). $\alpha = 90^\circ - \theta_1$, где $\theta_1 = \theta_{g,d}$, и $g = \text{стекло (кварц)}$, $d = \text{алмаз}$, $\theta_2 = \theta_{\text{water}}$, и $\beta = \theta_{\text{вода}} - \theta_{s,d}$.

Кварцевое волокно, Пстекло

Кварцевое волокно с алмазным

наконечником, Палмаз

$\theta_{\text{стекло}}$	$\theta_{\text{вода}}$	α	β	$\theta_{\text{алмаз}}$	$\theta_{\text{вода}}$	α	β
64,60	88,31	25,40	23,71	32,50	88,44	57,50	55,94
60,00	73,39	16,61	13,39	31,50	76,43	58,50	44,93
				31,00	73,38	59,00	42,38
				30,00	68,47	60,00	38,47

[00097] Это вычисление дополняет вычисления, выполненные в отношении внешнего конического алмазного наконечника, и оно показывает, что угол испускания, β , является еще большим и, таким образом, обеспечивает повышенную интенсивность луча на уменьшенном расстоянии от внешнего конического наконечника по сравнению с наконечником в форме обратного конуса (а также намного более предпочтительным относительно только кварца). Однако β является заметно чувствительным к α , что означает, что входной луч должен быть тщательно коллимированным для сведения к минимуму расходимости полярного угла, $2\theta_w$ (ср. фиг. 1A), и что внутренний конический наконечник необходимо очень точно отшлифовать для обеспечения высокого качества поверхности и,

таким образом, сведения к минимуму рассеяния луча. Здесь $\theta_{\text{crit}} = \theta_{\text{алмаз}} = 32,51^\circ$, и $\beta = 57,49^\circ$. Если $\theta_{\text{алмаз}} = 32,50^\circ$, то $\theta_{\text{вода}} = 88,44^\circ$, $\alpha = 57,50^\circ$, и $\beta = 55,94^\circ$ (таблица 3).

[00098] В качестве альтернативы оптическим конструкциям с коническим наконечником, которые, как показано выше, вырабатывают кольцевой луч, в настоящем изобретении предлагается комбинация дифракционной оптики с оптическими волокнами. Дифракционная оптика включает травление геометрической структуры любым из нескольких способов (например, при помощи литографии, электронно-лучевого испарения) на оптическом волокне с плоским концом, наконечник которого может представлять собой сам плавленный кварц или другие оптически связанные прозрачные для УФ вещества с высоким показателем преломления ($n > 2$), такие как диоксид циркония, алмаз или выполненная на заказ пластмасса, для получения требуемого дифракционного фазового профиля. Структура на конце волокна имеет сходство с кругообразно симметричной скульптурой в виде барельефа – ряд концентрических круговых структур, имеющих переменную глубину и радиус, – так как для получения требуемого дифракционного фазового профиля материал необходимо удалять с высокой точностью. Требуемый вывод представляет собой луч Бесселя в форме очень тонкого кольца с минимальными боковыми полосами. Для лучей, выходящих из наконечника под углами $\beta > 40^\circ$, вероятно, необходимо использовать вещества с высоким показателем преломления, такие как последние три (как уже изображено). Насколько нам известно, кольцевые лучи с β более $\beta = 15^\circ$ еще не получали при помощи этого технического решения, однако изготовители дифракционных оптических устройств открыты для расширения диапазона их возможностей. Оптимальной формой устройства может быть дифракционная структура на плоском конце, размещенная на подходящем материале с высоким показателем преломления, который содержит концевую крышку из оптического волокна из плавленного кварца, погруженного в воду.

[00099] Любой из внешнего и внутреннего конических наконечников может вырабатывать кольцевой луч в некотором диапазоне углов в направлении стенки артерии, для внешних наконечников верхний предел составляет 48° для кварца и $71,5^\circ$ для алмаза, но предпочтительно будет использоваться максимальный угол. Для алмазного внутреннего конического наконечника этот диапазон может составлять до 56° , что является предпочтительным. Непосредственная выгода испускания луча под максимально острым углом является уменьшенная ширина кольцевого луча и, таким образом, более высокая интенсивность лазерного излучения. Так как процесс расширения полностью зависит от

интенсивности луча (3–20 Вт/см²), менее мощный (и, вероятно, более компактный) лазер можно использовать более эффективно. Внутренний конический наконечник выполнен в интересах безопасности, так как в предыдущих работах было отмечено, что кварцевый внешний наконечник можно повредить. Представление устройства, которое не будет повреждаться при введении путем прикрепления к любому другому устройству или компоненту ткани, очевидно, является преимущественным, так как позволяет избежать улавливания, и структура наконечника сохраняется. Однако маловероятно, что эти эффекты возникнут в очень твердом материале, таком как алмаз.

