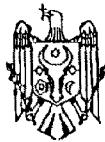




MD 1511 Z 2021.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1511** (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 2020 0146 (22) Data depozit: 2020.11.23	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2021.03.31, BOPI nr. 3/2021
(71) Solicitant: ANGHELICI Gheorghe, MD (72) Inventator: ANGHELICI Gheorghe, MD (73) Titular: ANGHELICI Gheorghe, MD	

(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 variceale esofago-gastrice în ciroza hepatică decompensată.

Esența invenției constă în aceea că endoscopic concomitent se injectează în lumenul varicelui două componente ale unui adeziv fibrinic și anume, primul component, care include o soluție de fibrinogen, și al doilea component, care include un amestec de soluții

2
de trombină cu gelatină polisuccinilată, aprotinină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor, la 1 ml:

fibrinogen (mg)	15...45
trombină (UI)	25...100
gelatină polisuccinilată (mg)	120...360
aprotinină (KIU)	250...1000
clorură de Ca^{+2} (μmol)	15...30.

Revendicări: 1

MD 1511 Z 2021.10.31

(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 variceal esophagogastric hemorrhages in decompensated liver cirrhosis.

Summary of the invention consists in that endoscopically is simultaneously injected into the lumen of the varicose vein two components of fibrin adhesive, namely the first component, including a fibrinogen solution, and the second component, including a mixture of thrombin with polysuccinated gelatin,

2
aprotinin and Ca^{+2} chloride solutions, in the following ratio of components, per 1 mL:
fibrinogen (mg) 15...45
thrombin (ED) 25...100
polysuccinated gelatin (mg) 120...360
aprotinin (KIU) 250...1000
 Ca^{+2} chloride (?mol) 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 варикозных пищевода-желудочных кровотечений при декомпенсированном циррозе печени.

Сущность изобретения состоит в том, что эндоскопически одновременно вводят в просвет варикозно расширенной вены два компонента фибринового клея, а именно первый компонент, включающий раствор фибриногена, и второй компонент, включающий смесь растворов тромбина с

2
полисукцинированным желатином, аprotинина и хлорида Ca^{+2} , при следующем соотношении компонентов, на 1 мл:
фибриноген (мг) 15...45
тромбин (ЕД) 25...100
полисукцинированный желатин (мг) 120...360
апротинин (АКЕ) 250...1000
хлорид Ca^{+2} (мкмоль) 15...30.
П. формулы: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

5 Invenția se referă la medicină, în special la hemostaza endoscopică a hemoragiilor variceale esofago-gastrice în ciroza hepatică decompensată.

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 Dezavantajele metodei de sclerozare a varicelor constau 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, recidive frecvente de hemoragii repetate, iar la distanță se poate complica cu stenoze esofagiene în rezultatul proceselor sclero-atrofice după manipulații repetate.

15 Este cunoscută metoda de hemostază a hemoragiilor variceale prin ligaturarea varicelor cu benzi elastice cu ajutorul unui dispozitiv de aplicare, care este fixat pe endoscop [2].

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.

20 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:

25	fibrinogen (mg)	70...110
	factorul XIII (UI)	10...50
	fibronectină (mg)	2...9
	plasminogen (mg)	20...120
	aprotinină (KIU)	3000
	trombină (UI)	500

30 clorură de Ca^{+2} (μmol) 40 [3].

Dezavantajele adezivului fibrinic cunoscut constau 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.

35 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, clorură de Ca^{+2} și adrenalină, în următorul raport al componentelor, la 1 ml:

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

45 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, consistenței gelatinoase moi a cheagului fibrinic format și fixării reduse a lui de peretele vascular.

Problema invenției constă în elaborarea unei metode de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale în ciroza hepatică decompensată cu utilizarea unui adeziv fibrinic, care permite o hemostază eficientă cu evitarea expulzării spontane a cheagului fibrinic, datorită unei aderări eficiente de peretele vascular cu evitarea recidivelor hemoragice.

