



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
Π.Μ.Σ. «ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“Προοπτική μελέτη παρατήρησης της κλινικής και εργαστηριακής εικόνας
επιληπτικών ασθενών υπό λεβετιρακετάμη”

ΣΑΒΒΙΔΟΥ ΑΝΤΡΙΑ
ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

ΑΘΗΝΑ, 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Σ. Μαρκαντώνη-Κυρούδη, Καθηγήτρια του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Επιβλέπουσα)

Ε. Καραλής, Επίκουρος Καθηγητής του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Γ. Βαλσαμή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στον τομέα φαρμακευτικής τεχνολογίας του τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος “κλινική φαρμακευτική”.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα Καθηγήτριά μου, κα Σ. Μαρκαντώνη–Κυρούδη, Καθηγήτρια του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής, του ΕΚΠΑ για την ευκαιρία που μου έδωσε μέσω της επιλογής της να πραγματοποιήσω τη μεταπτυχιακή διπλωματική μου εργασία στο τομέα της κλινικής φαρμακευτικής και για τη συνεχή υποστήριξη και τη σταθερή και ακούραστη καθοδήγησή της, τόσο στην παρούσα εργασία, όσο και καθ’ όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών. Για μένα αποτέλεσε αρωγό στην εμπειρία της μεταπτυχιακής μου ειδίκευσης, τροφοδοτώντας με, με γνώσεις και μεταδίδοντάς μου, τον ενθουσιασμό και την ανεκτίμητη εμπειρία της στον τομέα της έρευνας. Το ενδιαφέρον και καινοτόμο θέμα με το οποίο ασχοληθήκαμε, οι εποικοδομητικές παρατηρήσεις και συζητήσεις που είχαμε καθώς και ο σχεδιασμός της όλης δουλειάς που έγινε ήταν για μένα μία μεγάλη εμπειρία που με γοήτευσε και στη συνέχεια μου έδωσε το έναυσμα να ψάξω μελλοντικές διεξόδους απασχόλησης στον τομέα της έρευνας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Ε. Καραλή, Επίκουρο Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του ΕΚΠΑ, μέλος της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, για την πολύτιμη υποστήριξη και βοήθειά του καθώς και για το χρόνο που αφιέρωσε και τη συνεισφορά του στην ολοκλήρωση της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων της εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον κ. Ι. Ντότσικα, Επίκουρο Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Χημείας του Τμήματος Φαρμακευτικής του ΕΚΠΑ ο οποίος με καθοδήγησε και ήταν δίπλα μου πρόθυμος κατά τη διάρκεια της εργαστηριακής μου εκπαίδευσης που απαιτούσε η παρούσα μελέτη.

Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω την κα. Γ. Βαλσαμή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής, του ΕΚΠΑ, μέλος της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, για τον έλεγχο και τη βαθμολόγηση της μεταπτυχιακής διπλωματικής αυτής εργασίας.

Οφείλω να ευχαριστήσω, την Ελένη Καρατζά, διδακτορική φοιτήτρια Φαρμακοκινητικής του Τμήματος Φαρμακευτικής, του ΕΚΠΑ για το εξαιρετο επίπεδο συνεργασίας και τη βοήθειά της στην ολοκλήρωση των αποτελεσμάτων μου όσον αφορά την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική.

Κλείνοντας, θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια και στους φίλους μου, που στάθηκαν δίπλα μου και με υποστήριξαν ηθικά σ' αυτήν την προσπάθεια. Η συμβολή τους ήταν πολύτιμη και τους ευχαριστώ πολύ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
A1 ΕΠΙΛΗΨΙΑ.....	8
A1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	8
A1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	11
A1.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	13
A1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	16
A1.5 ΟΡΙΣΜΟΙ, ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	20
A1.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	23
A1.7 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	26
A1.8 ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗ.....	29
A2 ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ.....	33
A2.1 ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	33
A2.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	34
A2.3 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	37
A2.4 ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ.....	44
A3 ΕΠΙΛΗΨΙΑ-ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ.....	48
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	52
B1 ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	53
B2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	54
B2.1 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ.....	54
B2.2 ΒΙΟΑΝΑΛΥΣΗ.....	59
B2.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	68
B2.4 ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗΣ.....	69
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	88
Γ1 ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	89
Γ2 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ.....	94

Γ3 ΕΠΙΠΕΔΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ.....	102
Γ4 ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗΣ.....	108
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	125
Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	130
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	132
ABSTRACT.....	136
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	139
ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ.....	153

Α.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A1. ΕΠΙΛΗΨΙΑ

A1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ιστορία της επιληψίας είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ιστορία της ανθρωπότητας καθώς, είναι μια από τις ελάχιστες ασθένειες στην ιστορία της ιατρικής για την οποία υπάρχουν αναφορές ήδη από το 2000 π.Χ. Στο πέρασμα του χρόνου έχει βρεθεί πλήθος εγγράφων και φιλοσοφικών κειμένων που περιγράφουν την ασθένεια αυτή σε διάφορους πολιτισμούς (Magiorkinis et al., 2014).

Το πρώτο έγγραφο, στο οποίο περιγράφεται η επιληψία, χρονολογείται το 2500 π.Χ. και εντοπίζεται στην περιοχή της Μεσοποταμίας, ενώ η πρώτη περιγραφή της Εστιακής επιληψίας γίνεται το 1700 π.Φ. στην Αρχαία Αίγυπτο. Περίπου το 1050 π.Χ. εντοπίζεται το ιατρικό κείμενο Sakikku στη Βαβυλωνία με την πρώτη κατηγοριοποίηση των επιληπτικών κρίσεων ενώ ακολουθούν παρόμοιες αναφορές στην Ινδία και την Αρχαία Κίνα (Panteliadis et al., 2017).

Στα χρονικά αυτά πλαίσια, η επιληψία είναι έντονα συνδεδεμένη με τις θρησκευτικές πεποιθήσεις κάθε πολιτισμού στις οποίες κοινός παρονομαστής είναι η θεώρηση της ασθένειας ως τιμωρία των θεών σε όσους έχουν αμαρτήσει, για το λόγο αυτό συχνά αναφέρεται ως «ιερά νόσος»(Panteliadis et al., 2017).

Στην Αρχαία Ελλάδα, ο Ιπποκράτης (460-390π.Χ.) με το έργο του έθεσε τα θεμέλια για την κατανόηση της επιληψίας και προσπάθησε να απαλλάξει την ασθένεια αυτή από την θεϊκή της υπόσταση και να της προσδώσει μια άλλη επιστημονική, περιγράφοντας την. Προς αυτή την κατεύθυνση συνέβαλε και ο Αριστοτέλης (Panteliadis et al., 2017).

Ωστόσο, κατά τον Μεσαίωνα και μέχρι τον 16^ο αιώνα η ασθένεια αυτή εξακολούθησε να ερμηνεύεται υπό το πρίσμα του δογματισμού και του μυστικισμού διαστρεβλώνοντας τις ιατρικές απόψεις της Ελληνικής Περιόδου. Οι επιληπτικοί ασθενείς μέχρι τότε χαρακτηρίζονταν ως «κυριευμένοι» ή ακόμη και ως «μάγοι», ενώ οι θεραπείες που χρησιμοποιούνταν σε αυτές τις περιπτώσεις είχαν έντονο θρησκευτικό χαρακτήρα λ.χ. εξορκισμός, προσευχή και κοινωνική περιθωριοποίηση (Panteliadis et al., 2017).

Μετά τον 16^ο αιώνα, σταδιακά η κοινή γνώμη απαλλάχθηκε από τέτοιου τύπου αντιλήψεις ώσπου τον 18^ο αιώνα όλο και περισσότεροι επιστήμονες περιγράφουν την επιληψία ως μια ιδιοπαθή ασθένεια που εντοπίζεται στον εγκέφαλο και όχι ως μια ασθένεια προερχόμενη από τους Θεούς. Ο Samuel August Tissot (1728-1797) και ο William Cullen (1710-1790) συνέβαλαν σημαντικά στην περαιτέρω κατανόηση της επιληψίας αφού περιέγραψαν με μεγάλη ακρίβεια διάφορους τύπους επιληπτικών κρίσεων. Ο μεν Tissot περιέγραψε κρίσεις όπως *grand mal*, *petite mal* αλλά και επιληπτικά σύνδρομα ενώ ο δε Cullen περιέγραψε τις σύνθετες επιληπτικές κρίσεις (Panteliadis et al., 2017).

Κατά τον 19^ο αιώνα, η κοινωνία έχει αποδεχτεί τους επιληπτικούς ασθενείς ως τυπικούς ασθενείς και φυσιολογικά μέλη της. Επιπλέον, η έρευνα στράφηκε περισσότερο προς την αποσαφήνιση και περιγραφή της παθοφυσιολογίας της ασθένειας αλλά και την τοπογραφική χαρτογράφηση των επιληπτικών κρίσεων. Πληθώρα εργασιών δημοσιεύτηκαν σχετικά με την αιτιολογία και την ταξινόμηση της επιληψίας με σημαντικότερη εκείνη του Άγγλου νευρολόγου John Hughlings Jackson (1835–1911). Ο John Hughlings Jackson θεωρείται ο πατέρας της σύγχρονης νευρολογίας και επιλησιολογίας καθώς μέσω της έρευνας του, έδωσε πρώτος έναν ορισμό αναφέροντας ότι η επιληψία χαρακτηρίζεται από ξαφνικές, τυχαίες, γρήγορες, υπέρμετρες εστιακές εκφορτίσεις στη φαιά ουσία (Magiorkinis et al., 2014; Panteliadis et al., 2017).

Σημαντικό σημείο στον 19^ο αιώνα είναι η συσχέτιση της ηλεκτρικής δραστηριότητας με τη λειτουργία του εγκεφάλου και τελικά τη χρήση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG). Πρώτοι οι Gustav Fritsch (1838- 1927) και Edvard Hitzig (1838-1907) άνοιξαν το δρόμο για τη χρήση ηλεκτρικών ερεθισμάτων δημιουργώντας στον εγκέφαλο σκύλων επιληπτικές κρίσεις, ενώ στη συνέχεια ακολούθησαν πολλοί ερευνητές οι οποίοι προσπάθησαν να καταγράψουν την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου πειραματόζων.

Τον 20^ο αιώνα, οι Pavel Yurevich Kaufman (1877-1951) and Vladimir Vladimirovich Pravdich-Neminsky (1879-1952) παρατήρησαν τις ηλεκτρικές αλλαγές που συμβαίνουν στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια τεχνητών επιληπτικών κρίσεων που οι ίδιοι προκαλούσαν

πειραματικά σε πειραματόζωα και ήταν οι πρώτοι που συσχέτισαν τις επιληπτικές κρίσεις με αυτές τις ανώμαλες ηλεκτρικές εκφορτίσεις που παρατηρούνται μέσω EGG (Magiorkinis et al., 2014; Panteliadis et al., 2017).

Το 1924 ο Γερμανός ψυχίατρος Hans Berger (1873-1941) εισάγει τον όρο «εγκεφαλογράφημα» καθώς καταφέρνει να αποδείξει μέσω καταγραφής τις νευρικές ηλεκτρικές ώσεις του ανθρώπινου, πλέον, εγκεφάλου και μάλιστα εγκαθίδρυσε ένα καλό σύστημα καταγραφής των ηλεκτρικών κυμάτων με το γαλβανόμετρο. Σπουδαίος επιστήμονας που συνέβαλλε στην έρευνα του EEG και γενικά στον κλάδο της επιλησιολογίας, ήταν ο Henri Jean Pascal Gustaut (1915-1995). Ο Gustaut προσδιόρισε πέντε βασικά παρατηρούμενα μοτίβα στο εγκεφαλογράφημα, μελέτησε και περιέγραψε δυο επιληπτικά σύνδρομα, τα οποία έχουν και το όνομα του: Gustaut Syndrome, ένα είδος φωτοευαίσθητης επιληψίας και Lennox-Gustaut, μια σοβαρή παιδική εγκεφαλοπάθεια καθώς επίσης, μελέτησε άλλες αυτό-επαγόμενες και αιφνίδιες επιληπτικές κρίσεις, το σύνδρομο ημισπασμωδικής – ημιπληγικής επιληψίας και την καλοήγη παιδική εστιακή επιληψία. Επιπλέον, στις αρχές του 20^{ου} αιώνα ιδρύονται επιστημονικοί οργανισμοί όπως η Διεθνής Επιτροπή Κατά της Επιληψίας (International League Against Epilepsy-ILAE) και η Αμερικάνικη Κοινωνία της Επιληψίας (American Epilepsy Society) (Magiorkinis et al., 2014; Panteliadis et al., 2017).

Τέλος, με την εφεύρεση νέων απεικονιστικών μεθόδων όπως η αξονική τομογραφία (Computed Tomography), η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography) η διάγνωση των επιλησιών βελτιώνεται σημαντικά (Magiorkinis et al., 2014; Panteliadis et al., 2017).

A1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επιληψία είναι μία χρόνια πάθηση αρκετά διαδεδομένη στο γενικό πληθυσμό (περίπου 1%), σε άτομα όλων των κοινωνικών τάξεων, ηλικιών και των δύο φύλων. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO), υπολογίζεται ότι 50-70 εκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο υποφέρουν από κάποια μορφή επιληψίας. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι 100-120.000 άτομα εμφανίζουν τη νόσο ενώ μέχρι το 5% του πληθυσμού θα παρουσιάσει τουλάχιστον μία επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της ζωής του, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι το άτομο είναι επιληπτικό.

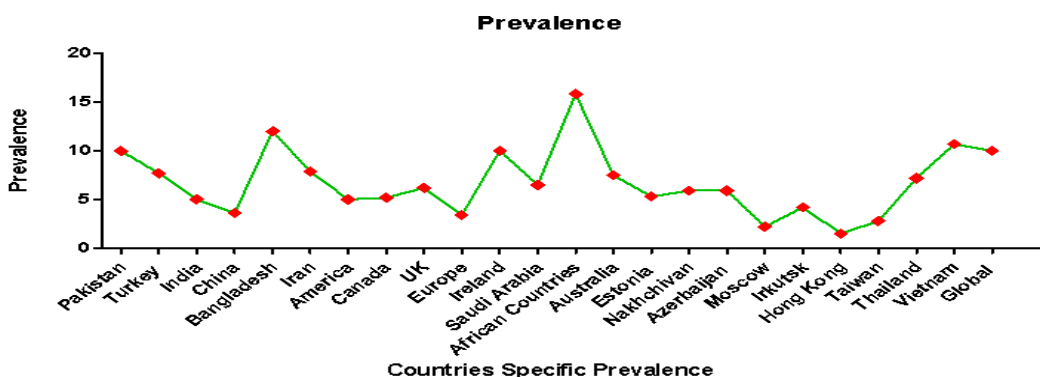
Η νόσος είναι περισσότερο συνηθισμένη στις χώρες του τρίτου κόσμου επειδή τα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν είναι διαθέσιμα ή η διάθεσή τους είναι περιορισμένη (Jones, 2016; Schmidt, Schachter, 2014). Συγκεκριμένα τα ποσοστά επιπολασμού της επιληψίας ποικίλλουν σημαντικά τόσο μεταξύ των διαφορετικών χώρων όσο και μεταξύ περιοχών μέσα στην ίδια χώρα. Αναφορικά, σε χώρες όπως το Μπαγκλαντές και η Ινδία έχουν παρατηρηθεί διαφορετικά ποσοστά επιληψίας μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών, με εκείνα των αστικών να υπερτερούν (Shakirullah et al., 2014; Heaney et al., 2008; Sander, 2003; Folsgren et al., 2005; McDonald et al., 2000). Όπως φαίνεται στο Σχήμα 1, χώρες όπως Ρωσία, Κίνα, Ινδία, Ευρώπη και Αμερική εμφανίζουν χαμηλά ποσοστά επιπολασμού που κυμαίνονται από 2.2 έως 5 ανά 1000 άτομα πληθυσμού. Χώρες όπως Τουρκία, Ιράν, Αραβικές χώρες, Αίγυπτος, Μπαγκλαντές, Πακιστάν και Ιρλανδία εμφανίζουν ενδιάμεσες τιμές επιπολασμού που κυμαίνονται από 7 έως 12 ανά 1000 άτομα πληθυσμού. Να σημειωθεί ότι τόσο η Αμερική όσο και η Αφρική παρουσιάζουν μεγάλο εύρος τιμών από 3.7 έως 22 και από 2.2 έως 58 ανά 1000 άτομα πληθυσμού αντίστοιχα ανάλογα με την περιοχή. Ο συνολικός παγκόσμιος επιπολασμός της επιληψίας υπολογίζεται στο 10 ανά 1000 άτομα πληθυσμού (Shakirullah et al., 2014)

Εκτός από τη γεωγραφική περιοχή που φαίνεται να επηρεάζει τον επιπολασμό και την επίπτωση της επιληψίας σημαντικό ρόλο στη διακύμανση αυτή παίζει η ηλικία, το φύλο και η φυλή και ο τύπος των επιληπτικών κρίσεων (Shakirullah et al., 2014).

Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι η επιληψία είναι συχνότερη στους άνδρες, αλλά σπάνια αυτή η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική (Kotsopoulos et al.,

2002). Ο επιπολασμός της επιληψίας εμφανίζει ελάχιστη διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Σε κάποιες χώρες, όπως Αμερική, Σουρκία, Κίνα, Ινδία και Σαουδική Αραβία, η επιληψία παρατηρείται συχνότερα στον ανδρικό πληθυσμό ενώ σε χώρες όπως Αργεντινή, Ιταλία, Πακιστάν, Βολιβία, Νιγηρία και Ουγκάντα, η ασθένεια εμφανίζεται συχνότερα στο γυναικείο πληθυσμό. Οι διαφορές αυτές μπορεί να οφείλονται σε βιολογικούς, περιβαλλοντικούς, πολιτισμικούς, πολιτικούς ή οικονομικούς παράγοντες (Shakirullah et al., 2014).

Όσον αφορά την ηλικία, επιπολασμός της νόσου είναι αυξημένος στην παιδική και εφηβική ηλικία στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στην ενήλικη ζωή, στις αναπτυσσόμενες χώρες, η συχνότητα της ασθένειας μένει σταθερή και αυξάνεται μετά την 5^η δεκαετία, ενώ αντίθετα, στις αναπτυσσόμενες χώρες μειώνεται (Shakirullah et al., 2014; Folsgren et al., 2005; Panayotopoulos et al., 2010). Ο αριθμός των επιληπτικών κρίσεων είναι ιδιαίτερα αυξημένος κατά το πρώτο χρόνο της ζωής, ενώ μειώνεται δραστικά μετά τον πέμπτο χρόνο ζωής (Jóźwiak et al., 2011). Ταυτόχρονα η πρώιμη έναρξη των κρίσεων, έχει συνδεθεί με γνωσιακά ελλείμματα, καθώς και με συμπεριφορικές δυσλειτουργίες όπως κοινωνική απομόνωση, μαθησιακές και μνημονικές διαταραχές (Gosh et al., 2005; Soria et al., 2012). Οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τις γενικευμένες σε ποσοστό 33-65% σε όλες τις ηλικίες, 55-83% στους ενήλικες και 42-60% στα παιδιά. Στην Ελλάδα, έχει δημοσιευθεί επιδημιολογική μελέτη που αφορά τις επιληπτικές κρίσεις στον γενικό πληθυσμό (Stranjalis et al., 2009) και διενεργήθηκε το χρονικό διάστημα 2004-05 στην Κέρκυρα. Διαπιστώθηκε σχετικά χαμηλή επίπτωση στις νεοδιαγνωσθείσες επιληπτικές κρίσεις (58 ασθενείς ανά 100.000 κατοίκους).



Σχήμα 1: Ο επιπολασμός της επιληψίας σε διάφορες χώρες ανά τον κόσμο (Shakirullah et al., 2014).

A1.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Δεδομένου του μεγάλου αριθμού των παραγόντων που ελέγχουν τη διέγερση των νευρώνων, η φυσιολογική ισορροπία διαταράσσεται από πολλές οδούς και έτσι προκύπτουν διάφορα αίτια επιληπτικών κρίσεων και επιληψίας. Συγκεκριμένα οι επιληπτικές κρίσεις και η επιληψία είναι το αποτέλεσμα δυναμικών διεργασιών μεταξύ ενδογενών, επιληπτογόνων, εκλυτικών και εξωγενών παραγόντων:

- ενδογενείς παράγοντες:
θετικό οικογενειακό ιστορικό επιληψίας, μη φυσιολογική ανάπτυξη καθώς ο εγκέφαλος φαίνεται να έχει διαφορετικό επιληπτικό ουδό στα διάφορα στάδια της ωρίμανσης του
- επιληπτογόνοι παράγοντες:
βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ανωμαλίες της ανάπτυξης του εγκεφάλου, λοιμώξεις, γενετικές μεταλλάξεις (Σχήμα 2)
- εκλυτικοί παράγοντες:
ψυχολογική ή σωματική καταπόνηση, στέρηση ύπνου, ορμονικές διαταραχές, μεταβολικές διαταραχές, ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- εξωγενείς παράγοντες:
έκθεση σε ορισμένες τοξικές ουσίες και φάρμακα όπως αλκοόλ, κοκαΐνη, αμφεταμίνη, βαρβιτουρικά, ανοσοκατασταλτικά, αναισθητικά, αναλγητικά, αντιμικροβιακά, αντιικά, ψυχότροπα και αλκυλιωτικοί παράγοντες

Ο πιθανός ρόλος κάθε παράγοντα πρέπει να εκτιμηθεί προσεκτικά για τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Ο καθορισμός των προδιαθεσικών παραγόντων (θετικό οικογενειακό ιστορικό επιληψίας) σε ένα ασθενή με πυρετικούς σπασμούς μπορεί να οδηγήσει σε πιο στενή παρακολούθηση και πιο επιθετική διαγνωστική εκτίμηση. Η εξεύρεση μίας επιληπτογόνου εστίας μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση των υποτροπών των επιληπτικών κρίσεων και στον καθορισμό της διάρκειας της θεραπείας. Μια από τις σημαντικότερες πρόσφατες προόδους στην έρευνα της επιληψίας υπήρξε η ταυτοποίηση γενετικών μεταλλάξεων, που σχετίζονται με ποικίλα επιληπτικά σύνδρομα. Τέλος, η απομάκρυνση ή η τροποποίηση ενός εκλυτικού παράγοντα μπορεί να αποβεί

αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη μέθοδος για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων από την προφυλακτική χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων. (Armon et al., 2012; Chen και συν., 2009; Kojonic και συν., 2011; Dijck και συν., 2012; Maschio, 2012; You και συν., 2012; Szaflarski και συν., 2014; Jones, 2016).

Στην κλινική πράξη είναι χρήσιμο να εκτιμηθούν τα αίτια των επιληπτικών κρίσεων με βάση την ηλικία του ασθενούς, δεδομένου ότι η ηλικία συνιστά έναν από τους σημαντικούς παράγοντες που καθορίζουν τόσο την επίπτωση όσο και τα πιθανά αίτια των επιληπτικών κρίσεων ή της επιληψίας (Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition Textbook, 2017) (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Αίτια επιληπτικών κρίσεων με βάση την ηλικία

ΗΛΙΚΙΑ	ΑΙΤΙΟ
Νεογνά (< 1 μηνός)	Περιγεννητική υποξία και ισχαιμία Ενδοκρανιακή αιμορραγία και τραύμα Μεταβολικές διαταραχές Οξεία λοίμωξη ΚΝΣ Στερητικό σύνδρομο Διαταραχές ανάπτυξης Γενετικές διαταραχές
Βρέφη (> 1 μηνός) Παιδιά (> 12 ετών)	Διαταραχές ανάπτυξης Γενετικές διαταραχές Τραύμα Ιδιοπαθής Λοίμωξη ΚΝΣ Πυρετικοί σπασμοί
Έφηβοι (12-18 ετών)	Γενετικές διαταραχές Τραύμα Ιδιοπαθής Λοίμωξη ΚΝΣ Χρήση ουσιών

	Όγκος εγκεφάλου
Νεαροί ενήλικες (18-35 ετών)	Τραύμα Ιδιοπαθής Χρήση ουσιών Όγκος εγκεφάλου Διακοπή οίνοπνεύματος σε χρήστες
Μεγαλύτεροι ενήλικες (> 35 ετών)	Ιδιοπαθής Όγκος εγκεφάλου Διακοπή οίνοπνεύματος σε χρήστες Μεταβολικές διαταραχές Εκφυλιστικές νόσοι του ΚΝΣ

Abbreviation	Syndrome	Gene(s)	Chromosome	Mode of inheritance
ADNFLE	Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy	<i>CHRNA4</i> <i>CHRN2</i>	20q13.3 1q21	AD
BFNC	Benign familial neonatal convulsions	<i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i>	20q13.3 8q24	AD
BFNIS	Benign familial neonatal-infantile seizures	<i>SCN2A</i>	2q24	AD
GEFS+	Generalized epilepsy with febrile seizures plus	<i>SCN1A</i> <i>SCN2A</i> <i>SCN2B</i> <i>GABRG2</i>	2q24 2q24 11q23 5q31.1-q33.1	AD, OG
SMEI	Severe myoclonic epilepsy of infancy	<i>SCN1A</i>	2q24	AD, OG
JME	Autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy	<i>GABRA1</i> <i>CACNB4</i> <i>CLCN2</i>	5q34-q35 2q22-q23 3q26	OG, (AD)
EJM1	Juvenile myoclonic epilepsy type 1	<i>EFHC1</i>	6p12-p11	AD
ADPEAF	Autosomal dominant epilepsy with auditory features	<i>LGI1</i>	10q24	AD

Σχήμα 2: Γονίδια συγκεκριμένων επιληψιών. Φαίνονται από αριστερά προς τα δεξιά: η συντομογραφία και ολόγραφη μορφή της επιληψίας, το γονίδιο, η θέση του στο χρωμόσωμα και ο τρόπος κληρονομής του. AD=Αυτοσωμική επικρατής, OG=ολιγογενής και (AD) =λίγες οικογένειες έχουν δείξει μονογονική κληρονομικότητα (Steinlein et al., 2008).

A1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Θα μπορούσαμε να παρομοιάσουμε την επιληψία με έναν περίπλοκο ηλεκτρικό πίνακα, του οποίου ορισμένα καλώδια ή ασφάλειες είναι ελαττωματικά και έχουν την τάση να βραχυκυκλώνουν. Ένα βραχυκύκλωμα στον πίνακα θα «ρίξει» τον γενικό διακόπτη, ενώ ένα βραχυκύκλωμα στα εγκεφαλικά κυκλώματα θα προκαλέσει μια επιληπτική κρίση (Armon et al., 2012).

Μηχανισμοί έναρξης και διαδοσης των επιληπτικών κρίσεων: (Σχήμα 3)

Η δραστηριότητα των μερικών επιληπτικών κρίσεων μπορεί να ξεκινήσει από πολύ συγκεκριμένες περιοχές του φλοιού και στη συνέχεια να εξαπλωθεί σε γειτονικές περιοχές, δηλαδή υπάρχει μία φάση έναρξης και μία φάση διάδοσης των επιληπτικών κρίσεων. Μελέτες αυτών των φάσεων υποδηλώνουν ότι η φάση έναρξης χαρακτηρίζεται από δύο ταυτόχρονα γεγονότα που συμβαίνουν σε ένα σύνολο νευρώνων: α) εκφορτίσεις υψηλής συχνότητας των δυναμικών ενέργειας και β) υπερσυγχρονισμός. Η δραστηριότητα εκφόρτισης οφείλεται σε μία σχετικά παρατεταμένη εκπόλωση της νευρωνικής μεμβράνης, λόγω εισροής εξωκυττάριου ασβεστίου (Ca^{2+}), που οδηγεί στη διάνοιξη των τασεοεξαρτώμενων από το νάτριο (Na^+) διαύλων, στην εισροή ιόντων νατρίου και στη δημιουργία επαναλαμβανόμενων δυναμικών ενεργειών. Ακολουθεί μεταδυναμικό υπερπόλωσης, που ρυθμίζεται από τους υποδοχείς του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) ή από τους διάυλους ιόντων καλίου (K^+), ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου. Οι συγχρονισμένες εκφορτίσεις ενός ικανού αριθμού νευρώνων ανταποκρίνονται σε μία παθολογική αιχμή στο ΗΕΓ.

Φυσιολογικά, η επέκταση της επιληπτικής δραστηριότητας προλαμβάνεται από την αμέριστη υπερπόλωση και από την αναστολή, που προκαλείται από γειτονικούς ανασταλτικούς νευρώνες. Σε επαρκή ενεργοποίηση υπάρχει στρατολόγηση γειτονικών νευρώνων μέσω διαφόρων μηχανισμών. Οι επαναλαμβανόμενες εκφορτίσεις οδηγούν στα ακόλουθα: α) αύξηση του εξωκυττάριου K^+ , που μετριάζει την έκταση της υπερπόλωσης και εκπολώνει τους γειτονικούς νευρώνες, β) συσσώρευση του Ca^{2+} στα προσυναπτικά κυστίδια, που οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης των νευροδιαβιβαστών και γ) εκπόλωση, η οποία ενεργοποιεί την υποομάδα του N-μεθυλο-D-ασπαρτικού οξέος

(NMDA) του υποδοχέα του διεγερτικού αμινοξέος, ο οποίος προκαλεί μεγαλύτερη εισροή Ca^{2+} και μεγαλύτερη νευρωνική δραστηριότητα. Η στρατολόγηση ικανού αριθμού νευρώνων οδηγεί σε απώλεια της αναστολής των γειτονικών νευρώνων και σε αναπαραγωγή της επιληπτικής δραστηριότητας σε παρακείμενες περιοχές μέσω φλοιωδών συνδέσεων και σε πιο απομακρυσμένες περιοχές μέσω μακρών συνδεσμικών οδών όπως το μεσολοβό.

Πολλοί παράγοντες ελέγχουν τη διεγερσιμότητα των νευρώνων και έτσι υπάρχουν πολλοί πιθανοί μηχανισμοί που μεταβάλλουν την τάση των νευρώνων να εμφανίζουν δραστηριότητα εκφόρτισης. Παραδείγματα αυτών των εσωτερικών μηχανισμών των νευρώνων περιλαμβάνουν τις αλλαγές στην αγωγιμότητα των διαύλων ιόντων, στα χαρακτηριστικά αντίδρασης των μεμβρανικών υποδοχέων, στη ρυθμιστικότητα του κυτταροπλάσματος, στα συστήματα δεύτερων αγγελιοφόρων και στην έκφραση πρωτεϊνών, όπως καθορίζεται από τη γονιδιακή μεταγραφή, τη μετάφραση και τη μεταφραστική τροποποίηση. Στους εξωτερικούς μηχανισμούς των νευρώνων περιλαμβάνονται οι αλλαγές στην ποσότητα ή στον τύπο των νευρομεταβιβαστών που βρίσκονται στη σύναψη, η ρύθμιση των υποδοχέων από εξωκυττάρια ιόντα και άλλα μόρια και οι χρονικές και χωροταξικές ιδιότητες τόσο της συναπτικής όσο και της μη συναπτικής οδού εισόδου ερεθισμάτων. Επίσης, τα μη νευρικά κύτταρα, όπως τα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα, διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο σε πολλούς από αυτούς τους μηχανισμούς.

Μερικά γνωστά αίτια επιληπτικών κρίσεων εξηγούνται με αυτούς τους μηχανισμούς. Για παράδειγμα, η εκ λάθους κατάποση του δομοικού οξέος, το οποίο είναι ένα ανάλογο του γλουταμινικού οξέος, προκαλεί έντονες επιληπτικές κρίσεις μέσω της άμεσης δραστηριοποίησης των υποδοχέων του σε όλη την έκταση του ΚΝΣ. Η πενικιλίνη, η οποία μπορεί να βελτιώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων στον άνθρωπο και αποτελεί βασικό επιληπτογόνο παράγοντα στα πειραματόζωα, μειώνει την αναστολή, ανταγωνιζόμενη τη δράση του GABA στους υποδοχείς του. Οι βασικοί μηχανισμοί άλλων επιληπτογόνων παραγόντων όπως η στέρηση του ύπνου, ο πυρετός, η στέρηση του οιοπνεύματος, η υποξία και οι λοιμώξεις δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, αλλά πιθανά συμμετέχουν σε ανάλογες μεταβολές των νευρώνων. Ομοίως, οι ενδογενείς παράγοντες

που καθορίζουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων κάθε ατόμου μπορεί επίσης να συσχετίζονται με αυτές τις δραστηριότητες.

Η γνώση των υπευθύνων μηχανισμών για την έναρξη και διάδοση των περισσότερων γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων παραμένει στοιχειώδης και αντανακλά την οριακή κατανόηση, που αφορά στη συνεκτικότητα του εγκεφάλου σε επίπεδο συστημάτων. Πολύ περισσότερα γνωρίζουμε για την προέλευση των συμπλεγμάτων αιχμής- κύματος στις αφαιρέσεις. Φαίνεται ότι σχετίζονται με ρυθμούς ταλάντωσης, οι οποίοι φυσιολογικά παράγονται κατά τη διάρκεια του ύπνου μέσω κυκλωμάτων σύνδεσης του θαλάμου με το φλοιό. Αυτή η δραστηριότητα ταλάντωσης περιλαμβάνει μία αλληλεπίδραση μεταξύ των υποδοχέων GABA_β, των διαύλων ασβεστίου (Ca²⁺) τύπου T και των διαύλων καλίου (K⁺) που βρίσκονται μέσα στο θάλαμο. Φαρμακολογικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η ρύθμιση των υποδοχέων αυτών των διαύλων μπορεί να προκαλέσει αφαιρέσεις και υπάρχει η υπόνοια ότι οι κληρονομικές μορφές των αφαιρέσεων μπορεί να οφείλονται σε μεταλλάξεις στοιχείων σε αυτό το σύστημα.

(Nardou et al., 2013; Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition Textbook, 2016)

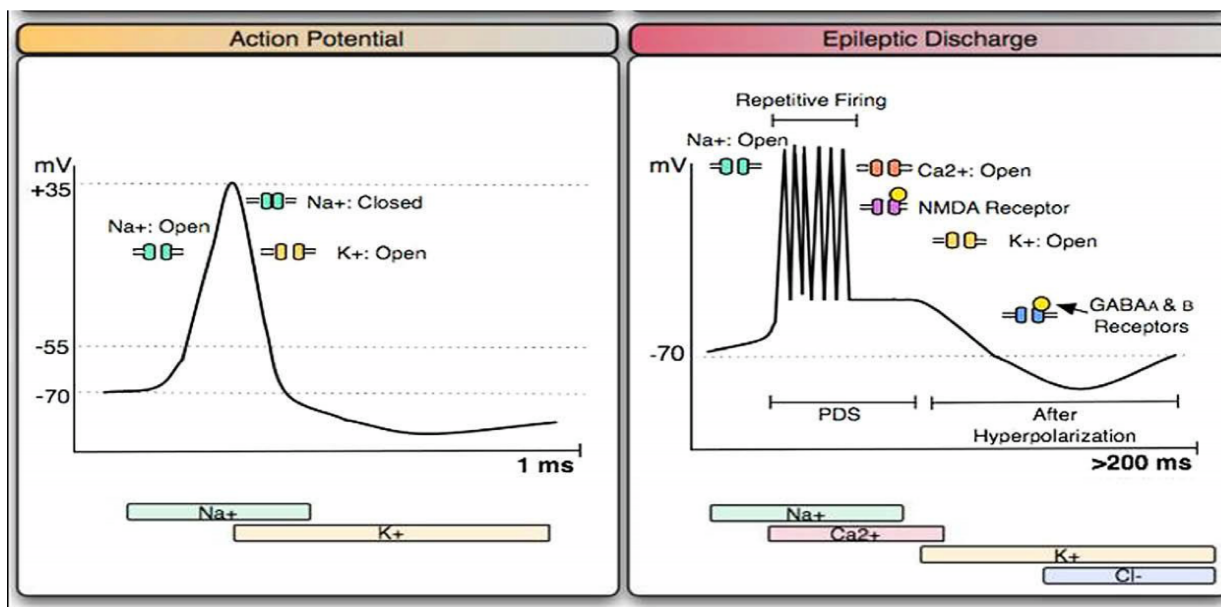
Μηχανισμοί επιληπτογένεσης:

Επιληπτογένεση καλείται η μετατροπή του φυσιολογικού δικτύου νευρώνων προς ένα άλλο που είναι υπερδιεγέρσιμο. Συχνά παρατηρείται καθυστέρηση ημερών ή μηνών μεταξύ της αρχικής βλάβης του ΚΝΣ, όπως κρανιοεγκεφαλική κάκωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή λοίμωξη και της εκδήλωσης της πρώτης επιληπτικής κρίσης. Η βλάβη φαίνεται ότι ξεκινά μία διεργασία, η οποία σταδικά μειώνει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων στην προσβεβλημένη περιοχή, με αποτέλεσμα την εμφάνισή τους. Σε πολλές γενετικές και ιδιοπαθείς μορφές επιληψίας, η επιληπτογένεση πιθανόν να καθορίζεται από γεγονότα που ρυθμίζονται γενετικά.

Παθολογοανατομικές μελέτες του ιππόκαμπτου σθενών με επιληψία του κροταφικού λοβού οδηγούν στην υπόθεση ότι μερικές μορφές επιληπτογένεσης σχετίζονται με δομικές αλλαγές των δικτύων των νευρώνων. Για παράδειγμα, πολλοί ασθενείς με

επιληπτικό σύνδρομο έσω κροταφικού λοβού παρουσιάζουν μεγάλου βαθμού εκλεκτική απώλεια νευρώνων, οι οποίοι ενδέχεται να συνεισφέρουν στην αναστολή των κύριων διεγερτικών νευρώνων, στην οδοντωτή έλικα. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι σε απάντηση της απώλειας των νευρώνων, υπάρχει αναδιοργάνωση ή εκβλάστηση των επιζώντων νευρώνων, με τέτοιον τρόπο που να επηρεάζει τη διεγερσιμότητα του δικτύου. Μερικές από αυτές τις μεταβολές μπορούν να διαπιστωθούν σε πειραματόζωα μετά από παρατεταμένες επιληπτικές κρίσεις προκαλούμενες από τη δράση του ηλεκτρικού ρεύματος ή μετά από τραυματική βλάβη του εγκεφάλου. Έτσι, μία αρχική βλάβη, όπως είναι η κρανιοεγκεφαλική κάκωση μπορεί να οδηγήσει σε μία εστιακή, περιορισμένη περιοχή δομικής αλλαγής, που μπορεί να προκαλέσει τοπική υπερδιεγερσιμότητα. Η τοπική υπερδιεγερσιμότητα μπορεί να προκαλέσει συν τω χρόνω περαιτέρω δομικές αλλαγές, μέχρι η εστιακή βλάβη να προκαλέσει κλινική εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων. Ομοίως, σε πειραματόζωα έχουν αποδειχθεί μακροχρόνιες μεταβολές στις ενδογενείς, βιοχημικές ιδιότητες του κυττάρου μέσα στο δίκτυο, όπως οι χρόνιες μεταβολές στη λειτουργία του γλουταμινικού ή του υποδοχέα του GABA.

(Nardou et al., 2013; Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition Textbook, 2016)



Σχήμα 3: Η κατάσταση των διαύλων ιόντων κατά τη διάρκεια ενός φυσιολογικού δυναμικού ενέργειας (αριστερά) και ενός επιληπτικού παροξυσμικού επεισοδίου (δεξιά) (Badawy et al., 2005).

A1.5 ΟΡΙΣΜΟΙ, ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Επιληψία: Η επιληψία δεν είναι μια ενιαία νοσολογική οντότητα, αλλά είναι ένα σύνολο διαφορετικών διαταραχών όπου εμφανίζονται επαναλαμβανόμενα επεισόδια επιληπτικής κρίσης, λόγω μιας υπάρχουσας δομικής ή λειτουργικής εγκεφαλικής βλάβης (Maguire et al., 2012).

Ο νεότερος ορισμός της επιληψίας τη χαρακτηρίζει με την παρουσία μίας από τις ακόλουθες καταστάσεις:

- Τουλάχιστον δύο μη προκλητές (ή αντανακλαστικές) επιληπτικές κρίσεις σε απόσταση > 24 ώρες
- Μία μη προκλητή (ή αντανακλαστική) επιληπτική κρίση και πιθανότητα για περαιτέρω επιληπτικές κρίσεις > 60%
- Διάγνωση επιληπτικού συνδρόμου
(International League Against Epilepsy - IAL 2014).

Επιληπτική κρίση: Είναι ένα επεισόδιο ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας σε κάποιο σημείο του εγκεφάλου, που αρχίζει όταν η χημική επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων διαταράσσεται για οποιοδήποτε λόγο, με αποτέλεσμα μια υπέρμετρη και ανώμαλη εκφόρτιση εγκεφαλικών νευρώνων που συνοδεύεται από διαταραχή της συνείδησης, της κινητικότητας, της αισθητικότητας, της συμπεριφοράς, των ψυχικών λειτουργιών ή συνδυασμό τους (Clark et al., 2012).

Επιληπτικό σύνδρομο: Είναι διαταραχή, στην οποία η επιληψία αποτελεί το κυρίαρχο χαρακτηριστικό και υπάρχουν επιπλέον επαρκή στοιχεία (μέσω της κλινικής εξέτασης, του ΗΕΓ, του απεικονιστικού ή γενετικού ελέγχου) ενδεικτικά υποκείμενου μηχανισμού. Συχνά επιληπτικά σύνδρομα αποτελούν η νεανική μυοκλονική επιληψία, το επιληπτικό σύνδρομο του έσω κροταφικού λοβού και το σύνδρομο lennox-gastaut. (Clark et al., 2012).

Η επιληψία μπορεί να ταξινομηθεί ως πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής:

Χαρακτηρίζεται πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής όταν δεν εμφανίζεται συγκεκριμένο ανατομικό αίτιο που προκαλεί τις επιληπτικές κρίσεις, όπως ένα τραύμα ή ένα νεόπλασμα, αλλά

μπορεί να προκληθούν λόγω μιας κληρονομικής ανωμαλίας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αντιεπιληπτική θεραπεία είναι χρόνια και συνήθως για ολόκληρη τη ζωή του ασθενή (Marini et al., 2003; Panayiotopoulos, 2005).

