



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80467 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61F 9/007  
A61F 9/08  
A61P 27/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

### (54) СПОСІБ І ПРИСТРІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МАКУЛЯРНОЇ ДИСТРОФІЇ

1

(21) а200508464  
(22) 31.08.2005  
(24) 25.09.2007  
(46) 25.09.2007, Бюл. № 15, 2007 р.  
(72) Линник Леонід Андрійович, Пекарик Олександр Станіславович  
(73) Линник Леонід Андрійович, Пекарик Олександр Станіславович  
(56) Transpupillary thermotherapy of juxtafoveal recurrent choroidal neovascularization" Cardillo-Piccolino, -F; Eandi, -C-M; Ventre, -L; Rigault-De-La-Longrais, -R-C; Grignolo, -F-M, Eur-J-Ophthalmol. 2003 Jun; 13(5): 453-460  
Photodynamic therapy increases the eligibility for feeder vessel treatment of choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration.", Piemarocchi, -S; Lo-Giudice, -G; Sartore, -M; Friede, -F; Segato, -T; Pilotto, -E; Midena, -E; Am-J-Ophthalmol. 2002 Apr; 133 (4): 572-575.  
Radiotherapy in age-related macula degeneration, Gripp, -S; Stammen, -J; Petersen, -C; Hartmann, -A; Willers, -R; Althaus, -C, Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 2002 Feb 1; 52 (2): 489-495  
WO A1 2004/030588 15.04.2004  
US A1 2003/0220631 27.11.2003  
US A 5556395 17.09.1996  
(57) 1. Спосіб лікування макулярної дистрофії шляхом опромінювання світлом ушкодженої ділянки сітківки ока пацієнта через зіницю ока, який **відрізняється** тим, що одночасно або послідовно здійснюють опромінювання імпульсами квазімонохроматичного світла видимого та ближнього інфрачервоного діапазонів з енергією в імпульсі, що не перевищує  $10^{-2}$  Дж.  
2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що опромінювання здійснюють з різною тривалістю імпульсів від 10 мкс до 1 с.  
3. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що опромінювання здійснюють з частотою повторення імпульсів до 1 кГц.  
4. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що опромінювання здійснюють з тривалістю експозиції 5 хв.  
5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що опромінювання здійснюють

2

в комбінації з введенням в організм пацієнта медикаментів.

6. Пристрій для лікування макулярної дистрофії, що містить джерело випромінювання, пристрій для формування заданої діаграми направленості випромінювання та пристрій для спрямовування випромінювання через зіницю ока на задану ділянку сітківки, блок живлення, блок індикації та керування режимами роботи джерела випромінювання, який **відрізняється** тим, що джерелом випромінювання є принаймні один світлодіод, при цьому опромінювання здійснюють імпульсами квазімонохроматичного світла видимого та ближнього інфрачервоного діапазонів з енергією в імпульсі, що не перевищує  $10^{-2}$  Дж.

7. Пристрій за п.6, який **відрізняється** тим, що світлодіоди утворюють принаймні одну матрицю світлодіодів.

8. Пристрій за п.7, який **відрізняється** тим, що матриця світлодіодів містить принаймні дві групи світлодіодів, які здатні випромінювати в двох різних ділянках спектра.

9. Пристрій за будь-яким із пп.6-8, який **відрізняється** тим, що додатково містить програмований контролер та блок керування світлодіодами, причому контролер електрично зв'язаний з блоком індикації та керування і з блоком керування світлодіодами, який формує імпульси струму, що протікає через світлодіоди.

10. Пристрій за п.9, який **відрізняється** тим, що контролер має інтерфейс для його програмування і діє відповідно до наперед введеної програми, зміна параметрів якої забезпечує подачу команд контролера в блок керування світлодіодами для здійснення одночасного або послідовного опромінювання квазімонохроматичним світлом в заданих ділянках спектра імпульсами з заданою тривалістю, частотою повторення, із заданою тривалістю експозиції чи кількістю імпульсів, із заданою формою імпульсів та їх відносною часовою затримкою.