[000100] Эти и другие варианты осуществления и применения настоящего изобретения станут очевидны специалистам в данной области техники в виду описания, представленного в данном документе. Общеизвестным, но трудноизлечимым аспектом геморрагического инсульта является спазм (сужение) сосудов магистральной мозговой артерии. Кровь, выпущенная (например) в субарахноидальное пространство из разорвавшейся аневризмы, перемещается вдоль артерии, и гемоглобин из разрушенных красных кровяных клеток поступает в стенку артерии и поглощает оксид азота, таким образом, вызывая спазм. В настоящее время это состояние нельзя надежно вылечить; любой системный расширяющий лекарственный препарат будет понижать кровяное давление до точки патологии. Другим аспектом, неизлечимым в настоящее время, является раннее повреждение мозга (т.е. предшествующий спазм сосуда), опосредованное микрососудами в мозге, окклюдируемыми тромбоцитами. Несмотря на большое количество исследований на животных, лекарственный препарат, который будет растворять тромбоцитарные тромбы у людей, отсутствует. Способ с применением УФ лазера предназначен для однозначного лечения обоих этих чрезвычайно тяжелых состояний. Мы показали устранение спазма сосудов за три дня у собак, испытывающих геморрагический инсульт. Мы также показали, что тромбоцитарные сгустки действительно можно растворять посредством вызываемого УФ-лазером оксида азота, так как он ингибирует тромбин, фермент, необходимый для сохранения поперечных сшивок фибриноген-тромбоцитарный гликопротеин GPIIb-IIIa между тромбоцитами.

[000101] Мы предполагаем, что облучение питающей артерии непосредственно проксимально к соединению с периферическими ветвями и их микрососудистыми ложами будет делать возможной реперфузию крови, а не только восстановление артериального кровообращения, благодаря саморепликации оксида азота на расстоянии и связанному с ней расширению сосудов, что, таким образом, повышает вероятность обеспечения

жизнеспособности тканей. Например, пациент с разрывом аневризмы мозга будет срочно вылечен при помощи стандартных интервенционных устройств, таких как катушки и стенты. После закрепления аневризмы нейрохирург может переходить к установке микрокатетера, используемого для спиральной эмболизации еще дистальнее к аневризме. Микрокатетер можно заменить прозрачным для УФ баллонным катетером, а микропроволочный направитель – оптическим волокном. Дистальное УФ-облучение будет растворять окклюдированные тромбоцитарными эмболами микрососуды в сосудистом бассейне, за счет чего усиливается реперфузия и улучшается исход болезни для пациента. В период от трех до двадцати одного дня после лечения аневризмы спазм мозговых сосудов может вызывать сужение сосудов. И снова, с использованием прозрачного для УФ баллонного катетера и оптического волокна, УФ-облучение проксимально к сужению сосуда будет расширять и восстанавливать артерию до ее первоначального (или большего, чем первоначальный) диаметра, таким образом, восстанавливая кровообращение.

[000102] Атеросклеротическая болезнь сосудов может вызывать стеноз, или сужение (стриктуру), артериальных просветов из-за образования кровяной бляшки. Современные способы требуют увеличения просвета при помощи баллонной ангиопластики с последующим стентированием для закрепления отверстия. Ангиопластика и стентирование требуют прохождения через стеноз микропроволочного направителя для получения дистального доступа. Когда стеноз является умеренным до тяжелого, безопасно провести проволочный направитель через стеноз затруднительно без смещения атеросклеротической бляшки. В ходе процедур стентирования при атеросклеротической болезни, проведению проволочных направителей и устройств через кровяную бляшку может способствовать расширение артерии с помощью УФ. Если кровяная бляшка кальцифицирована, она может быть очень твердой и несжимаемой. Кроме того, расширение баллона может вызвать расширение и растяжение соседних, неатероматозных сегментов вплоть до точки структурного искажения. Обычной реакцией на такую травму является гипертрофия, реакция в форме патологического заживления, которое, как известно, в конечном итоге окклюдировывает отверстие, выполненное стентом. Мы предполагаем, что немеханическое расширение артерии, даже болезненной, при помощи протокола с использованием оксида азота будет существенно облегчать дистальный доступ к атеросклеротической бляшке с помощью эндоваскулярных устройств. Протокол с использованием NO будет также сводить к минимуму деформации сосудов и избыточно выраженную реакцию заживления, и, таким образом, сохранять требуемый просвет и его полезный срок службы. Повреждение эндотелия в соседних, неатероматозных сегментах также будет уменьшено. Например, у

