



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΩΝ  
ΜΕΘΟΔΩΝ ΣΕ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΟΥ ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ**

***ΕΛΕΝΗ ΡΕΡΡΑ***

***ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ***

**Διπλωματική Εργασία  
Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης  
“Κλινική Φαρμακευτική”**

ΑΘΗΝΑ 2018



### **Τριμελής εξεταστική επιτροπή**

Ευάγγελος Καραλής, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (επιβλέπων)

Σοφία Μαρκαντώνη-Κυρούδη, Καθηγήτρια Τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

Ιωάννης Ντότσικας, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

## Πρόλογος – Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και την εκτίμηση μου προς τον επιβλέποντα της παρούσας εργασίας κ. Ευάγγελο Καραλή, Επίκουρο Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), για την πολύτιμη επιστημονική καθοδήγηση του, όπως επίσης για την αξιοσημείωτη βοήθεια και την αμέριστη συμπαράστασή του κατά την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής μελέτης. Επιπλέον, είμαι ευγνώμον για τις πολύτιμες συμβουλές, τα εφόδια, τη συνεχή καθοδήγηση και την υπομονή που υπέδειξε καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειας αυτής.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, την κα Σοφία Μαρκαντώνη – Κυρούδη, Καθηγήτρια του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ, για τη συμβολή της στην ολοκληρωμένη εκπαίδευση και τον κ. Ιωάννη Ντότσικα, Επίκουρο Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Χημείας του Τμήματος Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ, για τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις, την επίβλεψη και την καθοδήγησή του στη διόρθωση της παρούσας εργασίας.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη φαρμακευτική εταιρεία Rafarm S.A. που προσέφερε τα δεδομένα των εθελοντών για να πραγματοποιηθεί η παρούσα πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου απέναντι στην οικογένεια και τους φίλους μου για την υπέρμετρη αγάπη, στήριξη, υπομονή αλλά και συμπαράστασή τους σε όλες τις σημαντικές στιγμές της ζωής μου.

Ρέρρα Ελένη  
Αθήνα, Ιούνιος 2018

## Πίνακας περιεχομένων

A. Εισαγωγή .....	- 7 -
A1. Ορμόνες .....	- 7 -
A2. Στεροειδείς Ορμόνες.....	- 8 -
A3. Λιπίδια .....	- 9 -
A3.1. Στερόλες.....	- 9 -
A3.2. Χοληστερόλη .....	- 9 -
A4. Παθολογικές καταστάσεις .....	- 13 -
A4.1. Ταξινόμηση των λιποπρωτεϊνικών διαταραχών .....	- 13 -
A4.2. Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες.....	- 14 -
A4.3. Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες .....	- 21 -
A4.4. Προληπτικός έλεγχος.....	- 26 -
A4.5. Διάγνωση .....	- 27 -
A4.6. Αθηροσκλήρωση .....	- 28 -
A5. Θεραπεία.....	- 31 -
A5.1. Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση .....	- 32 -
A5.2. Φαρμακευτική αντιμετώπιση.....	- 33 -
A6. Ezetimibe .....	- 37 -
A6.1. Ιστορική αναδρομή.....	- 37 -
A6.2. Μηχανισμός δράσης.....	- 38 -
A6.3. Φαρμακοτεχνικές – Φαρμακολογικές πληροφορίες.....	- 40 -
A6.4. Αντενδείξεις .....	- 44 -
A6.5. Ανεπιθύμητες ενέργειες .....	- 44 -
A6.6. Αλληλεπιδράσεις του ezetimibe με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα.....	- 47 -
A6.7. Φαρμακοκινητική του ezetimibe .....	- 48 -
A6.8. Φαρμακοκινητική – Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική.....	- 50 -

