

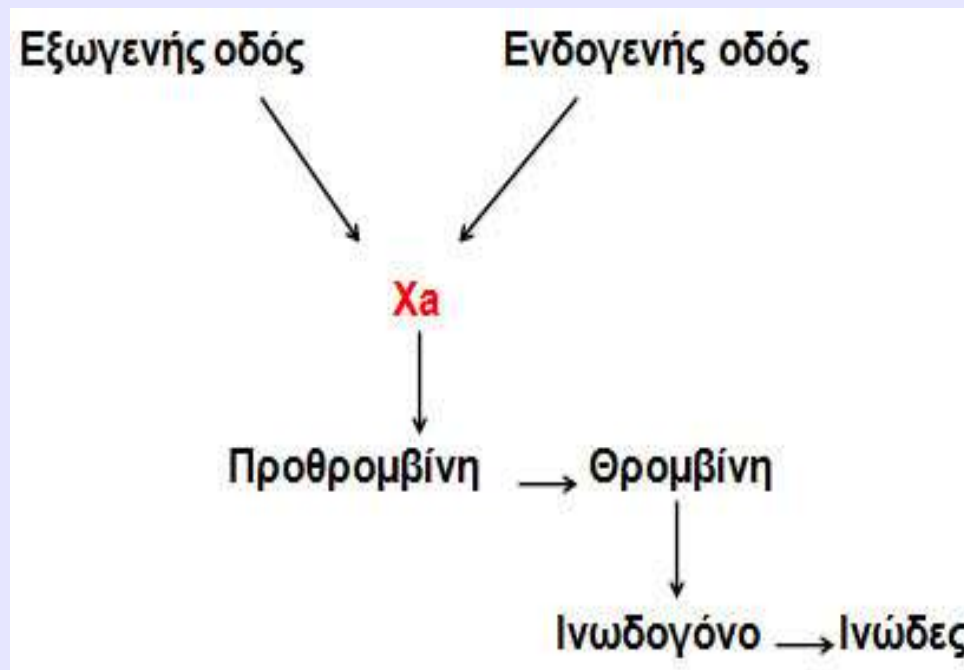
# Διαγνωστική Προσέγγιση και Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Λαρυγγοφαρυγγικής Παλινδρόμησης σε Ασθενείς υπό Φαρμακευτική Αγωγή με Αναστολείς του Παράγοντα Χα

Πολυδύναμο Περιφερειακό Ιατρείο Δοξάτου, Κέντρο Υγείας  
Προσοτσάνης, ΩΡΛ Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Δράμας.

Αθανάσιος Γ. Βήτας MD, MSc, PhD, Γεώργιος Αθ. Βήτας MD(c),  
Αναστασία Αν. Αϊδενλή, Χαράλαμπος Φ. Τσατσαλίδης MD, MSc.

# Εισαγωγή:

Ο ενεργοποιημένος παράγοντας δέκα (Xa) ελέγχει την παραγωγή θρομβίνης καθώς αποτελεί την κοινή βαθμίδα εξωγενούς κι ενδογενούς παραγωγής θρόμβου.



### Οι παράγοντες πήξεως

	Όνομασία	Ιδιότητες, λειτουργία	Σύνδρομο μερικής ή ολικής ελλείψεως
I	Ινωδογόνο	Προστάδιο του ινώδους	Ανινωδογοναιμία
II	Προθρομβίνη	$\alpha_2$ -Σφαιρίνη, προένζυμο	Υποπροθρομβιναίμια
III	Θρομβοπλασίνη*	Βλ. κείμενο	-----
IV	$Ca^{2+}$	Δρα ως ενεργοποιητής	-----
V	Προαξελερίνη	Γλυκοπρωτεΐνη (συνένζυμο)	Παρααιμοφιλία
VI**	-----	-----	-----
VII	Προκομβερτίνη (SPCA)	$\beta$ -Σφαιρίνη (προένζυμο)	Υποπροκομβερτιναίμια
VIII	Αντιαιμοφιλικός παράγοντας (AHF, AHG)	$\beta$ -Σφαιρίνη (συνένζυμο)	Αιμοφιλία Α
IX	Παράγοντας Christmas (PTC)	Προένζυμο	Αιμοφιλία Β
X	Παράγοντας Stuart-Prower	Προένζυμο	Έλλειψη παράγοντα X
XI	Πρόδρομη θρομβοπλαστίνη πλάσματος (PTA)	Διμερές πολυπεπτίδιο (προένζυμο)	Έλλειψη παράγοντα PTA
XII	Παράγοντας Hageman	Όξινη γλυκοπρωτεΐνη (προένζυμο)	Σύνδρομο Hageman
XIII	Σταθεροποιητής ινώδους (FSF)	Τρανσπεπτιδάση	Έλλειψη παράγοντα XIII
	Προκαλλικρεΐνη (Fletcher)	Βλ. κείμενο	-----
	Κινογόνο υψηλού μοριακού βάρους (HMWK)	Βλ. κείμενο	-----