пациента с тяжелым атеросклерозом сонной артерии прозрачный для УФ баллонный катетер можно установить проксимально к стенозу с помощью микропроволочного направителя. Проволочный направитель можно заменить оптическим волокном. Последующее УФ-облучение будет растягивать стенку артерии и расширять зазор стеноза. Оптическое волокно можно затем заменить микропроволочным направителем, и этот микропроволочный направитель теперь будет проще провести через расширенный стеноз для получения дистального доступа. Баллонный катетер можно затем удалить, и провести систему доставки устройства по проволочному направителю для обработки кровяной бляшки. Эту систему можно в целом использовать с целью безопасной установки стента для обеспечения кровообращения через сужение за исключением того, что в этом случае стент можно установить в расширенном сосуде, не вызывая повреждение эндотелия. Это позволит избежать рестеноза, осложнения, весьма распространенного в современной практике при задействовании стента, а также потребности в замене стента через 3–5 лет.

[000103] Вдыхаемый оксид азота можно использовать, особенно у пациентов детского возраста, для лечения легочной гипертензии и острого синдрома дыхательной недостаточности. Вдыхаемый газ диффундирует через альвеолярно-капиллярную мембрану и вызывает расширение сосудов, что приводит к уменьшению сопротивления легочных сосудов и улучшению перфузии крови в вентилируемых сегментах легких. Это потенциально повышает у пациентов насыщение крови кислородом. Предложенное изобретение можно потенциально использовать более целенаправленным образом для расширения сосудов сегментов и ветвей легочной артерии. Доступ к легочной артерии и ее ветвям можно получить через бедренную вену путем катетеризации правой половины сердца. Баллонный катетер можно затем установить в целевой ветви легочной артерии. Для облучения стенки артерии кольцевым лучом, в надутый баллон можно ввести оптическое волокно. Возникающее в результате расширение сосуда будет самопроизвольно распространяться за счет транснаитрозирования проксимально и дистально от зоны, в контакте с которой находится круговой луч.

[000104] Вдыхаемый оксид азота можно использовать, особенно у пациентов детского возраста, для лечения легочной гипертензии и острого синдрома дыхательной недостаточности. Вдыхаемый газ диффундирует через альвеолярно-капиллярную мембрану и вызывает расширение сосудов, что приводит к уменьшению сопротивления легочных сосудов и улучшению перфузии крови в вентилируемых сегментах легких. Это потенциально повышает у пациентов насыщение крови кислородом. Предложенное

изобретение можно потенциально использовать более целенаправленным образом для расширения сосудов сегментов и ветвей легочной артерии.

[000105] Доступ к легочной артерии и ее ветвям можно получить через бедренную вену путем катетеризации правой половины сердца. Баллонный катетер можно затем установить в целевой ветви легочной артерии. Для облучения стенки артерии кольцевым лучом, в надутый баллон можно ввести оптическое волокно. Возникающее в результате расширение сосуда будет самопроизвольно распространяться за счет транснаитрозирования проксимально и дистально от зоны, в контакте с которой находится круговой луч..

[000106] В приведенном выше раскрытии и примере в целом описано настоящее изобретение, они представлены в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Изобретение, описанное в данном документе, можно применять на практике в отсутствие любого элемента или элементов, ограничения или ограничений, конкретно не раскрытых в данном документе. Так, например, в каждом случае в данном документе любой из терминов «содержащий», «состоящий по существу из» и «состоящий из» можно заменить любым из двух других терминов. Термины и выражения используются в качестве терминов описания, а не ограничения, и отсутствует намерение использования таких терминов и выражений для исключения любых эквивалентов показанных и описанных признаков или их частей, однако необходимо признать, что в пределах объема заявленного изобретения возможны различные модификации. Так, следует понимать, что, хотя настоящее изобретение было конкретно раскрыты при помощи предпочтительных вариантов осуществления и необязательных признаков, специалисты в данной области техники могут прибегать к модификации и изменению концепций, раскрытых в данном документе, и что такие модификации и изменения считаются находящимися в пределах объема настоящего изобретения, заявленного в формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Оптическое волокно из плавленного кварца для передачи лазерного УФ-излучения, при этом оптическое волокно содержит дальний конец, при этом дальний конец выполнен как обратный конус, способный испускать лазерное УФ-излучение в виде конического луча.
2. Оптическое волокно по п. 1, отличающееся тем, что испускаемый конический луч лазерного УФ-излучения падает на внутреннюю стенку трубчатой анатомической структуры в кольцеобразной или круговой конфигурации.
3. Оптическое волокно по п. 1, отличающееся тем, что дальний конец оптического волокна содержит наконечник, соединенный с дальним концом оптического волокна и находящийся в оптической связи с ним, при этом наконечник выполнен как обратный конус, способный испускать лазерное УФ-излучение в виде конического луча.
4. Оптическое волокно по п. 3, отличающееся тем, что наконечник, соединенный с дальним концом оптического волокна, выполнен из алмаза.
5. Оптическое волокно по п. 1, отличающееся тем, что указанное оптическое волокно способно испускать в воду круговой луч под углом испускания, β от приблизительно 14° до 56° от центральной продольной оси оптического волокна.
6. Система расширения для расширения трубчатой анатомической структуры с использованием лазерного УФ-излучения, причем указанная система расширения содержит оптическое волокно и источник лазерного УФ-излучения, оптическое волокно содержит дальний конец, имеющий коническую форму и способный испускать лазерное УФ-излучение в виде конического луча.
7. Система расширения по п. 6, отличающаяся тем, что система расширения содержит баллонный катетер.
8. Система расширения по п. 7, отличающаяся тем, что оптическое волокно центрировано в баллонном катетере.