A7. Σκοπός της μελέτης.....	- 54 -
B. Μέθοδοι .....	- 56 -
B1. Σχεδιασμός μελέτης και κριτήρια επιλογής εθελοντών .....	- 56 -
B2. Δειγματοληψία - Μέτρηση συγκέντρωσης του ezetimibe στο αίμα .....	- 58 -
B3. Αναλυτική μέθοδος για ποσοτικοποίηση του ezetimibe.....	- 58 -
B4. Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη.....	- 59 -
B5. Αξιολόγηση πληθυσμιακού μοντέλου .....	- 60 -
Γ. Αποτελέσματα.....	- 63 -
Γ1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά εθελοντών .....	- 63 -
Γ2. Διερεύνηση πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου για το ezetimibe .....	- 64 -
<i>Γ2.1. Μονοδιαμερισματικό μοντέλο .....</i>	<i>- 65 -</i>
<i>Γ2.2. Διδιαμερισματικό μοντέλο .....</i>	<i>- 68 -</i>
<i>Γ2.3. Τελικό μοντέλο .....</i>	<i>- 71 -</i>
Δ. Συζήτηση – Συμπεράσματα .....	- 78 -
Περίληψη .....	- 82 -
Abstract.....	- 84 -
Βιβλιογραφία .....	- 86 -

## A. Εισαγωγή

### A1. Ορμόνες

Το ενδοκρινικό και το νευρικό σύστημα αποτελούν τα δυο κύρια συστήματα επικοινωνίας του ανθρώπινου σώματος. Χαρακτηριστικό γνώρισμα του ενδοκρινικού συστήματος είναι η ικανότητα επικοινωνίας σε απόσταση χρησιμοποιώντας διαλυτούς μεσολαβητές, τις ορμόνες.

Ο όρος ορμόνη προέρχεται από το ρήμα «ορμώ» που σημαίνει θέτω σε κίνηση. Οι ορμόνες αποτελούν χημικά μηνυματοφόρα μόρια, τα οποία εκκρίνονται από τους ενδοκρινείς αδένες, αδένες άνευ πόρων και μεταφέρονται μέσω της γενικής κυκλοφορίας στα κύτταρα-στόχους, όπου ασκούν τη δράση τους. Οι ενδοκρινείς αδένες διαφέρουν από άλλο τύπο αδένων του ανθρώπινου σώματος, τους εξωκρινείς αδένες. Τα μόρια που εκκρίνονται από τους εξωκρινείς αδένες είτε απομακρύνονται από το σώμα (όπως ο ιδρώτας) είτε διοχετεύονται στον γαστρεντερικό αυλό.

Για να χαρακτηριστεί ως ορμόνη ένα χημικό μηνυματοφόρο μόριο θα πρέπει να συνδέεται σε εξειδικευμένους υποδοχείς που βρίσκονται είτε στη μεμβράνη ενός κυττάρου είτε στο εσωτερικό του. Οι ορμόνες ασκούν τη δράση τους απευθείας στο τελικό κύτταρο-στόχο, το οποίο θα επιτελέσει συγκεκριμένη λειτουργία ή σε άλλους αδένες οι οποίοι με τη σειρά τους εκκρίνουν άλλες ορμόνες (Rubin and Strayer, 2012).