Δευτεροπαθής επιληψία χαρακτηρίζεται η εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων λόγω αναστρέψιμων ή αντιμετωπίσιμων διαταραχών όπως όγκοι, αιμάτωμα λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου ή τραυματισμού της κεφαλής, υπογλυκαιμία, λοιμώξεις των μηνίγγων, απότομη στέρηση αλκοόλ σε ένα αλκοολικό άτομο. Η αντιεπιληπτική αγωγή σε αυτές τις περιπτώσεις χορηγείται μέχρι να αντιμετωπιστεί η πρωταρχική αιτία που προκαλεί τις επιληπτικές κρίσεις. Οι επιληπτικές κρίσεις που ακολουθούν ένα εγκεφαλικό επεισόδιο ή έναν τραυματισμό του ΚΝΣ μπορεί να προκαλέσουν ανεπανόρθωτη βλάβη στο ΚΝΣ (Chen et al., 2009; Maschio, 2012; You et al., 2012; Szaflarski et al., 2014; Jones, 2016).

Η επιληψία μπορεί επίσης να ταξινομηθεί σε δύο μορφές που χαρακτηρίζουν τις επιληπτικές κρίσεις που την αποτελούν: την εστιακή και τη γενικευμένη επιληψία. Η συμπτωματολογία κάθε τύπου επιληψίας εξαρτάται από την εντόπιση της νευρωνικής εκφόρτισης κι από το βαθμό εξάπλωσης της ηλεκτρικής διαταραχής σε άλλους εγκεφαλικούς νευρώνες (Panayiotopoulos, 2005).

Η εστιακή επιληψία έχει εντοπισμένη έναρξη και οι επιληπτικές κρίσεις της μπορεί να εξελιχθούν σε γενικευμένους τονικο-κλονικούς σπασμούς, και διαχωρίζεται σε απλή και σύνθετη. Στην απλή εστιακή επιληψία, οι επιληπτικές κρίσεις προκαλούνται από μία ομάδα υπερδραστήριων νευρώνων που παρουσιάζουν ανώμαλη ηλεκτρική δραστηριότητα και περιορίζονται σε μια μεμονωμένη εστία στον εγκέφαλο, ενώ η ηλεκτρική διαταραχή δεν εξαπλώνεται. Αυτό το είδος της επιληψίας μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν απώλεια συνείδησης και συχνά εμφανίζουν ανώμαλη κινητική δραστηριότητα σε ένα μόνο μέλος του σώματος ή σε μία ομάδα μυών που ελέγχεται από την περιοχή του ΚΝΣ που εμφανίζει τη διαταραχή, ενώ μπορεί να εμφανίσουν και αισθητικές διαταραχές. Στη σύνθετη εστιακή επιληψία, οι ασθενείς παρουσιάζουν σύνθετες ψευδαισθήσεις, νοητικές διαταραχές και απώλεια συνείδησης. Η κινητική δυσλειτουργία μπορεί να συμπεριλαμβάνει κινήσεις μάσησης, διάρροια και απώλεια ούρων. Το 80% των ατόμων με σύνθετη εστιακή

επιληψία εμφανίζει τις πρώτες επιληπτικές κρίσεις σε ηλικία μικρότερη από 20 ετών (Clark et al., 2012; Longmore et al., 2014).

Στην γενικευμένη επιληψία, οι επιληπτικές κρίσεις ξεκινούν τοπικά αλλά γρήγορα εξαπλώνονται και προκαλούν ανώμαλη ηλεκτρική εκφόρτιση σε όλη την έκταση των δύο ημισφαιρίων του εγκεφάλου, που συνοδεύονται ή όχι από σπασμούς (Panayiotopoulos, 2005). Οι ασθενείς αυτοί συνήθως παρουσιάζουν αμέσως απώλεια συνείδησης. Τα είδη γενικευμένης επιληψίας είναι η τονικοκλονική επιληψία (grand mal), η αφαιρετική (petit mal), η μυοκλονική επιληψία και η επιληπτική κατάσταση (status epilepticus) (Blumenfeld, 2005; Maguire et al., 2012). Στα είδη της γενικευμένης επιληψίας κατατάσσονται και οι πυρετικοί σπασμοί (Clark et al., 2012). Η τονικοκλονική επιληψία είναι η πιο συχνή και πιο δραματική μορφή επιληψίας, όπου οι επιληπτικές κρίσεις προκαλούν απώλεια συνείδησης που ακολουθείται από τονική δυσκαμψία των άκρων, τρόμο και κλονική φάση με εκτίναξη των άκρων, ενώ μετά ακολουθεί μία περίοδος σύγχυσης και εξάντλησης. Στην αφαιρετική επιληψία, οι επιληπτικές κρίσεις περιλαμβάνουν αυτοματισμούς και μια σύντομη (10-45 δευτερόλεπτα), απότομη και αυτοπεριοριζόμενη απώλεια συνείδησης (Sadock, 2011). Ο ασθενής προσηλώνει το βλέμμα και ανοιγοκλείνει γρήγορα τα βλέφαρα για ένα διάστημα 3 έως 5 δευτερολέπτων. Το είδος αυτό εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς 3-5 ετών και διαρκεί μέχρι την εφηβεία (Clark et al., 2012). Στην μυοκλονική επιληψία, οι επιληπτικές κρίσεις περιλαμβάνουν σύντομα επεισόδια σύσπασης των μυών που μπορεί να επαναλαμβάνονται για αρκετά λεπτά. Οι μυοκλονικοί σπασμοί είναι σπάνιοι, εμφανίζονται σε οποιαδήποτε ηλικία και συχνά είναι το αποτέλεσμα μιας μόνιμης νευρολογικής βλάβης που προκλήθηκε από υποξία, ουραιμία, εγκεφαλίτιδα ή δηλητηρίαση από φάρμακα (Kojovic et al., 2011; Dijck et al., 2012). Οι πυρετικοί σπασμοί είναι γενικευμένοι τονικοκλονικοί και μικρής διάρκειας, που εμφανίζονται συχνότερα σε μικρά παιδιά ηλικίας 3 μηνών έως 5 ετών και σε ασθένειες που συνοδεύονται από υψηλό πυρετό. Αν και μπορούν να τρομοκρατήσουν, είναι καλοήθεις και δεν προκαλούν θάνατο, νευρολογική βλάβη, τραυματισμό ή διαταραχές της μάθησης και σπάνια απαιτούν φαρμακευτική αντιμετώπιση (Clark et al., 2012]. Η επιληπτική κατάσταση (status epilepticus) χαρακτηρίζεται από παρατεταμένο επεισόδιο σπασμών διάρκειας μεγαλύτερης των 30 λεπτών ή από διαδοχικά επεισόδια σπασμών μικρότερης διάρκειας, κατά τα μεσοδιαστήματα των οποίων δεν ανακτάται πλήρως το επίπεδο συνείδησης.

A1.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της επιληψίας βασίζεται στα εξής:

- Λήψη λεπτομερούς ιστορικού
- Γενική κλινική εξέταση
- Εργαστηριακός έλεγχος
- Ηλεκτροεγκεφαλικός έλεγχος
- Απεικονιστικός έλεγχος εγκεφάλου

Αναλυτικά, κατά τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, έχοντας υπ' όψιν τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των διαφόρων τύπων επιληψίας και κατ' επέκταση επιληπτικών κρίσεων, οι ερωτήσεις πρέπει να εστιάζονται στα συμπτώματα πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το επεισόδιο, με σκοπό να διαφοροδιαγνωστούν οι επιληπτικές κρίσεις από άλλες παροξυσμικές καταστάσεις όπως η συγκοπή και οι ψυχογενείς κρίσεις. Οι επιληπτικές κρίσεις συχνά εμφανίζονται έξω από το νοσοκομείο και ο ασθενής μπορεί να αγνοεί την κριτική και την άμεση μετακριτική φάση. Γι' αυτό, οι πληροφορίες από τους μάρτυρες του συμβάντος πρέπει να λαμβάνονται πολύ προσεκτικά. Το ιστορικό θα πρέπει επίσης να εστιαστεί στους παράγοντες κινδύνου και στα προδιαθεσικά γεγονότα. Προδιαθεσικά στοιχεία επιληπτικών κρίσεων αποτελούν το ιστορικό πυρετικών σπασμών, προηγηθέντα επεισόδια αύρας ή βραχείας διάρκειας επιληπτικές κρίσεις που δεν αναγνωρίζονται ως τέτοιες και το οικογενειακό ιστορικό επιληπτικών κρίσεων. Πρέπει να αναζητηθούν επιληπτογόνοι παράγοντες όπως βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ανωμαλίες της ανάπτυξης του εγκεφάλου, λοιμώξεις, γενετικές μεταλλάξεις, εκλυτικοί παράγοντες όπως ψυχολογική ή σωματική καταπόνηση, στέρηση ύπνου, ορμονικές διαταραχές, μεταβολικές διαταραχές, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και τέλος εξωγενείς παράγοντες όπως έκθεση σε ορισμένες τοξικές ουσίες και φάρμακα όπως αλκοόλ, κοκαΐνη, αμφεταμίνη, βαρβιτουρικά, ανοσοκατασταλτικά, αναισθητικά, αναλγητικά, αντιμικροβιακά, αντιικά, ψυχότροπα και αλκυλιωτικοί παράγοντες.

Η γενική κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει αναζήτηση σημείων φλεγμονής ή συστηματικής νόσου. Η προσεκτική εξέταση του δέρματος μπορεί να αναδείξει σημεία

νευροδερματικής διαταραχής, όπως οζώδης σκλήρυνση. Η διαπίστωση οργανομεγαλίας μπορεί να υποδηλώνει μεταβολικό αποθηκευτικό νόσημα, ενώ η ασυμμετρία των άκρων μπορεί να υποδηλώνει ιστορικό κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης. Σημεία κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης και χρήσης οινόπνεύματος ή τοξικών ουσιών πρέπει επίσης να αναζητώνται. Η ακρόαση της καρδιάς και των καρωτίδων μπορεί να αναδείξει παθολογικές καταστάσεις που προδιαθέτουν για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη νευρολογική εξέταση για την εξεύρεση σημείων που υποδηλώνουν βλάβη των ημισφαιρίων. Η προσεκτική εκτίμηση των νοητικών λειτουργιών μπορεί να αναδείξουν βλάβη στον μετωπιαίο, στο βρεγματικό ή στον κροταφικό λοβό. Ο έλεγχος των οπτικών πεδίων μπορεί να αναδείξει βλάβη των οπτικών οδών και των ινιακών λοβών. Ο έλεγχος της κινητικής λειτουργίας, όπως η βάδιση και ο συντονισμός μπορεί να αναδείξουν βλάβες στον κινητικό φλοιό, ενώ οι δοκιμασίες φλοιικής αισθητικότητας μπορεί να ανιχνεύσει βλάβες του βρεγματικού λοβού.

Ο εργαστηριακός έλεγχος απαιτεί έλεγχο του αίματος ο οποίος μπορεί να αναδείξει τα πιο συχνά μεταβολικά αίτια των επιληπτικών κρίσεων όπως οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών, της γλυκόζης, του ασβεστίου ή του μαγνησίου καθώς και τα νοσήματα του ήπατος ή των νεφρών. Έλεγχος για τοξικές ουσίες στο αίμα και στα ούρα πρέπει να λαμβάνεται από όλους τους ασθενείς στις ανάλογες ομάδες κινδύνου, ιδίως όταν οι εκλυτικοί παράγοντες δεν είναι εμφανείς. Οσφυονωτιαία παρακέντηση ενδείκνυται σε ασθενείς με υποψία μηνιγγίτιδας ή εγκεφαλίτιδας και απαιτείται σε όλους τους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV, ακόμη και επι απουσίας συμπτωμάτων ή σημείων λοίμωξης.

Όλοι οι ασθενείς με πιθανή επιληπτική διαταραχή θα πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα το συντομότερο δυνατόν. Κατά την εκτίμηση ενός ασθενούς με υπόνοια επιληψίας, η παρουσία ηλεκτροεγκεφαλικής επιληπτικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια ενός κλινικά εμφανούς επεισοδίου, δηλαδή η μη φυσιολογική, επαναλαμβανόμενη, ρυθμική δραστηριότητα με αιφνίδια έναρξη και λήξη, θέτει με βεβαιότητα τη διάγνωση. Η απουσία ηλεκτροεγκεφαλικής επιληπτικής δραστηριότητας όμως δεν αποκλείει επιληπτικές κρίσεις, καθώς απλές ή σύνθετες επιληπτικές κρίσεις μπορεί να προκύψουν από περιοχές του φλοιού, οι οποίες δεν καταγράφονται από τα ηλεκτρόδια του τριχωτού της κεφαλής. Το ΗΕΓ είναι πάντοτε ανώμαλο κατά τη διάρκεια

των τονικλονικών σπασμών. Λόγω του ότι οι επιληπτικές κρίσεις είναι μη προβλέψιμες, συχνά δεν είναι δυνατόν να ληφθεί ΗΕΓ κατά τη διάρκεια ενός κλινικού επεισοδίου. Η συνεχής καταγραφή για παρατεταμένες περιόδους σε ειδικές μονάδες βιντεοσκόπησης με ταυτόχρονη καταγραφή ΗΕΓ στους νοσηλευόμενους ασθενείς ή ή χρήση φορητών ηλεκτροεγκεφαλογράφων για την καταγραφή του ΗΕΓ για χρονικό διάστημα > 24 ώρες σε περιπατητικούς ασθενείς επιτρέπουν την καταγραφή των ηλεκτροφυσιολογικών δεδομένων ενός κλινικού επεισοδίου. Ιδιαίτερα η τηλεμετρία με βίντεο-ΗΕΓ αποτελεί πλέον καθιερωμένη μέθοδο για την αποτελεσματική διάγνωση της επιληψίας σε ασθενείς με ασαφείς κλινικές εκδηλώσεις ή επιληπτικές κρίσεις που αντιμετωπίζονται δύσκολα.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις με πρόσφατη έναρξη, θα πρέπει να υποβάλλονται σε απεικονιστική μελέτη του εγκεφάλου, για να διαπιστωθεί αν υπάρχει υποκείμενη δομική ανωμαλία, υπεύθυνη για την εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Η μοναδική πιθανή εξαίρεση αυτού του κανόνα είναι τα παιδιά που έχουν βέβαιο ιστορικό και κλινική εξέταση που υποδηλώνει καλοήθεις, γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις, όπως η αφαιρετική επιληψία. Η μαγνητική τομογραφία-MT έχει αποδειχθεί καλύτερη μέθοδος από την υπολογιστική τομογραφία (ΥΤ) για την κάλυψη των εγκεφαλικών βλαβών που συσχετίζονται με την επιληψία. Σε μερικές περιπτώσεις η MT μπορεί να διαπιστώσει βλάβες, όπως όγκους, αγγειακές δυσπλασίες ή άλλες παθολογικές καταστάσεις που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση. Η χρήση των νεότερων με MT, όπως η FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) έχει αυξήσει την ευαισθησία για την ανίχνευση ανωμαλιών της αρχιτεκτονικής του φλοιού στις οποίες περιλαμβάνονται η ατροφία του ιππόκαμπου, που συσχετίζεται με σκλήρυνση του έσω τμήματος του κροταφικού λοβού και οι ανωμαλίες της μετανάστευσης των νευρώνων του φλοιού. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα ευρήματα ενδέχεται να μην οδηγούν σε άμεση θεραπευτική αποκατάσταση, δίδεται όμως μια εξήγηση για την εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων στον ασθενή και σηματοδοτείται η ανάγκη χρόνιας χορήγησης αντιεπιληπτικών φαρμάκων ή πιθανής χειρουργική επέμβασης. Στους ασθενείς με πιθανή λοίμωξη ή χωροταξική εξεργασία του ΚΝΣ πρέπει να γίνεται επείγοντως ΥΤ αν η MT δεν είναι διαθέσιμη. Διαφορετικά, συνήθως ενδείκνυται η διενέργεια MT μέσα σε λίγες ημέρες από την αρχική εκδήλωση. Λειτουργικές απεικονιστικές μέθοδοι όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων-PET και η υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μεμονωμένου

φωτονίου-SPECT επίσης χρησιμοποιούνται σε μερικούς ασθενείς με ανθεκτικές στη θεραπευτική αγωγή επιληπτικές κρίσεις.

(Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition Textbook, 2016; Longmore et al., 2014; Maguire et al., 2012; Panayiotopoulos, 2010).

A1.7 ANTIMΕΤΩΠΙΣΗ

Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης της επιληψίας είναι η φαρμακοθεραπεία. Στη σημερινή εποχή υπάρχουν αρκετά αντιεπιληπτικά φάρμακα που μειώνουν ή εμποδίζουν την εμφάνιση επικίνδυνων επιληπτικών κρίσεων σε περίπου 70% των ασθενών. Συγκεκριμένα, στο 50% των επιληπτικών ασθενών μπορούν να ελεχθούν απόλυτα οι επιληπτικές κρίσεις, ενώ τουλάχιστον στους μισούς από τους υπόλοιπους επιτυγχάνεται σημαντική βελτίωση της κατάστασής τους. Σκοπός της αντιεπιληπτικής θεραπευτικής αγωγής είναι ο έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων με τη συνεχή διατήρηση δραστικών επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα του αίματος και από εκεί στον εγκεφαλικό ιστό (Perucca, 2009; Schmidt and Schachter, 2014; Jones, 2016).

Τα φάρμακα που δρουν αποτελεσματικά στη μείωση των επιληπτικών κρίσεων, είτε αναστέλλουν την έναρξη της ηλεκτρικής εκφόρτισης στην εστία, είτε, συνηθέστερα, εμποδίζουν τη διάδοση της ανώμαλης ηλεκτρικής εκφόρτισης σε παρακείμενες περιοχές του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται έχουν ποικίλους μηχανισμούς δράσης που περιλαμβάνουν καταστολή της ταχείας και υπερβολικής πυροδότησης των νευρώνων στις συνάψεις, ενεργοποίηση των υποδοχέων του διεγερτικού γλουταμινικού αμινοξέος ή παρεμπόδιση των υποδοχέων του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή GABA. Ορισμένα αντιεπιληπτικά αποκλείουν τους διαύλους ιόντων ασβεστίου, ενώ μερικά ενισχύουν τη δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών GABA (Czapinski et al., 2005; Sills, 2011; Conway and Henry, 2012; Rogawski and Cavazos, 2014; Jones, 2016).

Η επιλογή της φαρμακευτικής αντιεπιληπτικής αγωγής για την καταστολή ή τη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων εξαρτάται από το είδος των επιληπτικών κρίσεων και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Έτσι, οι τονικοκλονικές κρίσεις

αντιμετωπίζονται διαφορετικά από τις αφαιρετικές κρίσεις. Διαφορετικά φάρμακα μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματικά και η επικινδυνότητα του φαρμάκου συχνά αποτελεί σοβαρό κριτήριο στην επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής (Czapinski et al., 2005; Sills, 2011; Conway and Henry, 2012; Margolis et al., 2014; Rogawski and Cavazos, 2014).

Η δόση και η συχνότητα χορήγησής των αντιεπιληπτικών φαρμάκων καθορίζονται από το χρόνο ημίσειας ζωής του καθενός. Αρχικά χορηγούνται μικρές δόσεις που στη συνέχεια αυξάνονται βαθμιαία μέχρι να ελεγχθούν οι κρίσεις ή να εμφανιστούν τοξικά φαινόμενα (Perucca, 2009). Η ημερήσια ποσότητα του αντιεπιληπτικού φαρμάκου πρέπει να χορηγείται σε όσο το δυνατόν λιγότερες δόσεις, ώστε να είναι πιο εύκολο για τον ασθενή να εφαρμόζει το θεραπευτικό σχήμα. Τα περισσότερα αντιεπιληπτικά, όταν χορηγούνται σε ενδιάμεσες ημερήσιες δόσεις μπορεί να δίνονται δύο φορές την ημέρα. Αντιεπιληπτικά φάρμακα που έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, όπως η φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να χορηγούνται μόνο μια φορά ημερησίως πριν από την κατάκλιση. Σε περίπτωση που απαιτούνται τα αντιεπιληπτικά να χορηγηθούν σε υψηλές ημερήσιες δόσεις προτιμάται η κατανομή τους σε 3 ή 4 δόσεις την ημέρα για να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η υπνηλία, που σχετίζονται με υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα. Κατά κανόνα τα μικρά παιδιά βιομετατρέπουν τα αντιεπιληπτικά φάρμακα ταχύτερα από τους ενήλικες και γι αυτό στα παιδιά πρέπει να χορηγούνται σε περισσότερες και μεγαλύτερες δόσεις ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος (Perucca, 2005; Panayiotopoulos, 2010).

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται κατά κανόνα με ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο, που στις περισσότερες περιπτώσεις αρκεί για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιεπιληπτικής φαρμακευτικής αγωγής λαμβάνονται υπόψη οι επίδρασεις στην ένταση και στη συχνότητα εμφάνισης των κρίσεων. Αν η θεραπεία με ένα μόνο φάρμακο δεν είναι αποτελεσματική, μπορεί να προστεθεί κι ένα δεύτερο φάρμακο στο θεραπευτικό σχήμα. Η αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος δικαιολογείται μόνο όταν οι κρίσεις συνεχίζονται παρά τις υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα του πρώτου φαρμάκου ή όταν εμφανιστούν σημεία τοξικότητας. Χρησιμοποίηση περισσότερων των δύο αντιεπιληπτικών φαρμάκων σπανίως είναι απαραίτητη (Cretin and Hirsch, 2010; Brodie and Sills, 2011; Brodie, 2015).

Η χορήγηση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων πρέπει να συνεχίζεται για τρία τουλάχιστον χρόνια από την εμφάνιση της τελευταίας κρίσης. Τυχόν παράταση της χορήγησης θα εξαρτηθεί από το είδος των κρίσεων, την ευκολία ή μη του ελέγχου τους και την ηλεκτροεγκεφαλογραφική εικόνα (Panayiotopoulos, 2010).

Ανεξαρτήτως πάντως από τα παραπάνω, διακοπή της θεραπείας επιβάλλεται 5 χρόνια μετά την τελευταία επιληπτική κρίση. Πιθανότητα υποτροπής υπάρχει στο 15% περίπου των περιπτώσεων. Απότομη διακοπή των αντιεπιληπτικών φαρμάκων ενέχει τον κίνδυνο επανεμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων, που μπορεί να φθάσει μέχρι κατάσταση status epilepticus. Για τον λόγο αυτόν η διακοπή πρέπει να γίνεται βαθμιαίως σε διάστημα μηνών. Το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση αλλαγής από ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο σε άλλο που πρέπει επίσης να γίνεται βαθμιαίως σε διάστημα εβδομάδων. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα προκαλούν ενζυμική επαγωγή με αποτέλεσμα να ελαττώνουν τη δραστικότητα άλλων συγχρόνως χορηγουμένων φαρμάκων (Raymond, 2007; Hixson, 2010; Sander, 2015).

Στον άνθρωπο ο κίνδυνος πρόκλησης συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου λόγω λήψης αντιεπιληπτικών φαρμάκων είναι πρακτικά μικρός. Τυχόν διακοπή της θεραπείας στη διάρκεια της κύησης θα προκαλέσει υποτροπή των κρίσεων, που η επίδρασή τους στο έμβρυο δεν είναι γνωστή και δεν μπορεί να υποστηριχθεί ότι είναι λιγότερο επιβλαβής από τη φαρμακευτική αγωγή. Γι' αυτό η αντιεπιληπτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης (Dolk and McElhatton, 2002; Pennell, 2005; Hernandez-Diaz et al., 2012).

Επιπλέον των αντιεπιληπτικών φαρμάκων έχουν δοκιμαστεί θεραπείες που περιλαμβάνουν νευροχειρουργικές επεμβάσεις (20-30% ασθενών βασανίζονται από επιληπτικές κρίσεις και η φαρμακοθεραπεία δεν είναι αποτελεσματική), εναλλακτικές δίαιτες (κετογόνος διαίτα), ψύξη του εγκεφάλου, μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων και αμφιλεγόμενη χρήση ιατρικής μαριχουάνας (Jones, 2016; Killestein, 2016; Reddy and Golub, 2016). Η κετογόνος διαίτα χρησιμοποιείται ως εναλλακτικό μέσο βελτίωσης ή και εξάλειψης της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας και είναι διαίτα πλούσια σε λιπαρά, επαρκής σε πρωτεΐνες και φτωχή σε υδατάνθρακες, η οποία έχει σχεδιαστεί για να μιμείται πολλές

από τις βιοχημικές μεταβολές που συνδέονται με την παρατεταμένη νηστεία (Baranano and Hartman, 2008).

A1.8 ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗ

Η λεβετιρακετάμη (levetiracetam) [(S)-α-αιθυλο-2-οξο-1-πυρολιδίνη ακεταμίδιο] είναι ένα σχετικά νέο αντιεπιληπτικό φάρμακο που κυκλοφόρησε το 2008 στην Αμερική και στην Ευρώπη και το οποίο δεν έχει παρόμοια χημική δομή με άλλα παλαιότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ακόμη και σήμερα (Patsalos, 2014; Blonk et al., 2010). Το φάρμακο κυκλοφορεί στον Ελλαδικό χώρο κυρίως με την εμπορική ονομασία Keppra (UCB Pharma S.A.).

Χρησιμοποιείται ευρέως ως μονοθεραπεία σε βρέφη (1 μηνός έως 4 ετών), σε παιδιά και σε ασθενείς άνω των 16 ετών για την αντιμετώπιση εστιακών επιληπτικών κρίσεων με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση (spc Levetiracetam prescribing information, 2017; Maguire et al., 2012; et al., 2016). Η λεβετιρακετάμη μπορεί να χορηγηθεί και ως συμπληρωματική θεραπεία μαζί με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς γενίκευση, μυοκλονικών επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών με νεανική μυοκλονική επιληψία, καθώς και πρωτοπαθών γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών σε ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία (Suresh et al., 2015; spc Levetiracetam prescribing information, 2017). Επίσης, η λεβετιρακετάμη είναι χρήσιμη, μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής, της μανίας και της ημικρανίας (νευρολογικής φύσης) (Pucci et al., 2004). Η λεβετιρακετάμη είναι ιδιαιτέρως χρήσιμη σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε θεραπείες με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, σε ασθενείς που λαμβάνουν πολυφαρμακευτική θεραπεία και εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων, ή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου είναι δοσοεξαρτώμενη και η συνήθης ημερήσια θεραπευτική δόση της λεβετιρακετάμης κυμαίνεται από 500 έως 5000 mg (Patsalos 2014). Το φάρμακο χορηγείται στην αρχή σε δύο δόσεις ημερησίως του 1 g και η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί κατά 1 g κάθε 4-6 εβδομάδες. Η ημερήσια δόση πρέπει να

εξατομικεύεται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η νεφρική ανεπάρκεια, όταν υπολογίζεται βάσει της κάθαρσης κρεατινίνης, ενδέχεται ναυποτιμηθεί. Γι' αυτό συνιστάται ελάττωση της δόσης συντήρησης κατά 50%, όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι $< 60 \text{ ml/λεπτό./1,73m}^2$ (spc Levetiracetam prescribing information, 2017).

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της λεβετιρακετάμης δεν είναι ακόμα σαφής, ωστόσο φαίνεται ότι παρεμβαίνει στη λειτουργία της πρωτεΐνης 2A των συναπτικών κυστιδίων, η οποία βρίσκεται στα διαστήματα μεταξύ των νευρών και συμμετέχει στην απελευθέρωση χημικών διαβιβαστών από τα νευρικά κύτταρα, οπότε σταθεροποιεί την ηλεκτρική αγωγιμότητα στον εγκέφαλο και αποτρέπει έτσι τις επιληπτικές κρίσεις. Η λεβετιρακετάμη επηρεάζει επίσης τα επίπεδα των ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό των νευρώνων μέσω μερικής αναστολής της ροής ιόντων ασβεστίου τύπου N, οπότε ελαττώνεται η απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από τα ενδοκυτταρικά αποθέματα των νευρώνων (Greiner-Sosanko et al., 2007). Επιπροσθέτως, *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η λεβετιρακετάμη αναστρέφει μερικώς την ελάττωση της ροής των ιόντων διευκολυνόμενης από τους υποδοχείς GABA και γλυκίνης, ελάττωση η οποία προκαλείται από τον ψευδάργυρο και τις β-καρμπολίνες (spc Levetiracetam prescribing information, 2017).

Η λεβετιρακετάμη φαρμακοκινητικά μετά από την από του στόματος χορήγηση παρουσιάζει γρήγορη και σχεδόν πλήρη απορρόφηση (>95%) από το γαστρεντερικό σωλήνα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα εμφανίζονται γρήγορα (μετά από 1,3 ώρες), ενώ οι συγκεντρώσεις της σταθεροποιημένης κατάστασης επιτυγχάνονται μετά από 2 ημέρες. Η λεβετιρακετάμη έχει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%), γραμμική φαρμακοκινητική και δεσμεύεται ελάχιστα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (<10%), οπότε δεν εμφανίζει αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η λεβετιρακετάμη υπόκειται σε μικρής σημασίας (<25%) βιομετατροπή στο ήπαρ που δεν περιλαμβάνει το κυτόχρωμα P450, όπως συμβαίνει με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (Patsalos, 2013; Perucca, 2005; Jain et al., 2006; Martindale 2007; Blonk et al., 2010; Juenke et al., 2011). Ο όγκος κατανομής της λεβετιρακετάμης είναι 0,5-0,7 L/kg. Ποσοστό 66% της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίνεται

αμετάβλητο στα ούρα μέσω των νεφρών, ενώ το 24% της λεβετιρακετάμης υπόκειται σε ενζυματική υδρόλυση και παράγονται φαρμακολογικά μη δραστικοί μεταβολίτες οι οποίοι απεκκρίνονται επίσης μέσω των νεφρών στα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της λεβετιρακετάμης είναι σχετικά μικρός (περίπου 6- 8 ώρες). Η ολική κάθαρση του φαρμάκου εξαρτάται από τη λειτουργία των νεφρών και σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής παρουσιάζει μειωμένη νεφρική λειτουργία συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων λεβετιρακετάμης στο πλάσμα του ασθενούς (Patsalos, 2014; Patsalos, 2013; Jain et al., 2006; Greiner- Sosanko et al., 2007; Smedt et al., 2007). Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις της λεβετιρακετάμης κυμαίνονται από 10 έως 50 µg/mL (Patsalos, 2014; Pucci et al., 2004), ενώ αν και τοξικές συγκεντρώσεις δεν έχουν θεσπιστεί μπορεί να εμφάνιστούν τοξικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με συγκεντρώσεις άνω των 100 µg/mL (Hiemke et al., 2011; Stepanova and Beran, 2014].

Παρόλο που η λεβετιρακετάμη φαίνεται να είναι καλά ανεκτή στους ασθενείς, είναι δυνατόν να εμφανιστούν δυσμενείς επιδράσεις στον ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η λεβετιρακετάμη αντενδείκνυται σε ασθενείς που εμφανίζουν υπερευαισθησία (αλλεργία) στο συγκεκριμένο φάρμακο ή σε άλλα πυρρολιδινικά παράγωγα, καθώς και κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Λόγω της πρόσφατης σχετικά χρήσης της στη θεραπεία της επιληψίας, η φαρμακολογική και η τοξικολογική δράση της δεν έχει πλήρως μελετηθεί ακόμα, οπότε η παρακολούθηση των επιπέδων λεβετιρακετάμης σε ασθενείς που υπόκεινται σε θεραπεία με λεβετιρακετάμη συνιστάται και ειδικά σε παιδιά και ηλικιωμένους ασθενείς (src Levetiracetam prescribing information, 2017).

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στον ασθενή λόγω λήψης της λεβετιρακετάμης περιλαμβάνονται: υπνηλία, αδυναμία, ζάλη, σπανιότερα ίλιγγος, τρόμος, κατάθλιψη, συγκινησιακή αστάθεια, επιθετικότητα, αϋπνία, αταξία, αμνησία, ανορεξία, δυσπεψία, διάρροια, κεφαλαλγία, διπλωπία, εξάνθημα και ρινοφαρυγγίτιδα (Kowski και συν., 2016).

Η λεβετιρακετάμη δε φαίνεται να εμφανίζει αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Μόνο αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ανταγωνίζονται την αντισπασμωδική της

δράση εμφανίζουν αλληλεπιδράσεις με τη λεβετιρακετάμη (spc Levetiracetam prescribing information, 2017).

Σύμφωνα με κλινικές μελέτες σε πειραματόζωα, η λεβετιρακετάμη μπορεί να βλάψει το έμβρυο οπότε χορηγείται σε εγκύους μόνο εάν κριθεί απαραίτητο. Επίσης, το φάρμακο επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων και γι αυτό απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγησή του σε τέτοιες περιπτώσεις (spc Levetiracetam prescribing information, 2017).

A2. ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ

A2.1 ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η υπερχοληστερολαιμία είναι μία κληρονομική νόσος του μεταβολισμού όπου παρατηρούνται πολύ υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα των ατόμων. Είναι μια μορφή υπερλιπιδαιμίας (αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα) και υπερλιποπρωτεϊναιμίας (αυξημένο επίπεδο λιπορωτεϊνών στο αίμα).

Αιτιολογικά, συνήθως οφείλεται σε ένα συνδυασμό περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την παχυσαρκία και τις διαιτητικές επιλογές. Γενετικές συνεισφορές οφείλονται συνήθως στις προσθετικές επιδράσεις πολλαπλών γονιδίων, αν και περιστασιακά μπορεί να οφείλεται σε ελάττωμα ενός μεμονωμένου γονιδίου όπως στην περίπτωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Ένας αριθμός δευτερευόντων αιτιών υπάρχουν συμπεριλαμβανομένων των: σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία, το αλκοόλ, μονοκλωνική γαμμαπάθεια, διαπίδυση, νεφρωσικό σύνδρομο, αποφρακτικός ίκτερος, υποθυρεοειδισμός, σύνδρομο Cushing, νευρική ανορεξία, φάρμακα (θειαζιδικά διουρητικά, κυκλοσπορίνη, γλυκοκορτικοειδή, βήτα-αναστολείς, το ρετινοϊκό οξύ).

Η υπερχοληστερολαιμία είναι ασυμπτωματική, ωστόσο, η χρόνια αύξηση της χοληστερόλης στο αίμα μπορεί να οδηγήσει σε αθηροσκλήρωση. Μακροχρόνια, η αυξημένη χοληστερόλη μπορεί να προκαλέσει το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας στις αρτηρίες με αποτέλεσμα τη στένωση ή ακόμα και ολική απόφραξη των αρτηριών. Παράλληλα, μικρότερες πλάκες μπορεί να σχιστούν και να δημιουργήσουν θρόμβο ο οποίος να εμποδίζει την αιματική ροή. Αν αυτό συμβεί στα στεφανιαία αγγεία τότε προκαλείται μυοκαρδιακή ισχαιμία και έμφραγμα.

A2.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σύμφωνα με το NCEP (National Cholesterol Education Program) [Third Report of the expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III-ATPIII)], τα βήματα για τη διάγνωση και εκτίμηση της υπερχοληστερολαιμίας είναι τα ακόλουθα:

Στάδιο 1: Προσδιορισμός επιπέδων λιποπρωτεϊνών- λήψη λιποπρωτεϊνικού προφίλ μετά από 9-12 ώρες νηστείας (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: ATP III Ταξινόμηση της LDL, ολικής και HDL χοληστερόλης (mg/dL)

- LDL- C – Αρχικός στόχος θεραπείας

<100	Βέλτιστη
100-129	Σχεδόν φυσιολογική ή λίγο αυξημένη
130-159	Οριακά υψηλή
160-169	Υψηλή
>190	Πολύ υψηλή

- Ολική Χοληστερόλη

<200	Επιθυμητή
200-239	Οριακά υψηλή
>240	Υψηλή

- HDL- C

<40	Χαμηλή
>60	Υψηλή

Στάδιο 2: Αναγνώριση παρουσίας κλινικής αθηρωσκληρωτικής νόσου που αποτελεί υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ)

- Κλινική Στεφανιαία Νόσος
- Συμπτωματική Στεφανιαία Νόσος
- Περιφερική Αγγειακή Νόσος
- Κοιλιακό αορτικό ανεύρυσμα

Στάδιο 3: Αναγνώριση παρουσίας κύριων παραγόντων κινδύνου (εκτός LDL)

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου (εκτός LDL) που τροποποιούν τους στόχους επιπέδων LDL, είναι:

- Κάπνισμα Αρτηριακή Υπέρταση (Αρτηριακή Πίεση 140/90 mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή)
- Χαμηλή HDL-C (<40 mg/dl)
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ σε άνδρα συγγενή 1^{ου} βαθμού < 55 χρόνια και ΣΝ σε γυναίκα συγγενή 1^{ου} βαθμού < 65 χρόνια)
- Ηλικία (άνδρες ≥ 45 χρόνων, γυναίκες ≥ 55 χρόνων)

Στάδιο 4: Εάν συνυπάρχουν >2 παράγοντες κινδύνου (εκτός της LDL) χωρίς ΣΝ ή νόσο ισοδύναμου κινδύνου με ΣΝ γίνεται βραχυπρόθεσμη εκτίμηση 10 ετών για κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ.

Τρία επίπεδα για 10ετή εκτίμηση για κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ

- >20% - ισοδύναμου κινδύνου νόσος με τη ΣΝ (CHD risk equivalent)
- 10-20%
- <10%

Στάδιο 5: Προσδιορισμός κατηγορίας κινδύνου (Πίνακας 3)

- Εκτίμηση επιπέδων-στόχου LDL-C
- Εκτίμηση ανάγκης για αλλαγή τρόπου ζωής (TLC -therapeutic lifestyle changes)
- Εκτίμηση αναγκαιότητας χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής

Πίνακας 3: LDL-C στόχοι, όρια για αλλαγή τρόπου ζωής (TLC) και φαρμακοθεραπεία σε διάφορες κατηγορίες κινδύνου.

Κατηγορία κινδύνου	LDL Στόχος	Επίπεδα LDL που απαιτούν αλλαγή τρόπου ζωής (TLC)	Επίπεδα LDL που χρήζουν έναρξης φαρμακευτικής αγωγής
ΣΝ ή ισοδύναμου κινδύνου νόσος με τη ΣΝ (10-ετής κίνδυνος >20%)	<100 mg/dL	>100 mg/dL	>130 mg/dL (100-129 mg/dL: προεραϊτική χρήση φαρμάκων)*
2+ παράγοντες κινδύνου (10-ετής κίνδυνος 20%)	<130 mg/dL	>130 mg/dL	10-ετής κίνδυνος 10-20%: \geq 130 mg/dL 10-ετής κίνδυνος <10%: \geq 160 mg/dL
0-1 Παράγοντας κινδύνου**	<160 mg/dL	>160 mg/dL	\geq 190 mg/dL (160-189 mg/dL: προεραϊτική φαρμακευτική αγωγή για μείωση της LDL)

A2.3 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Σύμφωνα με το NCEP [National Cholesterol Education Program (Third Report of the expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III-ATPIII)], τα βήματα για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας είναι τα ακόλουθα:

Βήμα 1: Έναρξη αλλαγής τρόπου ζωής αν τα επίπεδα LDL είναι πάνω από το στόχο.

- TLC Δίαιτα (μεσογειακή διατροφή):

Κορεσμένα λιπαρά <7% των θερμίδων, χοληστερόλη <200 mg/μέρα

Πρόταση για παχύρρευστες διαλυτές (10-25 g/μέρα) και φυτικές στανόλες/στερόλες (2g/day) ως θεραπευτικές εναλλακτικές για την ενίσχυση της μείωσης της LDL

Η Μεσογειακή διατροφή αποτελεί ένα από τα γνωστότερα διατροφικά πρότυπα για τα καρδιοπροστατευτικά της οφέλη, η υιοθέτησή της συμπεριλαμβάνεται στις συστάσεις του 2012 της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (Perk et al., 2012), και μάλιστα πρόσφατα ανακηρύχθηκε από την UNESCO ως Άυλο Πολιτιστικό Αγαθό της Ανθρωπότητας (UNESCO Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity 2010) . Το πρότυπο αυτό χαρακτηρίζεται από αυξημένη πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, κυρίως μέσω της κατανάλωσης ελαιολάδου και ελιών, καθημερινή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης, γαλακτοκομικών με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και ξηρών καρπών, εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού, πουλερικών και οσπρίων, μηνιαία πρόσληψη κόκκινου κρέατος και των προϊόντων του, καθώς και μέτρια καθημερινή πρόσληψη αλκοόλ, συνήθως με τη μορφή κρασιού, μαζί με τα γεύματα (Bach-Faig et al., 2011).

Τα ευεργετικά οφέλη της Μεσογειακής διατροφής αναφορικά με τη θνησιμότητα από κάθε αιτία, τη ΣΝ, ορισμένες μορφές καρκίνου και μεταβολικές διαταραχές, έχουν διατυπωθεί από πλήθος μελετών (Sofi et al., 2010; Knuops et al., 2004; Trichopoulou et al., 2003; Panagiotakos et al., 2002; Pitsavos et al., 2002; Chrysohoou et al., 2010).

Επιπλέον, ευρήματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης, επιβεβαιώνουν την προστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής σε πλήθος χρόνιων παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ σύμφωνα με μετα-ανάλυση 530.000 συμμετεχόντων από 50 μελέτες, καλύτερη υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής έχει συσχετιστεί με μικρότερο κίνδυνο για το μεταβολικό σύνδρομο ως σύνολο, καθώς επίσης και των επιμέρους παραγόντων αυτού (Kastorini et al., 2011).

Ο κυριότερος μηχανισμός για την καρδιο-μεταβολική προστασία αυτού του προτύπου διατροφής, φαίνεται να είναι οι αντι-οξειδωτικές και αντι-φλεγμονώδεις δράσεις του (Pitsavos et al., 2005; Chrysohoou et al., 2004). Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι σημαντικός αριθμός μελετών έχει αναδείξει τον ευεργετικό ρόλο του Μεσογειακού προτύπου διατροφής αναφορικά με την ανάπτυξη ΣΝ, η επίδραση αυτού του μοντέλου στην ανάπτυξη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) δεν είχε πλήρως μελετηθεί (Fung et al., 2009), παρά μόνο πολύ πρόσφατα (Kastorini et al., 2011; Kastorini et al., 2012; Misirli et al., 2012).

