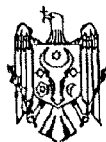




MD 1394 Z 2020.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1394** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61K 35/16* (2006.01)
A61L 24/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2019 0069 (22) Data depozit: 2019.07.10	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.11.30, BOPI nr. 11/2019
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ANGHELICI Gheorghe, MD; PANICI Ion, MD; PISARENCO Sergiu, MD; CRUDU Oleg, MD; ZUGRAV Tatiana, MD; LUPU Gheorghe, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: COȘNEANU Elena	

(54) Metodă de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale în ciroza
hepatică

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, în special la hemostaza endoscopică a hemoragiilor din varice esofago-gastrice în caz de ciroză hepatică.

Esența invenției constă în aceea că endoscopic se injectează în lumenul varicelui o soluție de ceftriaxon 0,5...1,0 g, dizolvat în 5,0...10,0 ml soluție de lidocaină de 2%, apoi se introduc concomitent componentele unui adeziv fibrinic și anume, primul component

2

include o soluție de fibrinogen, iar al doilea component include un amestec de soluții de aprotinină, trombină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor la 1 ml:

fibrinogen (mg)	15...30
aprotinină (KIU)	250...1000
trombină (IU)	25...100
clorură de Ca^{+2} (μmol)	15...30.

Revendicări: 1

MD 1394 Z 2020.06.30

(54) Method for endoscopic hemostasis of variceal hemorrhages in liver cirrhosis

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, in particular to endoscopic hemostasis of hemorrhages from esophageal-gastric varices in liver cirrhosis.

Summary of the invention consists in that is endoscopically injected into the varix lumen 0.5...1.0 g of a ceftriaxone solution, dissolved in 5.0...10.0 ml of a 2% lidocaine solution, then are simultaneously introduced the components of a fibrin adhesive, namely the first component includes a fibrinogen solution,

2

and the second component includes a mixture of aprotinin, thrombin and calcium chloride solutions, in the following ratio of components in 1 ml:

fibrinogen (mg)	15...30
aprotinin (KIU)	250...1000
thrombin (IU)	25...100
calcium chloride (μmol)	15...30.

Claims: 1

(54) Метод эндоскопического гемостаза варикозных кровотечений при циррозе печени

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, в частности к эндоскопическому гемостазу при кровотечениях из пищевода-желудочных варикозов при циррозе печени.

Сущность изобретения состоит в том, что эндоскопически вводят в просвет варикозно расширенную вену 0,5...1,0 г раствора цефтриаксона, растворенный в 5,0...10,0 мл 2%-го раствора лидокаина, затем одновременно вводят компоненты фибринового клея, а именно, первый

2

компонент включает раствор фибриногена, а второй компонент включает смесь растворов аprotинина, тромбина и хлористого кальция, при следующем соотношении компонентов в 1мл:

фибриноген (мг)	15...30
апротинин (АКЕ)	250...1000
тромбин (ЕД)	25...100
хлористый кальций (мкмол)	15...30.

П. формулы: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

- 5 Invenția se referă la medicină, în special la hemostaza endoscopică a hemoragiilor din varice esofago-gastrice în caz de ciroză hepatică.

Este cunoscută metoda de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale cirogene cu utilizarea soluției alcoolice de tetradecil sulfat de sodiu, care provoacă sclerozarea vasului [1].

- 10 Dezavantajul metodei de sclerozare a varicelor constă în neeficacitatea utilizării ei în cazul varicelor de calibru mare, provocând dureri pronunțate după utilizare și în unele cazuri necroze locale cu complicații severe și anume perforații ale esofagului, mediastinite, iar la nivel sistemic poate duce la translocarea microorganismelor cu declanșarea stărilor septice.

- 15 Este cunoscută metoda de hemostază a hemoragiilor variceale, care constă în aplicarea ligaturilor elastice cu ajutorul unui dispozitiv de aplicare a ligaturilor elastice fixat pe endoscop [2].

- 20 Dezavantajele metodei menționate constau în aceea că ligaturile elastice nu pot fi aplicate în cazul sângerărilor din varicele gastrice fundice, din cauza posibilităților reduse de manevrare ale aplicatorului endoscopului, iar în cazul varicelor de calibru mare (>1 cm) în timpul aplicării ligaturilor poate fi lezat peretele varicelui cu provocarea unei hemoragii abundente, iar la nivel sistemic poate duce la translocarea microorganismelor cu declanșarea stărilor septice.