9. Система расширения по п. 6, отличающаяся тем, что оптическое волокно содержит дальний конец, выполненный как обратный конус.
10. Система расширения по п. 6, отличающаяся тем, что оптическое волокно содержит дальний конец, выполненный как выступающий наружу конус и способный испускать в воду круговой луч под углом испускания β до $71,5^\circ$ от центральной продольной оси оптического волокна.
11. Система расширения по п. 6, отличающаяся тем, что оптическое волокно содержит наконечник, соединенный с оптическим волокном и находящийся в оптической связи с ним, при этом наконечник выполнен как имеющий коническую форму.
12. Система расширения по п. 6, отличающаяся тем, что система расширения содержит тромбэктомическое устройство.
13. Способ расширения трубчатой анатомической структуры в организме пациента, причем указанный способ включает:
 - предоставление системы расширения, содержащей корпус катетера, оптическое волокно для передачи лазерного УФ-излучения из источника лазерного УФ-излучения, при этом оптическое волокно содержит дальний конец, имеющий коническую конфигурацию;
 - испускание из дальнего конца оптического волокна энергии лазерного УФ-излучения в виде кругового луча на гладкомышечные клетки внутренней стенки трубчатой анатомической структуры для стимулирования выработки и высвобождения оксида азота ($\text{NO}\cdot$) из запасов нитритов (NO_2^-) в гладкомышечных клетках, в соответствии с чем оксид азота вызывает расслабление гладкой мышцы и расширение трубчатой анатомической структуры.
14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что анатомическая структура в организме пациента выбрана из анатомического канала, анатомической трубки или канальца, кровеносного сосуда, бронхиолы, уретры и протока.

15. Способ расширения трубчатой анатомической структуры в организме пациента по п. 13, отличающийся тем, что способ применяют в процедуре эндоваскулярной тромбэктомии с использованием тромбэктомического устройства, при этом способ дополнительно включает следующие этапы:

установка УФ-оптического волокна в пределах приблизительно 1–10 диаметров сосуда от сгустка в артерии с центрированием в пределах диаметра артерии;

испускание вспышки энергии УФ-излучения в виде лазерного луча на гладкомышечные клетки на внутренней стенке артерии для стимулирования выработки $\text{NO}\cdot$ из запасов нитритов (NO_2^-) в гладкомышечных клетках, результатом чего является расширение артерии; и

удаление сгустка.

16. Способ по п. 13, отличающийся тем, что оптическое волокно центрируют с использованием баллонного катетера.

17. Способ по п. 13, отличающийся тем, что баллонный катетер является прозрачным для УФ-излучения.