- Διαχείριση Σωματικού Βάρους
- Αύξηση σωματικής δραστηριότητας

Η βιομηχανοποίηση, η αστικοποίηση και η ευρεία χρήση των μηχανοκίνητων μέσων μεταφοράς έχουν οδηγήσει σε ελάττωση της φυσικής δραστηριότητας, ακόμη και στις αναπτυσσόμενες χώρες, σε τέτοιο βαθμό ώστε πλέον το 60% του πληθυσμού παγκοσμίως να μην ασκείται επαρκώς, σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. Σύμφωνα με τη μελέτη INTERHEART (Yusuf et al., 2004), εκτιμάται ότι 7% των θανάτων από ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο και σύμφωνα με τη μελέτη INTERSTROKE (O'Donnell et al., 2010), περίπου το 29% των συνολικών, αλλά και των ισχαιμικών ΑΕΕ, οφείλονταν στην έλλειψη άσκησης.

Η φυσική άσκηση συνδέεται με μακροβιότητα ανεξαρτήτως του κληρονομικού ιστορικού και ακόμη και σε μεγαλύτερες ηλικίες μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην ελάττωση του κινδύνου για ΣΝ, ΣΔ, αρτηριακή υπέρταση και παχυσαρκία, καθώς επίσης συμβάλλει στη μείωση του άγχους, της κατάθλιψης και βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ.

Την αναγκαιότητα για καθημερινή φυσική άσκηση τονίζει ο Π.Ο.Υ. στην παγκόσμια

εκστρατεία για τη διατροφή, τη φυσική δραστηριότητα και την υγεία. Είναι χαρακτηριστικό ότι, αν αφιερώνουμε 150 λεπτά ήπιας φυσικής άσκησης ή 60 λεπτά έντονης φυσικής άσκησης εβδομαδιαίως, μειώνουμε τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ κατά 30%.

Βήμα 2: Εκτίμηση για προσθήκης φαρμακευτικής αγωγής:

- Εκτίμηση σύγχρονης φαρμακευτικής αγωγής και αλλαγή τρόπου ζωής για στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και άλλες νόσους ισοδύναμες με ΣΝ.
- Εκτίμηση προσθήκης φαρμάκων παράλληλα με αλλαγή τρόπου ζωής μετά από 3 μήνες, για τις άλλες κατηγορίες κινδύνου.

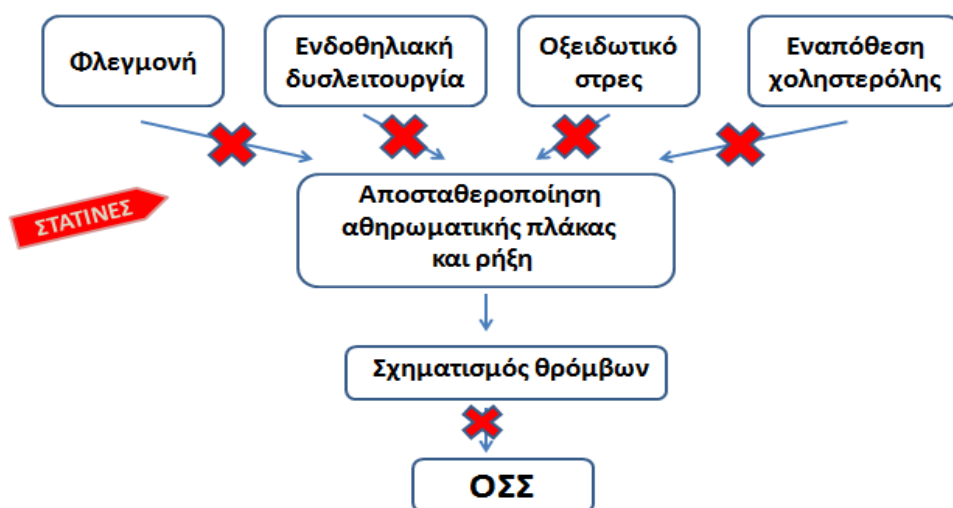
Ως φάρμακα πρώτης γραμμής έχουν καθιερωθεί οι **στατίνες** λόγω της πλειοτροπικής τους δράσης. Μεγάλες πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες μελέτες που διεξήχθησαν την τελευταία δεκαετία για τον έλεγχο της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των στατινών, έναντι εικονικού φαρμάκου, απέδειξαν ότι με την ευρεία χορήγηση τους μπορεί να επιτευχθεί ελάττωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων έως και >35% (MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol 2002). Η φαρμακευτική θεραπευτική προσέγγιση της υπερχοληστερολαιμίας στοχεύει κατά κύριο λόγο στην αναστολή της ενδογενούς σύνθεσης της χοληστερόλης αφενός και αφετέρου στην παρεμπόδιση της απορρόφησής της από το έντερο.

Οι επίσημες θεραπευτικές τους ενδείξεις σύμφωνα με το Εθνικό Συνταγολόγιο αλλά και τα SPC (Summary of Product Characteristics 2017) των δραστικών ουσιών είναι οι παρακάτω:

- αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας
- πρωτογενής πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων
- δευτερογενής πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων

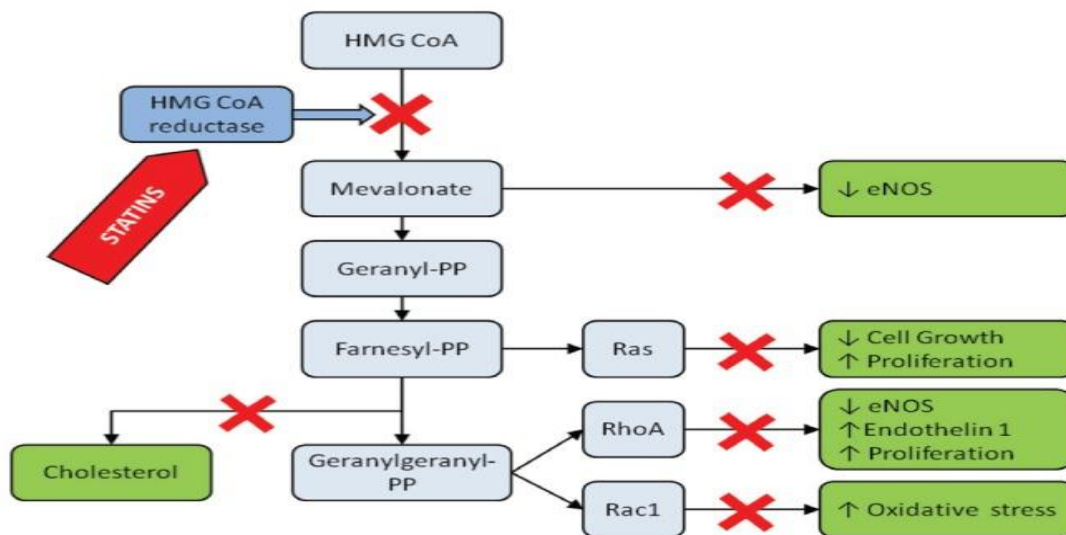
Όσον αφορά το μηχανισμό δράσης τους, είναι εκλεκτικοί και ανταγωνιστικοί αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3- μεθυλογλουταρυλο-συνένζυμου Α (HMG-CoA), ενζύμου που ρυθμίζει την ταχύτητα σύνθεσης της χοληστερόλης από το ήπαρ (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2017). Η επαγόμενη μείωση της συγκέντρωσης της ηπατοκυτταρικής

χοληστερόλης επάγει την αύξηση της έκφρασης των ηπατικών LDL υποδοχέων, οι οποίοι «καθαρίζουν» την LDL και τα πρόδρομα μόρια της LDL από την κυκλοφορία (Maron et al., 2000). Οι στατίνες είναι υψηλά αποτελεσματικές στη μείωση της LDL σε σχέση με άλλους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες ενώ είναι μετρίως αποτελεσματικές στην αύξηση της HDL και τη μείωση των τριγλυκεριδίων (Εθνικό συνταγολόγιο, 2017). Επίσης, δεν μειώνουν την συγκέντρωση της λιποπρωτεΐνης (α) [Lp(a)] και είναι αναποτελεσματικές στο να τροποποιούν το μέγεθος και την πυκνότητα της LDL (Maron et al., 2000). Η χρήση τους στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου δεν βασίζεται μόνο στη δράση τους επί της μείωσης της LDL. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το συνολικό όφελος που παρατηρείται με τη χορήγηση των στατινών εμφανίζεται νωρίτερα από όταν επιτευχθεί μείωση της LDL και είναι μεγαλύτερο από αυτό που δικαιολογείται εξαιτίας της μείωσης αυτής. Η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τις στατίνες οφείλεται, λοιπόν, σε επιπλέον μηχανισμούς, ανεξάρτητους της υπολιπιδαιμικής δράσης οι οποίοι χαρακτηρίζονται από την επιστημονική κοινότητα ως «πλειοτροπικές δράσεις των στατινών» (Σχήμα 4). Σε αυτές περιλαμβάνονται η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών, η αναστολή των φλεγμονωδών αντιδράσεων, η μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, η αυξημένη ινωδόλυση, η μείωση του οξειδωτικού στρες και η αναστολή της θρομβογένεσης (Vasnawala et al., 2015; Davignon, 2004; Pollak & Kramer, 2012).



Σχήμα 4: Υπολιπιδαιμική και πλειοτροπικές δράσεις στατινών (Ostadal, 2012).

Συγκεκριμένα, οι στατίνες οδηγούν σε αύξηση της έκφρασης και της δραστηριότητας του μονοξειδίου του αζώτου με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Επίσης, μέσω της αναστολής της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης αναστέλλεται και η σύνθεση του μεβαλονικού οξέος, ενός πρόδρομου μορίου της χοληστερόλης, γεγονός που οδηγεί στη μείωση της σύνθεσης άλλων μη στεροειδών μορίων που συμβάλλουν στην αθηρογένεση (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: Απεικόνιση μεταβολικής οδού του μεβαλονικού οξέος και η επίδραση των στατινών σε αυτό (Ostadal, 2012).

Πολλές από τις στατίνες κατέχουν αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς δράσης ανάμεσα στους οποίους είναι η αναστολή της οξειδωσης της LDL και η αναστολή της ενδοκυττάρωσης της οξειδωτικά τροποποιημένης LDL. Επίσης, οι στατίνες αναστέλλουν τις μεταλλοπρωτεϊνάσες οι οποίες εκκρίνονται από τα μακροφάγα κύτταρα των αθηρωματικών πλακών και με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η καταστροφή και ρήξη του ινώδους περιβλήματος των αθηρωματικών πλακών (Kavalipati et al., 2015; Davignon, 2004; Pollak & Kramer, 2012). Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί δρουν συμπληρωματικά με την υπολιπιδαιμική δράση των στατινών στην εμφάνιση των προστατευτικών επιδράσεων τους στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Οι στατίνες χορηγούνται per os, μία φορά την ημέρα. Είναι πιο αποτελεσματικές όταν χορηγούνται βράδυ γιατί η ενδογενής σύνθεση χοληστερόλης γίνεται κυρίως τη νύχτα.

Για το λόγο αυτό προτιμάται να χορηγούνται πριν την βραδινή κατάκλιση. Η επιλογή της στατίνης και η δοσολογία της εξαρτάται από τον θεραπευτικό σκοπό, την ποσοστιαία μεταβολή της LDL χοληστερόλης που είναι απαραίτητη για την επίτευξη των στόχων της αγωγής, το ιστορικό και τις συννοσηρότητες του ασθενούς.

Οι στατίνες που κυκλοφορούν στην Ελλάδα είναι οι παρακάτω:

- . Ατορβαστατίνη ασβεστιούχος (Atorvastatin Calcium)
 - . Λοβαστατίνη (Lovastatin)
 - . Πραβαστατίνη νατριούχος (Pravastatin Sodium)
 - . Ροσουβαστατίνη ασβεστιούχος (Rosuvastatin Calcium)
 - . Σιμβαστατίνη (Simvastatin)
 - . Φλουβαστατίνη νατριούχος (Fluvastatin Sodium)
 - . Πιταβαστατίνη (Pitavastatin)
- (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2017)

Οι στατίνες είναι καλώς ανεκτά φάρμακα και δεν υπάρχουν μεγάλες διαφοροποιήσεις ως προς την ασφάλειά τους. Οι περισσότεροι ασθενείς που τις λαμβάνουν εκδηλώνουν ήπιες ή καθόλου ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα στις οποίες είναι το κοιλιακό άλγος, τα φουσκώματα, η ναυτία, το εξάνθημα και ο πονοκέφαλος. Σε ασθενείς που έχουν και άλλους παράγοντες κινδύνου είναι πιθανό να αναπτυχθεί και σακχαρώδης διαβήτης.

Οι δύο βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών είναι η επίδραση τους στο ήπαρ και τους μύες. Όσον αφορά την ηπατική λειτουργία, σε περίπτωση που τα επίπεδα των τρανσαμινασών (SGOT, SGPT) αυξηθούν πάνω από 3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο και παραμείνουν σε αυτά τα επίπεδα για παρατεταμένο διάστημα, η χορήγησή των στατινών πρέπει να διακοπεί (Medicines.org.uk, 2017). Τα επίπεδα των τρανσαμινασών επανέρχονται στα baseline επίπεδα μέσα σε δύο με τρεις μήνες από τη διακοπή της χορήγησής της στατίνης (Maron et al., 2000). Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας, την 6^η και 12^η εβδομάδα μετά την έναρξή της ή μετά από πιθανή αύξηση της δόσης και στη συνέχεια, κάθε 6 μήνες περίπου, σε όλους τους ασθενείς.

Η επίδραση των στατινών στους μύες έχει συχνότητα εμφάνισης 1-10% και μπορεί να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια η οποία είναι δυνατό να εξελιχθεί σε ραβδομυόλυση, μία πιθανώς επικίνδυνη για τη ζωή κατάσταση (Medicines.org.uk, 2017). Η ραβδομυόλυση χαρακτηρίζεται από υψηλές τιμές κρεατινικής κινάσης (CK) στο αίμα (> 10 φορές τη μέγιστη φυσιολογική τιμή), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Η πρόκληση μυοπάθειας είναι δοσοεξαρτώμενη δηλαδή είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις στατινών ή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που αλληλεπιδρούν με αυτές. Η ραβδομυόλυση είναι συχνότερη σε περιπτώσεις όπου οι στατίνες λαμβάνονται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που ενέχουν κίνδυνο ραβδομυόλυσης ή άλλα φάρμακα που αυξάνουν την συγκέντρωση των επιπέδων των στατινών στο αίμα. Σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα όπως μυϊκός πόνος ή αδυναμία, έντονη δυσφορία ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη ο ασθενής θα πρέπει να επικοινωνήσει με το γιατρό του, η χορήγηση στατινών θα πρέπει ίσως να διακοπεί και είναι ορθό να γίνει άμεση μέτρηση των τιμών της CK (Maron et al., 2000).

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των στατινών είναι αρκετές και για το λόγο αυτό θα πρέπει να γίνεται έλεγχος των φαρμάκων που συγχωρηγούνται με αυτές για την αποφυγή ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων από τη συγχωρήγησή τους

Εκτός από τις στατίνες υπάρχουν και άλλοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην θεραπευτική για τη μείωση της τιμής της LDL, την αύξηση της HDL, τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι ρητίνες (π.χ. χολυστεραμίνη), οι φιβράτες (βεζαφιβράτη, γεμφιβροζίλη και φαινοφιβράτη κυκλοφορούν στην Ελλάδα), το νικοτινικό οξύ και τα παράγωγά του (ασιπιμόξη) και η εξετιμίμπη (Howland et al., 2007; Εθνικό Συνταγολόγιο, 2017). Ο συνδυασμός των στατινών με άλλους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες είναι συχνά σημαντικός για να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο αίμα. Στην Ελλάδα, κυκλοφορούν οι σταθεροί συνδυασμοί σιμβαστατίνης με εξετιμίμπη (10/10, 10/20 και 10/40 mg), πραβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (40/145 mg), καθώς και σιμβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (20/145 και 40/145 mg).

A2.4 ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ

Ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της δίαιτας για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β και των τριγλυκεριδίων σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και της συνδυασμένης (μεικτής) υπερλιπιδαιμίας (τύπος ΙΙα και ΙΙβ κατά Fredrickson), όταν η δίαιτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν. Η ατορβαστατίνη χορηγείται επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL – χοληστερόλης σε ενήλικες με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες. Επιπλέον ενδείκνυται για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ενήλικες ασθενείς για τους οποίους εκτιμάται ότι έχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν το πρώτο καρδιαγγειακό σύμβαμα, ως συμπλήρωμα στη ρύθμιση άλλων παραγόντων κινδύνου.

Ο ασθενής πριν από τη λήψη ατορβαστατίνης θα πρέπει να ακολουθήσει μια σταθερή υπολιπιδαιμική δίαιτα, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τους στόχους της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνήθης αρχική δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Τροποποίηση της δόσης πρέπει να γίνεται ανά μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80 mg μία φορά την ημέρα. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της ατορβαστατίνης σε νεφρική δυσλειτουργία αλλά θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και λαμβάνεται υπόψιν ότι αντεδεικνύεται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο. Συγκεκριμένα οι ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οποιοδήποτε κλινικό σημείο ή σύμπτωμα ενδεικτικό ηπατικής βλάβης θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου οι διαταραχές αποκατασταθούν. Αν μία αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών, μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών (ULN) επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης της

ατορβαστατίνης.

Σύμφωνα με τον ακριβή μηχανισμό δράσης της, η ατορβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ- γλουταρυλ- συνενζύμου A σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανόμενης και της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ ενσωματώνονται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) και απελευθερώνονται στο πλάσμα, ώστε να μεταφερθούν στους περιφερικούς ιστούς. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) σχηματίζεται από τη VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω υποδοχών υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL (LDL υποδοχείς). Μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχών στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν και καταβολίζουν περισσότερο την LDL. Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και της απολιποπρωτεΐνης B μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη θνησιμότητα εξ αυτών.

Η ατορβαστατίνη φαρμακοκινητικά μετά από την από του στόματος χορήγηση απορροφάται ταχέως. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνεται ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία της ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα ίση με το 95% έως 99% των πόσιμων διαλυμάτων της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης είναι περίπου 12%, ενώ στη συστηματική κυκλοφορία η διαθεσιμότητα της ανασταλτικής δράσης της στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 30%. Η χαμηλή διαθεσιμότητά της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρσή της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σ' αυτήν ή/και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης δόδου. Ο μέσος όγκος κατανομής της ατορβαστατίνης είναι περίπου 381 l. Η ατορβαστατίνη συνδέεται σε ποσοστό $\geq 98\%$ με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε όρθο- και παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξειδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά

μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. In vitro, η αναστολή της HMG-CoA αναγωγής από τους όρθο- και παραϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη με εκείνη της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70% της ανασταλτικής επίδρασης επί της κυκλοφορούσας HMG-CoA αναγωγής αποδίδεται στους ενεργούς μεταβολίτες της ατορβαστατίνης. Μετά τον ηπατικό ή/και τον εξωηπατικό μεταβολισμό της, απομακρύνεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, η ατορβαστατίνη δεν υπόκειται σε σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της ατορβαστατίνης από το πλάσμα σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημιζωής της ανασταλτικής της δράσης στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 20 έως 30 ώρες.

Παρόλο που η ατορβαστατίνη φαίνεται να είναι καλά ανεκτή στους ασθενείς, είναι δυνατόν να εμφανιστούν δυσμενείς επιδράσεις στον ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, σε άτομα με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μεγαλύτερη από το 3-πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων καθώς και κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού αλλά και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στον ασθενή λόγω λήψης της ατορβαστατίνης περιλαμβάνονται: λοιμώξεις και παρασιτώσεις όπως η ρινοφαρυγγίτιδα, διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος, διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος, συχνές αλλεργικές αντιδράσεις, διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης με πιο συχνή την υπεργλυκαιμία, ψυχιατρικές διαταραχές, διαταραχές του νευρικού συστήματος με συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία, υπαισθησία, δυσγευσία, αμνησία, διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου όπως το φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσταξη, διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος με πιο συχνές: δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια, διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού όπως κυρίως: μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, μυϊκοί σπασμοί, διόγκωση άρθρωσης, οσφυαλγία.

Όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις της ατορβαστατίνη με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα επειδή μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και είναι υπόστρωμα διακομιστών πρωτεϊνών π.χ. του διακομιστή ηπατικής πρόσληψης OATP1B1, η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή των πρωτεϊνών διακομιστών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, όπως φιβράτες και εζετιμίμη.

(Spc atorvastatin prescribing information 2017, Summary of Product Characteristics of atorvastatin 2017, Εθνικό συνταγολόγιο 2017).

A3. ΕΠΙΛΗΨΙΑ-ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ

Αντιεπιληπτικά Φάρμακα και Λιπιδαιμικό Προφίλ:

Η επιληψία απαιτεί μακροχρόνια και πολλές φορές δια βίου θεραπεία. Συνεπώς, η επί μακρόν αντιεπιληπτική αγωγή θα μπορούσε να επιφέρει ανεπιθύμητες ενέργειες και διάφορες μελέτες έχουν ήδη δείξει ότι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα επηρεάζουν τα επίπεδα χοληστερόλης και λιποπρωτεϊνών στο αίμα. Με τη σειρά τους, τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών του ορού συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (Triantafylou et al., 2004).

Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει την επιρροή της μακροχρόνιας αντιεπιληπτικής αγωγής στο λιπιδαιμικό προφίλ επιληπτικών ασθενών. Υπάρχουν αναφορές υψηλών συγκεντρώσεων ολικής χοληστερόλης, καθώς και HDL, LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη, φαινυτοίνη ή φαινοβαρβιτάλη. Αντίθετα, χαμηλές τιμές ολικής χοληστερόλης, HDL και LDL χοληστερόλης ή τιμές αντίστοιχες εκείνων των ομάδων ελέγχου έχουν βρεθεί σε επιληπτικούς ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό οξύ (Triantafylou et al., 2004; Sun et al., 2012; Kesim et al., 2012; Baiget et al., 2005; Ridker et al., 2008; Neijm et al., 2013).

Η επίδραση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στα επίπεδα λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών του ορού μπορεί να εξηγηθεί με βάση τις διαφορετικές οδούς βιομετατροπής τους. Η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοίνη και η φαινοβαρβιτάλη μεταβολίζονται κυρίως στα ηπατικά P450 μικροσωμάτια. Αυτό το ενζυμικό σύστημα καταλύει επίσης τη βιομετατροπή της χοληστερόλης στις χοληφόρες οδούς. Επομένως, τα συγκεκριμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα, χορηγούμενα σε χρόνια βάση, ενδέχεται να ανταγωνιστούν τη χοληστερόλη ως προς τη χρήση αυτού του ενζυμικού συστήματος και ο ανταγωνισμός αυτός μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της βιομετατροπής της χοληστερόλης στα χοληφόρα και, κατ' επέκταση, σε αύξηση των επιπέδων της ολικής, HDL, LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Τα υψηλά επίπεδα της HDL μπορούν να αποδοθούν στην ιδιότητα των εν λόγω αντιεπιληπτικών φαρμάκων να επάγουν την ηπατική σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης A1 (μέσω σχηματισμού δισουλφιδικών δεσμών), που αποτελεί κύριο

συστατικό της HDL χοληστερόλης και είναι γνωστή για την αθηροπροστατευτική της δράση. Από την άλλη πλευρά, η βιομετατροπή του βαλπροϊκού οξέος στον ανθρώπινο οργανισμό γίνεται κυρίως μέσω της γλυκουρονιδίωσης. Η δραστική αυτή ουσία είναι ένας ευρέως γνωστός ενζυμικός αναστολέας κι έτσι, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες τιμές ολικής, HDL, LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (Triantafylou et al., 2004).

Συμπερασματικά, η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη (ενζυμικοί επαγωγείς) αυξάνουν τις μέσες τιμές ολικής, HDL, LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων του ορού, ενώ το βαλπροϊκό οξύ (ενζυμικός αναστολέας) τις μειώνει σημαντικά. Γι' αυτό το λόγο, προτείνεται η προσεκτική παρακολούθηση του λιπιδαιμικού προφίλ των επιληπτικών ασθενών που υπόκεινται σε μακροχρόνια αγωγή με αντιεπιληπτικά-ενζυμικούς επαγωγείς και, ενδεχομένως, δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά ή/και χορήγηση στατίνης αν χρειαστεί, ακόμα και αν δεν είναι γνωστές οι ακριβείς τιμές χοληστερόλης αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας (Triantafylou et al., 2004).

Επιληψία και Στατίνες:

Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα αντιεπιληπτικά φάρμακα παρέχουν μόνο συμπτωματική αντιμετώπιση (αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων) και υπάρχει ανάγκη για νέες, καινοτόμες θεραπείες που στοχεύουν στην υποκείμενη νόσο και την παθογένειά της. Η επιληψία θεωρήθηκε εξ' ορισμού νόσος των νευρωνικών κυττάρων και λιγότερη προσοχή είχε δοθεί σε μη νευρωνικά κύτταρα μέχρι πρόσφατα, οπότε και μεγάλος όγκος δεδομένων έθεσε την υπόνοια ότι αστροκύτταρα, μικρογλοιακά κύτταρα, λευκοκύτταρα από παράγωγα αίματος και η κατάρρευση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ) συμπεριλαμβάνονται στην παθογένεση της. Η έρευνα επίσης υποστηρίζει το σημαντικό ρόλο της φλεγμονής στην επιληψία, με ορισμένες φλεγμονώδεις διαδικασίες να έχουν καταδειχθεί ως κατάλληλοι φαρμακευτικοί στόχοι. Πολλές πειραματικές μελέτες δείχνουν μια ταχεία φλεγμονώδη απάντηση ως την επικρατούσα διαδικασία κατά τη διάρκεια κρίσιμων φάσεων της επιληπτογένεσης, επιβεβαιώνοντας το σημαντικό ρόλο της φλεγμονής στην παθογένεση της επιληψίας. Παρ' όλο που ο ρόλος αυτός δεν είναι ξεκάθαρος ακόμη, εκτιμάται ότι η φλεγμονή στον εγκεφαλικό ιστό σχετίζεται με την πρόκληση νευρωνικού θανάτου, τον πολλαπλασιασμό της γλοίας και την αυξημένη

διαπερατότητα του ΑΕΦ. Επιπρόσθετα, η φλεγμονή του εγκεφάλου καθορίζει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων σε ευπαθείς περιοχές του εγκεφάλου, διαδραματίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την υποτροπή των επιληπτικών κρίσεων. Οι φλεγμονώδεις διαδικασίες είναι παρούσες σε έναν χρονίως επιληπτικό εγκέφαλο, με ορισμένες από αυτές τις οδούς να ενισχύονται μετά από ένα επιληπτογόνο τραυματισμό, που συχνά επιμένει κατά τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης που προηγείται της εμφάνισης αυτόματων υποτροπιαζουσών επιληπτικών κρίσεων. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν ότι η φλεγμονή του εγκεφάλου, εκτός από τη συμμετοχή της στην πρόκληση σπασμών, έχει καίριο ρόλο στην ανάπτυξη αυτόματων επιληπτικών κρίσεων. Σ' αυτή την κατεύθυνση, φάρμακα που αποκλείουν συγκεκριμένα σημεία της φλεγμονώδους σηματοδότησης, ενδέχεται να έχουν θεραπευτικό δυναμικό σε επιληψίες που σχετίζονται με προφλεγμονώδεις διαδικασίες στον εγκέφαλο. (Banach et al., 2014; Russo et al., 2013; Scicchitano et al., 2015; Simşek et al 2013; Yang et al., 2013).

Οι στατίνες (αναστολείς HMG-CoA αναγωγής), που συνταγογραφούνται κυρίως ως φάρμακα ιδιαίτερα δραστικά στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας και της σχετιζόμενης αθηροσκλήρυνσης (στεφανιαία νόσος), διαθέτουν επίσης αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες στα πλαίσια των πλειοτροπικών τους δράσεων. Συγκεκριμένα, μειώνουν την έκφραση των κυτταροκινών, όπως της ιντερλευκίνης 1-β και της ιντερφερόνης -c, επάγουν μείωση στην απελευθέρωση χημειοκινών, οδηγώντας σε μειωμένη διήθηση μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στον εγκέφαλο, και προστατεύουν το ενδοθήλιο/ΑΕΦ. Διάφορες μελέτες σε ζωικά μοντέλα με εστιακή εγκεφαλική ισχαιμία, εγκεφαλικό τραυματισμό, πολλαπλή σκλήρυνση και επιληψία, υποστηρίζουν ότι οι στατίνες ενδέχεται να είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη της φλεγμονής στο νευρικό ιστό και του νευρωνικού θανάτου. Συγκριτικά, μικρότερος αριθμός μελετών έχει διερευνήσει κατά πόσο η επιληπτική δραστηριότητα και η επιληπτογένεση τροποποιούνται από τις στατίνες. Σε κάθε περίπτωση, ωστόσο, η τρέχουσα βιβλιογραφία δείχνει ότι οι στατίνες σε πειραματικά μοντέλα έχουν αντισπασμωδική, αντιδιεγερτοτοξική και νευροπροστατευτική δράση.

Συγκεκριμένα, η ατορβαστατίνη, που αποτέλεσε και το αντικείμενο του ενδιαφέροντός μας στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε ότι είναι ιδιαίτερα δραστική σε μακροχρόνια χορήγηση.

Οι νευροπροστατευτικές της δράσεις οφείλονται στην καταστολή της φλεγμονώδους απάντησης και/ή στον περιορισμό της διαμεσολαβούμενης από το γλουταμινικό νευροτοξικότητας (αρνητική τροποποίηση δραστηριότητας NMDA-μετασυναπτικού υποδοχέα γλουταμινικού οξέος και υποκείμενης αύξησης ενδοκυττάριου ασβεστίου σε απάντηση ενεργοποίησής του από το γλουταμινικό). Υπάρχει ακόμη η άποψη ότι η παρεχόμενη από τις στατίνες προστασία των νευρώνων από τον NMDA- επαγόμενο διεγερτοτοξικό θάνατο μπορεί στην πραγματικότητα να συμπεριλαμβάνει μια αλλαγή στην ομοιοστασία της χοληστερόλης στο κύτταρο, μεταξύ άλλων μηχανισμών, κάτι που ίσως εξηγεί και τη διαφορετική δραστηριότητα των επιμέρους στατινών. Επίσης, η ατορβαστατίνη παρουσιάζει αντισπασμωδικές δράσεις όταν χορηγείται σε χρόνια βάση σε συντηρητικές δόσεις, ενώ σε οξεία χορήγησή της οι δράσεις της φαίνεται ότι διαμεσολαβούνται από την επαγωγή της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου και την υποκείμενη αύξηση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου(NO). (Τα δεδομένα αυτά στηρίζονται σε πειραματικά μοντέλα). Συνοψίζοντας, η ατορβαστατίνη είναι η καλύτερα μελετημένη στατίνη σε επιληπτικά μοντέλα και από τα διαθέσιμα αποτελέσματα είναι σαφές ότι η μεμονωμένη χορήγησή της δεν έχει αντισπασμωδική δράση, ενώ μετά από χορήγηση μερικών ημερών και σε συγκεκριμένες μόνο δόσεις μπορεί να προλάβει την εμφάνιση σπασμών σε διάφορα μοντέλα. Ο κύριος προτεινόμενος μηχανισμός δράσης σχετίζεται με την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και αναλόγως, η αντισπασμωδική δράση της ατορβαστατίνης στα μοντέλα αναστάλθηκε από αναστολείς της σύνθεσης μονοξειδίου του αζώτου, όπως το L-NAME και η αμινογουανιδίνη. Επίσης, φαίνεται να έχει και αντεπιληπτογόνες ιδιότητες, πιθανότερα μέσω των νευροπροστατευτικών ιδιοτήτων της. (Banach et al., 2014; Russo et al., 2013; Scicchitano et al., 2015; Simşek et al 2013; Yang et al., 2013).

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας, μονοκεντρικής προοπτικής μελέτης παρατήρησης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της ατορβαστατίνης, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της αυξημένης χοληστερόλης, στην κλινική και εργαστηριακή εικόνα επιληπτικών ασθενών που βρίσκονται υπό λεβετιρακετάμη. Αναλυτικά οι στόχοι της μελέτης ήταν:

- η επίδραση της χορήγησης ατορβαστατίνης στην κλινική εικόνα ασθενών με επιληψία (αριθμός, είδος, συχνότητα επιληπτικών κρίσεων)
- η επίδραση της χορήγησης ατορβαστατίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ και γενικότερα στην εργαστηριακή εικόνα ασθενών με επιληψία
- η επίδραση της χορήγησης ατορβαστατίνης στα επίπεδα της αντιεπιληπτικής φαρμακευτικής δραστικής ουσίας-λεβετιρακετάμη
- η εύρεση του βέλτιστου φαρμακοκινητικού μοντέλου το οποίο να περιγράφει τη συγκέντρωση της λεβετιρακετάμης στο πλάσμα του αίματος σταθεροποιημένων επιληπτικών ασθενών ως προς το χρόνο με τη χρήση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης



B2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

B2.1 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Χώρος διεξαγωγής μελέτης:

Η συλλογή των δεδομένων, η παρακολούθηση των ασθενών έγινε στα εξωτερικά ιατρεία της Λειτουργικής Νευροχειρουργικής και το εξωτερικό ιατρείο Υπερλιπιδαιμίας στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός» στην Αθήνα. Η ανάλυση των δεδομένων διεξάχθηκε στο Εργαστήριο Βιοφαρμακευτικής – Φαρμακοκινητικής του Τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ.

Διάρκεια μελέτης:

Η συνολική διάρκεια εισόδου ασθενών στη μελέτη ήταν 12 μήνες.

Σχεδιασμός μελέτης:

Πρόκειται για μια μονοκεντρική, μίας ομάδας, ανοιχτής ετικέτας μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια πέντε φάσεων:

- *Φάση 1 - Επιλογή ασθενών.*

Πριν από την ένταξη κάποιου ασθενή στη μελέτη, όφειλε να είχε διαβάσει, συμφωνήσει και υπογράψει το ειδικό έντυπο συγκατάθεσης που διαμορφώθηκε για το σκοπό αυτό. Τα έντυπα συγκατάθεσης των ασθενών θα φυλάχθηκαν σε ειδικό και ασφαλή χώρο στο Νοσοκομείο *Ευαγγελισμός*.

Κριτήρια επιλογής ασθενών στη μελέτη:

Γενικά ενήλικοι σταθεροποιημένοι επιληπτικοί ασθενείς υπό συγκεκριμένη αντιεπιληπτική αγωγή και παθολογικό λιπιδαιμικό προφίλ που πληρούσαν τα επιστημονικά και συνταγογραφικά κριτήρια για χορήγηση αντιλιπιδαιμικής αγωγής.

Ειδικά:

- ✓ Ασθενείς > 18 ετών, υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά φάρμακα από τα οποία ένα ήταν η λεβετιρακετάμη
- ✓ Ασθενείς σε σταθερή αντιεπιληπτική (ή άλλη) αγωγή για περίοδο μεγαλύτερη ή ίση των 3 μηνών πριν από την ένταξη τους στην μελέτη.

- ✓ Ασθενείς με ένδειξη για τη λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής και συγκεκριμένα της υπό έρευνα στατίνης (ατορβαστατίνη) σύμφωνα με τα ισχύοντα επιστημονικά κριτήρια και σύμφωνα με το πρωτόκολλο θεραπείας της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης.
- ✓ Η ύπαρξη επαρκών στοιχείων αναφορικά με την κλινικό/εργαστηριακή εικόνα και τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών
- ✓ Συμπληρωμένο και υπογεγραμμένο το έντυπο συγκατάθεσης από τους ασθενείς.

Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη:

- ✓ Ασθενείς που συμμετείχαν σε άλλη μελέτη με αντιεπιληπτικό ή άλλο φάρμακο ή συσκευή.
- ✓ Ασθενείς με ιστορικό ψευδοκρίσεων μετατρεπτικών διαταραχών ή άλλων μη επιληπτικών επεισοδίων που θα μπορούσαν να δημιουργήσουν διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα για το διαχωρισμό τους από τις επιληπτικές κρίσεις.
- ✓ Ασθενείς με άλλα παθολογικά ή ιατρικά προβλήματα που κατά την κρίση του ερευνητή θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο την υγεία του συμμετέχοντος.
- ✓ Ασθενείς με οξείες ή υποξείες βλάβες του ΚΝΣ
- ✓ Σοβαρή υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε φάρμακο ή τρόφιμο.
- ✓ Γυναίκες που θηλάζουν ή που έχουν θετικό αποτέλεσμα στην εξέταση εγκυμοσύνης ορού κατά την προεπιλογή, ή θετικό αποτέλεσμα στην εξέταση ούρων για εγκυμοσύνη πριν την έναρξη ή κατά τη διάρκεια της μελέτης.
- ✓ Αδυναμία καταμέτρησης των επιληπτικών κρίσεων.

Κριτήρια διακοπής ή αποκλεισμός ασθενή απο τη μελέτη:

- ✓ Οποιαδήποτε χρονική στιγμή ο ασθενής μπορούσε να αποχωρήσει από τη μελέτη.
- ✓ Ο κύριος ερευνητής της ιατρικής ομάδας μπορούσε να αποκλείσει οποιοδήποτε ασθενή από τη μελέτη κατά την κρίση του.
- ✓ Μεταβολή της αντιεπιληπτικής ή υπολιπιδαιμικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης.

- *Φάση 2 - Καταγραφή κλινικών/εργαστηριακών δεδομένων και δειγματοληψία στο αίμα πριν την έναρξη αντιλιπιδαιμικής αγωγής.*

Μετρούμενα στοιχεία σχετιζόμενα με την κλινική εικόνα του ασθενή:

- ✓ Ηλικία
- ✓ Βάρος
- ✓ Ύψος
- ✓ Είδος επιληψίας
- ✓ Αριθμός επιληπτικών κρίσεων μέχρι στιγμής στη ζωή
- ✓ Συχνότητα επιληπτικών κρίσεων το τελευταίο εξάμηνο
- ✓ Διάρκεια επιληπτικών κρίσεων
- ✓ Βαρύτητα επιληπτικών κρίσεων
- ✓ Μέγιστο διάστημα χωρίς επιληπτικές κρίσεις
- ✓ Έτος διάγνωσης επιληψίας
- ✓ Ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία
- ✓ Οικογενειακό αναμνηστικό υπερχοληστερολαιμίας

Μετρούμενα στοιχεία σχετιζόμενα με την εργαστηριακή εικόνα του ασθενή:

- ✓ Νάτριο (Na)
- ✓ Κάλιο (K)
- ✓ Ασπартική αμινοτρανσφεράση (AST)
- ✓ Αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT)
- ✓ Αλκαλική φωσφατάση (ALP)
- ✓ γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση (GGT)
- ✓ Κινάση της κρεατινίνης (CK)
- ✓ C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)
- ✓ Γλυκόζη (GLU)
- ✓ Ουρία (UREA)
- ✓ Κρεατινίνη (CREA)
- ✓ Χοληστερόλη (CHOL)
- ✓ Τριγλυκερίδια (TRIGL)
- ✓ HDL χοληστερόλη

- ✓ LDL χοληστερόλη
- ✓ Ουρικό οξύ (UA)
- ✓ Γαλακτική αφυδρογονάση (LDH)

Σχήμα δειγματοληψίας στο αίμα ασθενή:

Η δειγματοληψία αίματος, που αποσκοπούσε στη μέτρηση της λεβετιρακετάμης, πραγματοποιήθηκε τις χρονικές στιγμές: 0 h, +2, +5, όπου ως χρόνος '0' (μηδέν) θεωρήθηκε ο χρόνος λήψης του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (λεβετιρακετάμη).

Για τις δειγματοληψίες αίματος καθώς και την φύλαξη των δειγμάτων πλάσματος ακολουθήθηκε η παρακάτω διαδικασία: Συλλέχθηκε 5mL από ολικό αίμα σε εμπορικά διαθέσιμα σωληνάρια με αντιπηκτικό, π.χ., επεξεργασμένο με EDTA. Τα κύτταρα απομακρύνθηκαν από το πλάσμα με φυγοκέντρηση για 10 λεπτά στις 1,000-2,000 στροφές/λεπτό. Το προκύπτον υπερκείμενο υγρό αποτελούσε το πλάσμα. Μετά τη φυγοκέντρηση, το πλάσμα κατανεμήθηκε άμεσα σε δύο >200μL κλάσματα και να μεταφέρθηκε αμέσως σε σωληνάρια πολυπροπυλενίου όπου και θα φυλάχθηκε στους -20 ° C (ή χαμηλότερα).

- Φάση 3 – α)Οδηγίες για χορήγηση ατορβαστατίνης στον ασθενή ή συνέχιση αλλαγής τρόπου ζωής του με άσκηση και δίαιτα, β)*καταγραφή κλινικών/εργαστηριακών δεδομένων και δειγματοληψία αίματος ένα μήνα μετά τη σταθεροποίηση της αγωγής με ατορβαστατίνη. (όπως στη φάση 2)*
- Φάση 4 – *Συλλογή, οργάνωση και διαχείριση δεδομένων*

Τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα συλλέχθηκαν και στην συνέχεια, τα δεδομένα εισήχθησαν κωδικοποιημένα σε ειδικές ηλεκτρονικές φόρμες δεδομένων που αναπτύχθηκαν σε συνεργασία μ' εμένα.

Όλες οι πληροφορίες που επεξεργάστηκαν ήταν εμπιστευτικές. Τα ονόματα των εθελοντών κρατήθηκαν ως απόρρητα και κωδικοποιημένα και θα παραμείνουν έτσι στο μέλλον και σε οποιαδήποτε αναπαραγωγή των δεδομένων (HIPAA 1996). Όλα τα δεδομένα από τους εθελοντές καταγράφηκαν βάσει των αρχών της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice). Δεν επιτράπηκαν αναθεωρήσεις ή/και τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου χωρίς την έγγραφη έγκριση των δύο κύριων ερευνητών της μελέτης.