Η πήξη του αίματος επιτυγχάνεται κυρίως μέσω δύο διαφορετικών οδών: την ενδογενή και την εξωγενή οδό η οποία προϋποθέτει την έκθεση του αίματος σε υποενδοθηλιακό ιστικό παράγοντα, αυτός ο παράγοντας ξεκινά μια πολύπλοκη διαδοχή χημικών αντιδράσεων που περιλαμβάνουν τη θρομβοπλαστίνη, τον παράγοντα VII, και το ασβέστιο. Η πρόσδεση στον παράγοντα X, προκαλεί την μετατροπή του στον παράγοντα Xa και η επακόλουθη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, σε ινωδογόνο και τελικά σε ινική.

# Εισαγωγή:

## ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ (ΝΟΑ) ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ Χα

Η ριβαροξαβάνη (rivaroxaban) είναι ένας επιλεκτικός, από του στόματος χορηγούμενος, άμεσος αναστολέας του ενεργοποιημένου παράγοντα Χα. (η αναστολή του παράγοντα Χα διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβων).



- **Rivaroxaban:** FDA-approved 2011 – Αναστολέας παράγοντα Χα

**Rocket AF Record**



- **Apixaban:** FDA- approved 2012 – Αναστολέας παράγοντα Χα

**Ampify Averroes Aristotle**

Η απιξαμπάνη (apixaban) είναι ένας ισχυρός, από του στόματος χορηγούμενος, αναστρέψιμος, άμεσος και ιδιαίτερα επιλεκτικός αναστολέας του ενεργού κέντρου του παράγοντα Χα

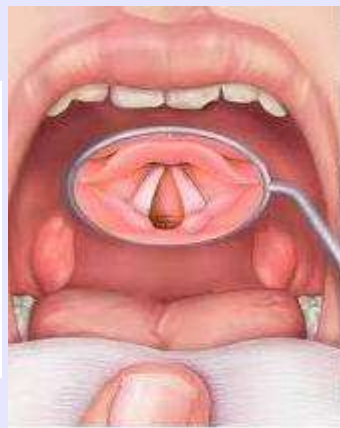
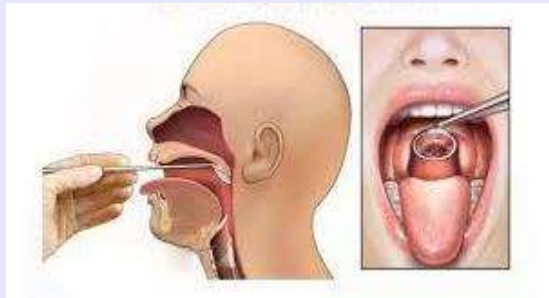
# Σκοπός:

Σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης ήταν η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της ΛΦΠ των ενηλίκων με προϊούσα Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσο (ΓΠΝ) οι οποίοι λάμβαναν από του στόματος φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς (rivaroxaban – apixaban) του ενεργοποιημένου παράγοντα Χα (ΑΠΧα).

# Υλικό – Μέθοδοι:

Μελετήθηκαν συνολικά 112 διαδοχικοί ασθενείς, κάτοικοι Βορείου Ελλάδος, οι οποίοι λάμβαναν ΑΠΧα (apixaban - rivaroxaban) και είχαν ιστορικό ενδοσκοπικά τεκμηριωμένης γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου. Διαμορφώθηκαν δύο ομάδες με βάση την ταξινόμηση της ΓΠΝ (κατά Montreal 2006), τη βαρύτητα των ενδοσκοπικών ευρημάτων (ΕΕ) από την έμμεση ή άμεση λαρυγγοσκόπηση, το πλήθος καθώς και την ένταση των κλινικών συμπτωμάτων (ΚΣ) της ΛΦΠ.

**Έμμεση Λαρυγγοσκόπηση**  
(πρωτοβάθμιο περιβάλλον)  
Π.Π.Ι. – Κ.Υ.



**Άμεση Λαρυγγοσκόπηση**  
(δευτεροβάθμια κέντρα)  
Νοσοκομείο Ε.Ι. ΩΡΛ





# Υλικό – Μέθοδοι:

## ΟΙ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ Χ<sub>a</sub> ΣΤΟ ΔΕΙΓΜΑ:

- Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (n61 – 54.4%)
- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και πρόληψη αυτών (n34 – 30.3%)
- Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε στεφανιαίους ασθενείς κι ασθενείς με περιφερική αποφρακτική νόσο (n17 – 15.1%)