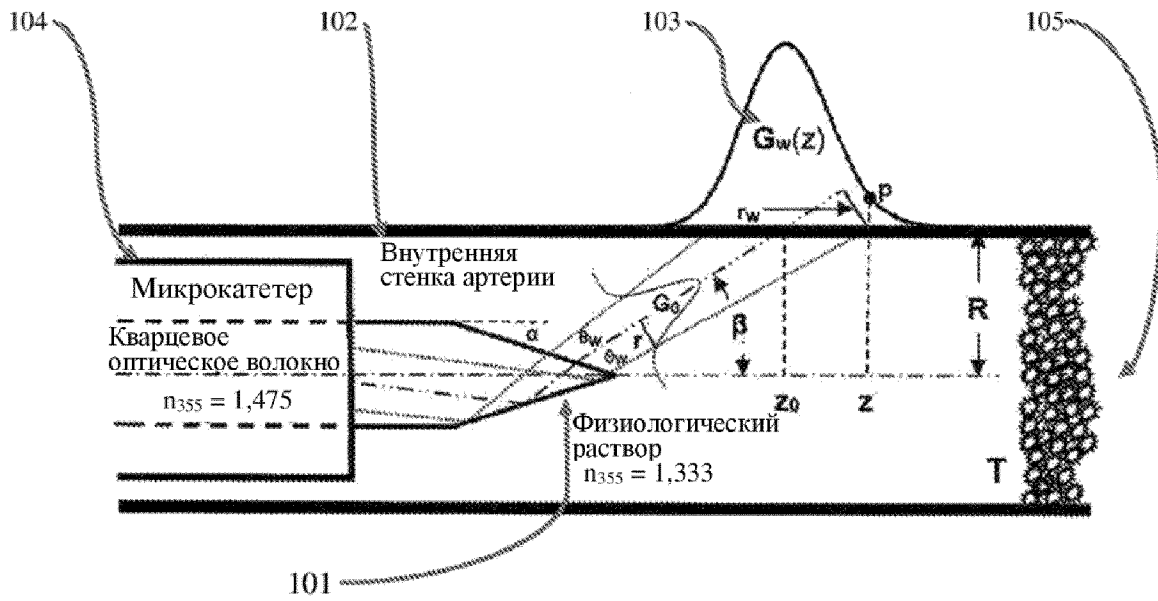
18. Способ по п. 13, отличающийся тем, что УФ-излучение направляют на стенку артерии в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 4 диаметров сосуда от сгустка.

19. Способ по п. 13, отличающийся тем, что УФ-излучение является импульсным с высокой частотой 5–25 кГц и длительностью импульса более 50 наносекунд или представляет собой квазинепрерывный луч с частотой 100 МГц и длительностью импульса приблизительно 10 пикосекунд, или представляет собой непрерывную прямоугольную волну в течение по меньшей мере 2 секунд и до 10 секунд.

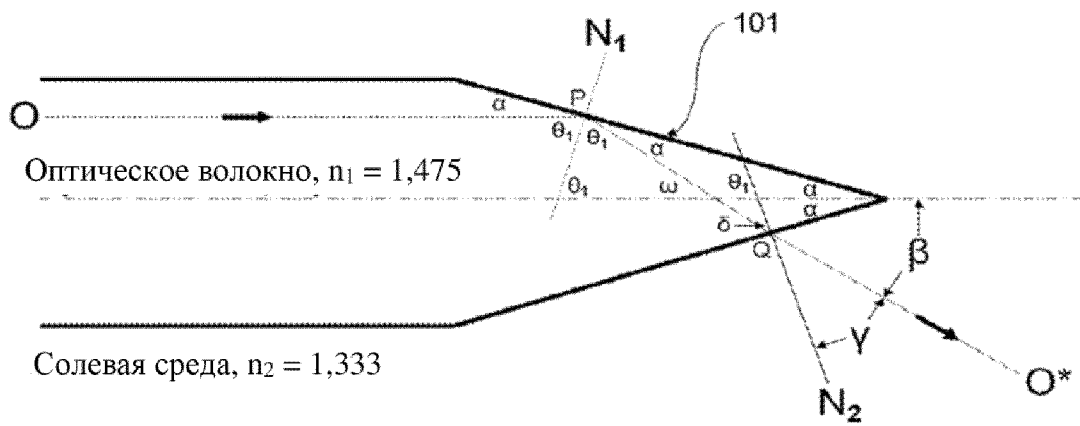
20. Способ по п. 13, отличающийся тем, что УФ-излучение испускается на длине волны приблизительно 180–400 нм.

21. Способ по п. 13, отличающийся тем, что УФ-излучение испускается на длине волны приблизительно 300–400 нм.