11. Пристрій за будь-яким із пп.6-10, який **відрізняється** тим, що матрицю світлодіодів виконано у формі багатокутника чи овалу.

12. Пристрій за будь-яким із пп.6-11, який **відрізняється** тим, що до складу пристрою для форму-

(13) C2

(11) 80467

(19) UA

вання заданої діаграми направленості випромінювання входить розсіювач випромінювання.

13. Пристрій за п.12, який відрізняється тим, що розсіювач випромінювання виконано з молочного скла.

Винахід стосується медицини і відноситься до офтальмології. Винахід може бути застосований для лікування дистрофічних захворювань сітківки ока, зокрема, для лікування макулярної дистрофії.

Відомий спосіб лікування макулярної дистрофії в якому використовується низькоенергетичне рентгенівське випромінювання. Система променевої терапії TheraSight Ocular Brachytherapy System, запропонована компанією Theragenics Corporation, для реалізації способу проходить стадію клінічних досліджень і наразі відсутні дані про результати її застосування. ["Radiotherapy in age-related macula degeneration", Gripp,-S; Stammen,-J; Petersen,-C; Hartmann,-A; Willers,-R; Althaus,-C, Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 2002 Feb 1; 52(2): 489-95].

Іншим відомим способом лікування макулярної дистрофії є так звана транспупілярна термотерапія (TTT). В цьому способі використовується термічна дія випромінювання інфрачервоного лазера на тканини сітківки в комбінації з медикаментозним лікуванням. Спосіб розроблений і впроваджується компанією IRIDEX. Пристрій для реалізації цього способу містить інфрачервоний лазер, що працює в неперервному режимі. Даний спосіб призначений для лікування так званої вологої форми макулярної дистрофії. Підтверджених повідомлень про його придатність для лікування сухої форми макулярної дистрофії нема. ["Transpupillary thermotherapy of juxtafoveal recurrent choroidal neovascularization" Cardillo-Piccolino,-F; Eandi,-C-M; Ventre,-L; Rigault-De-La-Longrais,-R-C; Grignolo,-F-M, Eur-J-Ophthalmol. 2003 Jun; 13(5): 453-60; сайт фірми IRIDEX [www.iredex.com](http://www.iredex.com)]

Недоліком цього способу є використання значних потужностей опромінювання для досягнення необхідної термічної дії, що підвищує ризик незворотного непередбаченого руйнування тканин ока. Хоч значення енергій на дні ока є нижче порогових, існує реальна небезпека термічного ураження частин ока, які передують очному дну. У запропонованому способі та пристрої, рівень енергій набагато нижчий за пороговий і вірогідність термічного ураження тканин ока дуже мала.

Найбільш близьким за фізичними принципами дії та лікувальному ефекту аналогом запропонованого способу є відомий спосіб фотодинамічної терапії лікування так званої вологої форми макулярної дистрофії, за яким здійснюють опромінювання тканини сітківки ока лазерним випромінюванням з енергією, нижчою від енергії, при якій відбувається коагуляція тканини сітківки. При цьому відбуваються ініційовані світлом зміни на біохімічному рівні функціонування клітин тканини ока. Для посилення ефективності впливу опромінювання в способі фотодинамічної терапії обов'язковим є використання хімічного агента-фотосенсибілізатора (Visudyne, Novartis). Фотосенсибілізатор селективно збільшує поглинання сві-

тла тканинами ока з довжиною хвилі випромінювання, на якій працює лазер. Для кожного лазера існують спеціальні види барвника-фотосенсибілізатора. Visudyne потрапляє до судин сітківки шляхом ін'єкції в судини руки пацієнта. При застосуванні Visudyne 16% пацієнтів мають покращення гостроти зору, що майже в два рази більше, ніж ті, що не лікувалися за допомогою фотодинамічної терапії з Visudyne. Пристрій для реалізації цього способу базуються на використанні лазерів. Найбільш близьким аналогом до запропонованого пристрою є система, що реалізує спосіб фотодинамічної терапії VISULASTM 690s компанії Carl Zeiss Meditec (див. проспект фірми). Рівень енергії, що діє на тканини ока при використанні цього способу залишається досить високим. Окрім того, цей спосіб потребує введення в кров фотосенсибілізатора, що справляє токсичний вплив на організм людини в цілому. Використання запропонованого способу та пристрою не потребує додаткового введення будь-яких хімічних речовин. [Novartis - <http://www.novartis.com/>; Carl Zeiss Meditec AG - <http://www.med.itec.zeiss.com>; Пропспекти фірми Carl Zeiss Meditec AG; "Photodynamic therapy increases the eligibility for feeder vessel treatment of choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration.", Piemmarocchi,-S; Lo-Giudice,-G; Sartore,-M; Friede,-F; Segato,-T; Pilotto, -E; Midena,-E; Am-J-Ophthalmol. 2002 Apr; 133(4): 572-5].