Το παρόν πρωτόκολλο εκτελέστηκε σύμφωνα με τους κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP), την Οδηγία 2001/20/EC της Ευρωπαϊκής Ένωσης, τον Κώδικα Ομοσπονδιακών Κανονισμών των Η.Π.Α. (21 CFR Part 312), την Διεθνή Συνδιάσκεψη Εναρμόνισης (ICH), και τις αρχές που διέπουν την Διακήρυξη του Ελσίνκι (Directive 2001/83/EC; ICH Topic E9 1996; Directive 2001/20/EC; Directive 2002/98/EC; Directive 2003/63/EC; ICH E(6) R1; 21 CFR Part 312; WHO 2008).

- *Φάση 5 – Ανάλυση δεδομένων.*

- ✓ Βιοανάλυση των δειγμάτων αίματος των ασθενών:

Πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τους κανόνες καλής εργαστηριακής πρακτικής

Πρόκειται για τις τιμές της συγκέντρωσης της αντιεπιληπτικής δραστικής ουσίας λεβετιρακετάμη, που πάρθηκαν με τη χρωματογραφική μέθοδο ανάλυσης, υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης-HPLC αφού είχε προηγηθεί τεχνική απομόνωσης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων από τα συστατικά του βιολογικού υλικού με εκχύλιση στερεής φάσης-SPE.

Χρησιμοποιήθηκε το ClinRep HPLC Complete Kit Levetiracetam in Plasma.

- ✓ Στατιστική ανάλυση δεδομένων:

Έγινε στατιστική επεξεργασία των δεδομένων με σκοπό την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων. Η στατιστική ανάλυση περιελάμβανε: περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για τα δημογραφικά στοιχεία, στατιστικά διαγράμματα, συγκρίσεις των μεταβλητών (κλινικά συμπτώματα, εργαστηριακά δεδομένα).

Χρησιμοποιήθηκε το πακέτο στατιστικής ανάλυσης SPSS 23.0.

- ✓ Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση λεβετιρακετάμης:

Η πληθυσμιακή ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της μη γραμμικής μικτών επιδράσεων μοντελοποίησης με τη βοήθεια του υπολογιστικού προγράμματος Monolix[®] 2018R1 (Lixoft, Orsay, France).

B2.2 ΒΙΟΑΝΑΛΥΣΗ

Μέθοδος προσδιορισμού επιπέδων λεβετιρακετάμης στο πλάσμα αίματος με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης-HPLC αφού είχε προηγηθεί τεχνική απομόνωσης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων από τα συστατικά του βιολογικού υλικού με εκχύλιση στερεής φάσης-SPE.

Χρησιμοποιήθηκε το ClinRep HPLC Complete Kit for Levetiracetam in Plasma

Χαρακτηριστικά της μεθόδου προσδιορισμού επιπέδων λεβετιρακετάμης στο πλάσμα αίματος με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης-HPLC

Στην υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με τη χρησιμοποίηση αντλιών υψηλής πίεσης η κινητή φάση, που είναι υγρή, διαβιβάζεται μέσα από τη στατική φάση, που είναι στερεό πορώδες υλικό και αποτελείται από σωματίδια υψηλής διαχωριστικής αποδόσεως (πολύ μικρών διαστάσεων και επομένως υψηλών αντιστάσεων). Η έκλουση των διαφόρων ενώσεων όπως η λεβετιρακετάμη ή άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτών με τη στατική και τη κινητή φάση. Η ανίχνευση των μορίων που αποτελούν το αντικείμενο της συγκεκριμένης ανάλυσης είναι δυνατή χάρη στην ιδιότητα του μορίου των ενώσεων αυτών να απορροφούν στο υπεριώδες και για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται ανιχνευτής υπεριώδους.

Οργανολογία:

Το ClinRep HPLC Complete Kit Levetiracetam in Plasma που χρησιμοποιήθηκε απαιτούσε σύστημα υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης-HPLC με ανιχνευτή UV και κατάλληλο λογισμικό αξιολόγησης:

Απαιτούμενες ενότητες HPLC:

- Ισοκρατική αντλία HPLC
- Θερμαντήρας στήλης (30 ° C)
- Ανιχνευτής UV (205 nm)
- Αυτόματος δειγματολήπτης

Για την προετοιμασία δειγμάτων με τεχνική απομόνωσης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων από τα συστατικά του βιολογικού υλικού με εκχύλιση στερεής φάσης-SPE, απαιτούνταν τα ακόλουθα εργαστηριακά όργανα:

- Πιπέτες, άκρες πιπετών
- Φυγόκεντρος επιτραπέζιας εστίας
- Στήλες προετοιμασίας του δείγματος (μικροί δοκιμαστικοί σωλήνες)
- Αναμικτήρας Vortex

Υλικά και συνθήκες:

- Στήλη HPLC: Αναλυτική στήλη με χρωματογράφημα δοκιμής
- Θερμαντήρας στήλης: 30 ° C
- Ανιχνευτής UV: Ρυθμίστηκε στα 205 nm.
- Αυτόματος δειγματολήπτης: Όγκος έγχυσης: 20 μl και διάρκεια έγχυσης: 6 λεπτά. Η κινητή φάση χρησιμοποιήθηκε ως διάλυμα πλύσης για τον αυτόματο δειγματολήπτη.
- Μονάδα αξιολόγησης:

Η διαδικασία ρυθμίστηκε να ολοκληρωθεί στα 6 λεπτά καθώς οι χρόνοι κατακράτησης για τη λεβετιρακετάμη είναι 2.49 λεπτά και του εσωτερικού προτύπου είναι 4.89 λεπτά.

Αντιδραστήρια και χημικές ουσίες:

- Κινητή φάση
- Πρότυπο διάλυμα
- Εσωτερικό Πρότυπο IS
- Ορός calibrator, λυόφιλοποιημένος
- Ορός control 1, λυόφιλοποιημένος
- Ορός control 2, λυόφιλοποιημένος
- Δείγμα προετοιμασίας στήλης
- Αντιδραστήριο επεξεργασίας
- Διάλυμα καθαρισμού W 1
- Διάλυμα καθαρισμού W 2
- Αντιδραστήριο έκλουσης E

Εφαρμογή της διαδικασίας:

I. Παθητικοποίηση του συστήματος HPLC

Παθητικοποιήθηκαν όλα τα ρευστά συστατικά του συστήματος HPLC, με εξαίρεση την αναλυτική στήλη για να την αποφυγή προβλημάτων όπως μολυσμένο σύστημα έγχυσης ή προβλήματα της βασικής (π.χ. μολυσμένο κύτταρο ανιχνευτή).

Η παθητικοποίηση πραγματοποιήθηκε ως εξής:

- Συνδέθηκε η ισοκρατική αντλία, το σύστημα έγχυσης, ο θερμοαντήρας στήλης, ο ανιχνευτής και όλα τα τριχοειδή σωληνάκια εκτός η αναλυτική στήλη.
- Τοποθετήθηκε το τριχοειδές εξόδο σε ένα ασφαλές δοχείο απορριμμάτων.
- Ξεπλύθηκε το σύστημα για 15 λεπτά σε ροή 1,5 ml/min με HPLC νερό.
- Διοχετεύτηκε 2-προπανόλη μέσω του συστήματος για 10 λεπτά και μετά HPLC νερό για 15 λεπτά.
- Ξεπλύθηκε το σύστημα για 30 λεπτά με μισό συμπυκνωμένο νιτρικό οξύ (1 όγκος για το καθένα συγκεντρωμένο νιτρικό οξύ (65%) και HPLC νερό).
- Καθαρίστηκε το σύστημα με HPLC νερό μέχρι το pH του διαλύματος να είναι ουδέτερο.
- Τελικά ισοροπήθηκε το σύστημα για περίπου 15 λεπτά με την κινητή φάση με ρυθμό ροής 1,0 ml / min.

II. Σύνδεση της στήλης και του ανιχνευτή ως εξής:

- Ρυθμίστηκε η θερμοκρασία του θερμοαντήρα της στήλης σε 30 ° C.
- Πριν από τη σύνδεση της στήλης, ισοροπήθηκε για λίγο με άντληση της κινητής φάσης μέσω του συστήματος για 15 λεπτά με ρυθμό ροής 1,0 ml / min.
- Απενεργοποιήθηκε η αντλία και τοποθετήθηκε η στήλη στο θερμοαντήρα στήλης, ανάμεσα στο σύστημα έγχυσης και τον ανιχνευτή.
- Συνδέθηκε η αναλυτική στήλη στην κατεύθυνση ροής και αφέθηκε περίπου 20 ml της κινητής φάσης να ρέει μέσα από τη στήλη. Συνεπώς ξεκίνησε με ροή 0,2 ml / min και αυξήθηκε αργά στην προβλεπόμενη τιμή του χρωματογραφικού διαχωρισμού, σε αυτή την εφαρμογή 1,4 ml / min.
- Συνδέθηκε ένα τριχοειδές διαμέτρου 0.15 mm στην έξοδο της αναλυτικής στήλης και το άλλο άκρο στην είσοδο του ανιχνευτή.

- Αναμονή μέχρι να εξέλθουν περισσότερες φυσαλίδες αέρα από την έξοδο του ανιχνευτή.
- Ακολούθως έγινε σύνδεση ενός καλώδιου-τριχοειδές μήκους 0.50 mm στην έξοδο του ανιχνευτή.
- Συνέχιση της κυκλοφορίας της κινητής φάσης στο σύστημα για 30 λεπτά πριν την ένεση του πρώτου δείγματος.

III. Δοκιμαστικό τρέξιμο του σύστημα HPLC

Πριν από την ένεση των προετοιμασμένων δειγμάτων, το σύστημα HPLC ελέγχθηκε με τη χρήση του πρότυπου διαλύματος.

Επαναλήφθηκε η ένεση 20 μl του πρότυπου διαλύματος μέχρι που δύο διαδοχικά χρωματογραφήματα ήταν πανομοιότυπα όσον αφορά τους χρόνους κατακράτησης και τη μέγιστη ανάλυση.

IV. Προετοιμασία ορού calibrator, ορού control 1,2 και κάθε δείγματος ξεχωριστά, με την τεχνική απομόνωσης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων από τα συστατικά του βιολογικού υλικού με εκχύλιση στερεής φάσης-SPE.

- Προστέθηκε με τη χρήση πιπέτας 3 ml αντιδραστήριο επεξεργασίας στη στήλη προετοιμασίας του δείγματος
- Έγινε αναρρόφηση για 1 λεπτό και απόρριψη αποβλήτων
- Προστέθηκε με τη χρήση πιπέτας 3 ml διάλυμα καθαρισμού W1 στη στήλη προετοιμασίας του δείγματος
- Έγινε αναρρόφηση για 1 λεπτό και απόρριψη αποβλήτων
- Προστέθηκε με τη χρήση πιπέτας 100 μl δείγματος πλάσματος αίματος επιληπτικού ασθενή και 100 μl εσωτερικού προτύπου IS στη στήλη προετοιμασίας του δείγματος
- Έγινε αναρρόφηση για 1 λεπτό και απόρριψη αποβλήτων
- Προστέθηκε με τη χρήση πιπέτας 3 ml διάλυμα καθαρισμού W1 στη στήλη προετοιμασίας του δείγματος
- Έγινε αναρρόφηση για 1 λεπτό και απόρριψη αποβλήτων

- Προστέθηκε με τη χρήση πιπέττας 3 ml διάλυμα καθαρισμού W2 στη στήλη προετοιμασίας του δείγματος
- Έγινε αναρρόφηση για 1 λεπτό και απόρριψη αποβλήτων
- Προστέθηκε με τη χρήση πιπέττας 1 ml αντιδραστήριο έκλουσης E στη στήλη προετοιμασίας του δείγματος
- Έγινε αναρρόφηση για 1 λεπτό και συλλογή του εκλούσματος
- Έγινε ανάμειξη του εκλούσματος με τη χρήση αναμικτήρα Vortex

V. Ένεση 20 ml του εκλούσματος του ορού calibrator στο σύστημα HPLC.

VI. Ένεση 20 ml του εκλούσματος του ορού control 1 στο σύστημα HPLC.

VII. Ένεση 20 ml του εκλούσματος του ορού control 2 στο σύστημα HPLC.

VIII. Ένεση 20 ml του εκλούσματος κάθε δείγματος στο σύστημα HPLC.

IX. Βαθμονόμηση του συστήματος HPLC

Για τη βαθμονόμηση του συστήματος, χρησιμοποιήθηκε ο ορός calibrator ο οποίος παρασκευάστηκε σύμφωνα με την πιο πάνω διαδικασία της προετοιμασία των δειγμάτων και ορού control. Συνίσταται να εισάγεται στο σύστημα ο ορός calibrator στην αρχή της ανάλυσης, κάθε δέκατο δείγμα ασθενούς καθώς και στο τέλος της ανάλυσης μετά το τελευταίο δείγμα. Έτσι επαναλήφθηκε πολλές φορές η ανάλυση του ορού βαθμονόμησης, και στη συνέχεια η βαθμονόμηση του συστήματος, πραγματοποιήθηκε βάση του μέσου όρου των τιμών αυτών.

Μέθοδος αξιολόγησης και υπολογισμού των άγνωστων δειγμάτων

Ο υπολογισμός των άγνωστων δειγμάτων έγινε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του εσωτερικού προτύπου.

Υπολογισμός του ποσοστού ανάκτησης (REC):

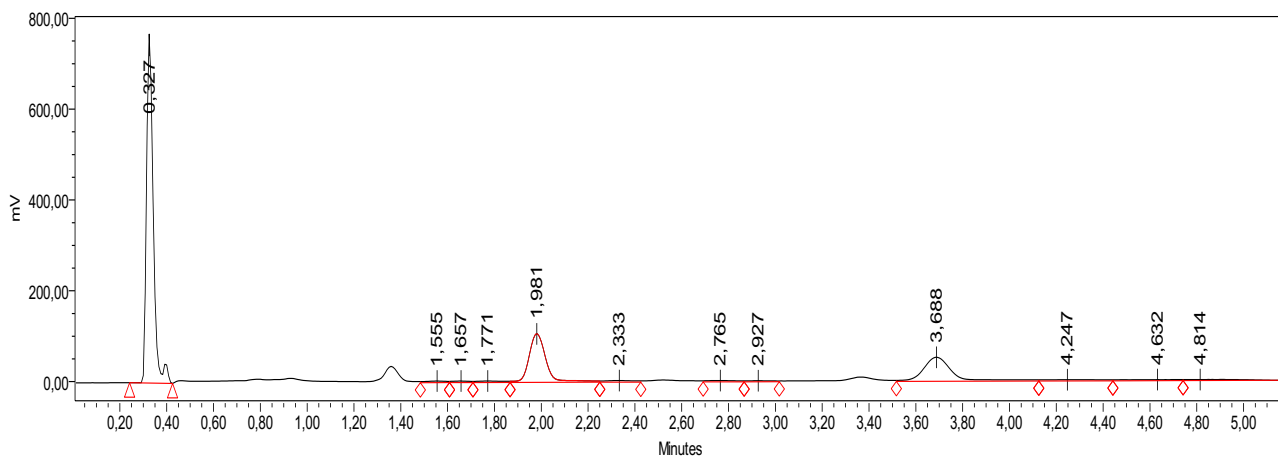
$$REC = \frac{Area\ IS\ (sample)}{Area\ IS\ (calibrator)}$$

Υπολογισμός της συγκέντρωσης της αναλυόμενης ουσίας (C):

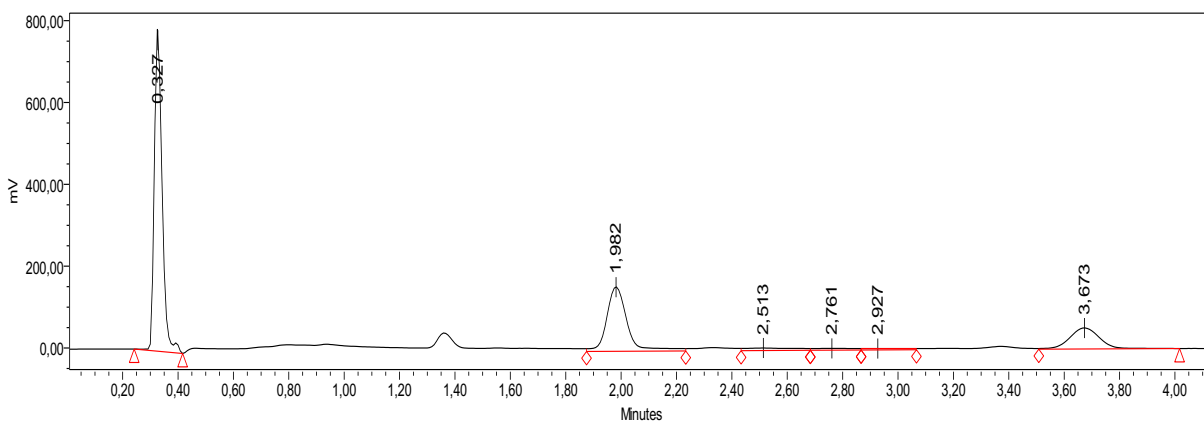
$$C\ (Analyte,\ sample)[mg/l] = \frac{Area\ (Analyte,\ control) \times C\ (Analyte,\ calibrator)[mg/l]}{Area\ (Analyte,\ calibrator) \times REC}$$

Ενδεικτικά κάποια από τα χρωματογραφήματα που λήφθηκαν:

std serum

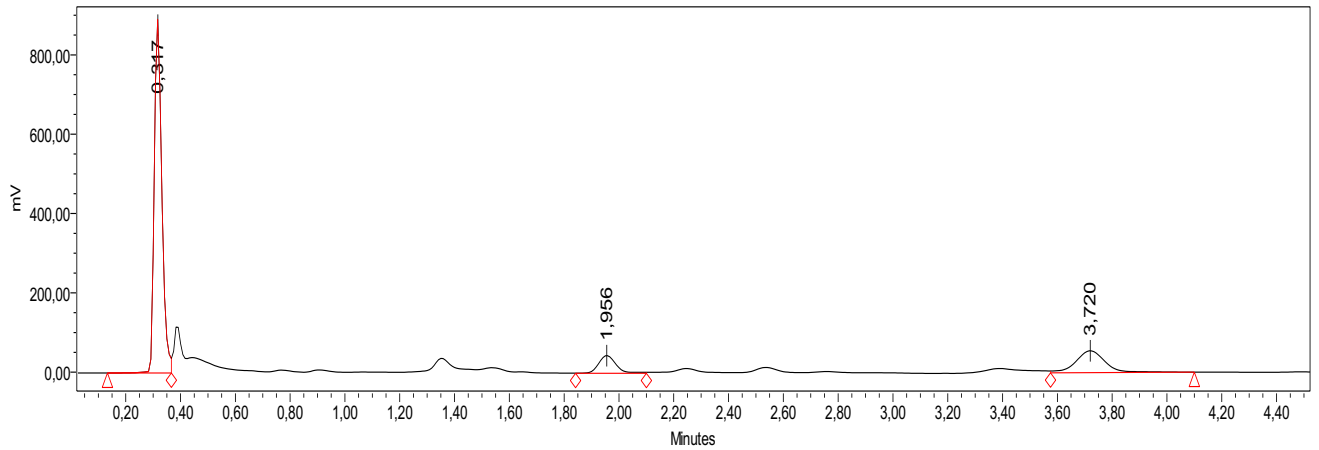


Control

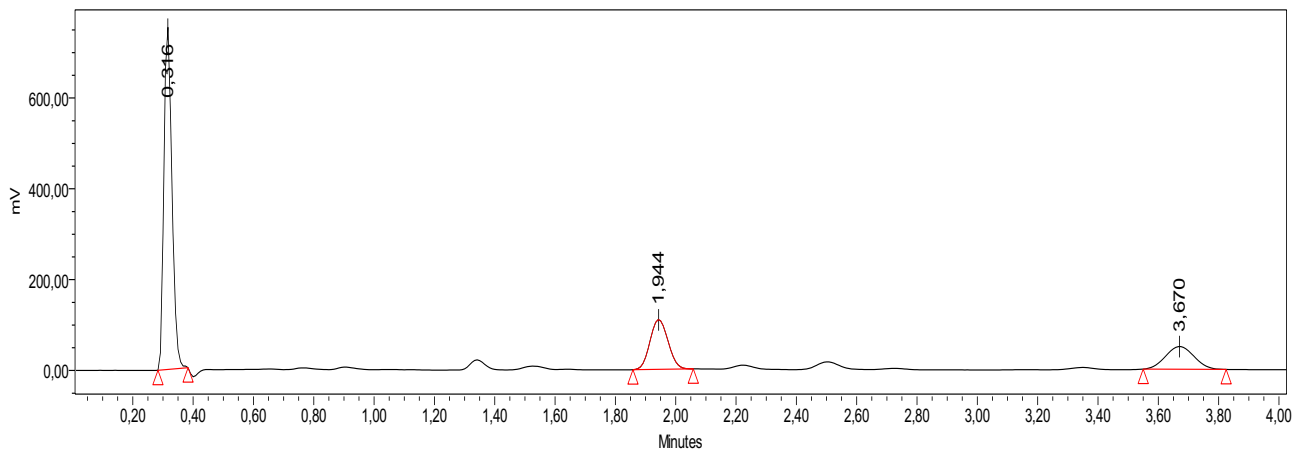


Σχήμα 6-7: Χρωματογραφήματα που λήφθηκαν από τα Std serum και control

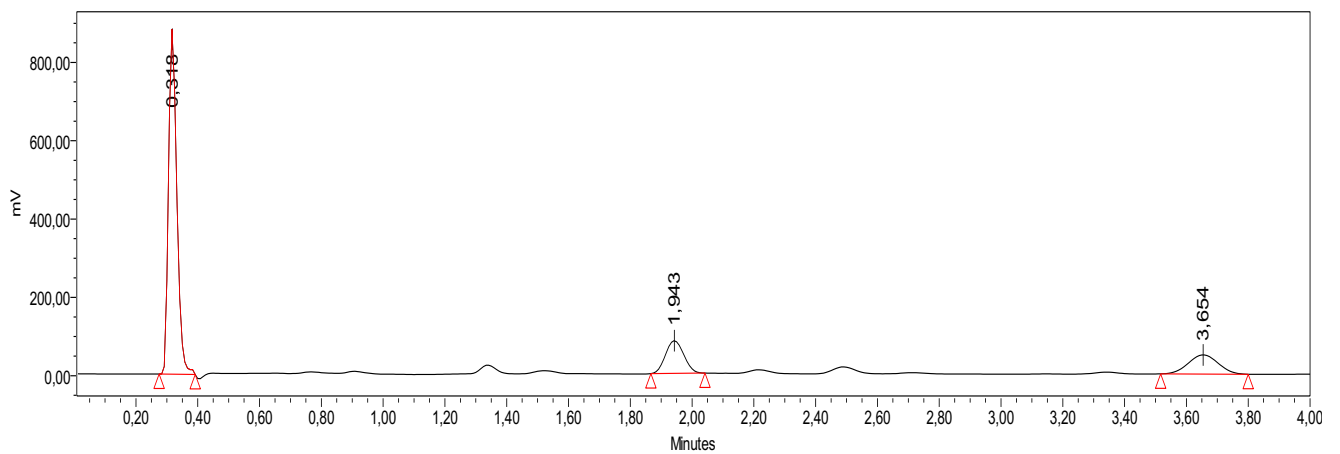
Ασθενής στις 0h (πρίν τη λήψη ατορβαστατίνης)



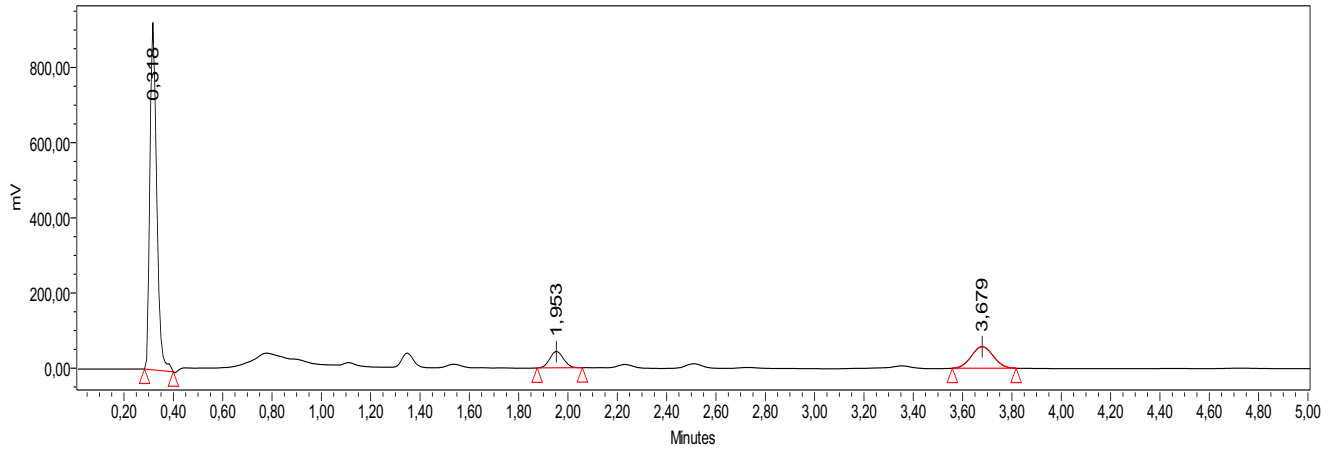
Ασθενής στις 2h (πρίν τη λήψη ατορβαστατίνης)



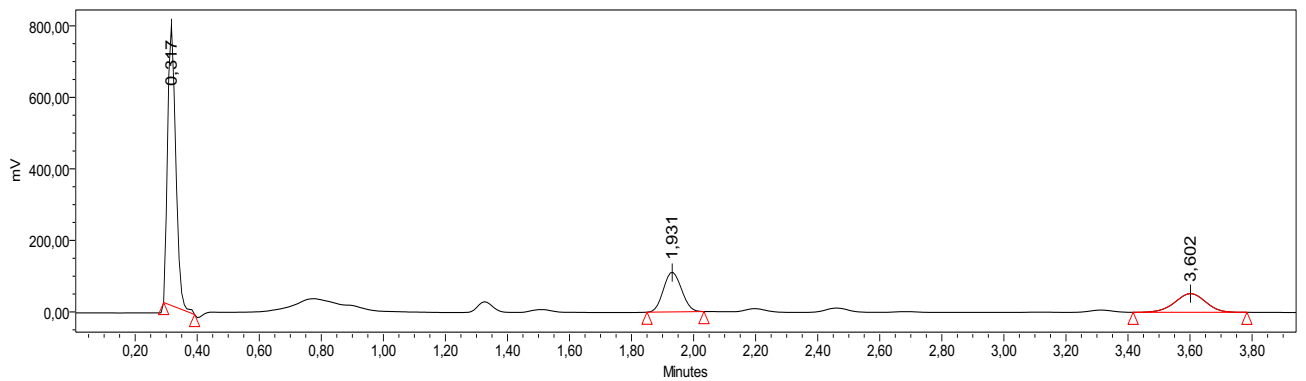
Ασθενής στις 5h (πρίν τη λήψη ατορβαστατίνης)



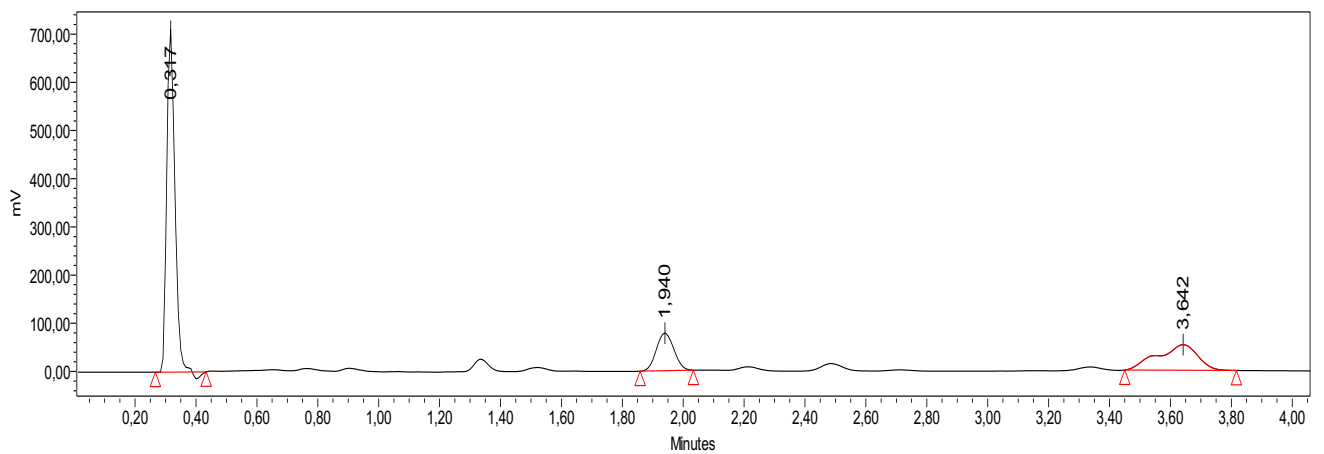
Σχήμα 8-10: Χρωματογραφήματα που λήφθηκαν από το πλάσμα αίματος του ασθενή 2 με βάση τη χρονική στιγμή (0h, 2h, 5h) που μεσολαβεί από τη χορήγηση λεβετιρακετάμης πριν τη λήψη ατορβαστατίνης. Ασθενής στις 0h (μετά τη λήψη ατορβαστατίνης)



Ασθενής στις 2h (μετά τη λήψη ατορβαστατίνης)



Ασθενής στις 5h (μετά τη λήψη ατορβαστατίνης)



Σχήμα 11-13: Χρωματογραφήματα που λήφθηκαν από το πλάσμα αίματος του ασθενή 2 με βάση τη χρονική στιγμή (0h, 2h, 5h) που μεσολαβεί από τη χορήγηση λεβετιρακετάμης μετά τη λήψη ατορβαστατίνης.

B2.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Στην παρούσα εργασία έγινε παρουσίαση των δεδομένων χρησιμοποιώντας γραφήματα και περιγραφικές μεθόδους στατιστικής ανάλυσης.

Όσον αφορά τα γραφήματα, δημιουργήθηκε μία σειρά από στατιστικά διαγράμματα για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων ανάλογα με το είδος των δεδομένων που αναλύθηκαν. Συγκεκριμένα, κατασκευάστηκαν ραβδογράμματα και στατιστικές πίτες για δεδομένα σε ονομαστική κλίμακα και ιστογράμματα για δεδομένα σε συνεχή κλίμακα.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό SPSS για Windows (έκδοση 23.0; SPSS, Inc, an IBM Company, Chicago, IL).

Η περιγραφική στατιστική ανάλυση περιελάμβανε στατιστική διερεύνηση με τον υπολογισμό κριτηρίων κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος, επικρατούσα τιμή, τεταρτημόρια) καθώς και κριτηρίων διασποράς (εύρος, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, συντελεστής μεταβλητότητας).

B2.4 ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗΣ

Εισαγωγή:

Φαρμακοκινητική μοντελοποίηση:

Φαρμακοκινητική (ΦΚ) είναι η επιστήμη που μελετά την πορεία των φαρμάκων από την στιγμή που θα εισέλθουν στον οργανισμό μέχρι την απομάκρυνσή τους. Η διαδικασία αυτή μπορεί να χωριστεί σε τέσσερις φάσεις την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απομάκρυνση. Οι τέσσερις αυτές φάσεις μπορούν να περιγραφούν ποιοτικά και ποσοτικά με την χρήση κατάλληλων μαθηματικών μοντέλων (παραμετρικών ή μη παραμετρικών). Συνοπτικά αναφέρεται ότι (Williams and Ette 2007; Ruiz-Garcia et al. 2008; Mould and Upton 2012; FDA 2013):

- Η απορρόφηση, δηλαδή ο τρόπος και ο ρυθμός με τον οποίο ένα φάρμακο εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος εκφράζεται συνήθως (στις παραμετρικές μεθόδους) με την χρήση μιας σταθεράς απορρόφησης, η οποία μπορεί να ακολουθεί διάφορα είδη κινητικής (π.χ. πρωτοταξική, μηδενοταξική, Michaelis-Menten κτλ)
- Η κατανομή, δηλαδή ο τρόπος με τον οποίο ένα φάρμακο κατανέμεται στα υγρά και τους ιστούς του σώματος εκφράζεται συχνά μέσω του όγκου κατανομής. Ο όγκος κατανομής ουσιαστικά εκφράζει μια σταθερά αναλογίας η οποία συσχετίζει τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα (C) με την ποσότητά του στο σώμα.
- Ο μεταβολισμός (ή βιομετατροπή) είναι η μετατροπή του αρχικού φαρμάκου (μητρικό) σε μία άλλη ένωση (μεταβολίτης) παρόμοιας δομής που μπορεί όμως να απομακρυνθεί ευκολότερα από το μητρικό φάρμακο. Η διαδικασία αυτή μπορεί επίσης να περιγραφεί και να ποσοτικοποιηθεί χρησιμοποιώντας κατάλληλες κινητικές σταθερές.
- Η απομάκρυνση αφορά την περιγραφή του τρόπου και του ρυθμού με τον οποίο τα φάρμακα και οι μεταβολίτες τους απομακρύνονται από το σώμα και περιγράφεται με την χρήση μιας σταθεράς απομάκρυνσης η οποία μπορεί να

ακολουθεί διάφορα είδη κινητικής (π.χ. πρωτοταξική, μηδενοταξική, Michaelis-Menten κτλ). Ακόμη η απομάκρυνση μπορεί να εκφραστεί με την έννοια της κάθαρσης δηλαδή της ποσότητας του φαρμάκου που απομακρύνεται στην μονάδα του χρόνου.

Έτσι η ΦΚ μοντελοποίηση στοχεύει στο να περιγραφούν μαθηματικά οι παραπάνω διαδικασίες ώστε να εξάγουμε την μαθηματική σχέση της συγκέντρωσης του φαρμάκου ως προς το χρόνο. Η περιγραφή αυτή μπορεί να γίνει με κατάλληλες εξισώσεις και με την ποσοτικοποίηση των παραμέτρων τους. Η ανάπτυξη τέτοιων μοντέλων μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας δεδομένα από κλινικές μελέτες όπου λαμβάνεται δείγμα αίματος ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Για την ανάλυση τέτοιων δεδομένων συχνά χρησιμοποιείται η λεγόμενη *διαμερισματική μοντελοποίηση* η οποία βασίζεται στην παραδοχή ότι το σώμα μπορεί να χωριστεί σε διάφορα διαμερίσματα όπου το φάρμακο συμπεριφέρεται με τον ίδιο τρόπο. Αυτή η προσέγγιση βασίζεται στις ιδιότητες κατανομής του φαρμάκου στο αίμα και τους ιστούς. Συνήθως τα περισσότερα φάρμακα φαίνεται να περιγράφονται καλά με μονο-διαμερισματικό μοντέλο, όπου όλος ο οργανισμός θεωρείται ένα ενιαίο διαμέρισμα ή με δι-διαμερισματικό μοντέλο όπου το αίμα και οι καλά αιματούμενοι ιστοί συνήθως προσεγγίζονται ως *κεντρικό διαμέρισμα*, ενώ οι υπόλοιποι ιστοί ως ένα *περιφερικό διαμέρισμα*. Παρ' όλα αυτά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φαρμάκων που περιγράφαν καλά με περισσότερα διαμερίσματα (Simeoni et al., 2004; Dhillon and Gill, 2006).

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική:

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελετά τις πηγές μεταβλητότητας στη συγκέντρωση ενός φαρμάκου μεταξύ των ατόμων ενός υπό διερεύνηση πληθυσμού. Πράγματι η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μπορεί να ποσοτικοποιήσει την απόκλιση από μία μέση συμπεριφορά του πληθυσμού (πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο) για το κάθε άτομο ξεχωριστά λαμβάνοντας υπόψιν τα ατομικά χαρακτηριστικά του (Bonate, 2006).

Υπάρχουν διάφορες προσεγγίσεις πληθυσμιακής ανάλυσης δεδομένων, αλλά οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι η μέθοδος δύο σταδίων και η χρήση μη γραμμικών μοντέλων μικτών επιδράσεων. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν μη γραμμικά

μοντέλα μικτών επιδράσεων σύμφωνα με τα οποία η μοντελοποίηση βασίζεται στην ταυτόχρονη ανάλυση των δεδομένων όλων των ασθενών.

Με τον όρο ‘μη γραμμική’ περιγράφεται η σχέση εξαρτημένης (συγκέντρωση του φαρμάκου) και ανεξάρτητης μεταβλητής (χρόνος) η οποία θεωρείται ότι περιγράφεται μέσω μιας μη γραμμικής συνάρτησης. Επίσης αναφέρεται ως μέθοδος ‘μικτών επιδράσεων’ καθώς μπορεί και λαμβάνει υπόψιν ταυτόχρονα τόσο σταθερές επιδράσεις, δηλαδή που δεν μεταβάλλονται από δείγμα σε δείγμα π.χ. η χορηγούμενη δόση αλλά και τυχαίες επιδράσεις, επιδράσεις που μεταβάλλονται από δείγμα σε δείγμα και επηρεάζουν την μέτρηση του αποτελέσματος όπως δημογραφικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, σφάλματα μέτρησης κτλ. Έτσι η μη γραμμική ανάλυση μικτών επιδράσεων επιτρέπει τον προσδιορισμό της ενδοατομικής και της διατομικής μεταβλητότητας, την μοντελοποίηση της υπόλοιπης μεταβλητότητας (residual error model) και την εκτίμηση της επίδρασης των συμμεταβλητών στην έκθεση του φαρμάκου που έχει ο κάθε εθελοντής. Είναι ακόμη σημαντικό να σημειωθεί ότι η μη γραμμική ανάλυση μικτών επιδράσεων επιτρέπει την ανάλυση τόσο ενός μεγάλου (πολλά σημεία δειγματοληψίας ή/και μεγάλο αριθμό εθελοντών), όσο και ενός μικρού αριθμού δεδομένων (λίγα σημεία δειγματοληψίας ή/και μικρό αριθμό εθελοντών) (Bonate 2006; Surulivel et al. 2008; Mould and Upton 2012).

Ανάπτυξη πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου

Παρακάτω συνοψίζονται τα βήματα για την εφαρμογή της μη γραμμικής ανάλυσης μικτών επιδράσεων στην ανάπτυξη πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου.

- Κλινική μελέτη για την απόκτηση δεδομένων συγκέντρωσης φαρμάκου ως προς το χρόνο

Αρχικά θα πρέπει να γίνει συλλογή δεδομένων συγκέντρωσης φαρμάκου ως προς το χρόνο μετά από τη διεξαγωγή κλινικής φαρμακοκινητικής μελέτης κατά την οποία συνήθως συλλέγονται δείγματα αίματος μετά από χορήγηση φαρμάκου σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα και στα οποία ποσοτικοποιείται το φάρμακο.

➤ Βιβλιογραφική αναζήτηση

Στην συνέχεια γίνεται μια εκτεταμένη βιβλιογραφική αναζήτηση της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου που διερευνάται. Μέσω αυτής τις διαδικασίας μπορεί να γίνει μια αρχική εκτίμηση των διαμερισμάτων που αναμένεται να έχει το μοντέλο που θα περιγράψει καλύτερα τα δεδομένα καθώς και η εύρεση των αρχικών τιμών που θα χρησιμοποιηθούν ως βάση για την εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου (Bonate 2006; Mould and Upton 2012).

➤ Διερεύνηση κατάλληλου δομικού μοντέλου.

Ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο συνίσταται ουσιαστικά από ένα σύνολο μαθηματικών εξισώσεων, το οποίο περιγράφει με απλουστευμένο τρόπο τις διαδικασίες απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού ή/και απομάκρυνσης σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό. Έτσι το δομικό μοντέλο επιχειρεί να περιγράψει τη μέση μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο χρόνο και περιγράφεται με αλγεβρικές ή διαφορικές εξισώσεις. Οι αλγεβρικές εξισώσεις χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν απλά φαρμακοκινητικά μοντέλα, όπως το μόνο- ή το δι-διαμερισματικό μοντέλο, ενώ οι διαφορικές εξισώσεις είναι πιο κατάλληλες για την περιγραφή πιο πολύπλοκων μοντέλων (Bonate 2006; Mould and Upton 2012).

Οι δυο βασικοί άξονες της ανάπτυξης ενός τέτοιου μοντέλου είναι η επιλογή του σωστού αριθμού διαμερισμάτων και ο προσδιορισμός του τύπου της κινητικής απορρόφησης και της κινητικής απομάκρυνσης του φαρμάκου. Εάν η κινητική του φαρμάκου χαρακτηρίζεται από πρωτοταξική κινητική απομάκρυνσης ή απορρόφησης τότε ο ρυθμός είναι ανάλογος της συγκέντρωσης, ενώ εάν χαρακτηρίζεται από μηδενοταξική κινητική, ο ρυθμός είναι ανεξάρτητος τη συγκέντρωσης (Mould and Upton 2013). Διάφορα μοντέλα διερευνώνται κάθε φορά για την επιλογή του καταλληλότερου η οποία βασίζεται σε συγκεκριμένα στατιστικά και γραφικά κριτήρια.

Η εκτίμηση των παραμέτρων του μη γραμμικού μικτών επιδράσεων μοντέλου βασίζεται στη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας. Η μέθοδος αυτή δίνει την πιο πιθανή τιμή της παραμέτρου από όλες τις δυνατές τιμές της με βάση τις παρατηρήσεις (τιμές εξαρτημένης

μεταβλητής). Η πιθανοφάνεια των παραμέτρων με βάση τις παρατηρήσεις ορίζεται ως ίση ή ανάλογη με την πιθανότητα των παρατηρήσεων με βάση τις παραμέτρους του μοντέλου. Έτσι, η πιθανότητα των παρατηρήσεων με βάση τις παραμέτρους του μοντέλου γράφεται ως μία συνάρτηση των παραμέτρων του μοντέλου και το λογισμικό που χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη του μοντέλου υπολογίζει τις τιμές των παραμέτρων που μεγιστοποιούν την πιθανότητα των παρατηρήσεων. Η συνάρτηση που χρησιμοποιείται είναι η αντικειμενική συνάρτηση εκτεταμένων ελαχίστων τετραγώνων. Η τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης (Objective Function Value, OFV) που υπολογίζεται από το λογισμικό είναι ανάλογη του $-2 \cdot \ln(\text{πιθανοφάνεια παρατηρήσεων})$ με βάση τις παραμέτρους του μοντέλου. Έτσι, η ελαχιστοποίηση της OFV σημαίνει μεγιστοποίηση της πιθανοφάνειας. Η OFV μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον διαγνωστικό έλεγχο της καλής προσαρμογής του μοντέλου στις παρατηρήσεις. Όσο χαμηλότερη είναι η τιμή της OFV, τόσο καλύτερη θεωρείται η προσαρμογή του μοντέλου στα πειραματικά δεδομένα (Bonate, 2006; Ette et al., 2007).