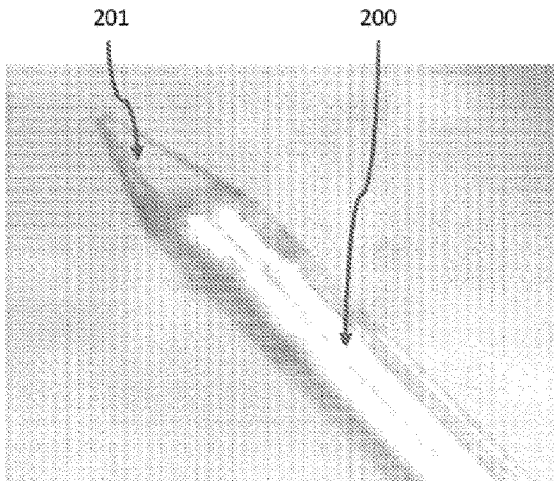
22. Способ по п. 13, отличающийся тем, что УФ-излучение испускается с использованием лазера Nd:YAG с утроенной частотой, испускающего излучение при 355 нм.
23. Способ по п. 13, отличающийся тем, что интенсивность падающего УФ-излучения составляет от приблизительно 3 до приблизительно 20 ватт на квадратный сантиметр.
24. Способ по п. 15, отличающийся тем, что тромбэктомическое устройство представляет собой аспирационный катетер.
25. Способ по п. 15, отличающийся тем, что тромбэктомическое устройство представляет собой стентривер.
26. Способ по п. 13, отличающийся тем, что конический наконечник выполнен как обратный конус.
27. Способ по п. 13, отличающийся тем, что конический наконечник выполнен как вывернутый или выступающий наружу конус.



Фиг. 1А

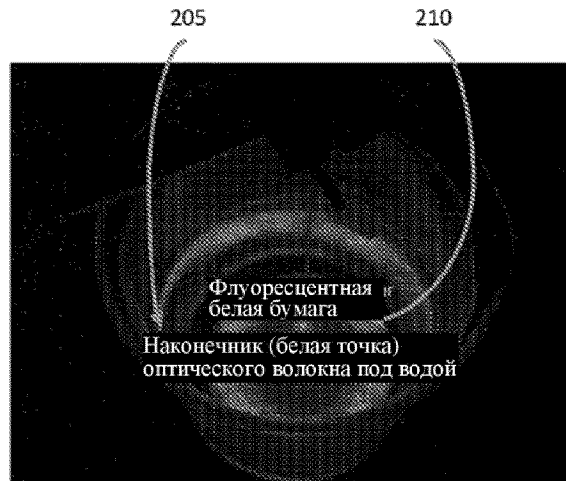


Фиг. 1В



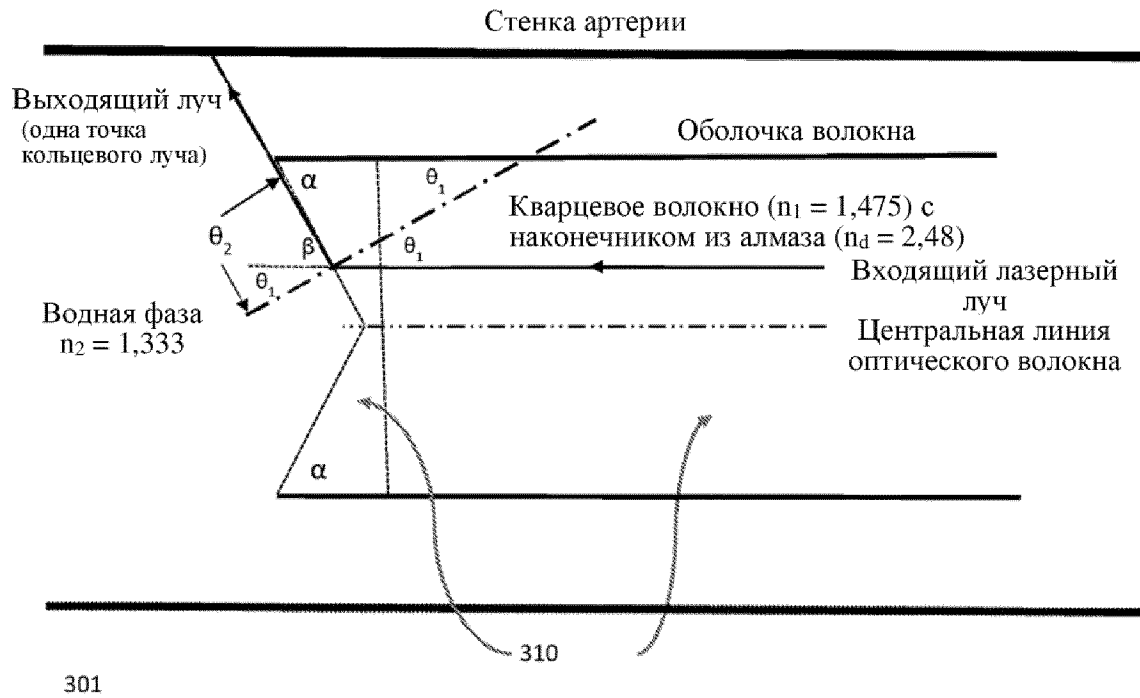
Оптическое волокно с коническим наконечником ($d = 100 \text{ мкм}$)