Οι ορμόνες διακρίνονται σε τρεις ομάδες με βάση την χημική τους δομή: α) τις αμινικές, β) τις πεπτιδικές και γ) τις στεροειδείς ορμόνες. Πιο συγκεκριμένα, οι αμινικές ορμόνες είναι παράγωγα του αμινοξέος τυροσίνη. Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει τις θυρεοειδικές ορμόνες, οι οποίες παράγονται από τον θυρεοειδή αδένα και τις κατεχολαμίνες επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη, οι οποίες παράγονται από το μυελό των επινεφριδίων και ντοπαμίνη, η οποία παράγεται από τον υποθάλαμο. Ωστόσο, οι περισσότερες ορμόνες ανήκουν στη δεύτερη κατηγορία, τα πολυπεπίδια. Εμφανίζουν διακύμανση ως προς το μέγεθος τους από μικρά πεπίδια, τα οποία αποτελούνται από τρία αμινοξέα, μέχρι πρωτεΐνες, μερικές εκ των οποίων περιέχουν υδατάνθρακες, σχηματίζοντας έτσι τις γλυκοπρωτεΐνες. Σε πολλές περιπτώσεις, οι πεπτιδικές ορμόνες συντίθενται ως πρόδρομα μόρια, πρώιμες προορμόνες, οι οποίες μετά την επίδραση πρωτεολυτικών ενζύμων, συσκευάζονται μέσα σε εκκριτικά κυστίδια έτοιμες να απελευθερωθούν με την έλευση κάποιου ερεθίσματος. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση όχι μόνο της δραστηκής ορμόνης αλλά και των υπόλοιπων θραυσμάτων της προορμόνης, τα οποία σε κάποιες περιπτώσεις ασκούν επίσης ορμονική δράση. Τέλος, η τρίτη ομάδα αποτελείται από τις στεροειδείς ορμόνες με κοινό τους γνώρισμα τον χαρακτηριστικό στεροειδή δακτύλιο. Αυτή η κατηγορία θα περιγραφεί αναλυτικά στην ενότητα που ακολουθεί (Widmaier et al., 2014).

## A2. Στεροειδείς Ορμόνες

Όπως διατυπώθηκε παραπάνω, οι ενώσεις που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία παρουσιάζουν ένα κοινό δομικό γνώρισμα, τον στεροειδή σκελετό. Χαρακτηριστικά, ο στεροειδής σκελετός αποτελείται από 17 άτομα άνθρακα που βρίσκονται διευθετημένα πάνω σε τέσσερις δακτύλιους: τρεις εξαμελείς, οι οποίοι συνιστούν το υπερυδροφαινανθρένιο και σημειώνονται ως δακτύλιοι A, B και C και ένας κυκλοπεντανικός δακτύλιος που σημειώνεται ως D.

Η σχετική στερεοχημική διευθέτηση των δακτυλίων του στεροειδούς διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο καθώς επηρεάζει τη βιολογική δράση του. Γενικά, στα στεροειδή περιλαμβάνονται διάφορες ενώσεις με ιδιαίτερη βιολογική σημασία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι στερόλες, τα χολικά οξέα, οι ορμόνες του φύλου και η οικογένεια των βιταμινών D και του άγλυκου τμήματος των καρδιοτονωτικών γλυκοσίδων.

Οι στεροειδείς ορμόνες παράγονται από τόσο από τον φλοιό των επινεφριδίων όσο από τις γονάδες και τον πλακούντα κατά την διάρκεια της κύησης. Πρόδρομη ένωση όλων των στεροειδών ορμονών όπως και των χολικών αλάτων αλλά και της βιταμίνης D, είναι η χοληστερόλη (Widmaier et al., 2014; Todt and Fozzard, 1997). Στο ανθρώπινο ενδοκρινικό σύστημα υπάρχουν δυο κύριες κατηγορίες στεροειδών ορμονών: α) τα κορτικοστεροειδή, που περιλαμβάνουν τα γλυκοκορτικοειδή και τα άλατοκορτικοειδή και β) τα στεροειδή του φύλου, που περιλαμβάνουν τα ανδρογόνα, τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα (Whalen et al., 2015; Zeelen, 1997). Αυτές οι ορμόνες αποτελούν ισχυρά σηματοδοτικά μόρια, τα οποία ρυθμίζουν μια σειρά από οργανικές λειτουργίες.