➤ Στατιστικό μοντέλο

Το στατιστικό μοντέλο περιγράφει τη μεταβλητότητα στα φαρμακοκινητικά δεδομένα του υπό μελέτη πληθυσμού. Συνήθως στα φαρμακοκινητικά πληθυσμιακά μοντέλα έχουμε δύο βασικές πηγές μεταβλητότητας οι οποίες χαρακτηρίζονται και ποσοτικοποιούνται με τη χρήση μη γραμμικής ανάλυσης μικτών επιδράσεων η *διατομική* και η *υπόλοιπη* μεταβλητότητα.

Η διατομική μεταβλητότητα (Between-subject variability, BSV) αφορά στη διακύμανση μίας παραμέτρου μεταξύ των ατόμων του υπό μελέτη πληθυσμού, περιγράφεται από την παράμετρο τυχαίας επίδρασης, η , η οποία θεωρείται ότι ακολουθεί μία στατιστική κατανομή (πχ. κανονική κατανομή με μέση τιμή μηδέν και διακύμανση ω^2). Το συνηθέστερο μοντέλο διατομικής μεταβλητότητας είναι το *εκθετικό* (Bonate 2006; Mould and Upton 2012).

Η υπόλοιπη μεταβλητότητα (residual error) αναφέρεται στη μεταβλητότητα που δεν μπορεί να εξηγηθεί από άλλες αιτίες μεταβλητότητας, όπως για παράδειγμα αναλυτικά σφάλματα. Αυτός ο τύπος μεταβλητότητας περιγράφεται από την παράμετρο τυχαίας

επίδρασης, ε , η οποία θεωρείται ότι ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή μηδέν και διακύμανση σ^2 . Για την μοντελοποίηση της *υπόλοιπης* μεταβλητότητας χρησιμοποιούνται συνηθέστερα το *προσθετικό* (additive ή constant error), το *αναλογικό* (proportional error) ή το *συνδυαστικό* (combined error) μοντέλο σφάλματος. Έτσι αν ότι $f(x, \Theta)$ είναι προβλεπόμενες από το μοντέλο τιμές των παρατηρήσεων ενός ατόμου μέσω μίας συνάρτησης (γραμμικής ή μη γραμμικής) με διάνυσμα παραμέτρων Θ και ε : υπόλοιπο σφάλμα έχουμε (Bonate 2006; Mould and Upton 2013) :

- Το *προσθετικό* μοντέλο [$y = f(x, \Theta) + \varepsilon$] χρησιμοποιείται όταν το σφάλμα δε μεταβάλλεται σε όλο το εύρος των προβλεπόμενων από το μοντέλο παρατηρήσεων.
- Το *αναλογικό* μοντέλο [$y = f(x, \Theta) \times (1 + \varepsilon)$] χρησιμοποιείται όταν το υπόλοιπο σφάλμα μεταβάλλεται ανάλογα με την προβλεπόμενη τιμή της συγκέντρωσης.
- Το *συνδυαστικό* μοντέλο [$y = f(x, \Theta) \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$] συνδυάζει το προσθετικό και το αναλογικό σφάλμα (αναλογικό υπόλοιπο σφάλμα ε_1 και προσθετικό υπόλοιπο σφάλμα ε_2).

➤ Μοντέλο συμμεταβλητών

Οι συμμεταβλητές είναι ουσιαστικά συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (μεταβλητές) που περιγράφουν ένα άτομο, ένα δοσολογικό σχήμα ή άλλοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά ενός φαρμάκου. Μία συμμεταβλητή μπορεί να είναι συνεχής ή κατηγορική. Οι συνεχείς συμμεταβλητές παίρνουν διαδοχικές τιμές (π.χ. ηλικία), ενώ οι κατηγορικές συμμεταβλητές παίρνουν διακριτές τιμές (π.χ. το φύλο ορίζονται 2 κατηγορίες: άνδρες και γυναίκες, οι οποίες παίρνουν τιμές 0 και 1, αντιστοίχως). Η ενσωμάτωση συμμεταβλητών σε ένα πληθυσμιακό ΦΚ μοντέλο γίνεται προκειμένου να εξηγηθεί μέρος της διατομικής μεταβλητότητας.

Η διαδικασία ανάπτυξης ενός μοντέλου συμμεταβλητών περιλαμβάνει: 1) τη δημιουργία ενός βασικού μοντέλου, δηλαδή ενός δομικού και στατιστικού μοντέλου που δεν περιέχει σχέσεις συμμεταβλητών-παραμέτρων 2) την ανίχνευση πιθανών σχέσεων συμμεταβλητών-παραμέτρων 3) την είσοδο και εξέταση της κάθε σχέσης συμμεταβλητής-παραμέτρου ξεχωριστά στο βασικό μοντέλο 4) τον έλεγχο σημαντικότητας των

εξεταζόμενων συμμεταβλητών για τις παραμέτρους του μοντέλου και 5) την ένταξη μόνο των σημαντικών σχέσεων συμμεταβλητών-παραμέτρων στο τελικό μοντέλο (Bonate 2006; Mould and Upton 2012).

Η σημαντικότητα της επίδρασης των συμμεταβλητών στις τυπικές τιμές των παραμέτρων του μοντέλου εξετάζεται μέσω διαφόρων μαθηματικών εξισώσεων και η τελική επιλογή τους γίνεται βάσει στατιστικών κριτηρίων όπως Wald test ή ANOVA, αλλά και βάσει γραφικών κριτηρίων συσχέτισης, δηλαδή διαγράμματα της μεταβολής των παραμέτρων με την επίδραση των συμμεταβλητών (scatter plot για συνεχής συμμεταβλητές ή Box-Plot για διακριτές συμμεταβλητές για κάθε παράμετρο) (Bonate 2006). Ακόμη εξετάζονται και φυσιολογικής σημασίας κριτήρια για τον έχει πράγματι φυσιολογική σημασία να εξετασθεί η επίδραση μιας συμμεταβλητής σε μια συγκεκριμένη παράμετρο.

➤ Αξιολόγηση ενός πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου

Η αξιολόγηση ενός μοντέλου συνήθως βασίζεται στην ακρίβεια των παραμέτρων που εκτιμήθηκαν, στο στατιστικό έλεγχο καλής προσαρμογής και στο γραφικό έλεγχο καλής προσαρμογής και προβλεπτικής ικανότητας. Οι μέθοδοι αυτοί αναλύονται παρακάτω.

A)Ακρίβεια των εκτιμωμένων παραμέτρων

Οι τιμές που εκτιμήθηκαν ως πληθυσμιακές παράμετροι εκπροσωπούν την μέση τιμή της κάθε παραμέτρου του μοντέλου στον υπό μελέτη πληθυσμό. Αυτές πρέπει να είναι σύμφωνες με φυσιολογικές τιμές που και να ανήκουν σε ένα εύρος τιμών σύμφωνο με αυτό που βρέθηκε βιβλιογραφικά για το συγκεκριμένο φάρμακο σε έναν παρόμοιο πληθυσμό.

Ακόμη η τιμή του σχετικού τυπικού σφάλματος (r.s.e.%) της κάθε παραμέτρου, αλλά και της διατομικής μεταβλητότητας που εμφάνιζε η κάθε παράμετρος (η τυπική απόκλιση από την πληθυσμιακή μέση τιμή) θα πρέπει να είναι σχετικά χαμηλές. Ο βαθμός ακρίβειας των εκτιμωμένων παραμέτρων του μοντέλου εξαρτάται από το μέγεθος του υπό διερεύνηση πληθυσμού. Έτσι, για τις περισσότερες ΦΚ αναλύσεις τα αποδεκτά SE για τις παραμέτρους των σταθερών και τυχαίων επιδράσεων είναι συνήθως μικρότερα του 30% και 50%, αντιστοίχως (Bonate 2006; Mould and Upton 2012).

Β) Στατιστικός έλεγχος καλής προσαρμογής μοντέλου

Κατά τον στατιστικό έλεγχο καλής προσαρμογής επιδιώκεται η τιμή της μέγιστης πιθανοφάνειας (-2LL) να είναι κατά το δυνατόν μικρότερη, καθώς αυτό θα σήμαινε ότι οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που εκτιμήθηκαν από το μοντέλο παρουσίαζαν αυξημένη πιθανότητα να προσεγγίζουν τις πραγματικές του πληθυσμού.

Το Akaike κριτήριο πληροφορίας (AIC) και το Bayesian κριτήριο πληροφορίας (BIC) είναι επίσης βασικά στατιστικά εργαλεία για την εκτίμηση της καλής προσαρμογής μοντέλου. Το μοντέλο με τη μικρότερη τιμή AIC θεωρείται ότι παρουσιάζει την καλύτερη προσαρμογή. Η γενική μορφή του AIC είναι $AIC = 2p - 2 \cdot \ln(L)$ όπου p ο αριθμός των παραμέτρων του μοντέλου και L η μέγιστη τιμή της συνάρτησης πιθανοφάνειας για κάθε υποψήφιο μοντέλο. Έτσι φαίνεται ότι το AIC προσπαθεί να συνδυάσει την καλή προσαρμογή του μοντέλου, μέσω του υπολογισμού της μέγιστης πιθανοφάνειάς του, με την όσο το δυνατό μικρότερη πολυπλοκότητά του, μέσω του όρου ποινικοποίησης $2p$ που είναι μία αύξουσα συνάρτηση του αριθμού των παραμέτρων. Παρομοίως, το μοντέλο με τη μικρότερη τιμή BIC θεωρείται ότι παρουσιάζει την καλύτερη προσαρμογή. Η γενική μορφή του κριτηρίου είναι $BIC = -2 \cdot \ln(L) + p \cdot \log n$ όπου το p αντιπροσωπεύει την διάσταση του μοντέλου και n το μέγεθος του δείγματος. Είναι εμφανές ότι πρώτος όρος αυξάνεται, όσο το μοντέλο γίνεται πιο πολύπλοκο, ενώ ο δεύτερος μειώνεται αντίστοιχα. Θεωρητικά ο δεύτερος όρος «τιμωρεί» τα πολύπλοκα μοντέλα περισσότερο από ότι τα απλά. Το κριτήριο αυτό θεωρείται πιο αξιόπιστο όταν έχουμε επαρκώς μεγάλο μέγεθος δείγματος (Bonate 2006; Mould and Upton 2012; Mould and Upton 2013).

Γ) Γραφικός έλεγχος καλής προσαρμογής μοντέλου

Τα βασικά διαγράμματα που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της καλής προσαρμογής ενός μοντέλου στα φαρμακοκινητικά δεδομένα βάση των οποίων αναπτύχθηκε είναι τα εξής:

- Διάγραμμα των πειραματικών δεδομένων (OBS) έναντι των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων (PRED) Αν στο διάγραμμα OBS έναντι PRED

παρατηρούνται αποκλίσεις από την ευθεία $\psi=\chi$, τότε ίσως υπάρχει κάποιο πρόβλημα προσαρμογής του δομικού ή του στατιστικού μοντέλου

- Το διάγραμμα της προσαρμογής του μοντέλου στα πειραματικά δεδομένα του κάθε εθελοντή ξεχωριστά (Individual fits). Αν τα παρατηρούμενα πειραματικά σημεία στον εκάστοτε εθελοντή αποκλίνουν σημαντικά από το προφίλ που υπολογίζει το μοντέλο τότε υπάρχει κάποιο πρόβλημα προσαρμογής
- Διάγραμμα της απόλυτης τιμή των ατομικών σταθμισμένων υπολοίπων ($|IWRES|$) έναντι των προβλεπόμενων ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED). Το διάγραμμα αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην αξιολόγηση του στατιστικού μοντέλου και ειδικότερα, του μοντέλου υπολειμματικής μεταβλητότητας. Εάν τα ατομικά σταθμισμένα υπόλοιπα (IWRES) κατανέμονται ομοιόμορφα και τυχαία γύρω από το μηδέν και σε απόσταση έως δύο τυπικών αποκλίσεων από το μηδέν ($\pm 2 SD$), τότε το μοντέλο μπορεί να θεωρηθεί ικανοποιητικό (Comets et al. 2008; Owen and Fiedler-Kelly 2014)
- Διαγράμματα οπτικού ελέγχου προβλεπτικής ικανότητας μοντέλου (Visual Predict Check, VPC). Με την χρήση του διαγράμματος VPC αξιολογείται η ικανότητα του μοντέλου που αναπτύχθηκε να περιγράψει τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν. Προκειμένου να αναπτυχθεί ένα τέτοιο διάγραμμα αρχικά δημιουργείται ένα νέο σύνολο προσομοιωμένων δεδομένων χρησιμοποιώντας τα χαρακτηριστικά της κατανομής των παραμέτρων του τελικού μοντέλου που αναπτύχθηκε βάση των πειραματικών δεδομένων, υπολογίζονται τα εκατοστημόρια των παρατηρούμενων μετρήσεων και του νέου αναγεννημένου συνόλου προσομοιωμένων δεδομένων, συγκρίνονται τα προσομοιωμένα δεδομένα με τα πειραματικά δεδομένα για κάθε εκατοστημόριο παρατηρούμενες τιμές συγκεντρώσεων. Η καλή προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου επαληθεύεται όταν τα διαστήματα εμπιστοσύνης των εκατοστημορίων των προσομοιωμένων δεδομένων είναι στενά και εμπεριέχουν τα εκατοστημόρια των παρατηρήσεων. Σημειώνεται ότι συνήθως αυτή η σύγκριση γίνεται οπτικά αξιολογώντας εάν η διάμεσος του κάθε εκατοστημορίου των παρατηρήσεων εσωκλείεται στο διάστημα εμπιστοσύνης (συνήθως 95%) που δημιουργείται για κάθε εκατοστημόριο χρησιμοποιώντας τα προσομοιωμένα δεδομένα (Sun et al. 2011; Owen and Fiedler-Kelly, 2014).

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική λεβετιρακετάμης

Μετά από εκτεταμένη βιβλιογραφική αναζήτηση για την διερεύνηση της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής της levetiracetam σε ενήλικες με επιληψία βρέθηκαν συνολικά τρεις δημοσιευμένες μελέτες των: Pigeolet και συνεργάτες (2007), Ito και συνεργάτες (2016) και Rhee και συνεργάτες (2017).

Οι Pigeolet και συνεργάτες (2007) χρησιμοποίησαν δεδομένα από 10 κλινικές μελέτες που έλαβαν χώρα στην Ιαπωνία και την Ευρώπη και συμπεριέλαβαν ένα σύνολο 524 ατόμων (υγιείς εθελοντές και ασθενείς με επιληψία). Οι ερευνητές κατέληξαν ότι το μοντέλο που περιγράφει καλύτερα τη φαρμακοκινητική της levetiracetam είναι το μονοδιαμερισματικό μοντέλο, ενώ τόσο η απορρόφηση όσο και η κάθαρσή της ακολουθούν πρωτοταξική κινητική. Όσον αφορά στο μοντέλο συμμεταβλητών το βάρος, το φύλο, η κάθαρση κρεατινίνης και η ταυτόχρονη λήψη επαγωγέων ηπατικών ενζύμων ή βαλπροϊκού οξέος είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση του φαρμάκου. Ακόμη το βάρος, η ασθένεια και το βαλπροϊκό οξύ είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στον όγκο της κατανομής. Η έκθεση στην levetiracetam, όπως υπολογίστηκε από την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα στο χρόνο κατά τη διάρκεια του διαστήματος δοσολογίας 12 ωρών σε σταθερή κατάσταση (AUC_{ss}) ήταν 12% υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Η μείωση του σωματικού βάρους από 70kg σε 40kg φαίνεται να οδηγεί σε αύξηση της έκθεσης κατά 16%, ενώ η μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης κατά το ήμισυ φαίνεται να οδηγεί σε αύξηση της έκθεσης κατά 10%. Οι επαγωγείς ενζύμων μείωσαν την έκθεση κατά 8%, ενώ το βαλπροϊκό οξύ οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης κατά 23% (Pigeolet et al., 2007).

Οι Ito και συνεργάτες (2016) ανέλυσαν τις συγκεντρώσεις levetiracetam που προήλθαν από ένα σύνολο 225 ασθενών με επιληψία σε σταθερή κατάσταση που παρακολουθούνταν συστηματικά στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Κιότο από τον Απρίλιο του 2012 έως τον Μάρτιο του 2013 εγγράφηκαν. Οι ασθενείς ήταν τόσο παιδιά όσο και ενήλικες, όπως φαίνεται από το εύρος ηλικίας του πληθυσμού που κυμαινόταν από 1 έως 86 ετών με διάμεσο τα 38 έτη. Τα δεδομένα συγκέντρωσης όρου ως προς το χρόνο της levetiracetam περιγράφηκαν καλά με μονοδιαμερισματικό μοντέλο με

πρωτοταξική απορρόφηση και κάθαρση. Η κάθαρση φάνηκε να σχετίζεται αλλομετρικά με το σωματικό βάρος και το eGFR. Αύξηση στη δόση φάνηκε να αυξάνει σημαντικά την κάθαρση. Φάνηκε ότι η μέση πληθυσμιακή κάθαρση της levetiracetam για έναν ενήλικα 70kg με κανονική νεφρική λειτουργία είναι 4.8 L/h αν παίρνει 500 mg φαρμάκου δυο φορές την ημέρα, ενώ είναι 5.9 L/h αν παίρνει 1500 mg φαρμάκου δυο φορές την ημέρα (Ito et al., 2016).

Οι Rhee και συνεργάτες (2017) ανέπτυξαν ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο της levetiracetam χρησιμοποιώντας δεδομένα από αραιές δειγματοληψίες (συνολικά 483 συγκεντρώσεις) σε ένα σύνολο 425 ασθενών με επιληψία, δηλαδή πρακτικά ένα δείγμα για κάθε εθελοντή. Οι ερευνητές βασίστηκαν στην δημοσίευση των Pigeolet και συνεργάτες (2007) θεωρώντας έτσι ότι η φαρμακοκινητική της levetiracetam περιγράφεται καλά με ένα μονο-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κάθαρση και απορρόφηση. Το βάρος ήταν σημαντική συμμεταβλητή για την εκτίμηση της κάθαρσης και του όγκου κατανομής. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) επηρέασε σημαντικά μόνο την κάθαρση, ενώ η ταυτόχρονη λήψη άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων δεν επηρέασε σημαντικά καμία από τις παραμέτρους (Rhee et al., 2017).

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των μοντέλων που αναπτύχθηκαν και οι παράμετροι που εκτιμήθηκαν στις μελέτες που προαναφέρθηκαν (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα δημοσιευμένων μελετών πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής levetiracetam

	Pigeolet και συνεργάτες 2007	Ito και συνεργάτες 2016	Rhee και συνεργάτες 2017
<i>Ka</i> (h^{-1})	4.80 (3.89, 5.71) στην διαπεπτική περίοδο 2.44 (2.01, 2.87) σε περίοδο πέψης	0.464	2.44 (η τιμή ορίστηκε σταθερή βάση των Pigeolet et al 2007)
<i>V/F</i> (L)	52.7 (48.4, 57.0)	52.7 (η τιμή ορίστηκε σταθερή βάση των Pigeolet et al 2007)	65.3 L
<i>Συμμεταβλητές για V/F</i>	Εκθέτης του βάρους (κεντραρισμένο στα 70 kg) Παράγοντας η λήψη Valproic acid Παράγοντας η ασθένεια		Εκθέτης του βάρους (κεντραρισμένο στα 70 kg)

Cl/F (L/h)	4.02 (3.88, 4.16)	4.33	3.9 L/h
Συμμεταβλητές για CL/F	Εκθέτης του βάρους (κεντραρισμένο στα 70 kg) Εκθέτης του GFR (κεντραρισμένο στα 110 mL/min/1.73 m ²) Παράγοντας φύλλο Παράγοντας επαγωγή ενζύμων Παράγοντας η λήψη Valproic acid	Εκθέτης του βάρους (κεντραρισμένο στα 70 kg) Εκθέτης του GFR (κεντραρισμένο στα 100 mL/min/1.73 m ²) Παράγοντας της δόσης κανονικοποιημένης ως προς το βάρος	Εκθέτης του βάρους (κεντραρισμένο στα 70 kg) Εκθέτης του GFR (κεντραρισμένο στα 90 mL/min/1.73 m ²)
Είδος μοντέλου σφάλματος	Αναλογικό	Αναλογικό	Προσθετικό
Παράμετρος μοντέλου σφάλματος (CV%)	27.5% σε ασθενείς με επιληψία 16.6% σε υγιείς	30.6%	11.2%

Σύμφωνα με τα δεδομένα που παρουσιάζονται στην περίληψη χαρακτηριστικών του πρότυπου προϊόντος με Levetiracetam το Kerpra[®], όγκος κατανομής της levetiracetam είναι περίπου 0.5-0.7 L/kg όσο δηλαδή για έναν άνθρωπο 70kg 35-49 L που είναι παραπλήσια τιμή με αυτή που υπολογίστηκε από τα παραπάνω πληθυσμιακά μοντέλα. Ακόμη αναφέρεται ότι η κάθαρση είναι 0.96 ml/min/kg δηλαδή για έναν άνθρωπο 70kg περίπου 4 L/h όπως υπολογίστηκε από τα παραπάνω πληθυσμιακά μοντέλα. Ακόμη η τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης φαίνεται να συσχετίζεται στενά με την κάθαρση της levetiracetam, πράγμα το οποίο αντανακλάται στα παραπάνω πληθυσμιακά μοντέλα καθώς η τιμή της GFR ήταν σημαντική συμμεταβλητή για την κάθαρση (Kerpra SmPC).

Σημειώνεται ότι οι τιμές του παραπάνω πίνακα χρησιμοποιήθηκαν σαν αρχικές τιμές για την ανάπτυξη του μοντέλου στην παρούσα εργασία και ταυτόχρονα χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγησή του.

Μέθοδοι:

Κλινική μελέτη για την απόκτηση δεδομένων συγκέντρωσης φαρμάκου ως προς το χρόνο:

Για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας, έλαβαν μέρος συνολικά 6 επιληπτικοί σταθεροποιημένοι ασθενείς που λάμβαναν levetiracetam και παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός». Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν το υπό μελέτη φάρμακο δύο φορές την ημέρα, δηλαδή μια δόση κάθε 12 ώρες.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 5)

Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά των ασθενών με επιληψία που έλαβαν μέρος στην φαρμακοκινητική κλινική μελέτη για την ανάπτυξη πληθυσμιακού μοντέλου.

Αριθμός εθελοντή	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Βάρος (kg)	Ύψος (m)	Ημερήσια δόση levetiracetam (mg)	GFR (mL/min/1.73 m²)
1	Άνδρας	43	80	1.75	2,000	149.69
2	Άνδρας	44	91	1.79	2,000	131.88
3	Γυναίκα	46	98	1.68	3,000	141.24
4	Γυναίκα	53	63	1.58	3,000	91.14
5	Γυναίκα	38	54	1.64	1,500	141.36
6	Άνδρας	52	71	1.65	1,000	84.25
Μέση τιμή	-	46	76.2	1.7	2,083.3	123.3
Τυπική απόκλιση	-	5.7	16.75	0.08	801.04	28.22
Διάμεση τιμή	-	45	75.5	1.665	2,000	136.56

Από τον κάθε εθελοντή λήφθηκαν 3 δείγματα αίματος. Η δειγματοληψία αίματος, για τη μέτρηση των επιπέδων levetiracetam έγινε τις χρονικές στιγμές: 0 h , +2 h, +5 h, όπου ως χρόνος '0' (μηδέν) θεωρήθηκε ο χρόνος λήψης του αντιεπιληπτικού φαρμάκου. Στο μεσοδιάστημα που μεσολάβησε από την πρώτη έως την τελευταία δειγματοληψία αίματος, ο ασθενής βρισκόταν στο χώρο του νοσοκομείου υπό την εποπτεία της συμμετέχουσας νευρολογικής ομάδας. Οι χρόνοι δειγματοληψίας αυτοί επιλέχθηκαν δεδομένου ότι η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου επιτυγχάνεται περίπου 1.5 ώρα μετά την χορήγηση, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι περίπου 7 ώρες και είναι ανεξάρτητα από την δόση (Keppra[®] SmPC). Ακόμη επιλέχθηκαν μόνο 3 σημεία δειγματοληψίας προκειμένου να μην υποβληθούν οι ασθενείς σε ένα επιβαρυντικό σχήμα δειγματοληψίας.

Μέτρηση της συγκέντρωσης levetiracetam στους ασθενείς '1' και '2' έγινε πριν και μετά την λήψη ατορβαστατίνης δηλ σε διαφορετικές χρονικές περιόδους της μελέτης. Κρίθηκε σκόπιμο για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης οι μετρήσεις αυτές να θεωρηθούν σαν μετρήσεις που προήλθαν από δύο επιπλέον διαφορετικούς εθελοντές, καθώς λόγω του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος δεν θα μπορούσαν να είχαν αξιοποιηθεί διαφορετικά. Συνολικά αναφέρεται ότι η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έγινε βάση 18 συγκεντρώσεων σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Λογισμικό:

Η πληθυσμιακή ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της μη γραμμικής μικτών επιδράσεων μοντελοποίησης με τη βοήθεια του υπολογιστικού προγράμματος Monolix[®] 2018R1 (Lixoft, Orsay, France). Το Monolix είναι γραμμένο σε κώδικα C++ και για αυτόν τον λόγο, μπορεί να λειτουργήσει σε οποιοδήποτε λειτουργικό σύστημα διαθέτει πρόγραμμα μετάφρασης σε C++.

Για την εκτίμηση της μέγιστης πιθανοφάνειας για την εκτίμηση των κατάλληλων τιμών των παραμέτρων το Monolix χρησιμοποιεί τον αλγόριθμο μεγιστοποίησης της προσέγγισης της στοχαστικής προσδοκίας (Stochastic Approximation Expectation-Maximization, SAEM). Ο αλγόριθμος αυτός χρησιμοποιείται και για την εκτίμηση της μεταβλητότητας που εμφανίζουν οι παράμετροι μέσα στον πληθυσμό μέσω της εκτίμησης του

πληροφοριακό πίνακα του Φίσερ (Fisher Information Matrix). Για την εκτίμηση των στατιστικών κριτηρίων καλής προσαρμογής χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της Monte Carlo δειγματοληψίας με κριτήριο σημαντικότητας (importance sampling). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης δίνονται αρχικά σε μορφή πινάκων και γραφημάτων τα οποία εξάγονται από το λογισμικό με τη μορφή .txt ή .png αρχείου αντίστοιχα (Monolix 2018R1 Guide).

Διαδικασία εξεύρεσης κατάλληλου μοντέλου

Πριν την έναρξη της πληθυσμιακής ανάλυσης κατασκευάστηκε σε Excel[®] ένας πίνακας δεδομένων βάση των προδιαγραφών του προγράμματος. Αναφέρεται ότι καθώς τα δείγματα που λήφθηκαν προήλθαν από σταθεροποιημένη κατάσταση για τον καλύτερο υπολογισμό των παραμέτρων τέθηκε στο υπολογιστικό λογισμικό ότι είχαν προηγηθεί 5 δόσεις πριν από αυτήν της οποίας λήφθηκαν τα δείγματα συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Σε όλες τις περιπτώσεις θεωρήθηκε ότι οι παράμετροι ακολουθούν Lognormal κατανομή με μέση τιμή την πληθυσμιακή τιμή (θ) και τυπική απόκλιση, ενδεικτική της διατομικής μεταβλητότητας (ω). Ως αρχικές τιμές για την εκτίμηση των παραμέτρων τέθηκαν τόσο αυτές που εκτιμήθηκαν από τον Pigeolet και συνεργάτες (2007) όσο και αυτές που εκτιμήθηκαν από τους Ito και συνεργάτες (2016). Μια πληθώρα διαφορετικών δομικών μοντέλων, μοντέλου σφάλματος και μοντέλα συμμεταβλητών δοκιμάστηκαν μέχρι να επιλεγεί αυτό με την καλύτερη προσαρμογή. Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των μοντέλων, τη σύγκριση μεταξύ τους και την επιλογή του καταλληλότερου είναι:

- οι τιμές των πληθυσμιακών παραμέτρων (θ), οι τυπικές αποκλίσεις των πληθυσμιακών παραμέτρων (ω) και τα εκτιμώμενα σφάλματα της εκτίμησης τους στον πληθυσμό (S.E, R.S.E%)
- τα στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής $-2LL$ (τιμή του λογαρίθμου πιθανοφάνειας), AIC (κριτήριο πληροφορίας Akaike) και BIC (κριτήριο πληροφορίας Bayesian)
- τα γραφικά κριτήρια καλής προσαρμογής Observed vs. Predicted, Individual fits, IWRES vs. IPredicted, VPC

➤ Διερεύνηση δομικού μοντέλου (structural model)

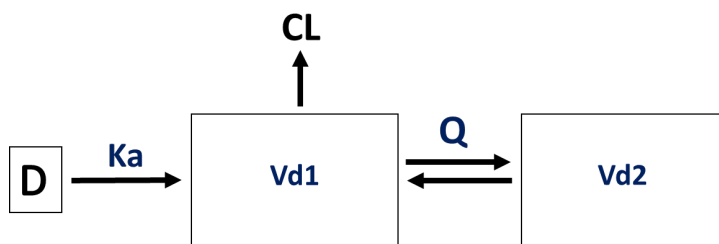
Η διερεύνηση του δομικού μοντέλου ξεκίνησε εκτιμώντας αρχικά τον αριθμό των διαμερισμάτων θεωρώντας ότι τόσο η απορρόφηση όσο και η κάθαρση της levetiracetam ακολουθούν πρωτοταξική κινητική, όπως δείχνει και η βιβλιογραφία. Έτσι δοκιμάστηκαν:

Μono-διαμερισματικό:



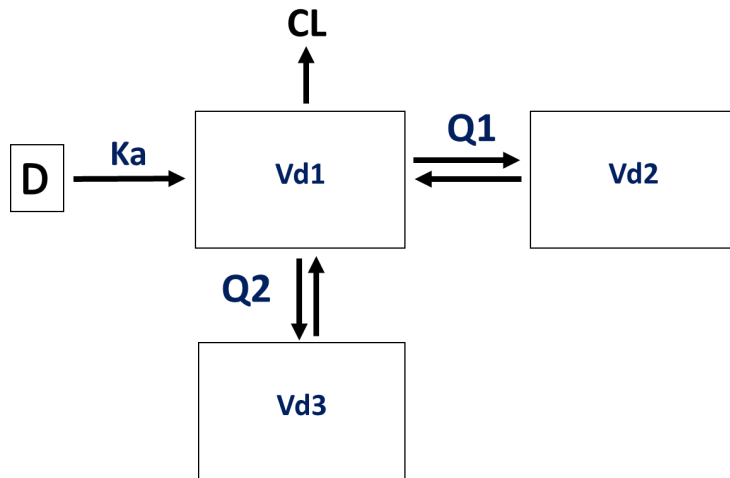
Σχήμα 14: Μono-διαμερισματικό μοντέλο Vd: Όγκος κατανομής, CL: Κάθαρση, ka: Σταθερά του ρυθμού απορρόφησης, D: Χορηγούμενη δόση.

Δι-διαμερισματικό



Σχήμα 15: Δι-διαμερισματικό μοντέλο Vd1: Όγκος κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα, Vd2: Όγκος κατανομής στο περιφερικό διαμέρισμα, Q: ενδο-διαμερισματική κάθαρση μεταξύ κεντρικού και περιφερικού διαμερίσματος, CL: Κάθαρση, ka: Σταθερά του ρυθμού απορρόφησης, D: Χορηγούμενη δόση.

Τρι- διαμερισματικό



Σχήμα 16: Τρι-διαμερισματικό μοντέλο Vd1: Όγκος κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα, Vd2: Όγκος κατανομής στο περιφερικό διαμέρισμα, Vd3: Όγκος κατανομής σε δεύτερο περιφερικό διαμέρισμα Q1: ενδο-διαμερισματική κάθαρση μεταξύ κεντρικού και περιφερικού διαμερίσματος με όγκο κατανομής Vd2, Q2: ενδο-διαμερισματική κάθαρση μεταξύ κεντρικού και περιφερικού διαμερίσματος με όγκο κατανομής Vd3, Cl: Κάθαρση, ka: Σταθερά του ρυθμού απορρόφησης, D: Χορηγούμενη δόση.

Αφού επιλέχθηκε ο αριθμός διαμερισμάτων, διερευνήθηκε το ενδεχόμενο η απορρόφηση να ακολουθεί μηδενοταξική κινητική.

Λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος συναντήθηκαν πολλά προβλήματα εύρεσης των παραμέτρων και σταθεροποίησης του μοντέλου (identifiability problems), ιδιαίτερα για την εκτίμηση της σταθεράς του ρυθμού απορρόφησης (ka). Προκειμένου να αντιμετωπιστεί αυτό το πρόβλημα κρίθηκε απαραίτητο να γίνουν κάποιες δοκιμές όπου χρησιμοποιήθηκαν οι παράμετροι που είχαν υπολογισθεί σε προηγούμενες πληθυσμιακές μελέτες του levetiracetam (Pigeolet et al., 2007; Ito et al., 2016) είτε ως ήδη υπολογισμένες σταθερές παράμετροι (fixed), είτε ως βάση για την εφαρμογή Μπαεσιανής προσέγγισης (Bayesian estimation), δηλαδή την εκτίμηση της παραμέτρου δεδομένου ότι η τιμή της είναι κοντά σε μια τιμή που έχει ήδη εκτιμηθεί.

➤ Διερεύνηση μοντέλου σφάλματος (residual error model)

Το επόμενο βήμα ήταν η επιλογή του καταλληλότερου μοντέλου σφάλματος έτσι δοκιμάστηκαν τα τρία πιο πιθανά μοντέλα σφάλματος, δηλαδή το αθροιστικό, το αναλογικό και το συνδυαστικό, όπως αυτά περιγράφηκαν πιο πάνω.

➤ Διερεύνηση συμμεταβλητών (covariates)

Στην παρούσα μελέτη οι συμμεταβλητές των οποίων διερευνήθηκε η επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ήταν:

- Το φύλο
- Η ηλικία (κεντραρισμένη ως προς τη διάμεσο)
- Το βάρος (κεντραρισμένο στα 70kg) αλλομετρικά, δηλαδή ως $\log(\text{βάρος}/70)$
- Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) (κεντραρισμένο στα 100 mL/min/1.73 m²) είτε απλά, είτε αλλομετρικά δηλαδή ως $\log(\text{GFR}/100)$
- Η ημερήσια δόση
- Η κανονικοποιημένη ημερήσια δόση ως προς το σωματικό βάρος
- Η κανονικοποιημένη ημερήσια δόση ως προς το σωματικό βάρος διαιρεμένη με τη διάμεσο είτε απλά, είτε αλλομετρικά δηλαδή ως $\log(\text{normalized dose per weight per media}/100)$

Η επίδραση των συμμεταβλητών διερευνήθηκε σε όλες τις παραμέτρους του δομικού μοντέλου. Η επιλογή τους βασίστηκε τόσο στην βιβλιογραφία όσο και στη γνώση των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών της levetiracetam και τη φυσιολογία.

Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος “Backward elimination” κατά την οποία ελέγχεται η επίδραση του συνόλου των συμμεταβλητών στο σύνολο των παραμέτρων. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε η μέθοδος “Forward addition”, κατά την οποία γίνεται έλεγχος της επίδρασης κάθε επιμέρους συμμεταβλητής σε κάθε ξεχωριστή παράμετρο και, διαδοχικά, τα αποτελέσματα συνδυάζονται μεταξύ τους. Μέσω στατιστικών τεστ σημαντικότητας (p-value) εκτιμήθηκε αν η επίδραση ήταν σημαντική ή όχι. Ακόμη εκτιμήθηκε η επίδρασή τους στην εξήγηση της διατομικής μεταβλητότητας η οποία αντανάκλαται στην τιμή της

τυπικής απόκλισης της παραμέτρου ωμέγα (ω), που στόχος ήταν η ελαχιστοποίησή της. Επίσης, κάθε φορά στόχος ήταν η μείωση των κριτηρίων -2LL, AIC και BIC.

➤ Περαιτέρω βελτιστοποίηση του μοντέλου

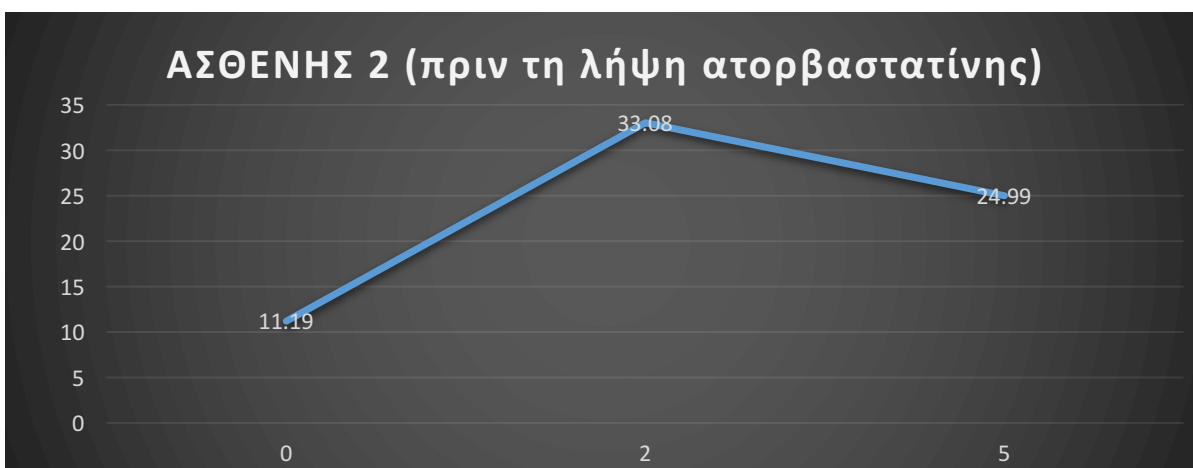
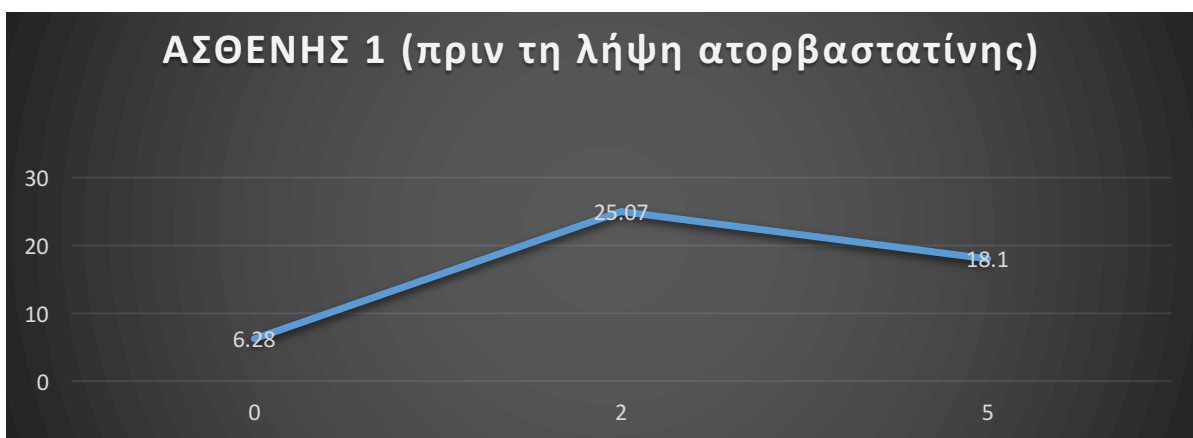
Μετά την επιλογή δομικού μοντέλου, μοντέλου σφάλματος και μοντέλου συμμεταβλητών έγιναν επιπλέον προσπάθειες με στόχο την ελαχιστοποίηση της μεταβλητότητας των παραμέτρων και των τυπικών αποκλίσεων για τον πληθυσμό, δηλαδή την μείωση του τυπικού σφάλματος (standard error, SE) και του σχετικού τυπικού σφάλματος (%relative standard error, %RSE). Έτσι διερευνήθηκε η πιθανή ύπαρξη συμμεταβλητότητας μεταξύ των παραμέτρων. Πράγματι όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί των παραμέτρων ελέγχθηκαν για στατιστικά σημαντική συμμεταβλητότητα μεταξύ τους, ελέγχοντας έτσι εάν ο τρόπος μεταβολής της μίας επηρεάζει τον τρόπο μεταβολής της άλλης. Η εισαγωγή συμμεταβλητότητας μεταξύ των παραμέτρων στο μοντέλο οδηγεί σε καλύτερη εξήγηση της μεταβλητότητας από το μοντέλο και άρα μικρότερα σφάλματα (Bonate, 2006).

Ακόμη σημειώνεται ότι στο τελικό μοντέλο επαναδιερευνήθηκε το μοντέλο σφάλματος και δοκιμάστηκαν και πάλι το συνδυαστικό, το προσθετικό και το αναλογικό.