# Υλικό – Μέθοδοι:

**Συστήθηκε συγκεκριμένο διατροφικό σιτηρέσιο (όπως και γενικές οδηγίες) σε όλους τους συμμετέχοντες**

## Ενδεικτικό Διαιτολόγιο:

- Πρωινό: 1φλ. γάλα 1,5% & 1φλ. δημητριακά πρωινού
- Δεκατιανό: 1/2 μπανάνα ή 1 αχλάδι (καθαρισμένο)
- Μεσημεριανό: αρακάς (καλά βρασμένος) ή πατάτες (όχι τηγανιτές) συνοδέψτε με 30γρ. ανθότυρο ή άπαχο κρέας μοσχάρι (50 – 250γρ.)
- Απογευματινό: 1φλ. χυμό μήλου (πίνεται αργά) & 1 τοστ ολικής (όχι ζεστό) με τυρί χαμηλών λιπαρών
- Βραδινό: σαλάτα με φιλέτο κοτόπουλου (χωρίς μαγιονέζα ή λιπαρά ντρέσινγκ), 1 ή ½ φλ. καλαμπόκι & 2 έως 4 φρυγανιές ολικής άλεσης



# Υλικό – Μέθοδοι:

Αξιολογήθηκαν έξι συγκεκριμένα κλινικά συμπτώματα (ΚΣ):

- αυτοκαθαρισμός του λαιμού
  - φαρυγγικός κόμβος
  - λειτουργική δυσφωνία
  - βράγχος φωνής
  - ξηρός βήχας
  - φαρυγγαλγία
- μείζονα - (ΜΚΣ)**
- ελάσσονα - (ΕΚΣ)**
-

# Υλικό – Μέθοδοι:

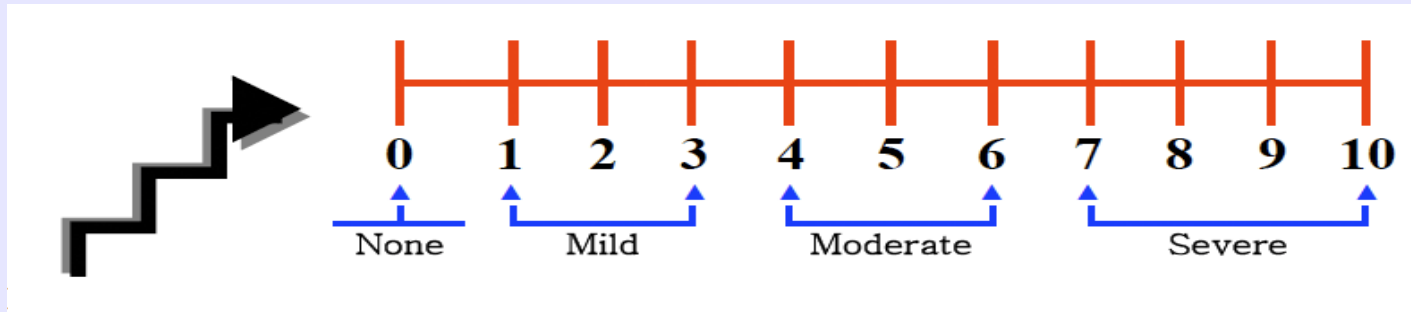
Δόθηκαν λεπτομερείς οδηγίες για την τροποποίηση των επιβαρυντικών παραγόντων (ΤΕΠ) :

- Αποφυγή λιπαρών ή/και “μεγάλων” γευμάτων, πικάντικων τροφών (καρυκεύματα), ωμών (πράσινων) λαχανικών, όξινων χυμών, ξηρών καρπών, γλυκισμάτων, καφεΐνης, αεριούχων αναψυκτικών (1.1-1.8).
- Αποφυγή λήψης μεγάλης ποσότητας υγρών (1.0)
- Αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ (1.0)
- Αποφυγή της ενδοκοιλιακής πίεσης (1.0)
- Απώλεια σωματικού βάρους - υπέρβαρους - (1.0)
- Αποφυγή της κατάκλισης αμέσως μετά τα γεύματα (1.0)
- Αποφυγή φυσικής αδράνειας - Έναρξη φυσικής δραστηριότητας (1.0)
- Διακοπή καπνίσματος (1.0)
- Αποφυγή στενών ενδυμάτων (1.0)

# Υλικό – Μέθοδοι:

Καταγράφηκε ενδελεχώς το ατομικό ιστορικό όλου του πληθυσμού, ακολούθησε αξιολόγηση των ΕΕ και ΚΣ με αριθμητήρια κλίμακα αξιολόγησης (0 – 10βαθμοί)