Окрім того, всі згадані вище способи лікування і обладнання для їх реалізації, як це впливає з їх опису в наведених вище джерелах інформації, є способами та обладнанням прямої дії на тканини ока. Тобто вони впливають не на причину захворювання, а на симптоми хвороби. Відомо, що макулодистрофія є захворюванням, пов'язаним з імунодефіцитним станом організму людини. Пропонується спосіб і пристрій для його реалізації стимулюють імунітет людини і як наслідок відбувається вплив на судинну систему ока.

Одним з недоліків пристрою VISULASTM 690s є необхідність його використання в комбінації із спеціальною хімічною речовиною, яка виконує роль фотосенсибілізатора і є токсичною. Крім того використанні таких речовин обумовлюється створенням спеціальних умов для лікування хворих, які можуть бути забезпечені лише в умовах стаціонарного медичного закладу.

Недоліком системи є її технічна складність, яка зумовлена вимогами, щодо енергетичної однорідності випромінювання ураженої зони. Це породжує підвищенні вимоги до системи формування пучка і контролю результатів такого випромінювання. Зокрема, оскільки джерелом випромінювання у системі, що реалізує спосіб є лазер, керування потужністю якого, як і підтримання її стабільного рівня, становить серйозну технічну

задачу. Окрім цього, високий ступінь когерентності лазерного випромінювання зумовлює певні труднощі при формуванні однорідного світлового поля на ділянках сітківки, що підлягають опроміненню.

Технічна складність і спеціальні вимоги до умов застосування призводять до необхідності додаткової професійної підготовки медичного персоналу. Це в свою чергу веде до високої вартості самого обладнання і послуг, що надаються.

Іншим недоліком існуючої системи є те, що вона призначена для лікування макулярної дистрофії в мокрій формі. Для лікування сухої форми макулярної дистрофії ця система непридатна.

Головним недоліком є те, що система VISULASTM 690s забезпечує з більшим або меншим успіхом симптоматичне лікування наслідків системного захворювання без дії на причини, що призвели до появи симптомів захворювання.

Спосіб лікування макулярної дистрофії, в тому числі вікової, згідно із запропонованим винаходом, полягає в тому, що за допомогою спеціального пристрою в спеціальний спосіб через зіницю ока опромінюють ушкоджені ділянки сітківки ока пацієнта, імпульсами квазімонохроматичного світла видимого та ближнього інфрачервоного діапазонів із значенням енергії в імпульсі, що не викликає коагуляції тканин опромінюваної сітківки. Це відповідає енергії в імпульсі, що не перевищує  $10^{-2}$  Дж.

Така процедура може здійснюватись без введення в організм пацієнта будь-яких хімічних речовин та медикаментів.

Головною відмінністю пропонованого пристрою є використання в якості джерел випромінювання світлодіодів, для яких властиві:

- Висока потужність випромінювання (0,01-0,25 мВт);
- Високий коефіцієнт корисної дії по перетворенню електричної енергії в оптичну;
- Вузька смуга (напівширина до 10 нм) спектру випромінювання.
- Наявність на ринку широкої гами комерційно доступних приладів, що випромінюють в різних ділянках видимого та ближнього інфрачервоного спектральних діапазонів;
- Малі струми живлення порівняно з лазерними джерелами випромінювання ( $<0,25$  мА);
- Квазілінійна залежність потужності випромінювання від струму живлення;
- Малий розмір та вага, легкість просторового конфігурування;
- Низька вартість.