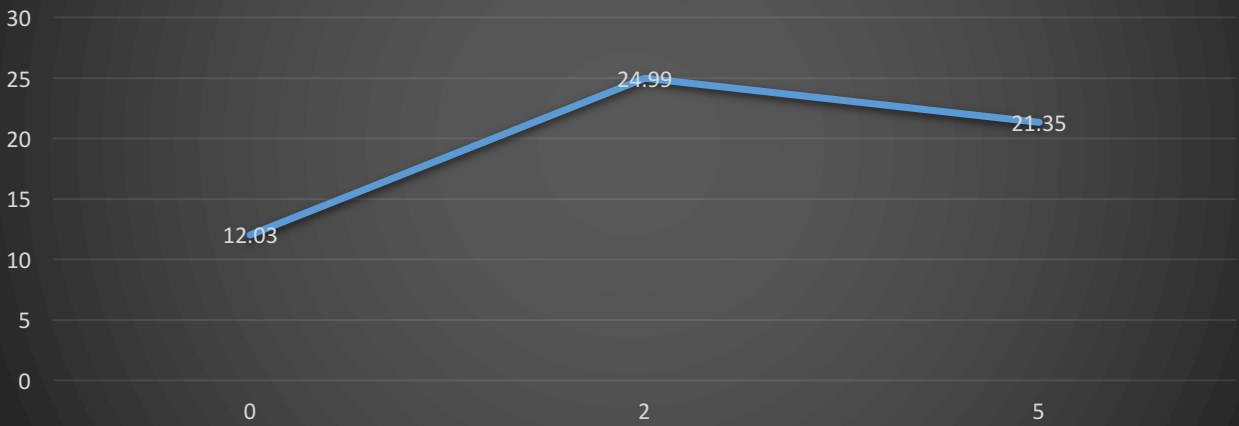
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γ1. ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ-HPLC.

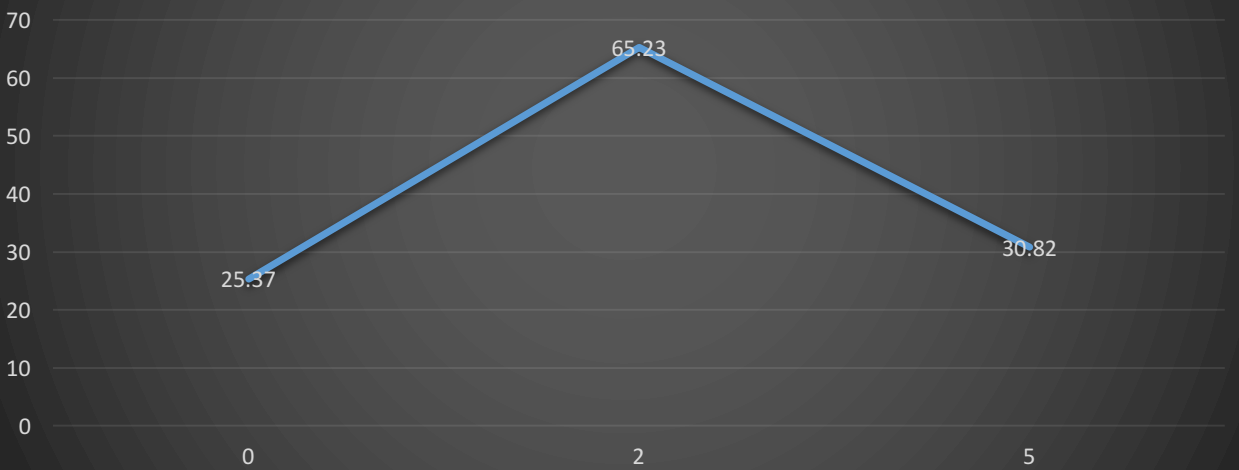
Στα σχήματα 17-24 που ακολουθούν απεικονίζεται με γραμμικά διαγράμματα η κατανομή της συγκέντρωσης της λεβετιρακετάμης στο πλάσμα του αίματος (μg/mL) των ασθενών μετά από υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με βάση τη χρονική στιγμή (0h, 2h, 5h) που μεσολαβεί από τη χορήγηση του συγκεκριμένου φαρμακευτικού σκευάσματος πριν και μετά τη λήψη ατορβαστατίνης.



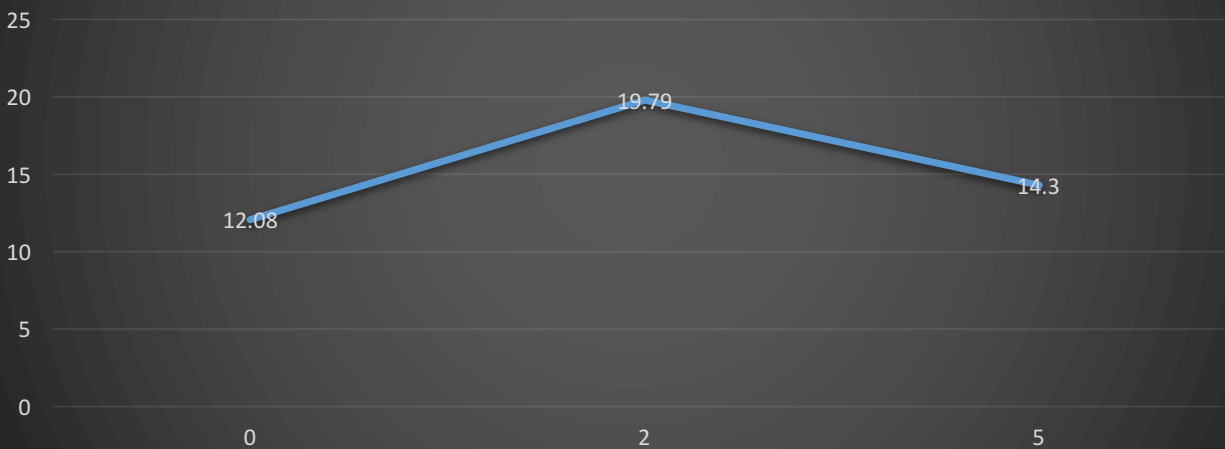
ΑΣΘΕΝΗΣ 3 (πριν τη λήψη ατορβαστατίνης)



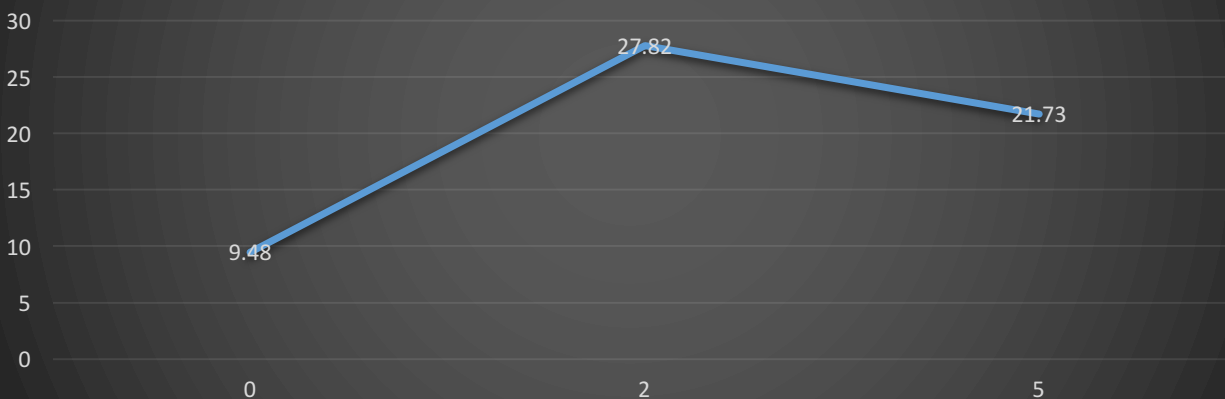
ΑΣΘΕΝΗΣ 4 (πριν τη λήψη ατορβαστατίνης)



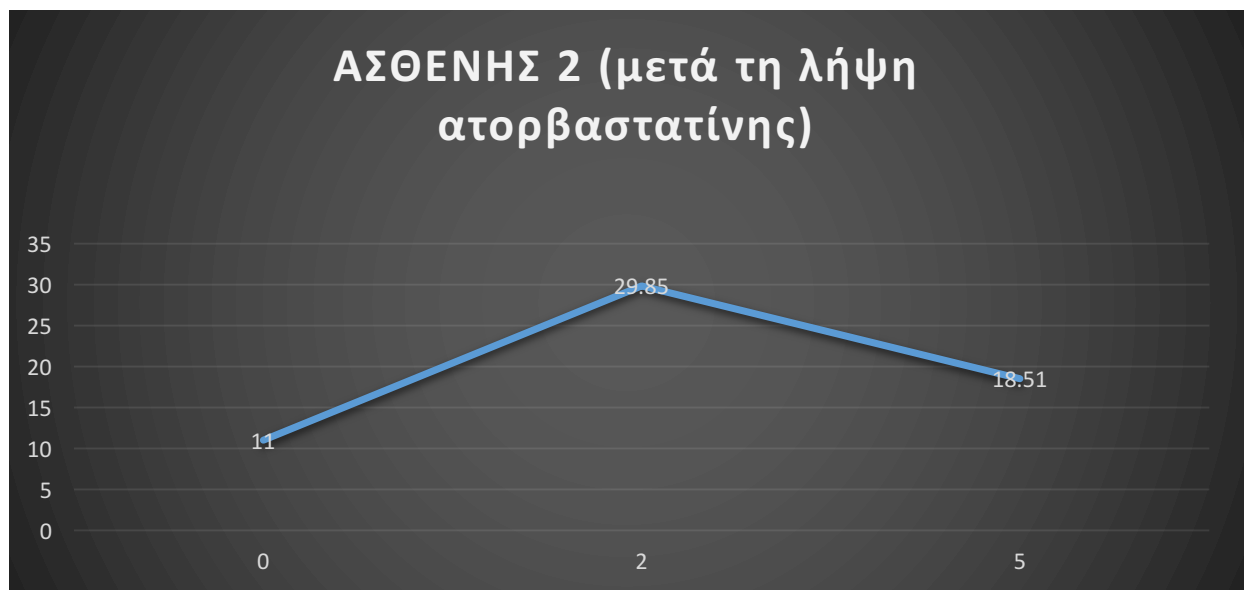
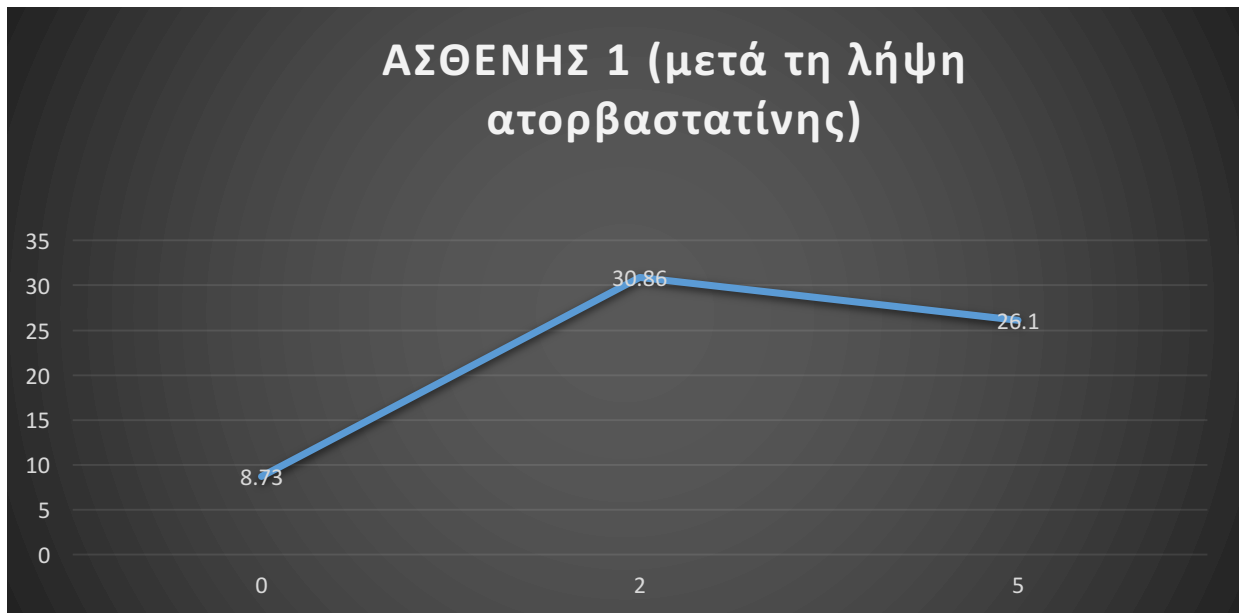
ΑΣΘΕΝΗΣ 5 (πριν τη λήψη ατορβαστατίνης)



ΑΣΘΕΝΗΣ 6 (πριν τη λήψη ατορβαστατίνης)



Σχήματα 17-22: Γραμμικά διαγράμματα που απεικονίζουν τα επίπεδα λεβετιρακετάμης (μg/ml) -άξονας ψ στο πλάσμα αίματος ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη με βάση τη χρονική στιγμή-άξονας χ (0h, 2h, 5h) που μεσολαβεί από τη χορήγηση του συγκεκριμένου φαρμακευτικού σκευάσματος πριν τη λήψη ατορβαστατίνης.



Σχήματα 23, 24: Γραμμικά διαγράμματα που απεικονίζουν τα επίπεδα λεβιπρακετάμης στο πλάσμα αίματος ασθενών (μg/ml) -άξονας ψ που συμμετείχαν στη μελέτη με βάση τη χρονική στιγμή-άξονας χ (0h, 2h, 5h) που μεσολαβεί από τη χορήγηση του συγκεκριμένου φαρμακευτικού σκευάσματος μετά τη λήψη ατορβαστατίνης.

Από τα διαγράμματα 17, 23, εστιάζοντας μόνο στον ασθενή 1, τα επίπεδα της λεβητιρακετάμης στο πλάσμα του αιματός του μετά τη λήψη ατορβαστατίνης είναι υψηλότερα στις χρονικές στιγμές 0h, 2h, 5h μετά από τη χορήγηση της αντιεπιληπτικής ουσίας συγκριτικά με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις της λεβητιρακετάμης πριν τη λήψη ατορβαστατίνης.

Ενώ, τα διαγράμματα 17, 24, εστιάζοντας μόνο στον ασθενή 2, τα επίπεδα της λεβητιρακετάμης στο πλάσμα του αιματός του μετά τη λήψη ατορβαστατίνης είναι χαμηλότερα τις χρονικές στιγμές 0h, 2h, 5h μετά από τη χορήγηση της αντιεπιληπτικής ουσίας συγκριτικά με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις της λεβητιρακετάμης πριν τη λήψη ατορβαστατίνης.

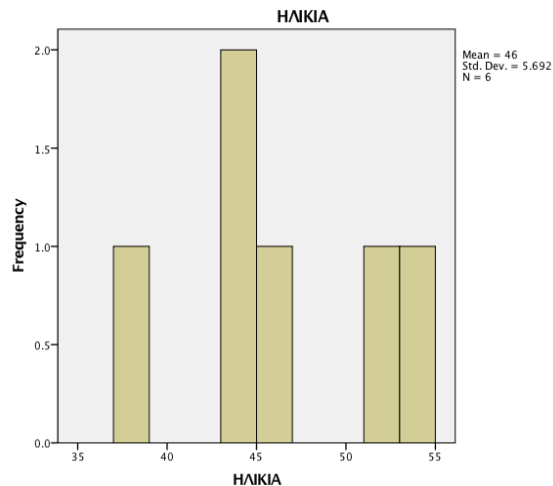
Γ2. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ

Στον πίνακα 6, παρουσιάζονται τα κριτήρια κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος επικρατούσα τιμή, τεταρτημόριο) καθώς και τα κριτήρια διασποράς (εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, τυπικό σφάλμα, μέγιστη και ελάχιστη τιμή) για την ηλικία, το βάρος, το ύψος των επιληπτικών ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Πίνακας 6: Στατιστικά μεγέθη για τις συνεχείς μεταβλητές, ηλικία, βάρος, ύψος και έτος διάγνωσης της νόσου του πληθυσμού της μελέτης.

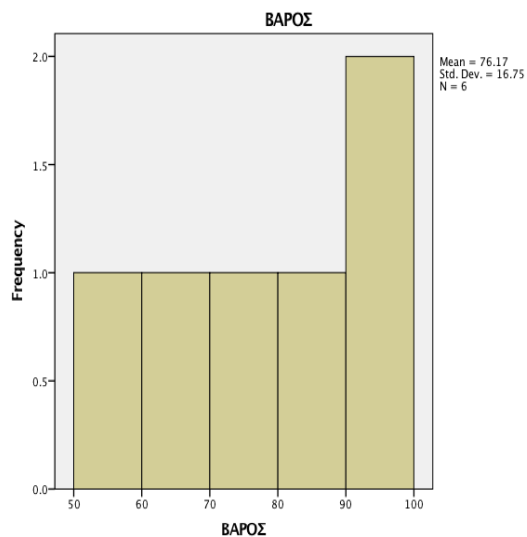
	ΗΛΙΚΙΑ	ΒΑΡΟΣ	ΥΨΟΣ
Mean	46.00	76.17	168.17
Median	45.00	75.50	166.50
Mode	38 ^a	54 ^a	158 ^a
Std. Deviation	5.692	16.750	7.679
Variance	32.400	280.567	58.967
Range	15	44	21
Minimum	38	54	158
Maximum	53	98	179
Percentiles	25	41.75	60.75
	50	45.00	75.50
	75	52.25	92.75

Στα σχήματα 25-27, παρατίθενται ιστογράμματα συχνοτήτων στα οποία απεικονίζεται η συχνότητα έκφρασης της νόσου της επιληψίας συναρτήσει της ηλικίας, του βάρους, του ύψους και του έτους διάγνωσης της νόσου των ασθενών. Ο άξονας ψ απεικονίζει τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου και ο άξονας χ απεικονίζει την αντίστοιχη συνεχή μεταβλητή των ασθενών.



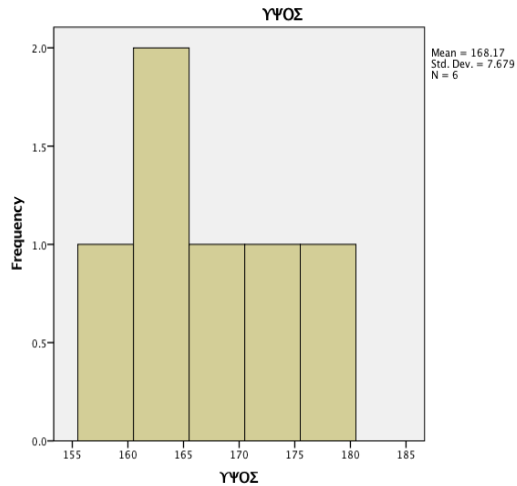
Σχήμα 25: Ιστόγραμμα συχνότητας για την ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Από τον πίνακα 6 και το διάγραμμα 25 παρατηρείται ότι, η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν μεταξύ 38-53 με μεγαλύτερη εμφάνιση συχνότητας της νόσου στις ηλικίες ανάμεσα στα 41-52. Η μέση ηλικία εμφάνισης επιληψίας των εθελοντών που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν τα 45 έτη.



Σχήμα 26: Ιστόγραμμα συχνότητας για το βάρος των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

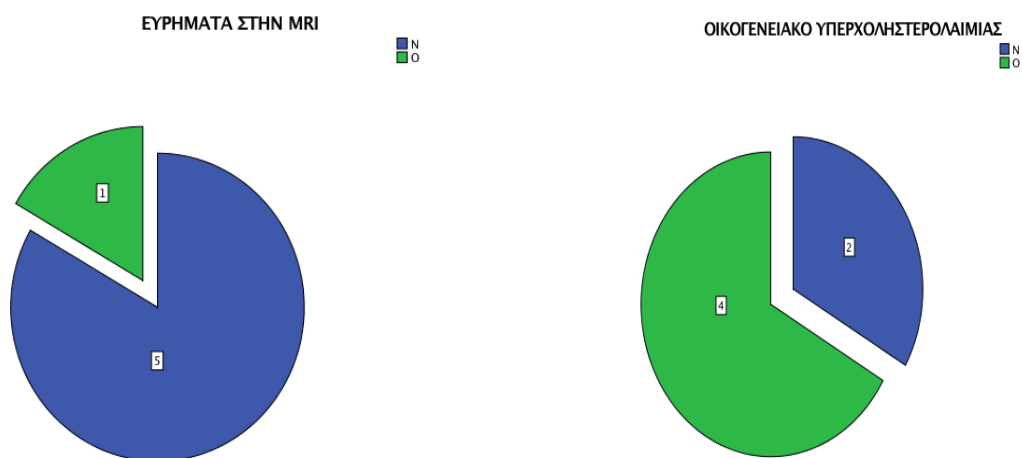
Σύμφωνα με τον πίνακα 6 και το ιστόγραμμα 26 φαίνεται ότι, το βάρος των ασθενών κυμαινόταν μεταξύ 54-98 κιλά με μεγαλύτερη εμφάνιση συχνότητας της επιληψίας σε άτομα που ζύγιζαν από 61 μέχρι 93 κιλά. Το μέσο βάρος σώματος εμφάνισης της νόσου των συμμετοχόντων ασθενών ήταν τα 75,5 κιλά.



Σχήμα 27: Ιστόγραμμα συχνότητας για το βάρος των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Σύμφωνα με τον πίνακα 6 και το διάγραμμα 27 παρατηρείται ότι, το μέσο ύψος εμφάνισης της επιληψίας των ασθενών που έλαβαν μέρος στο πρωτόκολλο ήταν τα 166 cm. Το ύψος των ασθενών κυμαινόταν μεταξύ 158-179 cm με μεγαλύτερη εμφάνιση συχνότητας της επιληψίας σε άτομα που είχαν ύψος από 162 μέχρι 176 cm.

Στα σχήματα 28, 29 παρουσιάζονται διαγράμματα πίτας που απεικονίζουν την κατανομή του πληθυσμού της μελέτης όσον αφορά το γεγονός εάν βρέθηκαν ή όχι ευρήματα στην MRI καθώς και εάν ο ασθενής είχε ή όχι κάποιο οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας.



Σχήματα 28-29: Διαγράμματα πίτας στα οποία απεικονίζεται εάν οι ασθενείς παρουσίασαν ή όχι ευρήματα στην MRI καθώς και εάν είχαν ή όχι κάποιο οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας.

Από το σχήμα πίτας 28 παρατηρείται ότι, στην πλειοψηφία των ασθενών βρέθηκαν ευρήματα σύμφωνα με την παθοφυσιολογία της επιληπτικής νόσου στη μαγνητική τομογραφία και μόνο σε ένα ασθενή δεν υπήρξε σχετική ένδειξη στην MRI.

Σύμφωνα με το σχήμα 29 οι περισσότεροι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν οικογενειακό υπερχοληστερόλαιμίας (66.66%) ενώ το 33,33% αυτών δεν ανέφεραν κάποια κληρονομικότητα όσον αφορά την υπερχοληστερολαιμία κατά τη λήψη του ιστορικού τους.

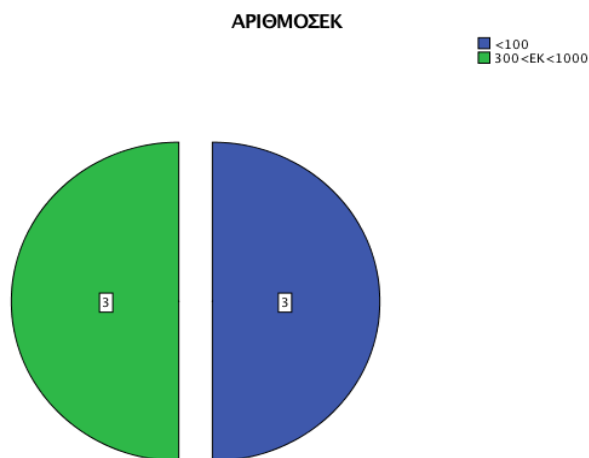
Στον πίνακα 7, παρουσιάζονται τα κριτήρια κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος επικρατούσα τιμή, τεταρτημόριο) καθώς και τα κριτήρια διασποράς (εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, τυπικό σφάλμα, μέγιστη και ελάχιστη τιμή) , για το είδος επιληψίας, τον αριθμό ΕΚ, τη συχνότητα ΕΚ, τη βαρύτητα ΕΚ, το μέγιστο διάστημα χωρίς ΕΚ των επιληπτικών ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Πίνακας 7: Στατιστικά μεγέθη για τις διακριτές μεταβλητές, είδος επιληψίας, αριθμός ΕΚ, συχνότητα ΕΚ, βαρύτητα ΕΚ, μέγιστο διάστημα χωρίς ΕΚ του πληθυσμού της μελέτης.

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΚ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΚ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΚ	ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΕΚ	ΜΕΓΙΣΤΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΧΩΡΙΣ ΕΚ
Mean	1.50	2.67	2.33	3.00	2.17
Median	1.50	2.50	2.50	3.50	2.00
Mode	1 ^a	2 ^a	3	4	2
Std. Deviation	.548	1.211	.816	1.265	.983
Variance	.300	1.467	.667	1.600	.967
Range	1	3	2	3	3
Minimum	1	1	1	1	1
Maximum	2	4	3	4	4
Percentiles	25	1.00	1.75	1.75	1.75
	50	1.50	2.50	2.50	3.50
	75	2.00	4.00	3.00	4.00

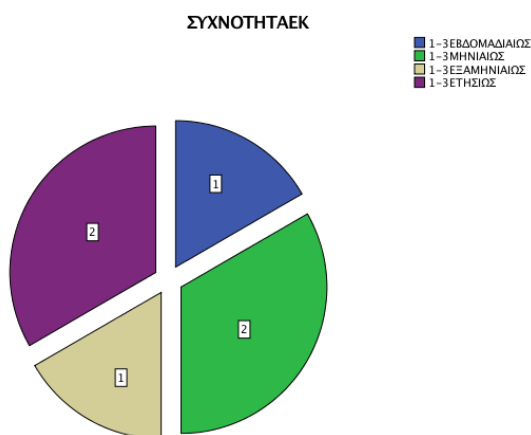
Στα σχήματα 30-33 παρουσιάζονται διαγράμματα πίτας που απεικονίζουν την κατανομή του πληθυσμού της μελέτης όσον αφορά το είδος επιληψίας, τον αριθμο-συχνότητα-διάρκεια και το μέγιστο διάστημα χωρίς επιληπτικές κρίσεις.

Από το σχήμα πίτας 30 παρατηρείται ότι, όλοι σχεδόν οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη παρουσίασαν εστιακή επιληψία ενώ μόλις ένας εμφάνισε γενικευμένη επιληψία.



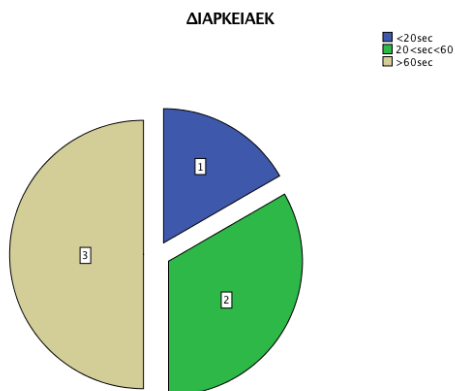
Σχήμα 30: Διάγραμμα πίτας στο οποίο απεικονίζεται η κλινική εικόνα των ασθενών όσον αφορά τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων.

Σύμφωνα με το σχήμα 31 φαίνεται ότι, οι μισοί ασθενείς εμφάνισαν κατά τη διάρκεια της ζωής τους μέχρι σήμερα λιγότερες από 100 επιληπτικές κρίσεις ενώ το υπόλοιποι μισοί εθελοντές εμφάνισαν 300-1000 κρίσεις.



Σχήμα 31: Διάγραμμα πίτας στο οποίο απεικονίζεται η κλινική εικόνα των ασθενών όσον αφορά τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

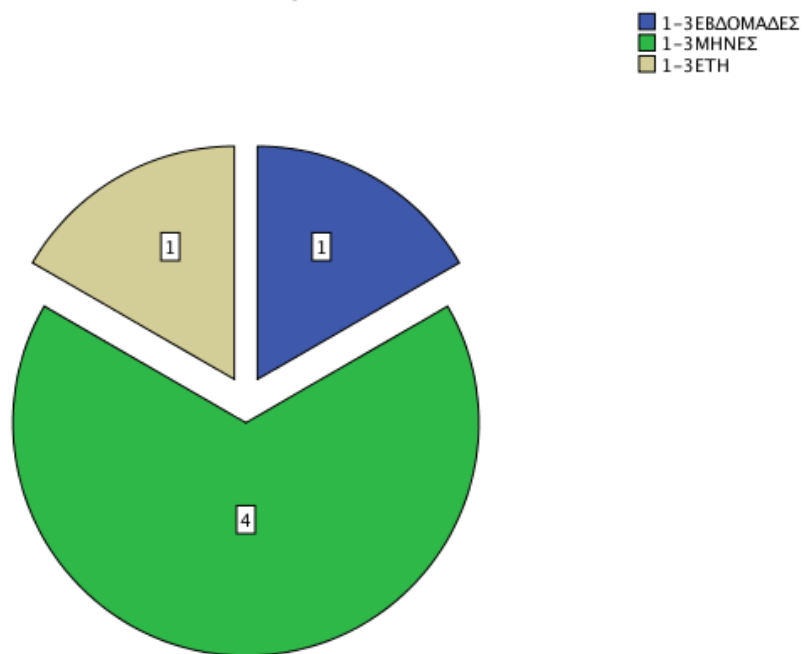
Στο σχήμα 32 είναι έκδηλο ότι, η συχνότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων των συμμετοχόντων είναι 1-3 μηνιαίως ή ετησίως στο μεγαλύτερο ποσοστό και 1-3 εβδομαδιαίως ή στο εξάμηνο στο μικρότερο ποσοστό αυτών.



Σχήμα 32: Διάγραμμα πίτας στο οποίο απεικονίζεται η κλινική εικόνα των ασθενών όσον αφορά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων.

Από το σχήμα πίτας 32, παρατηρείται ότι οι μισοί ασθενείς έχουν επιληπτικές κρίσεις που διαρκούν περισσότερο από 60 δευτερόλεπτα, ενώ στο υπόλοιπο 50% αυτών οι επιληπτικές κρίσεις έχουν διάρκεια μικρότερη από 20 δευτερόλεπτα ή από 20 μέχρι 60 δευτερόλεπτα.

ΜΕΓΙΣΤΟΔΙΑΣΤΗΜΑΧΩΡΙΣΕΚ



Σχήμα 33: Διάγραμμα πίτας στο οποίο απεικονίζεται η κλινική εικόνα των ασθενών όσον αφορά το μέγιστο διάστημα χωρίς επιληπτικές κρίσεις.

Στο σχήμα 33, είναι φανερό το γεγονός ότι, το μέγιστο διάστημα που έχει μεσολαβήσει χωρίς την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης της πλειοψηφίας των ασθενών(4) είναι 1-3 μήνες. Μόνο ένας ασθενής δεν παρουσιάζει κρίσεις για περισσότερο από ένα έτος και άλλος ένας εθελοντής για περισσότερο από μία εβδομάδα.

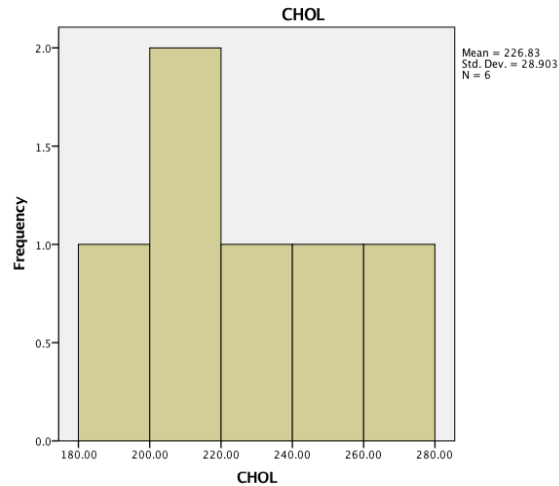
Γ3. ΕΠΙΠΕΔΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

Στον πίνακα 8, παρουσιάζονται τα κριτήρια κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος επικρατούσα τιμή, τεταρτημόριο) καθώς και τα κριτήρια διασποράς (εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, τυπικό σφάλμα, μέγιστη και ελάχιστη τιμή) , για την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την HDL και LDL χοληστερόλη πριν τη λήψη ατορβαστατίνης των επιληπτικών ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Πίνακας 8: Στατιστικά μεγέθη για τις συνεχείς μεταβλητές, ολική χοληστερόλη (CHOL), τριγλυκερίδια (TRIG), HDL και LDL χοληστερόλη του πληθυσμού της μελέτης πριν τη λήψη ατορβαστατίνης.

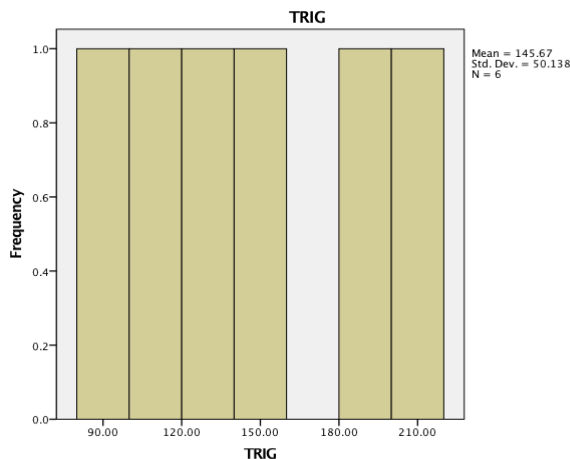
	CHOL	TRIG	HDL	LDL	
Mean	226.83	145.66	50.00	147.66	
Median	225.00	140.00	46.00	148.00	
Mode	217.00	86.00 ^a	37.00	116.00 ^a	
Std. Deviation	28.90	50.13	16.08	21.75	
Variance	835.36	2513.86	258.80	473.06	
Range	82.00	132.00	43.00	66.00	
Minimum	181.00	86.00	37.00	116.00	
Maximum	263.00	218.00	80.00	182.00	
Percentiles	25	208.00	100.25	37.00	132.50
	50	225.00	140.00	46.00	148.00
	75	253.25	193.25	60.50	161.00

Στα σχήματα 34-37, παρατίθενται ιστογράμματα συχνοτήτων στα οποία απεικονίζεται η συχνότητα έκφρασης της νόσου της επιληψίας συναρτήσει των τιμών, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL και LDL χοληστερόλη πριν τη λήψη ατορβαστατίνης. Ο άξονας ψ απεικονίζει τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου που εξετάζουμε και άξονας χ απεικονίζει την αντίστοιχη συνεχή μεταβλητή των ασθενών.



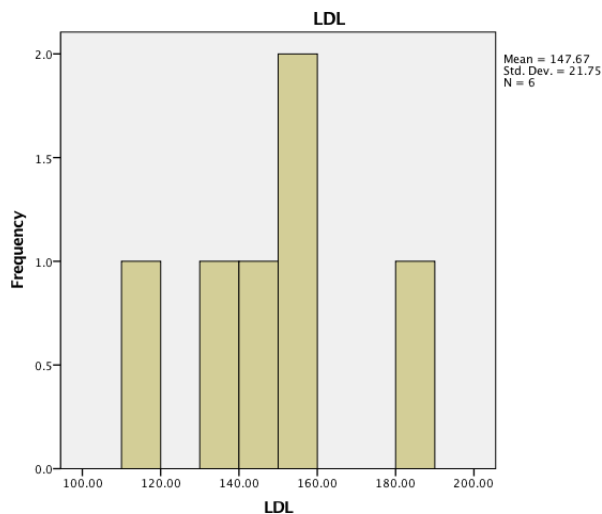
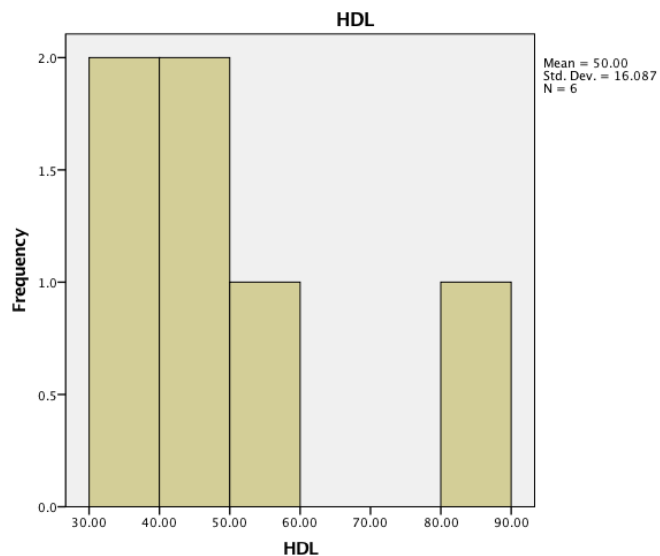
Σχήμα 34: Ιστόγραμμα συχνοτήτων στο οποίο παρίσταται η συχνότητα έκφρασης της επιληψίας συναρτήσει των τιμών της ολικής χοληστερόλης.

Από τον πίνακα 8 και το ιστόγραμμα 34 παρατηρείται ότι, η τιμή της ολικής χοληστερόλης των ασθενών πριν τη λήψη ατορβαστατίνης κυμαινόταν μεταξύ 180-263 mg/dl. Η μέση τιμή ολικής χοληστερόλης στους ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν τα 225 mg/dl.



Σχήμα 35: Ιστόγραμμα συχνοτήτων στο οποίο παρίσταται η συχνότητα έκφρασης της επιληψίας συναρτήσει των τιμών των τριγλυκεριδίων.

Σύμφωνα με τον πίνακα 8 και το ιστόγραμμα 35, είναι έκδηλο το γεγονός ότι, η τιμή των τριγλυκεριδίων των ασθενών πριν τη λήψη ατορβαστατίνης κυμαινόταν μεταξύ ενός μεγάλου εύρους 86-218 mg/dl. Η μέση τιμή των τριγλυκεριδίων στους επιληπτικούς ασθενείς της μελέτης ήταν τα 140 mg/dl.



Σχήματα 36, 37: Ιστογράμματα συχνοτήτων στα οποία παρίσταται η συχνότητα έκφρασης της επιληψίας συναρτήσει των τιμών HDL και LDL χοληστερόλης. Ο άξονας ψ απεικονίζει τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου που εξετάζουμε και άξονας χ απεικονίζει την αντίστοιχη συνεχή μεταβλητή των ασθενών.

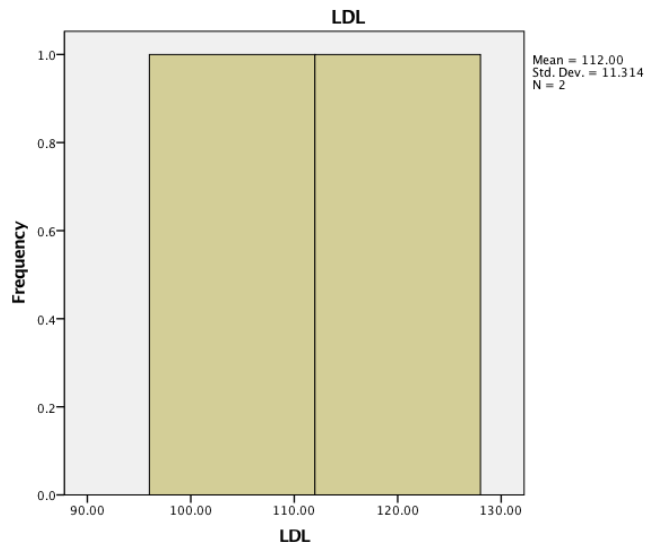
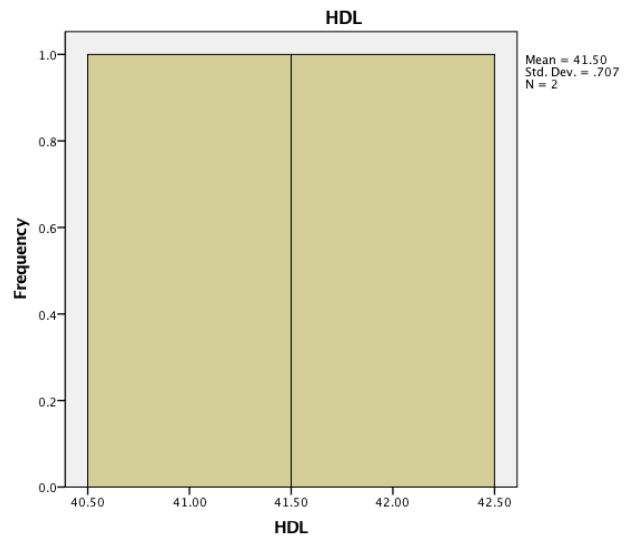
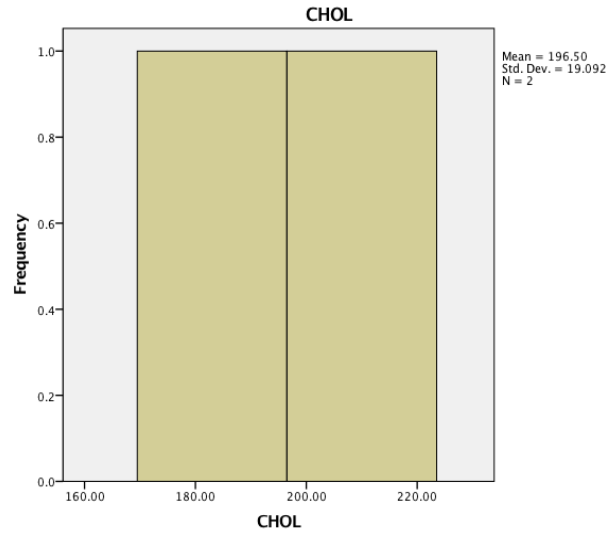
Από τον πίνακα 8 και τα σχήματα 36,37 διαφαίνεται πως οι τιμές της HDL και LDL χοληστερόλης των εθελοντών που συμμετείχαν στη μελέτη πριν τη λήψη ατορβαστατίνης ήταν μεταξύ 37-80 mg/dl και 116-182 mg/dl αντίστοιχα. Η μεγαλύτερη συχνότητα έκφρασης της επιληπτικής νόσου παρουσιάζεται στις τιμές HDL και LDL χοληστερόλης, 37-60 mg/dl και 132-161 mg/dl αντίστοιχα. Η μέση τιμή HDL και LDL χοληστερόλης στους ασθενείς που έλαβαν μέρος στην μελέτη ήταν τα 46 mg/dl και 148 mg/dl αντίστοιχα.