- 25 Este cunoscută metoda de utilizare a adezivului fibrinic pentru hemostaza endoscopică a hemoragiilor variceale în ciroza hepatică, care este compus din fibrinogen, factorul XIII de coagulare, fibronectină, plasminogen și aprotinină, care se amestecă cu soluție de trombină și clorură de Ca^{+2} în următorul raport al componentelor la 1 ml:

	fibrinogen (mg)	70...110
	factorul XIII (IU)	10...50
30	fibronectină (mg)	2...9
	plasminogen (mg)	20...120
	aprotinină (KIU)	3000
	trombină (IU)	500
	clorură de Ca^{+2} (μmol)	40 [3].

- 35 Dezavantajul adezivului fibrinic cunoscut constă în aceea că polimerizarea lui are loc imediat după combinarea componentelor, ceea ce nu permite introducerea lui în lumenul varicelui sângerând prin cateterul de injectare al endoscopului lung de 150 cm, datorită polimerizării rapide a compusului cu obturarea lumenului cateterului, aderarea slabă la peretele vascular cu riscul expulzării spontane a cheagului fibrinic, iar la nivel sistemic poate duce la translocarea microorganismelor cu declanșarea stărilor septice.

- 40 Este cunoscută metoda de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale prin utilizarea adezivului fibrinic, care include soluție de fibrinogen, care se amestecă cu soluție de aprotinină, trombină și clorură de Ca^{+2} în următorul raport al componentelor la 1 ml:

	fibrinogen (mg)	15...30
45	aprotinină (KIU)	250...1000
	trombină (IU)	25...100
	clorură de Ca^{+2} (μmol)	15...30
	adrenalină (mg)	0,1...0,3 [4].

- 50 Dezavantajele metodei constau în aceea că la injectarea componentelor adezivului în varicele sângerând cu formarea cheagului fibrinic poate surveni expulzarea spontană a cheagului din lumenul vasului din cauza presiunii venoase mari și aderenței reduse a cheagului de peretele vascular.

- 55 Problema invenției constă în elaborarea unei metode de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale în ciroza hepatică cu utilizarea adezivului fibrinic, care permite o hemostază eficientă cu evitarea expulzării spontane a cheagului fibrinic datorită unei aderențe eficiente de peretele vascular cu evitarea recidivelor hemoragice și totodată profilaxia complicațiilor septice, care pot fi cauzate de translocarea microorganismelor.

Esența invenției constă în aceea că endoscopic se injectează în lumenul varicelui o soluție de ceftriaxon 0,5...1,0 g, dizolvat în 5,0...10,0 ml soluție de lidocaină de 2%, apoi se

introduc concomitent componentele unui adeziv fibrinic și anume, primul component include o soluție de fibrinogen, iar al doilea component include un amestec de soluții de aprotinină, trombină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor la 1 ml:

5	fibrinogen (mg)	15...30
	aprotinină (KIU)	250...1000
	trombină (IU)	25...100
	clorură de Ca^{+2} (μmol)	15...30.

Rezultatul invenției constă în aceea că metoda revendicată permite o hemostază eficientă cu evitarea expulzării spontane a cheagului fibrinic, datorită unei aderări eficiente de peretele vascular cu evitarea recidivelor hemoragice și totodată profilaxia complicațiilor septice, care pot fi cauzate de translocarea microorganismelor.

Metoda se efectuează în modul următor: pacientului diagnosticat cu hemoragie din varicele esofagiene în cazul hipertensiunii portale cauzate de ciroza hepatică i se efectuează lavajul gastric, apoi examenul endoscopic, apoi prin intermediul unui cateter introdus prin canalul de lucru al endoscopului se injectează în lumenul varicelui o soluție de ceftriaxon 0,5...1,0 g, dizolvat în 5,0...10,0 ml soluție de lidocaină de 2%, apoi se introduc concomitent componentele unui adeziv fibrinic și anume, primul component include o soluție de fibrinogen, iar al doilea component include un amestec de soluții de aprotinină, trombină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor la 1 ml:

20	fibrinogen (mg)	15...30
	aprotinină (KIU)	250...1000
	trombină (IU)	25...100
	clorură de Ca^{+2} (μmol)	15...30.

Soluția de fibrinogen se aspiră într-o seringă, celelalte componente în combinație în altă seringă, care se injectează separat printr-un cateter trifurcat la capătul proximal. În interiorul cateterului ambele componente se combină, inițiindu-se procesul de polimerizare cu formarea unui compus geliform, iar în interiorul varicelui are loc finalizarea procesului de polimerizare cu formarea cheagului fibrinic stabil și bine fixat de peretele vascular, care obturează lumenul vasului cu realizarea unei hemostaze eficiente și o profilaxie a complicațiilor septice.