Фиг. 2А

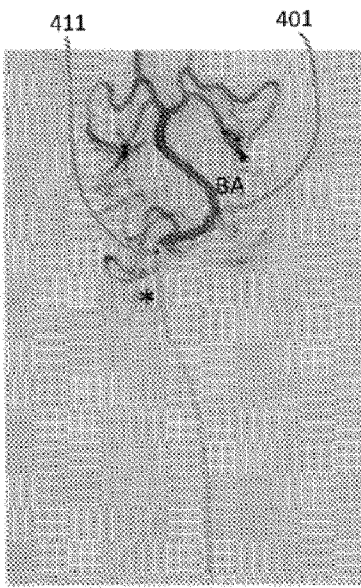


Кольцевой луч УФ-лазера в воде

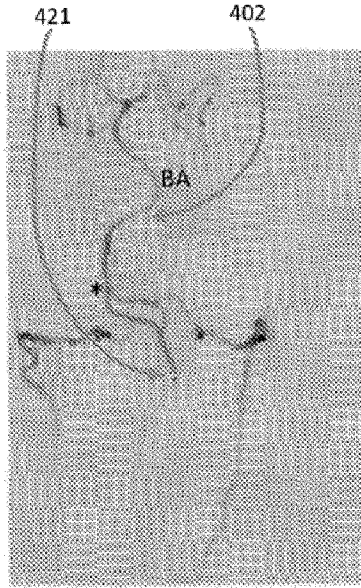
Фиг. 2В



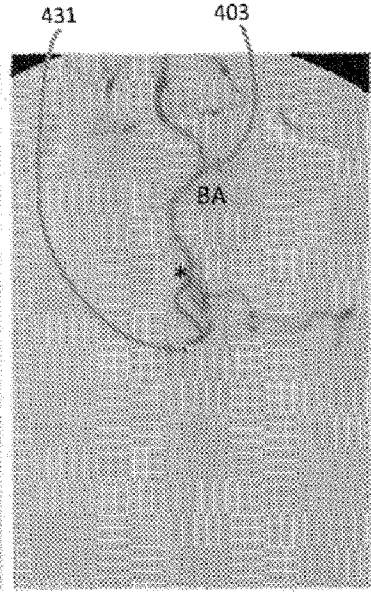
Фиг. 3



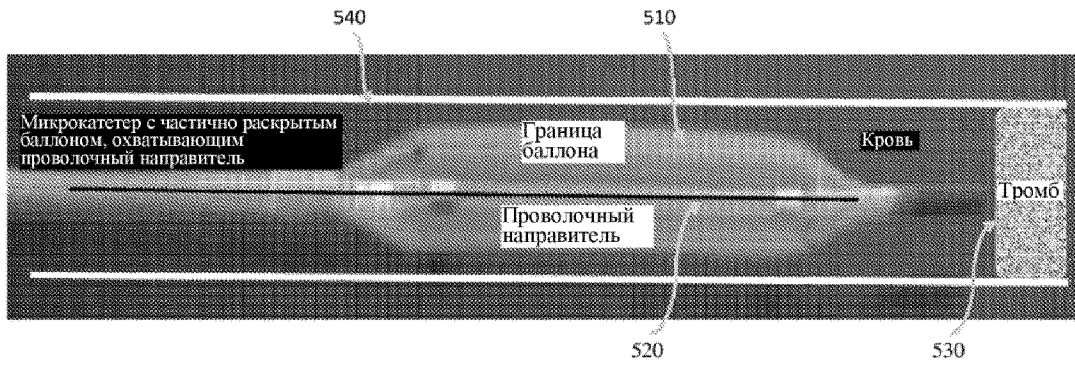