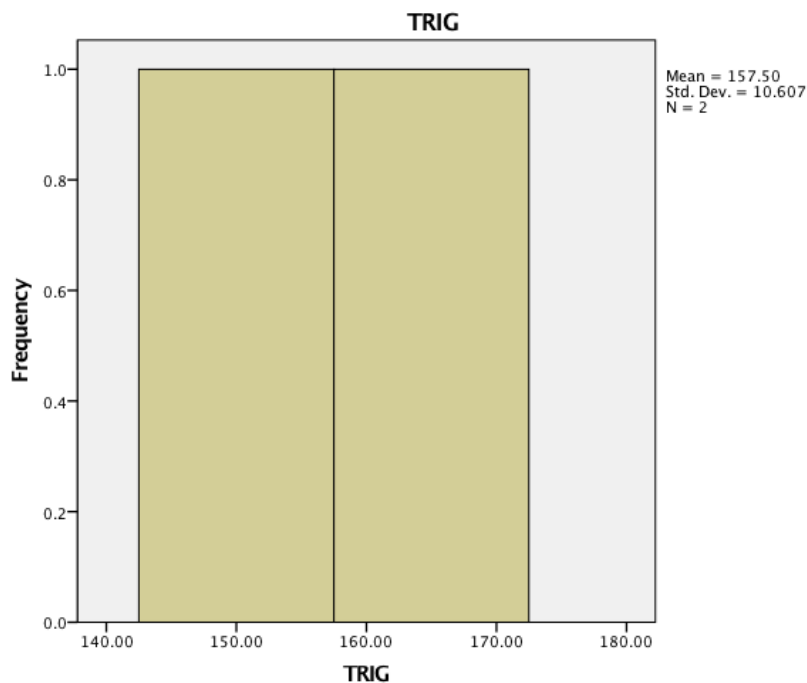
Στον πίνακα 9, παρουσιάζονται τα κριτήρια κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος επικρατούσα τιμή, τεταρτημόριο) καθώς και τα κριτήρια διασποράς (εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, τυπικό σφάλμα, μέγιστη και ελάχιστη τιμή), για την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την HDL και LDL χοληστερόλη μετά τη λήψη ατορβαστατίνης των επιληπτικών ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Πίνακας 10: Στατιστικά μεγέθη για τις συνεχείς μεταβλητές, ολική χοληστερόλη (CHOL), τριγλυκερίδια (TRIG), HDL και LDL χοληστερόλη του πληθυσμού της μελέτης μετά τη λήψη ατορβαστατίνης

		CHOL	TRIG	HDL	LDL
Mean		196.50	157.50	41.50	112.00
Median		196.50	157.50	41.50	112.00
Mode		183.00 ^a	150.00 ^a	41.00 ^a	104.00 ^a
Std. Deviation		19.091	10.60	.70711	11.313
Variance		364.50	112.50	.500	128.00
Range		27.00	15.00	1.00	16.00
Minimum		183.00	150.00	41.00	104.00
Maximum		210.00	165.00	42.00	120.00
Percentiles	25	183.00	150.00	41.00	104.00
	50	196.50	157.50	41.50	112.00
	75

Στα σχήματα 38-41, παρατίθενται ιστογράμματα συχνοτήτων στα οποία απεικονίζεται η συχνότητα έκφρασης της νόσου της επιληψίας συναρτήσει των τιμών, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL και LDL χοληστερόλη πριν τη λήψη ατορβαστατίνης. Ο άξονας ψ απεικονίζει τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου που εξετάζουμε και άξονας χ απεικονίζει την αντίστοιχη συνεχή μεταβλητή των ασθενών.





Σχήματα 38-41: Ιστογράμματα συχνοτήτων στα οποία παρίσταται η συχνότητα έκφρασης της επιληψίας συναρτήσει των τιμών, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL και LDL χοληστερόλη. Ο άξονας ψ απεικονίζει τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου που εξετάζουμε και άξονας χ απεικονίζει την αντίστοιχη συνεχή μεταβλητή των ασθενών.

Από τον πίνακα 9 και τα ιστογράμματα 38-41 παρατηρείται ότι, μετά τη χορήγηση ατορβαστατίνης τα επίπεδα των εργαστηριακών τιμών της ολικής, HDL και LDL χοληστερόλης καθώς και των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν αισθητά συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές των δεικτών αυτών των ασθενών πριν τη χορήγηση ατορβαστατίνης όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 9 και τα σχήματα 34-37.

Γ4. ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗΣ

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τα κυριότερα μοντέλα που οδήγησαν στην εξεύρεση του τελικού πληθυσμιακού μοντέλου.

Δομικό μοντέλο:

Παρακάτω συνοψίζονται οι παράμετροι και τα στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής που εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας διαφορετικά δομικά μοντέλα, με διαφορετικό αριθμό διαμερισμάτων ή/και διαφορετική κινητική. Η εκτίμηση των παραμέτρων έγινε είτε εξ' ολοκλήρου με τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (maximum likelihood estimation), είτε θεωρώντας σταθερή μια παράμετρο βάση της τιμής που είχε υπολογιστεί βιβλιογραφικά (fixed parameter), είτε χρησιμοποιώντας Μπαεσιανή προσέγγιση για τις παραμέτρους που υπήρχε δυσκολία να υπολογίσει ο αλγόριθμος (Bayesian estimation). Σημειώνεται ότι κατά την αρχική διερεύνηση του δομικού μοντέλου το μοντέλο σφάλματος θεωρήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις συνδυαστικό έτσι ώστε να καλυφθεί κάθε πιθανότητα ανάγκης εκτίμησης παραμέτρων μοντέλου σφάλματος. Ακόμη πρέπει να αναφερθεί ότι όπου υπάρχει η ένδειξη *NaN* στα αποτελέσματα υποδεικνύεται η αδυναμία του μοντέλου να εκτιμήσει τις παραμέτρους και κατ' επέκταση την πιθανή ακαταλληλότητά του.

Μονο-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	305	4.11e+05	1.35e+05
Vd/F (L)	4.23e+04	1.82e+04	43
CL/F (L/h)	3.7e+03	1.5e+03	40.6
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	1.68	1.31e+05	7.76e+06
Vd/F (L)	0.288	0.2	69.4
CL/F (L/h)	0.276	0.101	36.6
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	150.60		

AIC	166.60
BIC	167.23

Δι-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	767	nan	nan
Vd1/F (L)	3.07e+04	7.05e+03	23
Vd2/F (L)	1.03e+05	5.34e+04	51.9
Q (L/h)	2.48e+03	2.4e+03	96.9
CL/F (L/h)	2.58e+03	638	24.7
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	1.59	6.8	427
Vd1/F (L)	0.079	0.22	279
Vd2/F (L)	0.333	0.522	157
Q (L/h)	1.78	nan	nan
CL/F (L/h)	0.333	0.522	157
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	147.33		
AIC	171.33		
BIC	172.28 26.6		

Τρι-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	26.6	696	2.62e+03
Vd1/F (L)	3.55e+03	2.07e+03	58.2
Vd2/F (L)	1.3e+03	nan	nan
Vd3/F (L)	546	nan	nan

Q1(L/h)	2.26e+04	3.68e+05	1.62e+03
Q2 (L/h)	2.37e+03	7.08e+04	2.98e+03
CL/F (L/h)	3.55e+03	2.07e+03	58.2
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	1.01	nan	nan
Vd1/F (L)	0.248	2.27	913
Vd2/F (L)	2.16	11	508
Vd3/F (L)	2.7	13.4	494
Q1(L/h)	2.25	nan	nan
Q2 (L/h)	1.07	4.02	375
CL/F (L/h)	0.27	0.232	86
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	150.08		
AIC	182.08		
BIC	183.		

Μono-διαμερισματικό μοντέλο με μηδενοταξική κινητική απορρόφησης και πρωτοταξική απομάκρυνσης

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
Tk0(h ⁻¹)	0.0218	0.356	1.63e+03
Vd/F (L)	4.02e+04	5.92e+03	14.7
CL/F (L/h)	3.8e+03	390	10.3
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)
Tk0 (h ⁻¹)	1.88	1.59	84.8
Vd/F (L)	0.204	0.576	282
CL/F (L/h)	0.248	0.0974	39.4
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			

-2LL	151.09
AIC	165.09
BIC	165.64

Μονο-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης, κρατώντας σταθερή την $ka=2.44$ (fixed parameter) βάση της τιμής των Pigeolet και συνεργάτες (2007)

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	2.44		
Vd/F (L)	4.21e+04	6.9e+03	16.4
CL/F (L/h)	3.94e+03	395	10
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.513	0.516	101
Vd/F (L)	0.234	0.221	94.4
CL/F (L/h)	0.259	0.0784	30.3
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	151.43		
AIC	165.43		
BIC	165.99		

Μονο-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης, χρησιμοποιώντας την $ka=2.44$ όπως εκτιμήθηκε από τους Pigeolet και συνεργάτες (2007) ως prior estimation για την χρήση της Μπασειανής προσέγγισης (bayesian estimation)

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	2.45	1.98	81
Vd/F (L)	4.23e+04	6.66e+03	15.7
CL/F (L/h)	3.92e+03	388	9.89
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)

ka (h ⁻¹)	0.264	0.265	100
Vd/F (L)	0.253	0.181	71.4
CL/F (L/h)	0.256	0.0739	28.9
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	151.18		
AIC	167.18		
BIC	167.81		

Μονο-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης, χρησιμοποιώντας την ka=0.464 όπως εκτιμήθηκε από τους Ito και συνεργάτες (2016) ως prior estimation για την χρήση της Μπαεσιανής προσέγγισης (bayesian estimation)

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.6	0.337	56.2
Vd/F (L)	3.19e+04	7.48e+03	23.5
CL/F (L/h)	3.92e+03	395	10.1
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.671	0.722	108
Vd/F (L)	0.16	0.326	204
CL/F (L/h)	0.254	0.0781	30.8
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	156.26		
AIC	170.26		
BIC	170.81		

Συνεπώς, το μοντέλο με την καλύτερη προσαρμογή στα δεδομένα φάνηκε να είναι το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης. Ακριβέστερη εκτίμηση των παραμέτρων ελαχιστοποιώντας τα τυπικά σφάλματα φάνηκε να επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας την ka=0.464 h⁻¹ όπως εκτιμήθηκε από τους Ito και συνεργάτες (2016) ως prior estimation για την χρήση της Μπαεσιανής προσέγγισης (bayesian estimation). Έτσι αφού εκτιμήθηκαν οι παράμετροι χρησιμοποιώντας αυτή την μεθοδολογία και αυτό το

μοντέλο, τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμής χρησιμοποιήθηκαν ως αρχικές τιμές και επανεκτιμήθηκαν, αυτή η διαδικασία επαναλήφθηκε αρκετές φορές μέχρι την σταθεροποίηση των τιμών. Οι τελικές τιμές που προέκυψαν παρουσιάζονται παρακάτω:

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.638	0.418	65.6
Vd/F (L)	3.44e+04	8.64e+03	25.1
CL/F (L/h)	3.96e+03	398	10
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.652	0.761	117
Vd/F (L)	0.0919	0.168	183
CL/F (L/h)	0.257	0.0809	31.5
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	155.65		
AIC	169.65		
BIC	170.21		

Αυτό το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για περαιτέρω διερεύνηση και βελτιστοποίηση.

Μοντέλο σφάλματος

Παρακάτω συνοψίζονται οι παράμετροι και τα στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής που εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας διαφορετικά μοντέλα σφάλματος για την υπόλοιπη μεταβλητότητα.

Μονο-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης με συνδυαστικό μοντέλο σφάλματος

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	5.9	18.7	318
Vd/F (L)	4.26e+04	7.09e+03	16.6
CL/F (L/h)	3.75e+03	450	12

Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.464	1.84	396
Vd/F (L)	0.297	0.446	150
CL/F (L/h)	0.282	0.0954	33.8
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	150.56		
AIC	166.56		
BIC	167.20		

Παράμετροι μοντέλου σφάλματος			
Παράμετροι		S.E.	R.S.E.(%)
α	0.00596	2.93	4.91e+04
b	0.172	0.0835	48.6

Μονο-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης με προσθετικό μοντέλο σφάλματος

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	31.6	482	1.52e+03
Vd/F (L)	3.86e+04	1.17e+04	30.3
CL/F (L/h)	3.86e+03	458	11.9
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.945	9.32	986
Vd/F (L)	0.237	0.762	322
CL/F (L/h)	0.282	0.112	39.5
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	159.87		
AIC	173.87		

BIC	174.42
-----	--------

Παράμετροι μοντέλου σφάλματος			
Παράμετροι		S.E.	R.S.E.(%)
α	4.99	1.51	30.3

Μονο-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης με αναλογικό μοντέλο σφάλματος

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	10.5	11.2	106
Vd/F (L)	4.23e+04	7.04e+03	16.7
CL/F (L/h)	3.71e+03	400	10.8
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.504	1.98	393
Vd/F (L)	0.303	0.329	109
CL/F (L/h)	0.28	0.0894	31.9
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	150.55		
AIC	164.55		
BIC	165.11		

Παράμετροι μοντέλου σφάλματος			
Παράμετροι		S.E.	R.S.E.(%)
b	0.172	0.0614	35.6

Συγκρίνοντας τα στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής φαίνεται ότι το συνδυαστικό μοντέλο σφάλματος και το αναλογικό μοντέλο σφάλματος περιγράφουν την υπόλοιπη μεταβλητότητα καλύτερα απ' ό,τι το αθροιστικό μοντέλο σφάλματος. Δεδομένης της πολύ μικρής τιμής του 'α' που

υπολογίζεται από το συνδυαστικό μοντέλο και των λίγο χαμηλότερων κριτηρίων του αναλογικού μοντέλου, γίνεται εμφανές ότι αυτό είναι το καταλληλότερο.

Μοντέλο συμμεταβλητών

Παρακάτω παρουσιάζονται τα βήματα και τα κύρια αποτελέσματα της διαδικασίας για την εύρεση στατιστικά σημαντικών συμμεταβλητών.

Αρχικά όλες οι συμμεταβλητές δοκιμάστηκαν σε όλες τις παραμέτρους, όμως λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος δεν ήταν εφικτό για το υπολογιστικό πρόγραμμα να εκτιμήσει με ακρίβεια τις πληθυσμιακές τιμές, τα τυπικά σφάλματα και τις τιμές p-values για την εκτίμηση της σημαντικότητας.

Έτσι καθώς βάση βιβλιογραφίας δεν φαίνεται οι συμμεταβλητές να έχουν επίδραση στην ka , σε δεύτερο στάδιο δοκιμάστηκαν όλες οι συμμεταβλητές στον όγκο κατανομής και την κάθαρση. Πράγματι αν και πάλι υπήρξαν υπολογιστικά προβλήματα φάνηκε ότι η ηλικία, το σωματικό βάρος, η κανονικοποιημένη ημερήσια δόση ως προς το σωματικό βάρος ίσως επηρεάζουν τον όγκο κατανομής, ενώ η κανονικοποιημένη ημερήσια δόση ως προς το σωματικό βάρος, το σωματικό βάρος και ο GFR μπορούν ίσως επηρεάζουν την κάθαρση.

Στο επόμενο στάδιο διερευνήθηκε η επίδραση των συμμεταβλητών που φάνηκαν ως σημαντικότερες κατά την προηγούμενη δοκιμή και προέκυψε ότι πιο σημαντική επίδραση έχουν η κανονικοποιημένη ημερήσια δόση ως προς το σωματικό βάρος προς τη διάμεσό της ($p=1.33e-14$) στον όγκο κατανομής και ο $\log GFR$ ($p=1.25e-13$), ο $\log(\text{σωματικό βάρος})$ ($p=0.0164$) και η κανονικοποιημένη ημερήσια δόση ως προς το σωματικό βάρος προς τη διάμεσό της ($p=0.000465$) έχουν σημαντική επίδραση στην κάθαρση. Ωστόσο σημειώνεται ότι οι παράμετροι εμφάνισαν αυξημένη μεταβλητότητα ενώ λόγω των πολλών μεταβλητών δεν υπολογίσθηκαν όλες με ακρίβεια.

Στη συνέχεια διερευνήθηκε το μοντέλο μόνο με τις παραπάνω επιδράσεις καθώς αυτές προέκυψαν ως σημαντικές. Από αυτήν την δοκιμή φάνηκε ότι στον όγκο κατανομής δεν υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική μεταβλητή ενώ στην κάθαρση ο $\log GFR$ ($p=1.98e-06$) και η κανονικοποιημένη ημερήσια δόση ως προς το σωματικό βάρος προς τη διάμεσο τιμή της ($p=0.0501$) έχουν ίσως σημαντική επίδραση στην κάθαρση, με την τελευταία συμμεταβλητή να είναι οριακά σημαντική.

Η διερεύνηση συνεχίστηκε δοκιμάζοντας τις δυο αυτές συμμεταβλητές στην κάθαρση και καμία άλλη συμμεταβλητή σε παράμετρο. Από αυτή την δοκιμή προέκυψε ότι μόνο ο logGFR ($p= 1.15e-07$) είναι στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή αφού η κανονικοποιημένη ημερήσια δόση ως προς το σωματικό βάρος προς τη διάμεσό της ($p= 0.132$) προέκυψε τελικά μη σημαντική.

Οπότε τελικά έγινε μια τελευταία δοκιμή θέτοντας ως σημαντική συμμεταβλητή μόνο το logGFR στην κάθαρση και πράγματι φάνηκε να είναι στατιστικά σημαντικό ($p=8.72e-06$). Έτσι αφού μέρος της διατομικής μεταβλητότητας που παρατηρείται στην κάθαρση της levetiracetam εξηγείται από διαφορές στον logGFR μειώθηκε σημαντικά τόσο η τυπική απόκλιση όσο και το τυπικό σφάλμα επί της πληθυσμιακής κάθαρσης (**Πίνακας 10**). Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί ότι τα στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής από $-2LL= 155.65$, $AIC= 169.65$ και $BIC= 170.21$ συμπεριλαμβάνοντας την επίδραση του logGFR στην κάθαρση έγιναν $-2LL=145.41$, $AIC=161.41$ και $BIC=162.05$ επιβεβαιώνοντας τη σημασία της συμμεταβλητής.

Πίνακας 10: Επίδραση του logGFR στην εκτιμώμενη κάθαρση της λεβετιρακετάμης

Πληθυσμιακή κάθαρση χωρίς τον logGFR ως συμμεταβλητή			
παράμετρος		S.E	R.S.E%
CL/F (L/h)	3.96e+03	398	10
Τυπική απόκλιση της CL/F (L/h)	0.257	0.0809	31.5
Πληθυσμιακή κάθαρση με τον logGFR ως συμμεταβλητή			
παράμετρος		S.E	R.S.E%
CL/F (L/h)	3.07e+03	221	7.2
Συντελεστής β του logGFR επί της CL/F (L/h)	1.08	0.242	22.5
Τυπική απόκλιση της CL/F (L/h)	0.0739	0.0698	94.5

Συνοψίζεται λοιπόν ότι μοντέλο συμμεταβλητών φάνηκε απαραίτητο να αναπτυχθεί μόνο για την κάθαρση της levetiracetam το οποίο είναι:

$$\frac{CL}{F} = \theta \times \left(\frac{GFR}{100}\right)^\beta$$

όπου 'θ' είναι η πληθυσμιακή τιμή της κάθαρσης ενώ 'β' είναι ο πληθυσμιακός συντελεστής της συμμεταβλητής που φαίνεται να επηρεάζει αλλομετρικά την κάθαρση.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι παράμετροι του μοντέλου όπως υπολογίστηκαν μετά την εισαγωγή της συμμεταβλητής στην κάθαρση καθώς και τα στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής.

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.634	0.399	62.9
Vd/F (L)	3.48e+04	7.45e+03	21.4
CL/F (L/h)	3.07e+03	221	7.2
Beta _ CL/F (L/h)	1.08	0.242	22.5
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.926	0.453	48.9
Vd/F (L)	0.0729	0.559	767
CL/F (L/h)	0.0739	0.0698	94.5
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	145.41		
AIC	161.41		
BIC	162.05		

Βελτιστοποίηση μοντέλου

Το επόμενο στάδιο, μετά την διερεύνηση των συμμεταβλητών, είναι η προσπάθεια για περαιτέρω βελτιστοποίηση με σκοπό την μείωση των τυπικών σφαλμάτων, της τυπικής απόκλισης και των κριτηρίων σημαντικότητας, καθώς και την επίτευξη καλύτερης προσαρμογής του μοντέλου στα δεδομένα. Έτσι καθώς τα τυπικά σφάλματα της κάθαρσης και του όγκου κατανομής που υπολόγισε το τελικό μοντέλο είναι σχετικά υψηλά διερευνήθηκε η πιθανότητα να υπάρχει συμμεταβλητότητα μεταξύ των παραμέτρων. Πράγματι, δοκιμάστηκαν όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί μεταξύ των παραμέτρων δηλαδή ka με Vd/F (correlation coefficient = -0.289), ka με CL/F (correlation coefficient = -0.242) και Vd/F με CL/F (correlation coefficient = 0.999) και διερευνήθηκε η σημαντικότητα της συσχέτισής τους.

Όπως γίνεται εμφανές βρέθηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ όγκου κατανομής και κάθαρσης η οποία βοήθησε σημαντικά στην μείωση των τυπικών σφαλμάτων σε αυτές τις παραμέτρους (**Πίνακας 11**).

Πίνακας 11: Επίδραση της συμμεταβλητότητας Vd/F με CL/F στις παραμέτρους του μοντέλου.

Πληθυσμιακές παράμετροι χωρίς συμμεταβλητότητα			
παράμετρος		S.E	R.S.E%
V/F (L)	3.48e+04	7.45e+03	21.4
Τυπική απόκλιση της V/F (L)	0.0729	0.203	278
CL/F (L/h)	3.07e+03	221	7.2
Συντελεστής β του logGFR επί της CL/F (L/h)	1.08	0.242	22.5
Τυπική απόκλιση της CL/F (L/h)	0.0739	0.0698	94.5
Πληθυσμιακές παράμετροι με συμμεταβλητότητα			
παράμετρος		S.E	R.S.E%
V/F (L)	3.47e+04	3.96e+03	11.4
Τυπική απόκλιση της V/F (L)	0.269	0.101	37.5
CL/F (L/h)	3.26e+03	215	6.6
Συντελεστής β του logGFR επί της CL/F (L/h)	0.795	0.214	26.9
Τυπική απόκλιση της CL/F (L/h)	0.158	0.0569	35.9

Τα στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής από $-2LL=145.41$, $AIC=161.41$ και $BIC=162.05$ με την εισαγωγή συμμεταβλητότητας Vd/F με CL/F στο μοντέλο έγιναν $-2LL=143.43$, $AIC=161.43$ και $BIC=162.14$ δηλαδή δεν εμφάνισαν κάποια σημαντική αλλαγή, δείχνοντας ότι δεν επιβαρύνεται το μοντέλο με τη χρήση συμμεταβλητότητας. Έτσι αφού βοηθάει στην εξήγηση των τυπικών σφαλμάτων του όγκου κατανομής και της κάθαρσης θεωρήθηκε σημαντικό η συμμεταβλητότητα μεταξύ αυτών των δυο παραμέτρων να εισαχθεί στο τελικό μοντέλο.

Σε τελευταίο στάδιο έγινε μια επανεκτίμηση της καταλληλότητας του μοντέλου σφάλματος στο τελικό μοντέλο με τις συμμεταβλητές και την συμμεταβλητότητα μεταξύ των παραμέτρων που βρέθηκαν σημαντικά.

Τελικό μοντέλο με συνδυαστικό μοντέλο σφάλματος

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.626	0.402	64.2

Vd/F (L)	3.43e+04	5.63e+03	16.4
CL/F (L/h)	3.29e+03	285	8.66
Beta _ CL/F (L/h)	0.789	0.219	27.8
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)	S.E.	R.S.E.(%)	
ka (h ⁻¹)	1.26	0.473	37.5
Vd/F (L)	0.281	0.181	64.3
CL/F (L/h)	0.172	0.0583	33.8
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	143.27		
AIC	163.27		
BIC	164.07		

Συμμεταβλητότητα CL/F-V/F			
Παράμετροι	S.E.	R.S.E.(%)	
Corr_CL-V	0.999	0.00295	0.295

Παράμετροι μοντέλου σφάλματος			
Παράμετροι	S.E.	R.S.E.(%)	
a	0.00653	0.977	1.5e+04
b	0.159	0.0603	38

Τελικό μοντέλο με προσθετικό μοντέλο σφάλματος

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)	S.E.	R.S.E.(%)	
ka (h ⁻¹)	0.587	0.48	81.8
Vd/F (L)	3.16e+04	1.77e+04	55.9
CL/F (L/h)	3.21e+03	1.12e+03	34.8
Beta _ CL/F (L/h)	1.09	1.11	101
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)	S.E.	R.S.E.(%)	

ka (h ⁻¹)	1.38	nan	nan
Vd/F (L)	0.0865	0.785	908
CL/F (L/h)	0.117	0.142	122
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	156.11		
AIC	174.11		
BIC	174.83		

Συμμεταβλητότητα CL/F-V/F			
Παράμετροι		S.E.	R.S.E.(%)
Corr_CL-V	0.105	18.2	1.73e+04

Παράμετροι μοντέλου σφάλματος			
Παράμετροι		S.E.	R.S.E.(%)
a	5.1	1.84	36.2

Τελικό μοντέλο με αναλογικό μοντέλο σφάλματος

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.616	0.422	68.6
Vd/F (L)	3.47e+04	3.96e+03	11.4
CL/F (L/h)	3.26e+03	215	6.6
Beta _ CL/F (L/h)	0.795	0.214	26.9
Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	1.45	0.52	36
Vd/F (L)	0.269	0.101	37.5
CL/F (L/h)	0.158	0.0708	44.7
Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής			
-2LL	143.43		

AIC	161.43
BIC	162.14

Συμμεταβλητότητα CL/F-V/F			
Παράμετροι		S.E.	R.S.E.(%)
Corr_CL-V	0.999	0.00453	0.453

Παράμετροι μοντέλου σφάλματος			
Παράμετροι		S.E.	R.S.E.(%)
b	0.16	0.0345	21.5

Συγκρίνοντας τα στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής φαίνεται ότι το συνδυαστικό μοντέλο σφάλματος και το αναλογικό μοντέλο σφάλματος περιγράφουν την υπόλοιπη μεταβλητότητα καλύτερα απ' ότι το αθροιστικό μοντέλο σφάλματος. Δεδομένης της πολύ μικρής τιμής του 'a' (τείνει στο 0) που υπολογίζεται από το συνδυαστικό μοντέλο και των λίγο χαμηλότερων κριτηρίων του αναλογικού μοντέλου, γίνεται εμφανές ότι αυτό είναι το καταλληλότερο.

Τελικό πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο λεβετιρακετάμης

Από την παραπάνω διερεύνηση γίνεται εμφανές ότι το καλύτερο δομικό μοντέλο της levetiracetam είναι μονο-διαμερισματικό, ενώ τόσο η κάθαρση όσο και η απορρόφηση ακολουθούν πρωτοταξική κινητική. Το μοντέλο που περιγράφει καλύτερα την υπόλοιπη μεταβλητότητα φάνηκε να είναι το αναλογικό μοντέλο. Σημαντική συμμεταβλητή φάνηκε να είναι αλλομετρικά το GFR/100, ενώ βρέθηκε σημαντική συμμεταβλητότητα μεταξύ του όγκου κατανομής και της κάθαρσης. Οι τελικές παράμετροι που εκτιμήθηκαν και τα στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής συνοψίζονται στους παρακάτω πίνακες 12-16

Πίνακας 12: Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων που εκτιμήθηκαν για τη λεβετιρακετάμη.

Μέση τιμή πληθυσμιακών παραμέτρων			
Παράμετρος (θ)		S.E.	R.S.E.(%)
ka (h ⁻¹)	0.616	0.422	68.6
Vd/F (L)	3.47e+04	3.96e+03	11.4
CL/F (L/h)	3.26e+03	215	6.6

Beta _ CL/F (L/h)	0.795	0.214	26.9
-------------------	-------	-------	------

Πίνακας 13: Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων που εκτιμηθήκαν για τη λεβετιρακετάμη.

Τυπική απόκλιση πληθυσμιακών παραμέτρων			
Τυπική απόκλιση (ωμέγα)	S.E.	R.S.E.(%)	
ka (h ⁻¹)	1.45	0.52	36
Vd/F (L)	0.269	0.101	37.5
CL/F (L/h)	0.158	0.0708	44.7

Πίνακας 14: Συμμεταβλητότητα CL/F-V/F που εκτιμήθηκε για τη λεβετιρακετάμη.

Συμμεταβλητότητα CL/F-V/F			
Παράμετρος	S.E.	R.S.E.(%)	
Corr _CL-V	0.999	0.00453	0.453

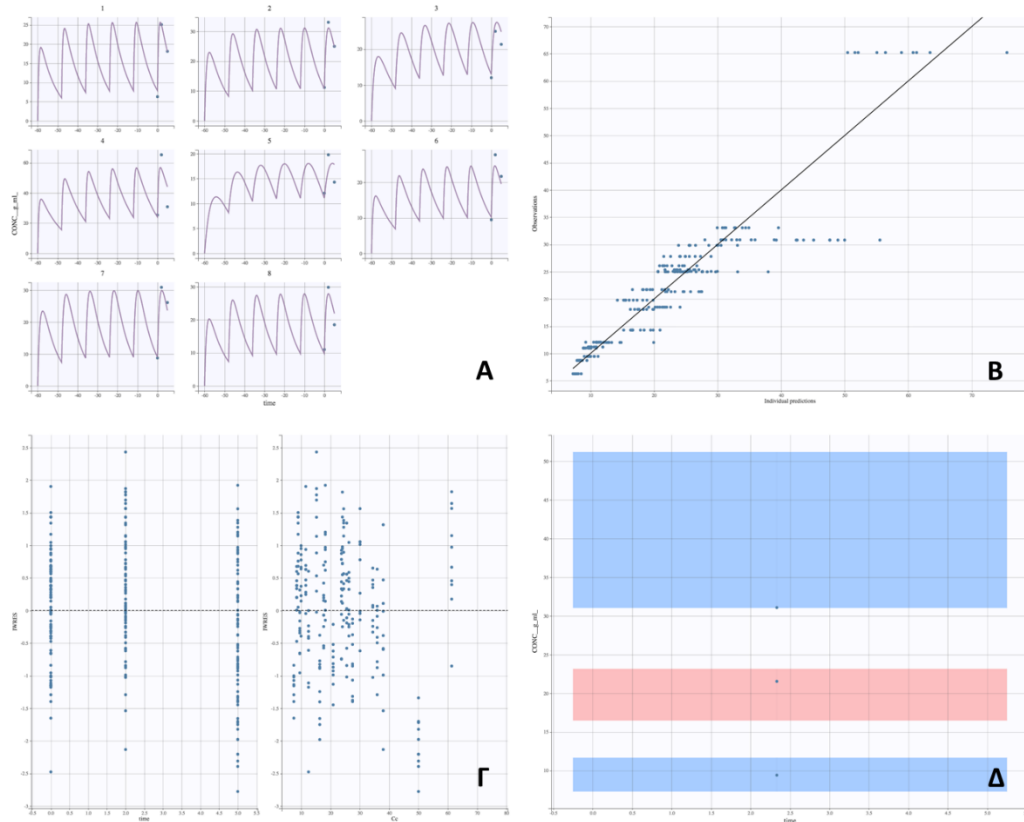
Πίνακας 15: Παράμετροι αναλογικού μοντέλου υπόλοιπης μεταβλητότητας.

Παράμετροι μοντέλου σφάλματος			
Παράμετρος	S.E.	R.S.E.(%)	
b	0.16	0.0345	21.5

Πίνακας 16: Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής του τελικού μοντέλου.

Στατιστικά κριτήρια καλής προσαρμογής	
-2LL	143.43
AIC	161.43
BIC	162.14

Η καλή προσαρμογή του μοντέλου επιβεβαιώνεται και γραφικά μέσω των διαγραμμάτων ελέγχου καλής προσαρμογής (ενότητα αξιολόγησης ενός πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου) όπως φαίνεται στο **σχήμα 42**.



Σχήμα 42: Διαγράμματα ελέγχου καλής προσαρμογής του μοντέλου. **A:** individual fits, **B:** Observed vs. Predicted **Γ:** IWRES vs. Predicted to time και IWRES vs. Predicted to concentration **Δ:** Visual Predict Check.

Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα ευρήματα από προηγούμενες πληθυσμιακές μελέτες με τη λεβετιρακετάμη όπως παρουσιάστηκαν σε προηγούμενη ενότητα στη μεθοδολογία. Ακόμη οι τιμές των παραμέτρων που εκτιμήθηκαν από το τελικό μοντέλο έρχονται σε συμφωνία και με την περίληψη χαρακτηριστικών του πρότυπου προϊόντος (Kerpra[®] SmPC).

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μονοκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης διερευνήθηκε η επίδραση των στατινών (συγκεκριμένα της ατορβαστατίνης), που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αυξημένης χοληστερόλης, στην κλινική και εργαστηριακή εικόνα επιληπτικών ασθενών που βρίσκονται υπό την απαιτούμενη αντιεπιληπτική αγωγή (συγκεκριμένα με λεβετιρακετάμη).

Η συλλογή των δεδομένων και η παρακολούθηση των ασθενών έγινε στα εξωτερικά ιατρεία της Λειτουργικής Νευροχειρουργικής καθώς και στο εξωτερικό ιατρείο Υπερλιπιδαιμίας στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός» στην Αθήνα. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά φάρμακα από τα οποία ένα ήταν η λεβετιρακετάμη για περίοδο μεγαλύτερη ή ίση των 3 μηνών πριν από την ένταξη τους στην μελέτη.

Στα δεδομένα αυτά που συλλέχθηκαν συμπεριλήφθηκαν δημογραφικά και άλλα στοιχεία σχετιζόμενα με την κλινική εικόνα του ασθενή όπως ηλικία, βάρος, ύψος, είδος επιληψίας, αριθμός επιληπτικών κρίσεων μέχρι στιγμής στη ζωή, συχνότητα επιληπτικών κρίσεων, διάρκεια επιληπτικών κρίσεων, μέγιστο διάστημα χωρίς επιληπτικές κρίσεις, έτος διάγνωσης επιληψίας, ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία, οικογενειακό αναμνηστικό υπερχοληστερολαιμίας. Επίσης λήφθηκαν μετρούμενα στοιχεία σχετιζόμενα με την εργαστηριακή εικόνα του ασθενή με τα κυριότερα ν' αποτελούν η ολική χοληστερόλη (CHOL), τα τριγλυκερίδια (TRIGL), η HDL και η LDL χοληστερόλη. Οι τιμές όλων των στοιχείων αυτών που αναφέρθηκαν, λήφθηκαν μετά από δειγματοληψίες αίματος από τους επιληπτικούς ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη δύο ξεχωριστές χρονικές στιγμές, πριν τη χορήγηση αντιλιπιδαιμικής αγωγής και ένα μήνα μετά τη σταθεροποίηση της αγωγής με ατορβαστατίνη και ακολούθησε στατιστική επεξεργασία με σκοπό την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων όπου χρησιμοποιήθηκε το πακέτο στατιστικής ανάλυσης SPSS 23.0.

Όλοι οι επιληπτικοί ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη και λάμβαναν αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα μεταξύ των οποίων κοινό ήταν λεβετιρακετάμη, πριν τη χορήγηση αντιλιπιδαιμικής αγωγής παρουσίασαν αυξημένα

επίπεδα πέραν των φυσιολογικών, ολικής χοληστερόλης (CHOL), τριγλυκεριδίων (TRIGL), HDL και η LDL χοληστερόλης. Συγκεκριμένα η μέση τιμή ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL και η LDL χοληστερόλης εμφάνισης επιληψίας των εθελοντών ασθενών ήταν τα 225 mg/dl, 140 mg/dl, 46 mg/dl και 148 mg/dl αντίστοιχα. Η παρατήρηση αυτή που σημειώθηκε συνάδει απόλυτα με τη βιβλιογραφία των Triantafylou et al., 2004; Sun et al., 2012; Kesim et al., 2012; Baiget et al., 2005; Ridker et al., 2008; Neijm et al., 2013 οι οποίοι έχουν καταδείξει την επιρροή της μακροχρόνιας αντιεπιληπτικής αγωγής στο λιπιδαιμικό προφίλ επιληπτικών ασθενών. Η επίδραση αυτή των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στα επίπεδα λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών του ορού εξηγήθηκε με βάση τις διαφορετικές οδούς βιομετατροπής τους. Η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη και η φαινοβαρβιτάλη μεταβολίζονται κυρίως στα ηπατικά P450 μικροσωμάτια. Αυτό το ενζυμικό σύστημα καταλύει επίσης τη βιομετατροπή της χοληστερόλης στις χοληφόρες οδούς. Επομένως, τα συγκεκριμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα, χορηγούμενα σε χρόνια βάση, ενδέχεται να ανταγωνιστούν τη χοληστερόλη ως προς τη χρήση αυτού του ενζυμικού συστήματος και ο ανταγωνισμός αυτός μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της βιομετατροπής της χοληστερόλης στα χοληφόρα και, κατ' επέκταση, σε αύξηση των επιπέδων της ολικής, HDL, LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Τα υψηλά επίπεδα της HDL μπορούν να αποδοθούν στην ιδιότητα των εν λόγω αντιεπιληπτικών φαρμάκων να επάγουν την ηπατική σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης A1 (μέσω σχηματισμού δισουλφιδικών δεσμών), που αποτελεί κύριο συστατικό της HDL χοληστερόλης και είναι γνωστή για την αθηροπροστατευτική της δράση. Από την άλλη πλευρά, η βιομετατροπή του βαλπροϊκού οξέος στον ανθρώπινο οργανισμό γίνεται κυρίως μέσω της γλυκουρονιδίωσης. Η δραστική αυτή ουσία είναι ένας ευρέως γνωστός ενζυμικός αναστολέας κι έτσι, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες τιμές ολικής, HDL, LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Γι' αυτό το λόγο, προτείνεται η προσεκτική παρακολούθηση του λιπιδαιμικού προφίλ των επιληπτικών ασθενών που υπόκεινται σε μακροχρόνια αγωγή με αντιεπιληπτικά- ενζυμικούς επαγωγείς και, ενδεχομένως, δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά ή/και χορήγηση στατίνης αν χρειαστεί, ακόμα και αν δεν είναι γνωστές οι ακριβείς τιμές χοληστερόλης αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας (Triantafylou et al., 2004).

Στη συνέχεια, η δειγματοληψία πλάσματος αίματος των δύο ασθενών που πήραν στατίνη στη μελέτη, ένα μήνα μετά τη σταθεροποίηση της αγωγής τους με την ατορβαστατίνη, κατέδειξε αισθητή μείωση εντός των φυσιολογικών επιπέδων των εργαστηριακών τιμών ολικής χοληστερόλης (CHOL), τριγλυκεριδίων (TRIGL), HDL και η LDL χοληστερόλης καθώς οι στατίνες δρουν ως αναστολείς HMG-CoA αναγωγής μειώνοντας έτσι τα επίπεδα λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών του ορού γι' αυτό και αποτελούν φάρμακα ιδιαίτερα δραστικά στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας και της σχετιζόμενης αθηροσκλήρυνσης (στεφανιαία νόσος)

Επιπλέον οι 2 ασθενείς κατά τη λήψη πλάσματος αίματος μετά από τη χορήγηση ατορβαστατίνης παρουσίασαν βελτιωμένη κλινική εικόνα επιληψίας όσον αφορά τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων μέχρι στιγμής στη ζωή, την συχνότητα επιληπτικών κρίσεων, τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων και το μέγιστο διάστημα χωρίς επιληπτικές κρίσεις. Η διαπίστωση αυτή έρχεται λοιπόν να επιβεβαιώσει τις μελέτες των Banach et al., 2014; Russo et al., 2013; Scicchitano et al., 2015; Simsek et al 2013; Yang et al., 2013 οι οποίοι κατέδειξαν ότι στην παθογένεια της επιληψίας εκτός από τα ήδη γνωστά νευρωνικά κύτταρα ίσως συμπεριλαμβάνονται και μη νευρωνικά κύτταρα όπως αστροκύτταρα, μικρογλοιακά κύτταρα, λευκοκύτταρα από παράγωγα αίματος και η κατάρρευση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ). Οι έρευνες αυτές επίσης υποστηρίζαν το σημαντικό ρόλο της φλεγμονής στην επιληψία, με ορισμένες φλεγμονώδεις διαδικασίες να έχουν καταδειχθεί ως κατάλληλοι φαρμακευτικοί στόχοι. Παρ' όλο που ο ρόλος αυτός δεν είναι ξεκάθαρος ακόμη, εκτιμάται ότι η φλεγμονή στον εγκεφαλικό ιστό σχετίζεται με την πρόκληση νευρωνικού θανάτου, τον πολλαπλασιασμό της γλοίας και την αυξημένη διαπερατότητα του ΑΕΦ. Οι στατίνες λοιπόν (αναστολείς HMG-CoA αναγωγής), που συνταγογραφούνται κυρίως ως φάρμακα ιδιαίτερα δραστικά στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας και της σχετιζόμενης αθηροσκλήρυνσης (στεφανιαία νόσος), διαθέτουν επίσης αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες στα πλαίσια των πλειοτροπικών τους δράσεων. Συγκεκριμένα, μειώνουν την έκφραση των κυτταροκινών, όπως της ιντερλευκίνης 1-b και της ιντερφερόνης -c, επάγουν μείωση στην απελευθέρωση χημειοκινών, οδηγώντας σε μειωμένη διήθηση μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στον εγκέφαλο, και προστατεύουν το ενδοθήλιο/ΑΕΦ. Έτσι η

προαναφερθέντα τρέχουσα βιβλιογραφία δείχνει ότι οι στατίνες σε πειραματικά μοντέλα έχουν αντισπασμωδική, αντιδιεγερτοτοξική και νευροπροστατευτική δράση.