Metoda revendicată a fost utilizată la 236 pacienți cu ciroză hepatică și hipertensiune portală cu hemoragii variceale.

Exemplu

Pacienta C., 51 de ani, spitalizată în secția chirurgie cu diagnosticul: Hemoragie profuză variceală. Șoc hemoragic gr.I. Ciroză hepatică HBV+D subcompensată, Child B (8). Hipertensiune portală gr. III. S-a efectuat fibroesofagogastroscoopia, unde s-au stabilit varice esofagiene de gr. III în 1/3 inferioară al esofagului. Varicele peretelui antero-medial cu o ruptură de 0,3 cm cu hemoragie în jet, Forrest Ia. S-a efectuat hemostaza endoscopică prin injectarea în lumenul varicelui de o soluție de ceftriaxon 0,5 g dizolvată în 5,0 ml soluție de lidocaină de 2%, apoi s-au introdus concomitent componentele adezivului fibrinic și anume, primul component soluția de fibrinogen, iar al doilea component amestecul de soluție de aprotinină, trombină și clorură de Ca^{+2} .

După injectare s-a obținut formarea unui cheag fibrinic stabil și bine fixat în lumenul variceal cu stoparea definitivă a hemoragiei. Varicele restante au fost de asemenea ocluzionate cu adeziv.

Totodată, la pacientă nu s-au dezvoltat complicații septice. Externată peste 8 zile în stare satisfăcătoare.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Paquet K.J., Kuhn R. Prophylactic Endoscopic sclerotherapy in Patients with Liver Cirrhosis, Portal Hypertension and Esophageal Varices.- Hepato-Gastroenterology, 1997. no.44, p. 625-636
2. Yoshida, H, Mamada, Y, Taniai, N, Yamamoto, K, Kawano, Y, Mizuguchi, Y, et al. A randomized trial control trial of bimonthly versus biweekly endoscopic variceal ligation of esophageal varices. Am. J. Gastroenterol., 2005, no.100, p. 2005-2009
3. AT 359652 1980.04.15
4. MD 2328 F1 2003.12.31

(57) Revendicări:

Metodă de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale în ciroza hepatică, care constă în aceea că endoscopic se injectează în lumenul varicelui o soluție de ceftriaxon 0,5...1,0 g, dizolvat în 5,0...10,0 ml soluție de lidocaină de 2%, apoi se introduc concomitent componentele unui adeziv fibrinic și anume, primul component include o soluție de fibrinogen, iar al doilea component include un amestec de soluții de aprotinină, trombină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor la 1 ml:

fibrinogen (mg)	15...30
aprotinină (KIU)	250...1000
trombină (IU)	25...100
clorură de Ca^{+2} (μmol)	15...30.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2019 0069 (22) Data depozit: 2019.07.10 (71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (54) Titlul: Metodă de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale în ciroza hepatică		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>A61K 35/16</i> (2006.01) <i>A61L 24/04</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): Int.Cl: <i>A61K 35/16</i> (2006.01) <i>A61L 24/04</i> (2006.01) ciroză hepatică, adeziv fibrinic, varice esofagiene, hemostaza endoscopică EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: <i>A61K 35/16</i> (2006.01) <i>A61L 24/04</i> (2006.01) цирроз печени, фибриный клей, пищеводные варикзно расширенные вены, эндоскопический гемостаз SU (certificate de autor): Int.Cl: <i>A61K 35/16</i> (2006.01) <i>A61L 24/04</i> (2006.01) цирроз печени, фибриный клей, пищеводные варикзно расширенные вены, эндоскопический гемостаз		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorია*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	Paquet K.J., Kuhn R. Prophylactic Endoscopic sclerotherapy in Patients with Liver Cirrhosis, Portal Hypertension and Esophageal Varices.- Hepato-Gastroenterology, 1997. no.44, p. 625-636	1
A, D	Yoshida, H, Mamada, Y, Taniai, N, Yamamoto, K, Kawano, Y, Mizuguchi, Y, et al. A randomized trial control trial of bimonthly versus biweekly endoscopic variceal ligation of esophageal varices. Am. J. Gastroenterol., 2005, no.100, p. 2005-2009	1
A, D	AT 359652 1980.04.15	1
A, D, C	MD 2328 F1 2003.12.31	1

A	MD 344 Y 2011.03.31	1
A	MD 372 Y 2011.05.31	1
A	MD 621 Y 2013.04.30	1
A	MD 3093 F1 2006.07.31	1
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării	2019.09.03	2019.09.09
Examinator	GROSU Petru	