Фиг. 4А



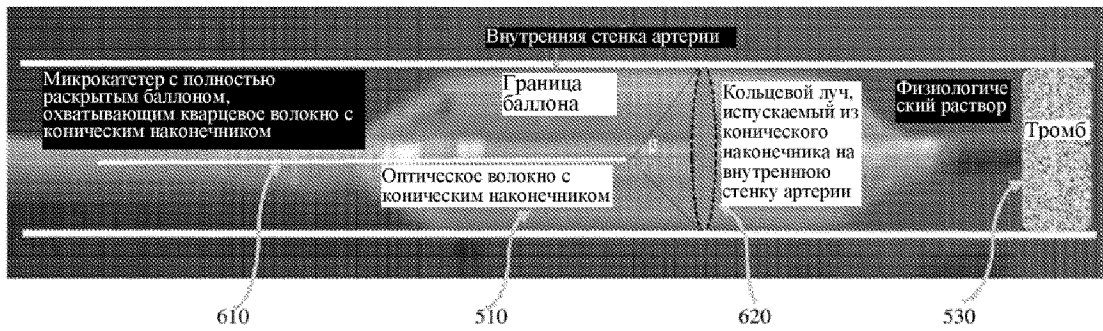
Фиг. 4В



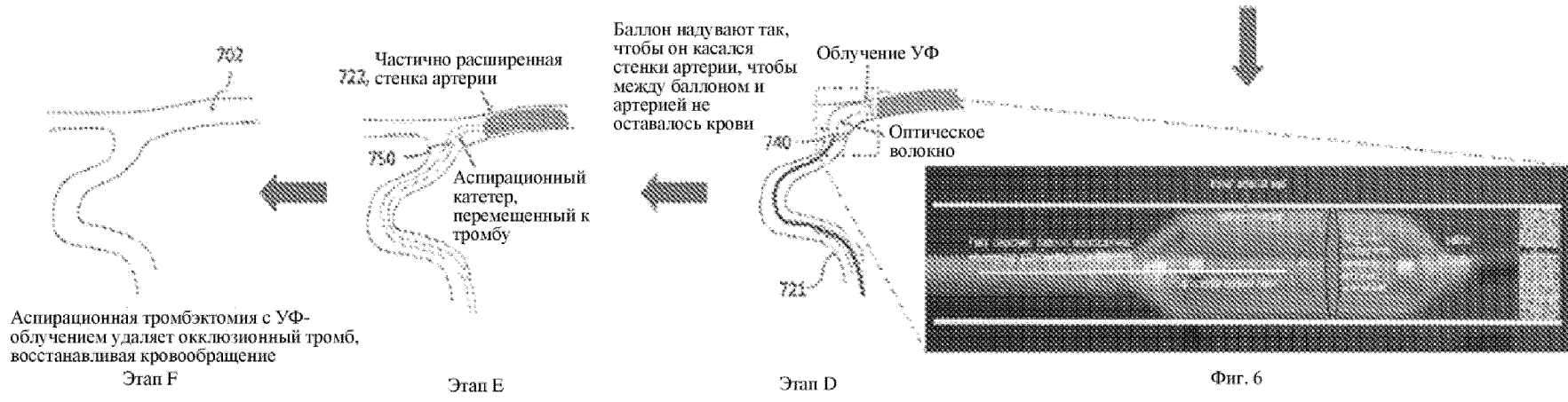
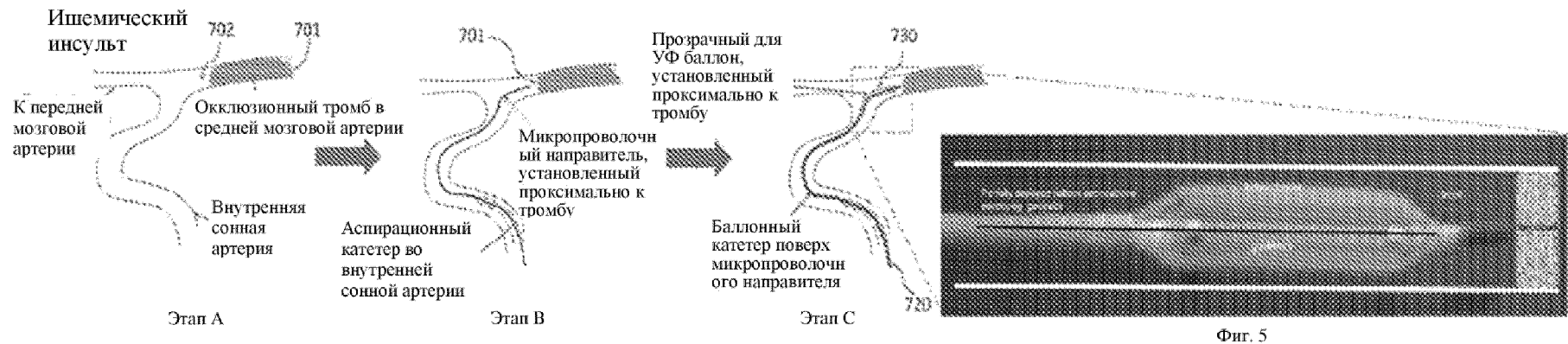
Фиг. 4С



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7