Συγκεκριμένα, η ατορβαστατίνη, που αποτέλεσε και το αντικείμενο του ενδιαφέροντός στην παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική μελέτη, βρέθηκε ότι είναι ιδιαίτερα δραστική σε μακροχρόνια χορήγηση. Οι νευροπροστατευτικές της δράσεις οφείλονται στην καταστολή της φλεγμονώδους απάντησης και/ή στον περιορισμό της διαμεσολαβούμενης από το γλουταμινικό νευροτοξικότητας (αρνητική τροποποίηση δραστηριότητας NMDA-μετασυναπτικού υποδοχέα γλουταμινικού οξέος και υποκείμενης αύξησης ενδοκυττάριου ασβεστίου σε απάντηση ενεργοποίησής του από το γλουταμινικό). Υπάρχει ακόμη η άποψη ότι η παρεχόμενη από τις στατίνες προστασία των νευρώνων από τον NMDA-επαγόμενο διεγερτοτοξικό θάνατο μπορεί στην πραγματικότητα να συμπεριλαμβάνει μια αλλαγή στην ομοιοστασία της χοληστερόλης στο κύτταρο, μεταξύ άλλων μηχανισμών, κάτι που ίσως εξηγεί και τη διαφορετική δραστηριότητα των επιμέρους στατινών. Επίσης, η ατορβαστατίνη παρουσιάζει αντισπασμωδικές δράσεις όταν χορηγείται σε χρόνια βάση σε συντηρητικές δόσεις, ενώ σε οξεία χορήγησή της οι δράσεις της φαίνεται ότι διαμεσολαβούνται από την επαγωγή της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου και την υποκείμενη αύξηση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου(NO). (Τα δεδομένα αυτά στηρίζονται σε πειραματικά μοντέλα). (Banach et al., 2014; Russo et al., 2013; Scicchitano et al., 2015; Simşek et al 2013; Yang et al., 2013).

Στην παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία, μετρήθηκαν τα επίπεδα της λεβητιρακετάμης στο πλάσμα του αίματος στις 0 h, +2, +5 πριν τη λήψη αντιλιπιδαιμικής αγωγής και ένα μήνα μετά τη σταθεροποίηση της χορήγησης με ατορβαστατίνη. Στο πλάσμα αίματος των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, η υψηλότερη συγκέντρωση λεβητιρακετάμης εμφανίστηκε 2 ώρες μετά από τη λήψη της είτε πριν είτε μετά τη χορήγηση ατορβαστατίνης. Τα επίπεδα της λεβητιρακετάμης στο πλάσμα του αιματός τους μετά τη λήψη της δεν είχαν συγκεκριμένη συμπεριφορά καθώς στον ένα ασθενή αυξήθηκαν συγκριτικά με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις της λεβητιρακετάμης πριν τη λήψη ατορβαστατίνης ενώ στον άλλο ασθενή μειώθηκαν. Η παρατήρηση αυτή έρχεται να συμφωνήσει με τους Russo et al., 2013, οι οποίοι μελέτησαν σε ποντίκια τις πιθανές θετικές φαρμακολογικές και φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της συγχορήγησης

αντιεπιληπτικών φαρμάκων με τις στατίνες. Απέδειξαν ότι, η λεβετιρακετάμη δεν είχε μια συγκεκριμένη συμπεριφορά κατά τη συγχορήγησή της με τις στατίνες, καθώς σε άλλα πειραματόζωα βρέθηκαν αυξημένες και σε άλλα μειωμένες τιμές της συγκεντρωσής της στο πλάσμα του αίματος γεγονός που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση ώστε να αποσαφηνιστεί πλήρως η συμπεριφορά της. Ο συνδυασμός, λεβετιρακετάμη-ατορβαστατίνη σύμφωνα με τη βιβλιογραφία δεν έχει μελετηθεί ξανά σε ασθενείς.

Μετά από πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των σταθεροποιημένων επιληπτικών ασθενών υπό λεβετιρακετάμη που συμμετείχαν στη μελέτη βρέθηκε ότι το καλύτερο δομικό μοντέλο της λεβετιρακετάμης είναι μονο-διαμερισματικό, ενώ τόσο η κάθαρση όσο και η απορρόφηση ακολουθούν πρωτοταξική κινητική. Το μοντέλο που περιγράφει καλύτερα την υπόλοιπη μεταβλητότητα φάνηκε να είναι το αναλογικό μοντέλο. Σημαντική συμμεταβλητή φάνηκε να είναι αλλομετρικά το $GFR/100$, ενώ βρέθηκε σημαντική συμμεταβλητότητα μεταξύ του όγκου κατανομής και της κάθαρσης. Βρέθηκε $ka=0,616 h^{-1}$, $Vd/F= 34,7 L$, $CL/F=3,26 L/h$. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα ευρήματα από προηγούμενες πληθυσμιακές μελέτες με τη λεβετιρακετάμη (Pigeolet et al., 2007; Ito et al., 2016; Rhee et al., 2017). Ακόμη οι τιμές των παραμέτρων που εκτιμήθηκαν από το τελικό μοντέλο έρχονται σε συμφωνία και με την περίληψη χαρακτηριστικών του πρότυπου προϊόντος (Keppra® SmPC).

Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας, όλοι οι συμμετέχοντες επιληπτικοί ασθενείς που λάμβαναν αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα μεταξύ των οποίων κοινό ήταν λεβετιρακετάμη, πριν τη χορήγηση αντιλιπιδαιμικής αγωγής παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα πέραν των φυσιολογικών, ολικής χοληστερόλης (CHOL), τριγλυκεριδίων (TRIGL), HDL και η LDL χοληστερόλης λόγω της επιρροής της μακροχρόνιας αντιεπιληπτικής αγωγής στο λιπιδαιμικό προφίλ τους.

Επιπλέον οι 2 ασθενείς κατά τη δειγματοληψία αίματος μετά από τη χορήγηση ατορβαστατίνης παρουσίασαν βελτιωμένη κλινική εικόνα επιληψίας όσον αφορά τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων μέχρι στιγμής στη ζωή, την συχνότητα επιληπτικών κρίσεων, τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων και το μέγιστο διάστημα χωρίς επιληπτικές κρίσεις. Η ατορβαστατίνη φαίνεται ότι παρουσίασε πέραν από τη αντιλιπιδαιμική της δράση στους ασθενείς είτε/και αντισπασμωδική/αντιδιεγερτοτοξική/νευροπροστατευτική δράση.

Τέλος, εστιάζοντας μόνο στους ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη, τα επίπεδα της λεβετιρακετάμης στο πλάσμα του αιματός τους ένα μήνα μετά τη σταθεροποίηση της αγωγής με ατορβαστατίνη δε συμπεριφέρθηκαν όπως τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά που είτε αυξάνουν είτε μειώνουν τα επίπεδα τους στο πλάσμα του αίματος κατά τη συγχορήγησή τους με στατίνες, συγκεκριμένα στον ένα ασθενή αυξήθηκαν συγκριτικά με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις της λεβετιρακετάμης πριν τη λήψη ατορβαστατίνης ενώ στον άλλο ασθενή μειώθηκαν. Απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της συμπεριφοράς σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

Ο συνδυασμός που έγινε στην παρούσα μελέτη, λεβετιρακετάμη-ατορβαστατίνη σύμφωνα με τη βιβλιογραφία δεν έχει μελετηθεί ξανά σε ασθενείς παρά μόνο σε πειραματόζωα όπου και στα πειραματόζωα δεν ανεβρέθηκε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα λόγω της μη σταθερής συμπεριφοράς της λεβετιρακετάμης.

Χρησιμοποιώντας δεδομένα από μικρό δείγμα σταθεροποιημένων επιληπτικών ασθενών υπό λεβητιρακετάμη από τους οποίους λήφθηκε αίμα σε 3 μόνο χρονικές στιγμές: 0 h, +2, +5 μετά από τη λήψη του εν λόγω φαρμακευτικού σκευάσματος βρέθηκε ένα απλό φαρμακοκινητικό μοντέλο. Η εφαρμογή λοιπόν, φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών μοντέλων μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην εξατομίκευση των φαρμακευτικών δόσεων ειδικά σε επιληπτικούς ασθενείς. Έτσι, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιληψία απαιτεί μακροχρόνια και πολλές φορές δια βίου θεραπεία. Συνεπώς, η επί μακρόν αντιεπιληπτική αγωγή θα μπορούσε να επιφέρει ανεπιθύμητες ενέργειες και διάφορες μελέτες έχουν ήδη δείξει ότι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα επηρεάζουν τα επίπεδα χοληστερόλης και λιποπρωτεϊνών στο αίμα. Το γεγονός αυτό λοιπόν, δημιούργησε την ανάγκη προσθήκης στην μακροχρόνια αντιεπιληπτική αγωγή, δίαιτας χαμηλής σε λιπαρά ή/και χορήγηση στατίνης αν χρειαστεί, ακόμα και αν δεν είναι γνωστές οι ακριβείς τιμές χοληστερόλης αίματος πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η βελτιωμένη κλινική εικόνα της νόσου της επιληψίας των ασθενών όσον αφορά τις επιληπτικές κρίσεις κατά τη λήψη στατίνης επιβεβαιώνει τις αναφορές προηγούμενων επιστημονικών μελετών που αναφέρουν ότι οι στατίνες, διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες στα πλαίσια των πλειοτροπικών τους δράσεων και παρουσιάζουν αντισπασμωδική, αντιδιεγερτοτοξική και νευροπροστατευτική δράση. Λαμβάνοντας υπόψιν αυτό, μεσ' από την παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία μελετήθηκε η αλληλεπίδραση της λεβετιρακετάμης με την ατορβαστατίνη, ενός συνδυασμού που μέχρι σήμερα δεν έχει μελετηθεί σε κλινικό επίπεδο με ασθενείς.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας, μονοκεντρικής προοπτικής μελέτης παρατήρησης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης των στατινών (συγκεκριμένα της ατορβαστατίνης), που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αυξημένης χοληστερόλης, στην κλινική και εργαστηριακή εικόνα επιληπτικών ασθενών που βρίσκονται υπό αντιεπιληπτική αγωγή (συγκεκριμένα με λεβετιρακετάμη) καθώς και η εύρεση του βέλτιστου φαρμακοκινητικού μοντέλου το οποίο να περιγράφει τη συγκέντρωση της λεβετιρακετάμης στο πλάσμα του αίματος σταθεροποιημένων επιληπτικών ασθενών ως προς το χρόνο με τη χρήση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την πραγματοποίηση της παρούσας, μονοκεντρικής προοπτικής μελέτης παρατήρησης χρησιμοποιήθηκαν ιατρικά και φαρμακευτικά δεδομένα επιληπτικών ασθενών τα οποία συλλέχθηκαν από τα εξωτερικά ιατρεία της Λειτουργικής Νευροχειρουργικής και το εξωτερικό ιατρείο Υπερλιπιδαιμίας στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός» στην Αθήνα.

Στα δεδομένα αυτά που συλλέχθηκαν συμπεριλήφθηκαν δημογραφικά και επιδημιολογικά στοιχεία σχετιζόμενα με την κλινική εικόνα του ασθενή όπως ηλικία, βάρος, ύψος, είδος επιληψίας, αριθμός επιληπτικών κρίσεων μέχρι στιγμής στη ζωή, συχνότητα επιληπτικών κρίσεων, διάρκεια επιληπτικών κρίσεων, μέγιστο διάστημα χωρίς επιληπτικές κρίσεις, έτος διάγνωσης επιληψίας, ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία, οικογενειακό αναμνηστικό υπερχοληστερολαιμίας. Επίσης λήφθηκαν μετρούμενα στοιχεία σχετιζόμενα με την εργαστηριακή εικόνα του ασθενή με τα κυριότερα ν' αποτελούν η ολική χοληστερόλη (CHOL), τα τριγλυκερίδια (TRIGL), η HDL και η LDL χοληστερόλη. Οι τιμές όλων των στοιχείων αυτών που αναφέρθηκαν, λήφθηκαν μετά από δειγματοληψία πλάσματος αίματος από τους επιληπτικούς ασθενείς έλαβαν μέρος στη μελέτη πριν τη χορήγηση αντιλιπιδαιμικής αγωγής (N=6 ασθενείς) και ένα μήνα μετά τη σταθεροποίηση της αγωγής με ατορβαστατίνη (N=2 ασθενείς) και ακολούθησαν στατιστική επεξεργασία με σκοπό την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων.

Επιπλέον της στατιστικής επεξεργασίας των δεδομένων αυτών που προαναφέρθηκαν, η δειγματοληψία αίματος, αποσκοπούσε και στη μέτρηση των επιπέδων της αντιεπιληπτικής δραστικής ουσίας λεβετιρακετάμη, η οποία πραγματοποιήθηκε τις χρονικές στιγμές: 0 h, +2, +5 πριν τη λήψη αντιλιπιδαιμικής αγωγής και ένα μήνα μετά τη σταθεροποίηση της χορήγησης με ατορβαστατίνη, όπου ως χρόνος '0' (μηδέν) θεωρήθηκε ο χρόνος λήψης του εν λόγω αντιεπιληπτικού φαρμάκου. Ακολούθησε βιοανάλυση αυτών των δειγμάτων αίματος των ασθενών όπου λήφθηκαν οι τιμές της συγκέντρωσης της λεβετιρακετάμης, με τη χρωματογραφική μέθοδο ανάλυσης, υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης-HPLC.

Τέλος πραγματοποιήθηκε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων με τη μέθοδο της μη γραμμικής μικτών επιδράσεων μοντελοποίησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Έπειτα από στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιώντας γραφήματα και περιγραφικές μεθόδους στατιστικής ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό λογισμικό SPSS για Windows εξήχθησαν τα εξής αποτελέσματα:

Όλοι οι συμμετέχοντες επιληπτικοί ασθενείς και λάμβαναν αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα μεταξύ των οποίων κοινό ήταν λεβετιρακετάμη, πριν τη χορήγηση αντιλιπιδαιμικής αγωγής παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα πέραν των φυσιολογικών, ολικής χοληστερόλης (CHOL), τριγλυκεριδίων (TRIGL), HDL και η LDL χοληστερόλης.

Επιπλέον οι δύο ασθενείς κατά τη δειγματοληψία αίματος μετά από τη χορήγηση ατορβαστατίνης για ένα μήνα παρουσίασαν βελτιωμένη κλινική εικόνα επιληψίας όσον αφορά τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων μέχρι στιγμής στη ζωή, την συχνότητα επιληπτικών κρίσεων, τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων, το μέγιστο διάστημα χωρίς επιληπτικές κρίσεις.

Επίσης, στο πλάσμα αίματος των ασθενών, η υψηλότερη συγκέντρωση λεβετιρακετάμης εμφανίστηκε 2 ώρες μετά από τη λήψη του εν λόγω φαρμακευτικού σκευάσματος πριν ή μετά τη λήψη ατορβαστατίνης. Εστιάζοντας μόνο στους ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη, τα επίπεδα της λεβετιρακετάμης στο πλάσμα του αιματός τους μετά τη λήψη της δεν είχαν συγκεκριμένη συμπεριφορά καθώς στον ένα ασθενή αυξήθηκαν συγκριτικά με τις αντίστοιχες συγκεντώσεις της λεβετιρακετάμης πριν τη λήψη ατορβαστατίνης ενώ στον άλλο ασθενή μειώθηκαν.

Μετά από πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σταθεροποιημένων επιληπτικών ασθενών υπό λεβετιρακετάμη βρέθηκε ότι το καλύτερο δομικό μοντέλο της λεβετιρακετάμης είναι μονο-διαμερισματικό, ενώ τόσο η κάθαρση όσο και η απορρόφηση ακολουθούν πρωτοταξική κινητική. Το μοντέλο που περιγράφει καλύτερα την υπόλοιπη

μεταβλητότητα φάνηκε να είναι το αναλογικό μοντέλο. Σημαντική συμμεταβλητή φάνηκε να είναι αλλομετρικά το $GFR/100$, ενώ βρέθηκε σημαντική συμμεταβλητότητα μεταξύ του όγκου κατανομής και της κάθαρσης. Βρέθηκε $ka=0,616 h^{-1}$, $Vd/F= 34,7 L$, $CL/F=3,26 L/h$

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι η μακροχρόνια ανιεπιληπτική αγωγή επιδράει στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών αυξάνοντας τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (CHOL), τριγλυκεριδίων (TRIGL), HDL και η LDL χοληστερόλης στο πλάσμα του αίματος.

Από τη βελτιωμένη κλινική εικόνα της νόσου της επιληψίας των ασθενών που έλαβαν ατορβαστατίνη όσον αφορά τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων μέχρι στιγμής στη ζωή, την συχνότητα επιληπτικών κρίσεων, τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων και το μέγιστο διάστημα χωρίς επιληπτικές κρίσεις φαίνεται ότι οι στατίνες, που συνταγογραφούνται κυρίως ως φάρμακα ιδιαίτερα δραστικά στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας και της σχετιζόμενης αθηροσκλήρυνσης (στεφανιαία νόσος), διαθέτουν επίσης, στα πλαίσια των πλειοτροπικών τους δράσεων, αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και αντισπασμωδική ή/και αντιδιεγερτοτοξική ή/και νευροπροστατευτική δράση.

Από τις μετρήσεις των επιπέδων λεβετιρακετάμης στο μικρό δείγμα ασθενών της μελέτης φαίνεται ότι δε συμπεριφέρεται όπως τα υπόλοιπα ανιεπιληπτικά που είτε αυξάνουν είτε μειώνουν τα επίπεδά τους στο πλάσμα του αίματος κατά τη συγχορήγησή τους με στατίνες.

Χρησιμοποιώντας δεδομένα από το μικρό δείγμα σταθεροποιημένων επιληπτικών ασθενών υπό λεβετιρακετάμη από τους οποίους λήφθηκε αίμα σε 3 μόνο χρονικές στιγμές: 0 h, +2, +5 μετά από τη λήψη του εν λόγω φαρμακευτικού σκευάσματος βρέθηκε ένα απλό φαρμακοκινητικό μοντέλο. Η εφαρμογή φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών μοντέλων μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην εξατομίκευση των φαρμακευτικών δόσεων ειδικά σε επιληπτικούς ασθενείς. Έτσι, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Epilepsy requires long-term and often lifelong treatment. Consequently, long-term antiepileptic treatment could result in adverse effects, and several studies have already shown that anti-epileptic drugs affect cholesterol and lipoprotein levels in the blood. This has led to the need to add long-term anti-epileptics, low-fat diets and / or statin administration, if necessary, even if the precise blood cholesterol values are unknown before and during treatment. The improved clinical picture of epileptic patients with epilepsy during statin therapy, appear to confirm the findings of previous studies that statins, in the context of their pleiotropic effects exhibit anti-inflammatory, anticonvulsant, anti-stimulatory and neuroprotective effects. Taking this into account, the interaction between the anti-convulsant drug, levetiracetam, and the statin, atorvastatin, a combination not yet been studied at a clinical level, became the topic of the present postgraduate dissertation.

PURPOSE OF THE STUDY

The purpose of this monocentric observational study was to investigate the effect of the statin, atorvastatin, on the clinical profile and anticonvulsant drug levels of patients undergoing treatment with levetiracetam, as well as to find an optimal pharmacokinetic model, to describe the concentration of levetiracetam in the plasma of stabilized epileptic patients, versus using population pharmacokinetic analysis.

METHODOLOGY

For the purposes of the present, monocentric prospective observation study, medical and pharmaceutical data of epileptic patients were collected from the outpatient Neurosurgery Unit and the outpatient Hyperlipidemia Clinic of the Evangelismos Hospital in Athens.

The data collected from the study patients included demographic and clinical data, such

as age, weight, height, type of epilepsy, number of epileptic seizures to date-, seizure frequency, duration of seizures, maximal period without seizures, when the epilepsy diagnosis was made, magnetic resonance imaging findings and the genetic predisposition for high cholesterol. Also, laboratory data relating to dyslipidemia i.e. cholesterol (CHOL), triglycerides (TRIGL), HDL and LDL levels, were obtained from blood samples collected from each study patient prior to the administration of antilipidemic treatment (N=6) and one month after stabilization of atorvastatin treatment (N=2), followed by statistical treatment for the purpose the extraction of statistically significant conclusions.

In addition, levetiracetam blood levels were measured at time 0 h, +2h, +5h, prior to receiving atorvastatin and one month later. Levetiracetam plasma concentrations were determined, by high performance-HPLC liquid chromatographic analysis.

Finally, a population pharmacokinetic analysis of the data was performed using a non-linear mixed effects model.

RESULTS

After statistical analysis of the study results, using graphs and descriptive methods of statistical analysis performed with statistical software SPSS for Windows, the following results were obtained:

All participating patients with epilepsy who received antiepileptic drug therapy, that included levetiracetam, showed elevated levels of cholesterol (CHOL), triglycerides (TRIGL), HDL and LDL, before initiating treatment with atorvastatin.

After taking atorvastatin for one month, two patients showed an improved clinical profile of epilepsy, with respect to the number of seizures to date, seizure frequency, seizure duration, maximal period without seizures.

In addition, the highest levetiracetam plasma concentrations were noted 2 hours after receiving this drug either before or after taking atorvastatin. Focusing only on atorvastatin-treated patients, the levetiracetam-plasma levels, showed no specific trend, as they were found to be higher in the one patient and lower in the other compared to corresponding

concentrations prior to taking atorvastatin.

The population pharmacokinetic analysis of the stabilized epileptic patients taking levetiracetam, found that the best structural model for levetiracetam is mono-compartmental, while both clearance and absorption follow first-order kinetics and the model that best describes the remaining variability appears to be the analog model. Significant covariance appeared to be allometric to $GFR / 100$, and significant covariance was noted between the volume of distribution and clearance, $k_a = 0.616 \text{ h}^{-1}$, $V_d / F = 34.7 \text{ L}$, $CL / F = 3.26 \text{ L / h}$

DISCUSSION-CONCLUSIONS

The results of the study showed that long-term anticonvulsant treatment affected the lipid profile of patients, by increasing total cholesterol (CHOL), triglyceride (TRIGL), HDL and LDL cholesterol blood levels.

The improved clinical profile of epilepsy noted in those patients on atorvastatin therapy, in terms of the number of epileptic seizures to date, the frequency of seizures, the duration of seizures and the maximum period without seizures, indicate that statins may have a positive effect on epilepsy. Apart from their antilipidemic action, statins also exhibit pleiotropic effects including anti-inflammatory, anticonvulsant and / or anti-stimulatory and/or neuroprotective action.

With respect to levetiracetam plasma levels in the small sample of study patients, it appears that, like other antiepileptics, plasma levels either increase or decrease when co-administered with statins.

Using the plasma data from the small sample of stabilized epileptic patients taking levetiracetam, a simple pharmacokinetic model was found. The application of pharmacokinetic and pharmacodynamic models may significantly facilitate the individualization of pharmaceutical dosage regimens, especially in epileptic patients. Thus, further investigation is required in a larger sample of patients.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Armon C, Baquis G.D, Howard III G.F, Krupa M.J, Hsu P.S, Markenson G.R, Neurologic Disease and Pregnancy (Medscape),2012

Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al. Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011; 14:2274-84

Badawy Radwa A.B., Harvey Anthony S., Macdonell Richard A.L., Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy – Part 1, *Journal of Clinical Neuroscience* 16 (2009) 355–365

Banach M, Czuczwar SJ, Borowicz KK. Statins - are they anticonvulsant? *Pharmacol Rep.* 66:521-8 (2014).

Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78. [68]

Baranano KW, Hartman AL. The fetogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10(6): 410-419.

Blumenfeld H. Consciousness and epilepsy: why are patients with absence seizures absent? *Prog Brain Res* 2005; 150: 271-286.

Blonk MI, Van der Nagel BC, Smit LS, Mathot RAA. Quantification of levetiracetam in plasma of neonates by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2010; 878: 675-681.

Bonate PL. Nonlinear mixed effects models: Theory. Στο: Bonate PL, εκδότης. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. New York: Springer Science+Business Media, Inc.; 2006.

Brodie MJ. Practical use of newer antiepileptic drugs as adjunctive therapy in focal epilepsy. *CNS Drugs* 2015; 29: 893-904.

Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs-rational polytherapy? *Seizure* 2011; 20: 369-375.

CFR (Code of Federal Regulations) Title 21, Food and Drugs Chapter I. FDA, Department of Health and Human Services Subchapter D. Drugs for Human Use, Part 312 Investigational New Drug Application.

Chen JWY, Ruff RL, Eavey R, Wasterlain CG. Posttraumatic epilepsy and treatment. *J Reh Res Develop* 2009; 46(6): 685-696.

Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Aggelopoulos P, et al. The Mediterranean diet contributes to the preservation of left ventricular systolic function and to the long-term favorable prognosis of patients who have had an acute coronary event. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:47-54

Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:152-8

Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K, Harvey RA. Lippincott's Illustrated Reviews. Pharmacology, 5th edition, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012, Baltimore, USA.

Comets E, Brendel K, Mentre F. Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: the npde add-on package for R. *Comput Methods Programs Biomed.* 90(2):154–166 (2008)

Conway JM, Henry TR. Antiepilepsy drugs: mechanisms of action and pharmacokinetics. *Epilepsy* 2012; 1(5): 1-11.

Cretin B, Hirsch E. Adjunctive antiepileptic drugs in adult epilepsy: how the first add-on could be the last. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(7): 1053-1067.

Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem* 2005; 5: 3-14.

Davignon, J. (2004). Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation*, 109(23_suppl_1), pp.III-39-III-43.

Dent W. et al. Prevalence of active epilepsy in a rural area in South Tanzania: a door to door survey. *Epilepsia*. 2005;46(12):1963–69.

Dhillon S, Gill K. (2006). Basic pharmacokinetics. In: S.Dhillon , A.Kostrzewski, ed., *Clinical Pharmacokinetics*, 1st ed. London: Pharmaceutical Press, pp.1-44

Dijck AV, Daele WV, De Deyn PP. Uremic encephalopathy, *Miscellanea on encephalopathies-a second look*. Tanasescu R (Ed.). In Tech Europe, 2012, Rijeka, Croatia.

Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April 2001. On the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001. On the Community code relating to medicinal products for human use.

Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC.

Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use.

Dolk H, McElhatton P. Assessing epidemiological evidence for the teratogenic effects of anticonvulsant medications. *J Med Genet* 2002; 39: 248-250.

Ette EI, Williams PJ, Ahmad A. Population pharmacokinetic estimation methods. Στο: Ette EI, Williams PJ, εκδότες. *Pharmacometrics: The science of quantitative pharmacology*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2007.265-285.

Folsgren L. et al. The epidemiology of epilepsy in Europe. A systematic review. *European of NEUROL* 2005; 12: 245-53.

Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, et al. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 2009; 119: 1093-100

Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, Thiele EA. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2005; 65 (2) 235- 238

Greiner C, Haen E. Development of a simple column-switching high-performance liquid chromatography (HPLC) method for rapid and simultaneous routine serum monitoring of lamotrigine, oxcarbazepine and 10-monohydroxycarbamazepine (MHD). *J Chromatogr B* 2007; 854(1-2): 338-344.

Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition Textbook, 2016

Heaney DC, Bell GS, Sander JW The socioeconomic, cultural and emotional implications of starting or withholding treatment in a patient with a first seizure. *Epilepsia* 2008; 49 Suppl 1, 35-9

Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012; 78(21): 1692-1699.

Hiemke C, Bauman P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Grunder G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Sirot EJ, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Muller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schoppek B,

Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschgler R, Zernig G. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195-235.

HIPAA 1996. Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (Public Law 104-191, 104th Congress).

Hixson JD. Stopping antiepileptic drugs: when and why? *Curr Treat Option Neurology* 2010; 12: 434-442.

Howland, R., Mycek, M., Harvey, R., Champe, P. and Mycek, M. (2006). *Pharmacology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, E6(R1).

ICH Topic E9 Statistical Principles for Clinical Trials. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96).

Ito S, Yano I, Hashi S, Tsuda M, Sugimoto M, Yonezawa A, Ikeda A, Matsubara K. Population Pharmacokinetic Modeling of Levetiracetam in Pediatric and Adult Patients With Epilepsy by Using Routinely Monitored Data. *Ther Drug Monit.* 2016 Jun;38(3):371-8.

Jain DS, Subbaiah G, Sanyal M, Pal U, Shrivastav PS. Determination of levetiracetam in human plasma by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry and its application to bioequivalence studies. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006; 20: 2539-2547.

Instruction Manual of ClinRep HPLC Complete Kit for Levetiracetam in Plasma

Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE STUDY: Coordination Active de Reseau Observatoire Longitudinal de l' Epilepsie. *Epilepsia* 2001; 42: 467-75.

Jones A. Epilepsy and anticonvulsants. Perspectives in drug discovery. *TIAFT Bull* 2016; 46(1): 5-13.

Jóźwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D , et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15 (5) 424-431

Juenke JM, Wienhoff KA, Anderson BL, McMillin GA, Johnson-Davis KL. Performance characteristics of the ARK diagnostics gabapentin immunoassay. *Ther Drug Monit* 2011; 33(4): 398-401.

Kantas D, et al. Adherence to the Mediterranean Diet in Relation to Ischemic Stroke Nonfatal Events in Nonhypercholesterolemic and Hypercholesterolemic Participants: Results of a Case/Case-Control Study. *Angiology* 2012; 63:509-15

Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1299-313.

Kastorini CM, Milionis HJ, Ioannidi A, et al. Adherence to the Mediterranean diet in relation to acute coronary syndrome or stroke nonfatal events: A comparative analysis of a case/case-control study. *Am Heart J* 2011; 162:717-24.

Kesim M, Yulug E, Kadioglu M, et al. The effect of simvastatin on picrotoxin-induced seizure in mice. *J Pak Med Assoc* 2012; 62: 1187-91. [67]

Killestein J. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Endl J Med* 2016; 374:94- 95.
Keranen T, Riekkinen PJ, Sillanpa S. Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland. *Epilepsia* 1989, 30:413–421.

Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292:1433-9

Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonic disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. *The Adv Neurol Disord* 2011; 4(1): 47-62.

Kotsopoulos IA et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002, Nov: 43(11): 1402-09.

Kowski AB, Weissinger F, Gaus V, Fidzinski P, Losch F, Holtkamp M. Specific adverse effects of antiepileptic drugs-a true-to-life. *Epilepsy Behav* 2016; 54: 150- 157.

Longmore M, Wilkinson I, Baldwin A, Wallin E. Oxford handbook of clinical medicine. 9th edition, Oxford Medical Handbooks, 2014, Oxford, UK.

Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 2000;99: 779-85

Magiorkinis Emmanouil, Diamantis Aristidis, Sidiropoulou Kalliopi, Panteliadis Christos, —Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 YearsII, *Epilepsy Research and Treatment*, Volume 2014, Article ID 582039, 13 pages, 2014

Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (generalized) neurological disorders. *Clin Evidence* 2012; 02: 1201-1214.

Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol* 2014; 71(8): 985-993.

Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 192-196.

Martindale: The complete drug reference. Sweetman SC. 35th edition, Pharmaceutical Press, 2007, London, UK.

Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuropharmacol* 2012; 10: 124-133.

McDonald M et al. The incidence and life time prevalence of neurological disorders in a

prospective community- based study in the UK. *Brain* 2000; 123:665-76

Medicines.org.uk. (2016). Rosuvastatin 40mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC). [online] Available at:

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32490> [Accessed 26 Apr. 2016].

Misirli G., Benetou V., Lagiou P., Bamia C., Trichopoulos D., Trichopoulou A. Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol* 2012; 176:1185-92

Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.*, 2(4): 38 (2012)

Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2(4):38 (2013)

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7–22

Nardou, R., Ferrari, D. C., & Ben-Ari, Y. (2013, August). Mechanisms and effects of seizures in the immature brain. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 18, No. 4, pp. 175-184). WB Saunders.

Nejm MB, Gouveia TL, da Graca Naffah-Mazacoratti M, Scorza CA, Cavalheiro EA, Scorza FA. Lovastatin and sudden unexpected death in epilepsy: A matter for debate. *Epilepsy Behav* 2013; 28: 10-1.

New AM, Nei SD, Kashani KB, Rabinstein AA, Frazee EN. Levetiracetam pharmacokinetics during continuous venovenous hemofiltration and acute liver dysfunction. *Neurocrit Care* 2016. Article in press.

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376:112-23

Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2014.

Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edition, Springer Healthcare Ltd, 2010, London, UK.

Panayiotopoulos CP. The epilepsies. Seizures, syndromes and management. Blandon Medical Publishing, 2005, Oxfordshire, UK.

Panteliadis P. Christos, Vassilyadi Photios, Fehlert Julia, Hagel Christian, Historical documents on epilepsy: From antiquity through the 20th century., Brain and Development, Jun; 39(6):457-463,2017

Patsalos PN, Bourgeois BFD. The epilepsy prescriber's guide to antiepileptic drugs, 2nd edition, Cambridge University Press, 2014, Cambridge, UK.

Patsalos PN. Antiepileptic drugs interactions: a clinical guide. 2nd edition. Springer-Verlag, 2013, London, UK.

Patsalos PN. Drugs interactions with newer antiepileptic drugs (AEDs)-Part 1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. Clin Pharmacokinet 2013; 52: 927-966.

Pennell PB. Using current evidence in selecting antiepileptic drugs for use during pregnancy. Epilepsy Curr 2005; 5(2): 45-51.

Perucca E. Extended-release formulations of antiepileptic drugs: rationale and comparative value. Curr Rev Clin Sci 2009; 9(6): 153-157.

Picot MC et al. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population based-study in a Western European Country. Epilepsia 2008; 49(7): 1230-8.

Pigeolet E, Jacqmin P, Sargentini-Maier ML, Stockis A. Population pharmacokinetics of levetiracetam in Japanese and Western adults. Clin Pharmacokinet. 2007;46(6):503-12.

Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:694-9

Pitsavos C, Panagiotakos D, Chrysohoou C, et al. The effect of Mediterranean diet on the risk of the development of acute coronary syndromes in hypercholesterolemic people: a case-control study (CARDIO2000). *Coron Artery Dis* 2002; 13:295-300

Pollak, A. and Kramer, C. (2012). LDL lowering in peripheral arterial disease: are there benefits beyond reducing cardiovascular morbidity and mortality? *Clinical Lipidology*, 7(2), pp.141-149.

Pucci V, Bugamelli F, Mandrioli R, Ferranti A, Kenndler E, Raggi MA. High- performance liquid chromatographic determination of levetiracetam in human plasma: comparison of different sample clean-up procedures. *Biomed Chromatogr* 2004; 18: 37-44. Raymond AA. How to stop antiepileptic drugs. *Neurology Asia* 2007; 12(1): 27-29.

Rang, H. (2007). Rang and Dale's pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Reddy DS, Golub VM. The pharmacological basis of cannabis therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 357(1): 45-55.

Rhee SJ, Shin JW, Lee S, Moon J, Kim TJ, Jung KY, Park KI, Lee ST, Jung KH, Yu KS, Jang IJ, Chu K, Lee SK. Population pharmacokinetics and dose-response relationship of levetiracetam in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017 May;132:8-14.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207. [69]

Rogawski MA, Cavazos JE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs (Chapter 43).

Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practices. 6th edition, Wolters Kluwer, 2014, Philadelphia, USA.

Ruiz-Garcia A, Bermejo M, Moss A, Casabo VG. Pharmacokinetics in drug discovery. *J Pharm Sci.* 97 (2): 654–690 (2008)

Russo E, Donato di Paola E, Gareri P, Siniscalchi A, Labate A, Gallelli L, Citraro R, De Sarro G. Pharmacodynamic potentiation of antiepileptic drugs' effects by some HMG-CoA reductase inhibitors against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Pharmacol Res.* 70:1-12 (2013).

Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins, 2011, Baltimore, USA.

Sander JW. Stopping antiepileptic drug treatment (Chapter 32). In *Epilepsy 2015, from channels to commissioning-a practical guide to epilepsy.* Rugg-Gunn FJ, Smalls JE. International League Against Epilepsy, 2015, East Sussex, UK.

Sander JW. The epidemiology of epilepsies revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 165-70

Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014; 28: 254.

Scicchitano F, Constanti A, Citraro R, De Sarro G, Russo E. Statins and epilepsy: preclinical studies, clinical trials and statin-anticonvulsant drug interactions. *Curr Drug Targets.* 16:747-56 (2015).

Shakirullah, Niaz Ali, Aslam khan, Muhammad Nabi, The Prevalence, Incidence and Etiology of Epilepsy, *International Journal of Clinical and Experimental Neurology*, 2014, Vol. 2, No. 2, 29-39

Sills GJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs (Chapter). In *Epilepsy* by Sander JW, Walker MC, Smalls JE. 2011, London, UK.

Simeoni M, Magni P, Cammia C, De Nicolao G, Croci V, Pesenti E, et al. Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in

xenograft models after administration of anticancer agents. *Cancer Res.* 2004; 64:1094

Simşek S, Eroğlu H, Kurum B, Ulubayram K. Brain targeting of Atorvastatin loaded amphiphilic PLGA-b-PEG nanoparticles. *J Microencapsul.* 30:10-20 (2013).

Smedt TD, Raedt R, Vonck K, Boon P. Levetiracetam: part II, the clinical profile of a novel anticonvulsant drug. *CNS Drug Rev* 2007; 13(1): 57-78.

Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1189-96

Soria C, Escolano S, El Sabbagh S , et al. Behavioral problems, cognitive difficulties and quality of life in children with epilepsy: an analysis of parental concerns. *Child Neuropsychol* 2012; 18 (3) 209-227

Spc atorvastatin prescribing information 2017

Spc levetiracetam prescribing information 2017

Steinlein Ortrud K., Genetics and epilepsy, *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10:29-38.

Stranjalis G, Tsamandouraki K, Gazonis S, Martzoukos A, Mavroforou E, Metallinos A, Ouales C, Papoulias E, Spigos C, Voulgaris A, Sakas D, Alamanos Y. Low occurrence of epileptic seizures and epilepsy in a defined area of Northwest. Greece. *Seizure.* 2009 Apr;18(3):206-10.

Suresh SH, Chakraborty A, Virupakshaiah A, Kumar N. Efficacy and safety of levetiracetam and carbamazepine as monotherapy in partial seizures. *Epilepsy Res Treat* 2015; 2015: 415082.

Summary of Product Characteristics of atorvastatin 2017

Sun J, Xie C, Liu W, et al. The effects of simvastatin on hippocampal caspase-3 and bcl-2 expression following kainate-induced seizures in rats. *Int J Mol Med* 2012; 30: 739-46.

Sun X, Wu K, Cook D. PKgraph: an R package for graphically diagnosing population pharmacokinetic models. *Comput Methods Programs Biomed.* 104(3):461-471 (2011)

Surulivel RM, Thiyagu R, Karthik A, Venkat RS. Population pharmacokinetics: Novel approach to pharmacokinetic modeling with potential application in drug development and dosage individualization. *IJPR.* 1-4 (2008);

Szaflarski JP, Nazzal Y, Dreer LE. Post-traumatic epilepsy: current and emerging treatment options. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2014; 10: 1469-1477.

Triantafylou N, Gatzonis S, Nikolaou Ch. et al The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy *Medical Science Monitor:* 10(4), (2004).

Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348: 2599-608

UNESCO Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity. <http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394> (accessed May 2012) 2010

U. S. Food & Drug Administration (FDA). Pharmacometrics at FDA. 2013. <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/%20CDER/ucm167032.htm>

Williams PJ, Ette EI. *Pharmacometrics: The science of quantitative pharmacology*, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2007.

World Medical Association, Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964 and as amended up to 2008).

Yang D, Knight RA, Han Y, Karki K, Zhang J, Chopp M, Seyfried DM. Statins Protect the Blood Brain Barrier Acutely after Experimental Intracerebral Hemorrhage. *J Behav Brain Sci.* 3:100-106 (2013).

You G, Sha Z, Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure* 2012; 21: 153-159.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52

Εθνικό συνταγολόγιο 2017

Μπενέτος Β, Γιουρούκας Σ. Επιληπτική κατάσταση (status epilepticus). Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών 2002: 49.

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.htm>

Έντυπο συγκατάθεσης ασθενούς:

ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΓΝΑ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Διευθυντής: καθ. Δαμιανός Ε. Σακάς.

Αθήνα...../...../.....

Πρόκειται να συμμετέχετε σε μια επιστημονική μελέτη που σκοπεύει να εξετάσει την επίδραση των φαρμάκων που χορηγούνται για την μείωση της χοληστερίνης, Πιο συγκεκριμένα θα εξετασθεί η επίδραση τους στην επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Εσείς θα συμμετάσχετε σε αυτή την μελέτη επειδή έχετε παθολογικές τιμές χοληστερίνης και διατρέχετε κίνδυνο να υποστείτε αλλοιώσεις στα αγγεία σας οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα να σας συμβεί Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο καθώς Ισχαιμική Καρδιακή νόσος.

Χρειάζεται λοιπόν σύμφωνα με τις επιστημονικές συστάσεις και αφού πρώτα εφαρμόσατε ειδική αντιλιπιδαιμική δίαιτα που σας δόθηκε και η χοληστερίνη σας παραμένει σε υψηλά επίπεδα να λάβετε ειδικά φάρμακα που ρυθμίζουν την χοληστερίνη και ονομάζονται στατίνες.

Η επίδραση των στατινών στην επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν είναι διευκρινισμένη. Και αυτό ακριβώς το σκοπό έχει η μελέτη στην οποία καλείστε να συμμετέχετε.

Με την υπογραφή της συγκατάθεσης αυτής δέχεστε να συμμετέχετε στην εν λόγω μελέτη. Το όνομα σας και οποιοδήποτε άλλο στοιχείο της ταυτότητας σας δεν πρόκειται να αποκαλυφθούν με κανένα τρόπο. Τα δείγματα του αίματος σας θα είναι ανώνυμα.

Θα χρειασθεί να δώσετε μόνο ορισμένα στοιχεία όπως πόσες κρίσεις κάνετε, πόσα κιλά είστε, πόσων ετών και αν έχετε παρενέργειες. Θα χρειασθεί επίσης να δώσετε δείγμα αίματος τρεις φορές σε διάστημα 5 ωρών για να μελετηθεί η επίδραση των φαρμάκων κατά της χοληστερίνης επί των αντιεπιληπτικών σας φαρμάκων.

Ακόμη και αν υπογράψετε οποιαδήποτε στιγμή μπορείτε να αποσυρθείτε από την μελέτη χωρίς να χρειάζεται να δικαιολογήσετε αυτή την απόφαση σας.

Οποιαδήποτε επί πλέον πληροφορία σχετικά με την συμμετοχή σας μπορεί να σας δοθεί τόσο πριν όσο και μετά την υπογραφή της συγκατάθεσης .

ΥΠΟΓΡΑΦΗ συμμετέχοντος