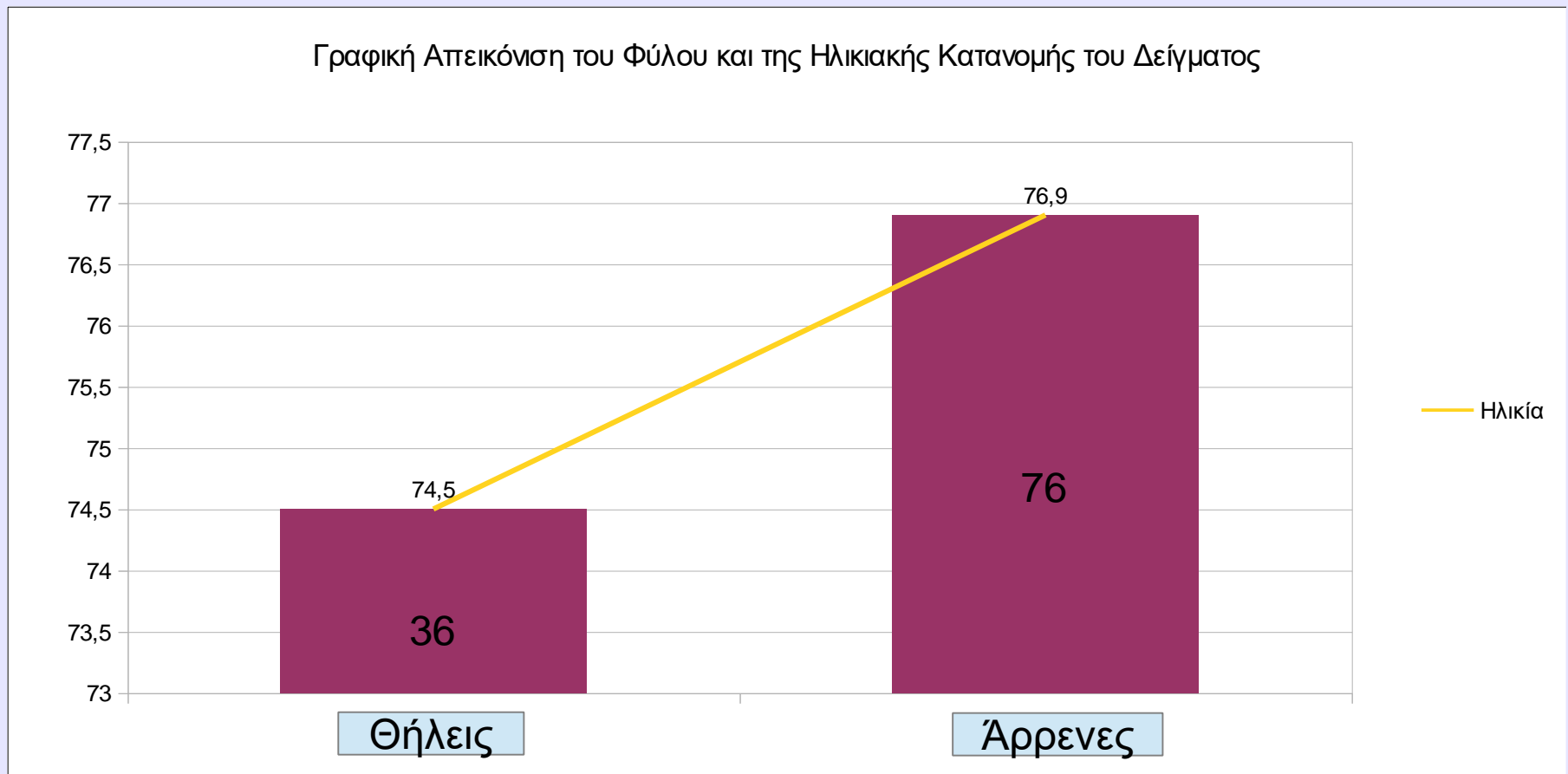
- πριν τη θεραπευτική παρέμβαση omeprazole 40mg (0ΘΠ),
- μετά την τρίμηνη (3ΘΠ),
- ύστερα από εξάμηνη ΘΠ (6ΘΠ) και
- ολοκλήρωση ενός χρόνου ΘΠ (12ΘΠ).



Για τη στατιστική ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων χρησιμοποιήθηκε με το S.P.S.S.v21.

# Αποτελέσματα:

Οι 76 (67.8%) ήταν άρρενες με μέση ηλικία τα  $76.9 \pm 16.4$  έτη και οι 36 (32.2%) θήλεις με μέση ηλικία τα  $74.5 \pm 12.1$  χρόνια (pNS).