Ειδικότερα, τα γλυκοκορτικοειδή, με κύριο εκπρόσωπο τους την κορτιζόλη, προάγουν τη γλυκονεογένεση και τον σχηματισμό γλυκογόνου, ενισχύουν την αποικοδόμηση του λίπους και των πρωτεϊνών και αναστέλλουν τη φλεγμονώδη απόκριση. Επιπλέον, δίνουν τη δυνατότητα απόκρισης σε καταστάσεις στρες, ενώ η απουσία των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Στην κατηγορία των κορτικοστεροειδών ανήκουν επίσης τα αλατοκορτικοειδή, με κύριο εκπρόσωπο την αλδοστερόνη, τα οποία δρουν κυρίως στο άπω εσπειραμένο και το αθροιστικό σωληνάριο του νεφρώνα προκαλώντας αύξηση της επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  και της απέκκρισης των  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$ , με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου αίματος και κατ'επέκταση της αρτηριακής πίεσης. Τα κορτικοστεροειδή συντίθεται στον φλοιό των επινεφριδίων.

Τα προγεσταγόνα, με κύριο εκπρόσωπο την προγεστερόνη, αποτελούν μαζί με τα οιστρογόνα τις κύριες φυλετικές ορμόνες της γυναίκας, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη των πρωτευόντων και δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο κατά την έμμηνο ρύση. Επιπρόσθετα, η προγεστερόνη είναι απαραίτητη ουσία για την διατήρηση της εγκυμοσύνης μέσω των δράσεων της τόσο στο ενδομήτριο όσο και στο μυομήτριο. Από την άλλη πλευρά, τα ανδρογόνα είναι υπεύθυνα για την διαφοροποίηση και ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων όπως επίσης την εμφάνιση και διατήρηση των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου. Οι δύο



βασικότεροι εκπρόσωποι της κατηγορίας είναι η τεστοστερόνη, η οποία διακρίνεται για την αναβολική της δράση καθώς ενισχύει τη μυϊκή μάζα και η διυδροτεστοστερόνη, η οποία αποτελεί το ισχυρότερο ενδογενές ανδρογόνο και προκαλεί τη ανάπτυξη και διαφοροποίηση του αρσενικού φαινοτύπου (Berg et al., 2002). Σε αυτό το σημείο κρίνεται απαραίτητο να διατυπωθεί η σύνθεση οιστρογόνων από την ανδροστενεδιόνη, πρόδρομο μόριο της τεστοστερόνης, μέσω της δράσης της αρωματάσης, ενός ενζυμικού συστήματος που ανήκει στο P450 και εντοπίζεται σε διάφορους ιστούς όπως ο λιπώδης ιστός. Η περιφερική αρωματοποίηση είναι μια σημαντική πηγή οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Whalen et al., 2015).

### **A3. Λιπίδια**

#### **A3.1. Στερόλες**

Οι στερόλες είναι αλκοολικά παράγωγα του κυκλοπεντανουπερυδροφαινανθρενίου και αποτελούν βασικά συστατικά όλων των κυτταρικών μεμβρανών. Η χοληστερόλη είναι η κύρια στερόλη των θηλαστικών, η οποία περιέχει 27 άτομα άνθρακα, ενώ η σιτοστερόλη, η καμπεστερόλη και η στιγμαστερόλη είναι οι σημαντικότερες φυτικές στερόλες με 28 και 29 άτομα άνθρακα, λόγω της παρουσίας επιπρόσθετης πλευρικής αλυσίδας μεθυλίου ή αιθυλίου αντίστοιχα. Οι στερόλες αποτώνται και στους μύκητες, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την εργοστερόλη η οποία εντοπίζεται στη ζυθοζύμη και με την επίδραση ακτινοβολίας μετατρέπεται σε καλσιφερόλη (βιταμίνη D<sub>2</sub>) (Engelking, 2015; Marshall et al., 2014; Gylling et al., 2014).