Пристрій фактично являє собою програмно кероване світлодіодне джерело квазімонохроматичного випромінювання, переважно розміщених у вигляді матриці чи матриць суперлюмінісцентних світлодіодів, які працюють у видимому та інфрачервоному спектральному діапазонах. Використання світлодіодів замість лазерів дозволяє підвищити стабільність і керованість джерела опромінюючого світла, оскільки їх яскравість в широких межах залежить від струму, що протікає через них. Це надає широкі можливості формування імпульсів випромінювання із стабільними відтворюваними наперед заданими параметрами (енергія в імпульсі, тривалість, форма, частота повторення тощо),

чого практично не можна досягти при використанні лазерів. Також зростає надійність пристрою, зменшуються його маса і габарити, а самі світлодіоди, на відміну від лазерів, не потребують ніякого технічного обслуговування. Крім того, на сьогодні комерційно доступні світлодіоди, які випромінюють в різних ділянках видимого та ближнього інфрачервоного діапазону і практично повністю перекривають ці діапазони на відміну від лазерів, що працюють на фіксованих довжинах хвиль. Низький ступінь когерентності випромінювання світлодіодів спрощує задачу формування однорідного світлового поля на ділянках сітківки, що підлягають опроміненню (зокрема, не виникає спектр-структура). Необхідна однорідність може бути досягнута за рахунок розміщення світлодіодів у вигляді матриці відповідної конфігурації. У спеціальних випадках додатково можуть використовуватись стандартні розсіювачі світла як пасивні гомогенізатори пучка світла, наприклад, із молочного скла.

Незначні габарити і маса світлодіодів, їх незначне, порівняно із лазерними джерелами, енергоспоживання і простота експлуатації дає можливість створити пристрій простий в користуванні, з масою порядку 250-300 грамів, що має зручну систему юстування (спеціальні окуляри на стаціонарній підставці або без неї) та доставки випромінювання до враженого органу.

Використання способу лікування та пристрою не потребує спеціальної технічної підготовки персоналу, і спеціальних умов для проведення процедури. Всі параметри та алгоритм процедури, включаючи тривалість опромінювання контролюються програмним способом. Персонал лише обирає алгоритм для використання в кожному з особливих випадків. Собівартість використання способу та пристрою для лікування макулярної дистрофії сітківки значно нижча за конкуруючі способи та обладнання.

Спосіб лікування макулярної дистрофії і пристрій для його реалізації є ефективними для лікування сухої форми макулярної дистрофії та лікування або стабілізації стану зорової функції, в залежності від важкості стану пацієнта (втрата зору більш ніж на 50%), при мокрій формі макулярної дистрофії.

Відновлення, стабілізація або підвищення зорової функції співпадає з експериментальними даними про підвищення на 15-25% вмісту ДНК в ядрах клітин сітківки та із значним позитивним відгуком імунної системи організму людини на опромінювання сітківки монохроматичним світлом. Таким чином, можна стверджувати, що відбувається вплив саме на причини виникнення захворювання, яка полягає в віковому або штучному пригніченні імунітету людини.

Існує перелік основних симптоматичних ознак, за якими діагностується наявність у хворого макулярної дистрофії. Після застосування запропонованого способу лікування і пристрою досягаються значні позитивні зміни функції зору у пацієнта. Перелік симптомів та змін наведено в Таблиці.

Стимуляція зорової функції, її стабілізація та покращення при наявності макулярної дистрофії