# Αποτελέσματα:

Τα συχνότερα ΚΣ της ΛΦΠ ήταν:

- αυτοκαθαρισμός του λαιμού ( $p < 0.003$ ),
- λειτουργική δυσφωνία ( $p < 0.004$ ),
- ξηρός βήχας ( $p < 0.05$ ),
- φαρυγγικός κόμβος - δυσφαγία ( $p = 0.0591$ )



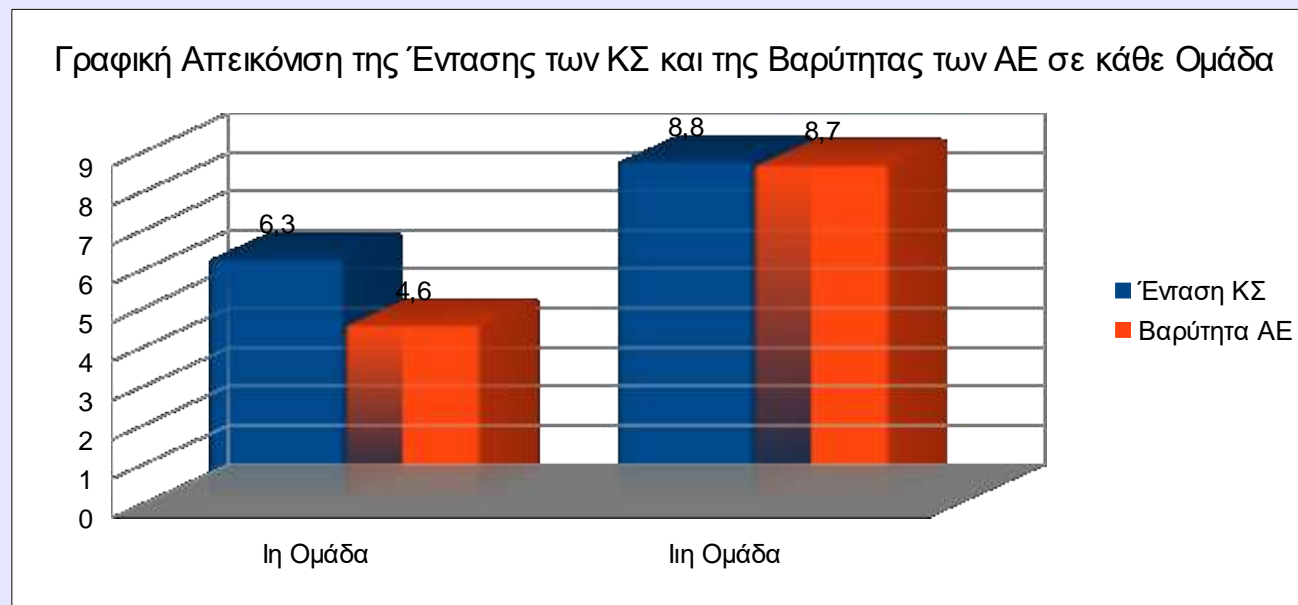
# Αποτελέσματα:

Η μέση τιμή (ΜΤ) της έντασης των ΚΣ στην

- Ιη ομάδα (n=68 – ήπια – μέτρια ΛΦΠ) ήταν  $6.3 \pm 2.6$ , ενώ στη
- ΙΙη ομάδα (n=44 – βαριά ΛΦΠ)  $8.8 \pm 4.4$  ( $p < 0.004$ ),

Ανάλογες ήταν και οι ΜΤ βαρύτητας των ΕΕ (ενδοσκοπικών ευρημάτων)

- Ιη ομάδα  $4.6 \pm 2.9$  και
- ΙΙη ομάδα  $8.7 \pm 4.9$ , ( $p < 0.003$ )