50 Esența invenției constă în aceea că endoscopic concomitent se injectează în lumenul varicelui două componente ale unui adeziv fibrinic și anume, primul component, care include o soluție de fibrinogen, și al doilea component, care include un amestec de soluții de trombină cu gelatină polisuccinilată, aprotinină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor, la 1 ml:

	fibrinogen (mg)	15...45
	trombină (UI)	25...100
	gelatină polisuccinilată (mg)	120...360

aprotinină (KIU)	250...1000
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, unei aderări eficiente de peretele vascular, datorită obținerii unui cheag de o consistență dur-elastică, care ia forma vasului dilatat varicos, formând un dop fibrinic bine fixat de pereții varicelui, ceea ce permite realizarea unei hemostaze sigure.

Avantajele invenției:

- obținerea unui cheag fibrinic de o consistență dur-elastică;
- fixare sigură de pereții interiori ai varicelui;
- formarea unui dop fibrinic consistent ce duce la stoparea hemoragiei variceale;
- datorită consistenței dure, perioada de degradare biologică a cheagului este de lungă durată;
- evitarea recidivelor hemoragice.

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, după care prin intermediul unui cateter introdus prin canalul de lucru al endoscopului se injectează în lumenul varicelui concomitent două componente ale unui adeziv fibrinic și anume, primul component, care include soluție de fibrinogen, și al doilea component, care include amestecul de soluții de trombină cu gelatină polisuccinilată, aprotinină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor, la 1 ml:

fibrinogen (mg)	15...45
trombină (UI)	25...100
gelatină polisuccinilată (mg)	120...360
aprotinină (KIU)	250...1000
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, inițiind procesul de polimerizare cu formarea unui compus geliform, iar în interiorul varicelui are loc finisarea procesului de polimerizare cu formarea cheagului fibrinic stabil și bine fixat de peretele vascular, care obținează lumenul vasului cu realizarea unei hemostaze eficiente.

Metoda revendicată a fost utilizată la 98 de pacienți cu ciroză hepatică și hipertensiune portală cu hemoragii variceale.

Exemplu

Pacientul P., 32 de ani, spitalizat în secția chirurgie cu diagnosticul: Ciroză hepatică decompensată Child C 10) de etiologie virală HVC. Hemoragie variceală profuză. Soc hemoragic gr.II. La fibroesofagogastroscoapie s-au determinat prezența de varice esofagiene de gr. III-IV în 1/3 inferioară al esofagului. Varicele peretelui antero-medial cu o ruptură de 0,2 cm cu hemoragie în jet, Forrest Ia. S-a efectuat hemostaza endoscopică prin injectarea în lumenul varicelui concomitent a două componente ale adezivului fibrinic și anume, primul component soluție de fibrinogen, iar al doilea component amestecul de soluții de trombină cu gelatină polisuccinilată, aprotinină și clorură de Ca^{+2} , în raportul cantitativ revendicat. După injectare s-a obținut formarea unui cheag fibrinic dur-elastic stabil și bine fixat în lumenul variceal cu stoparea definitivă a hemoragiei. Varicele restante au fost de asemenea ocluzionate cu adeziv. Externat 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, no44, 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, no100, 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 concomitent se injectează în lumenul varicelui două componente ale unui adeziv fibrinic și anume, primul component, care include o soluție de fibrinogen, și al doilea component, care include un amestec de soluții de trombină cu gelatină polisuccinilată, aprotinină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor, la 1 ml:

fibrinogen (mg)	15...45
trombină (UI)	25...100
gelatină polisuccinilată (mg)	120...360
aprotinină (KIU)	250...1000
clorură de Ca^{+2} (μmol)	15...30.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2020 0146 (22) Data depozit: 2020.11.23 (71) Solicitant: ANGHELICI Gheorghe, MD (54) Titlu: Metodă de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale în ciroza hepatică		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: A61K 35/16 (2006.01) A61L 24/04 (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: A61K 35/16 (2006.01) A61L 24/04 (2006.01) ciroză hepatică, varice esofagiene, hemoragie varicială, adeziv fibrinic EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: A61K 35/16 (2006.01) A61L 24/04 (2006.01) цирроз печени, варикозное расширение вен пищевода, кровотечение из варикозно расширенных вен, фибриновый клей SU (certificate de autor): Int.Cl: A61K 35/16 (2006.01) A61L 24/04 (2006.01) цирроз печени, варикозное расширение вен пищевода, кровотечение из варикозно расширенных вен, фибриновый клей		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorie*	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, no44, 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, no100, 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 1394 Y 2019.11.30	1
A	MD 1425 Y 2020.03.31	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 evidența 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, 2021.01.14		
Examinator, GROSU Petru		