відбувається за рахунок специфічної дії імпульсів квазімонохроматичного світла з обраною довжиною хвилі випромінювання та низькою інтенсивністю. Результати експериментальних досліджень дозволяють стверджувати, що основною причиною стимуляції зорової функції є позитивний відгук імунної системи людини на дію квазімонохроматичного світла. Тобто, спочатку стимулюється імунна система людини, і вже як наслідок, поліпшується стан судинної системи ока, що в свою чергу приводить до стабілізації та відновлення зорової функції ока. Випромінювання різних довжин хвиль викликає специфічний відгук імунної системи. Тобто, кожна довжина хвилі випромінювання має свій окремий результат впливу (кількісний та якісний) на імунну систему. Ефективність впливу залежить як від спектральних характеристик джерела випромінювання, так і від режиму випромінювання. Під режимом випромінювання ми розуміємо: тривалість випромінювання, кількість сеансів випромінювання, енергію випромінювання, частоту слідування імпульсів світла, тривалість імпульсів світла, форму імпульсів світла, кількість імпульсів світла. Комбінація цих характеристик забезпечує найбільш ефективний відгук кожного з компонентів імунної системи. Пропонований пристрій дозволяє реалізувати кожен з необхідних режимів для лікування макулярної дистрофії та стимуляції зорової функції.

На Фіг. показано блок-схему пристрою для лікування макулярної дистрофії.

Пристрій складається з блока живлення 1, що являє собою акумуляторну батарею, блока індикації та управління 2, контролера 3, блок керування світлодіодами 4 та інтегрований блок матриць світлодіодів.

Блок живлення 1 являє собою акумуляторну батарею. Блок живлення має відповідний зарядний пристрій. Блок живлення електрично з'єднано з блоком управління та індикації 2, контролером 3 та блоком керування світлодіодами 4.

Блок управління та індикації 2 служить для вибору режимів роботи пристрою оператором та для індикації режимів роботи пристрою. Зокрема, на ньому може відображатися інформація про готовність всіх блоків до роботи, повідомлення про помилки та підказки оператору. Блок управління та індикації 2 електрично з'єднано з контролером 3.

Контролер 3 здійснює керування роботою пристрою у відповідності до програм, які визначають алгоритм роботи пристрою. Контролер 3 також забезпечує калібровку діодів, поточний контроль функціонування пристрою, захист від аварійних режимів, запис та зберігання інформації щодо дати, тривалості та режиму роботи пристрою. Контролер 3 також забезпечує авторизацію доступу до керування пристроєм. Контролер 3 має інтерфейс для його програмування. Контролер 3 електрично з'єднано з блоком управління та індикації 2 та з блоком керування світлодіодами 4.

Блок керування світлодіодами 4 перетворює команди контролера на імпульси струму живлення світлодіодів. Параметри імпульсів струму живлення відповідають заданій програмі керування режимом випромінювання. Блок керування світлодіо-

дами 4 електрично з'єднано з матрицями світлодіодів 6, що входять до інтегрованого блоку матриць світлодіодів 5.

Інтегрований блок матриць світлодіодів 5 забезпечує генерування випромінювання, формування його діаграми направленості та його доставки до одного чи обох очей пацієнта. Матриці 5 містять світлодіоди змонтовані, наприклад, на друкованій платі. До складу інтегрованого блоку світлодіодів 5 входять дві матриці світлодіодів 6. Корпус блоку дозволяє змінювати просторове розташування матриць, таким чином, щоб максимізувати світловий потік, що доставляється до кожного з очей. Корпус блоку встановлюється стаціонарно або його тримає в руках пацієнт. Матриці світлодіодів 6 загерметизовані. Корпус блоку є придатним для дезінфекції.

Після вмикання живлення, яке здійснюється від автономної акумуляторної батареї, на дисплеї блоку індикації та управління 2 з'являється індикація ввімкненого живлення та інформація про стан зарядки акумулятора.

Потім автоматично відбувається внутрішнє тестування системи. При наявності індикації "Калібровка" про калібровку джерел випромінювання відбувається калібровка джерел світла.

За результатами тестування з'являється індикація стану готовності пристрою до роботи ("Готовий" або "Аварія").

Після цього блок матриць світлодіодів оптимально розміщується по відношенню до очей пацієнта.

Вмикається відповідний режим випромінювання (окрема кнопка з написом "РЕЖИМ 1", "РЕЖИМ 2" і т. д.).

Запускається операція опромінювання (окрема кнопка "ПУСК").