# Αποτελέσματα:

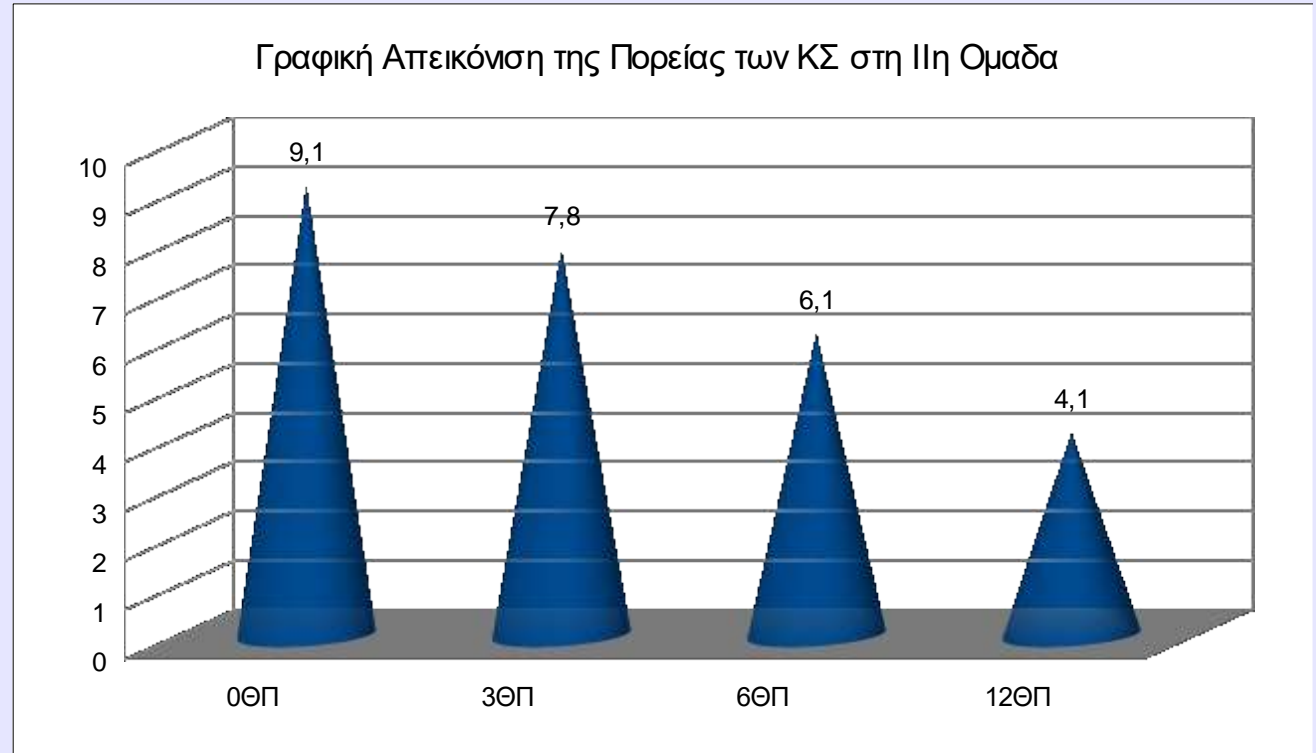
Οι ΜΤ της έντασης των ΚΣ (αριθμητήρια κλίμακα αξιολόγησης 0 - 10 βαθμοί) στη Ιη ομάδα μετά τη θεραπευτική παρέμβαση (ΘΠ) ακολούθησαν φθίνουσα πορεία:

0ΘΠ  $9.1 \pm 3.9$

3ΘΠ  $7.8 \pm 3.2$  ( $p=0.0547$ ),

6ΘΠ  $6.1 \pm 2.6$  ( $p<0.04$ ),

12ΘΠ  $4.1 \pm 2.1$  ( $p<0.03$ ).



# Αποτελέσματα:

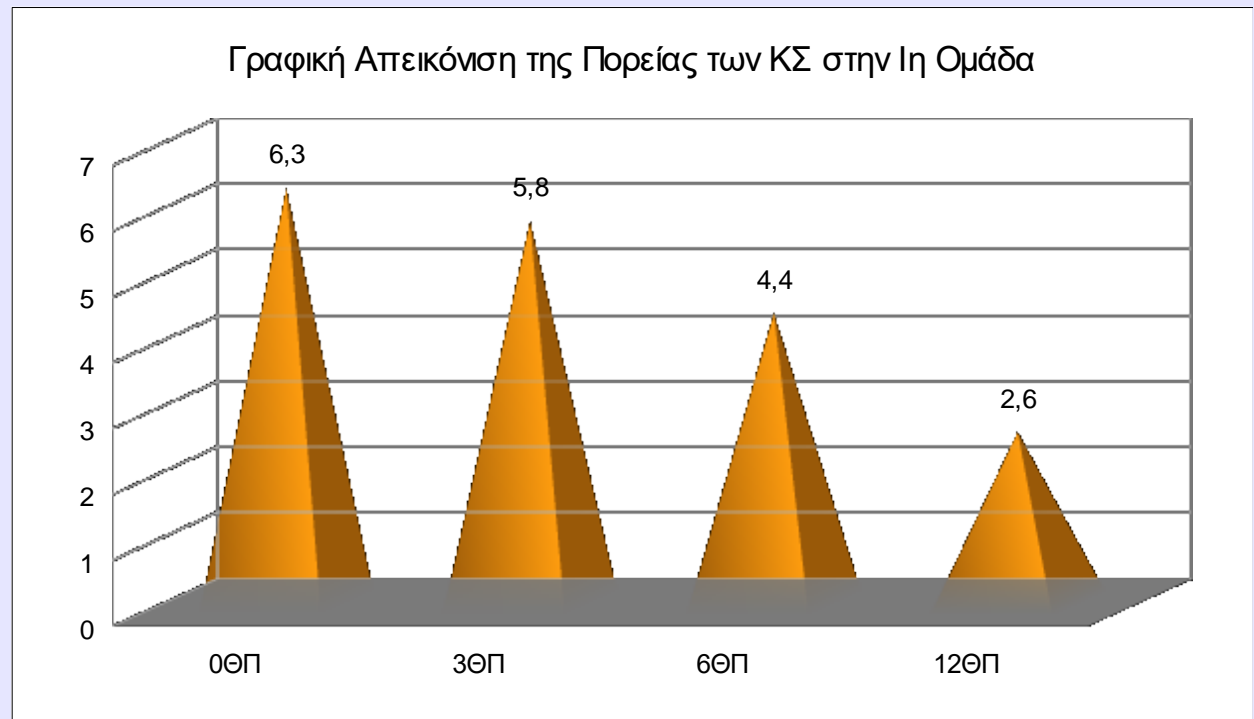
Οι ΜΤ της έντασης των ΚΣ (αριθμητήρια κλίμακα αξιολόγησης 0 - 10 βαθμοί) στη Ιη ομάδα μετά τη θεραπευτική παρέμβαση (ΘΠ) ακολούθησαν επίσης πορεία εξομάλυνσης:

0ΘΠ  $6.3 \pm 2.6$

3ΘΠ  $5.8 \pm 1.9$  (pNS),

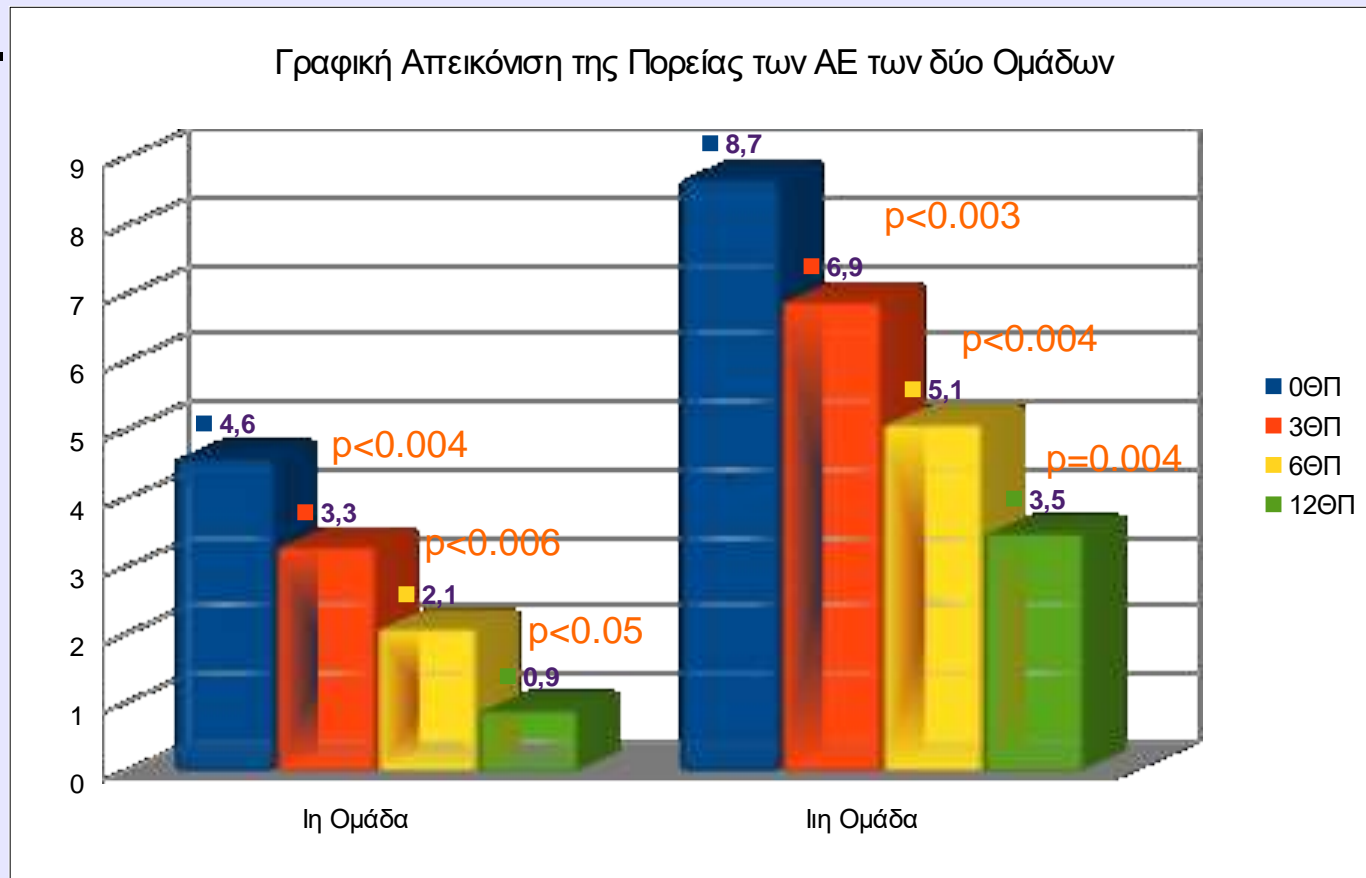
6ΘΠ  $4.4 \pm 1.3$  (p<0.05),

12ΘΠ  $2.6 \pm 1.1$  (p<0.04).