Οι φυτικές στερόλες αποτελούν βιοδραστικά συστατικά και παρουσιάζουν παρόμοιες λειτουργίες με την χοληστερόλη στα θηλαστικά. Οι κύριες πηγές φυτικών στερολών αποτελούν τα φυτικά έλαια, το βούτυρο και η μαργαρίνη, το ψωμί, τα δημητριακά και τα λαχανικά (Klingberg et al., 2008; Valsta et al., 2004). Παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς οι φυτικές στερόλες κανονικά απορροφούνται ελάχιστα από το ανθρώπινο έντερο και αναστέλλουν την απορρόφηση της χοληστερόλης. Ειδικότερα, η χρήση του εστέρα σιτοστανόλης στην ποσότητα των 5g την ημέρα, μειώνει τη συγκέντρωση της χοληστερόλης στο πλάσμα περίπου κατά 10-20%. Επιπλέον, οι φυτικές στερόλες έχουν χρησιμοποιηθεί ως πρώτη ύλη για την σύνθεση στεροειδών ορμονών φύλου (Tikkanen, 2005; Marshall et al., 2014). Τα 5α-κορεσμένα παράγωγα των φυτικών στερολών καλούνται φυτικές στανόλες. Η πλουσιότερη πηγή στανολών αποτελούν το σιτάρι και η σίκαλη (Gylling et al., 2014; Klingberg et al., 2008; Valsta et al., 2004).

#### **A3.2. Χοληστερόλη**

Η χοληστερόλη αποτελεί την κύρια στερόλη στους ανθρώπους και εντοπίζεται σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος και τα περισσότερα σωματικά υγρά. Η μεγαλύτερη ποσότητα της

χοληστερόλης βρίσκεται στην ελεύθερη, μη εστεροποιημένη μορφή της. Αυτή ακριβώς η μορφή αποτελεί το δομικό λίθο των κυτταρικών μεμβρανών. Φυσιολογικά, οι εστέρες της χοληστερόλης στα κύτταρα αντανάκλουν μια αποθήκη για μελλοντική χρήση ενώ μικροσκοπικά φαίνονται ως ενδοκυττάρια σταγονίδια. Η χοληστερόλη μπορεί να ληφθεί από την τροφή, αλλά το μεγαλύτερο ποσοστό συντίθεται *de novo*. Καθοριστικό βήμα του συνθετικού αυτού μονοπατιού αποτελεί η μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-CoA (HMG-CoA) σε μεβαλονικό οξύ, γεγονός που καταλύεται από ένα ένζυμο, τη 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-CoA αναγωγάση (HMG-CoA αναγωγάση). Το κύριο όργανο σύνθεσης της χοληστερόλης αποτελεί το ήπαρ, αν και σημαντικές ποσότητες της συντίθεται και στο έντερο. Παρόλο που ένα μικρό μόνο ποσοστό της συνολικής ποσότητας της χοληστερόλης του οργανισμού προέρχεται από τη διατροφή, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της *de novo* σύνθεσης της χοληστερόλης (Cerqueira et al., 2016; Marshall et al., 2014).

Η βιοσύνθεση της χοληστερόλης θα μπορούσε να περιγραφεί μέσω μιας συνθετικής πορείας τριών σταδίων. Και τα 27 άτομα άνθρακα που συνιστούν το μόριο της χοληστερόλης προέρχονται από το ακέτυλο-CoA. Το πρώτο στάδιο της σύνθεσης περιλαμβάνει τον σχηματισμό του μεβαλονικού οξέος και εν συνεχεία της δραστικής του μορφής, του πυροφωσφορικού ισοπεντυλίου.

Αρχικά, συντίθεται το HMG-CoA από δύο μόρια ακετυλο-CoA. Στη συνέχεια, ο σχηματισμός του μεβαλονικού οξέος καταλύεται από το ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση. Το βήμα αυτό της συνθετικής πορείας είναι μη αντιστρεπτό και καθορίζει την παραγωγή της χοληστερόλης. Κατόπιν, το μεβαλονικό οξύ μετατρέπεται σε πυροφωσφορικό ισοπεντύλιο, μία ενεργοποιημένη ισοπρενική ομάδα η οποία αποτελεί θεμελιώδη δομικό λίθο για μόρια με σημαντική βιολογική δράση. Έπειτα, συντίθεται το σκουαλένιο (C<sub>30</sub>) από 6 μόρια πυροφωσφορικού ισοπεντυλίου (C<sub>5</sub>). Το τελευταίο στάδιο αυτής της συνθετικής πορείας καταλύεται από το ένζυμο συνθετάση του σκουαλενίου. Τέλος, η βιοσύνθεση της χοληστερόλης ολοκληρώνεται με το στάδιο που περιλαμβάνει την κυκλοποίηση του σκουαλενίου προς το σχηματισμό του στεροειδούς λανοστερόλη, το οποίο μετατρέπεται τελικά σε χοληστερόλη (Berg et al., 2002).