Режим опромінювання здійснюється у відповідності до програми цього режиму, яка попередньо була записана до контролера 3. Відповідно до програми контролер 3 керує такими параметрами випромінювання, як тривалість опромінювання, амплітуда імпульсів світла, тривалість імпульсів світла, частота повторення імпульсів світла, черговість випромінювання світлодіодів з різними довжинами хвиль випромінювання.

Пристрій має технічну можливість в залежності від програми керування працювати в імпульсному режимі та в режимі неперервного випромінювання.

Струм живлення світлодіодів може змінюватись в діапазоні 0-40мА з кроком 1мА.

Тривалість випромінювання може змінюватись в діапазоні від 0 до 15 хвилин з кроком 1 хвилина.

Тривалість імпульсів світла може змінюватись в діапазоні від 10мкс до 1с.

Частота повторення імпульсів світла може змінюватись в діапазоні від 0 до 1кГц.

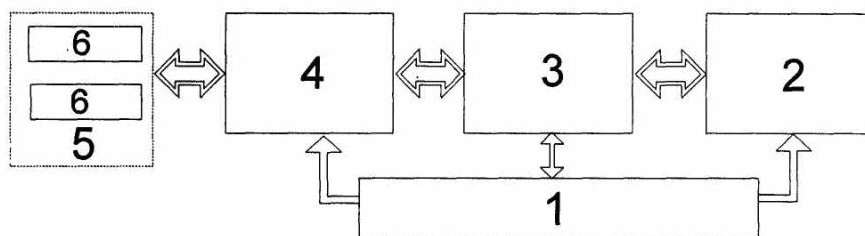
Згідно з експериментальними даними, оптимальним режимом для лікування сухої форми макулярної дистрофії є курс з 10 сеансів, амбулаторно, тривалістю 5 хвилин кожний, тричі на рік. При цьому використовується матриця із світлодіодами, що випромінюють в зеленій (520nm) та інфрачервоній (940nm) областях спектру.

Опромінювання проводять з такими параметрами: частота повторення імпульсів світла дорівнює 30Гц, тривалість імпульсів складає 10мс, експозиція дорівнює 5 хвилинам, енергія монохроматичного випромінювання лежить в діапазоні  $10^{-3} \div 10^{-4}$  Дж. Ці значення енергії є субпороговими, тобто вони не викликають коагуляції тканин сітківки, що опромінюються. Величина енергії підбирається індивідуально в межах зазначеного діапазону в залежності від ступеню пігментації, рефракції та розташування зони дегенерації.

Ефект лікування, що проявляється в покращенні зорової функції (підвищення гостроти зору, зменшення центральних стоків в полі зору та зменшення їх густини), з'являється наступного дня. Імунний відгук організму спостерігається від першої миттєвості після випромінювання і продовжує змінюватись протягом 14 діб. Імунорегуляторний індекс, наприклад, зростає в декілька (до  $8 \div 10$ ) разів. Клінічний ефект зберігається протягом 3-4 місяців.

Таблиця

№ п.п.	Діагностична ознака	Результат після лікування
1	Викривлення ліній та предметів	Зменшення та зникнення викривлень
2	Втрата гостроти зору	Після першого курсу у 88% пацієнтів гострота зору підвищується на 2-6-30%, після другого-на 22-25%;
3	Дезорганізація рефлексів сітківки в центральній зоні (макула);	Нормалізація рефлексів сітківки в макулярній зоні;
4	Обмеження центрального поля зору, наявність абсолютних ті відносних скотом;	Зменшення абсолютних скотом по площі та перехід значної їх кількості у відносні. Відносні скотом розсіюються та зникають.
5	Порушення сприйняття кольорів.	Підвищення колбочкової світлової чутливості на 33% (після 2-го курсу-на 40%).
6	Критична злиття мерехтінь в зеленому та червоному світлі.	Підвищення на 95-101%
7	Феномен Штрера	Підвищення на 207-230%.
8	Порушення лізосомальної системи пігментного епітелію сітківки та мікроциркуляції крові в капілярах хоріоїдеї, що живить структури першого нейрона.	Мембраностабілізуючий ефект та підвищення функцій мембран лізисом, позитивний вплив на метаболічні процеси в клітинах пігментного епітелію та хоріокапілярів.



Фіг.