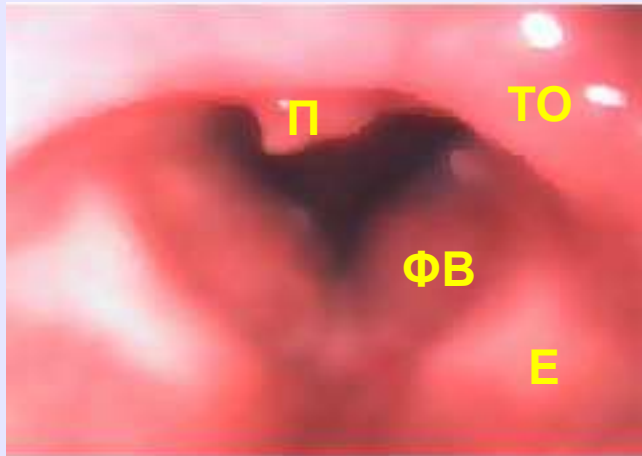


# Αποτελέσματα:

Η βαρύτητα των ενδοσκοπικών ευρημάτων (ΕΕ), μετά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής (ΘΠ) παρουσίασε επίσης σταθερή βελτίωση και στις δύο ομάδες.



# Αποτελέσματα:



Χαρακτηριστική εικόνα ΛΦΠ με τοπικό οίδημα (ΤΟ), παχυδερμία (Π), ερύθημα (Ε) κι έντονες φλεγμονώδεις βλάβες (ΦΒ) και επί των φωνητικών χορδών. Ανήκει σε άρρενα ΠΑ (74 ετών) της ΙΙης Ομάδας.



**α:** φωνητική χορδή

**α':** πεπαχυμένη φωνητική χορδή

**β:** νόθος φωνητική χορδή

**γ:** αρυταινοειδής χόνδρος

**δ:** μεσοαρυταινοειδές διάστημα

**ε:** παχυδερμία

# Αποτελέσματα:

Ενδοσκοπική εικόνα μετά από 12 μήνες θεραπείας  
(omeprazole 40mg / 24ωρο)



# Αποτελέσματα:

Πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς που κατάφεραν να ΤΕΠ (n 22) παρουσίασαν τη σημαντικότερη κλινική κι ενδοσκοπική βελτίωση ( $p < 0.003$ ), ανεξάρτητα από το πλήθος των ΚΣ που είχαν, τη σοβαρότητα της ΛΦΠ ή το στάδιο της ΓΠΝ.



Όμως, το follow up ανέδειξε υψηλή ανθεκτικότητα 18.75% του δείγματος (n 21) στη φαρμακευτική αγωγή (omeprazole 40mg / 24ωρο), ενώ οι 13 (61.9%) εξ αυτών δεν προσπάθησαν καθόλου να τροποποιήσουν τους επιβαρυντικούς τους παράγοντες.



# Συμπεράσματα

Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι:

- η διάγνωση της ΛΦΠ σε ασθενείς που λαμβάνουν ΑΠΧα αποτελεί συνάρτηση τόσο των ΚΣ όσο και των ενδοσκοπικών ευρημάτων και μπορεί να τίθεται με ασφάλεια σε περιβάλλον πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας φροντίδας υγείας.
- η χορήγηση omeprazole 40mg / 24ωρο για τη θεραπεία της ΛΦΠ σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να συνοδεύεται κι από ΤΕΠ, διαφορετικά, πιθανότατα να απαιτηθεί είτε ισόβια δόση συντήρησης (3 caps omeprazole 40mg / εβδομάδα), ή συνέχιση της θεραπείας πέραν του δωδεκαμήνου (ως χορηγήθηκε) ή/και προσθήκη ανταγωνιστών της ισταμίνης H<sub>2</sub> ή/και προκινητικών παραγόντων (domperidone – metoclopramide).

**Αθανάσιος Γ. Βήτας**

**Ειδικός Γενικός / Οικογενειακός Ιατρός**

**Δ Ι Ε Υ Θ Υ Ν Τ Η Σ**

**ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ**

**ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΘΕΙΣ ΕΙΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**