Η μεταφορά της χοληστερόλης αλλά και των υπόλοιπων υδρόφοβων λιπιδίων, όπως τα τριγλυκερίδια και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες, μέσω των υγρών του σώματος στους διάφορους ιστούς του οργανισμού, πραγματοποιείται μέσω μεγάλων συμπλόκων μακρομορίων, τις λιποπρωτεΐνες. Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από έναν πυρήνα υδρόφοβων λιπιδίων (τριγλυκεριδίων και εστέρων χοληστερόλης) ο οποίος περιβάλλεται από υδρόφιλα λιπίδια (φωσφολιπίδια και μη εστεροποιημένη χοληστερόλη) και πρωτεΐνες οι οποίες αλληλεπιδρούν με τα υγρά του σώματος. Οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος ταξινομούνται σε πέντε βασικές κατηγορίες σύμφωνα τη σχετική τους πυκνότητα: 1) χυλομικρά, 2) λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), 3) λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL), 4) λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) και 5) λιποπρωτεΐνες υψηλής

πυκνότητας (HDL). Κάθε κατηγορία λιποπρωτεϊνών περιλαμβάνει μια οικογένεια σωματιδίων που διαφέρουν ελαφρώς ως προς τη πυκνότητα, το μέγεθος και την πρωτεϊνική σύνθεση. Η πυκνότητα μιας λιποπρωτεΐνης προσδιορίζεται από την ποσότητα των λιπιδίων ανά σωματίδιο. Η HDL είναι η μικρότερη και η πιο πυκνή λιποπρωτεΐνη, ενώ τα χυλομικρά και οι VLDL είναι μεγαλύτερα και λιγότερο πυκνά σωματίδια. Τα περισσότερα τριγλυκερίδια του πλάσματος μεταφέρονται μέσω των χυλομικρών ή των VLDL, σε αντίθεση με την χοληστερόλη του πλάσματος η οποία μεταφέρεται στην εστεροποιημένη της μορφή μέσω των LDL και HDL. Οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με τις λιποπρωτεΐνες, καλούνται απολιποπρωτεΐνες και είναι απαραίτητες για τον σχηματισμό και τη λειτουργία των λιποπρωτεϊνών. Χαρακτηριστικά, οι απολιποπρωτεΐνες ενεργοποιούν ένζυμα σημαντικά για τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και δρουν ως υποκαταστάτες σε μεμβρανικούς υποδοχείς (Longo et al., 2012). Δέκα βασικές απολιποπρωτεΐνες έχουν απομονωθεί και χαρακτηριστεί, οι οποίες συντίθενται και εκκρίνονται τόσο από το ήπαρ όσο και από το έντερο (Berg et al., 2002).

Η μεταφορά των λιπιδίων που προσλαμβάνονται από την τροφή πραγματοποιείται μέσω της εξωγενούς και της ενδογενούς οδού του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών. Αρχικά, τα τριγλυκερίδια που λαμβάνονται μέσω της τροφής, υδρολύονται από λιπάσες στο εσωτερικό του γαστρεντερικού αυλού και γαλακτοματοποιούνται με τα χολικά οξέα με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μικκυλίων. Τα λιπαρά οξέα με μακρύτερη αλυσίδα δημιουργούν συσσωματώματα με τα τριγλυκερίδια και πακετάρονται με απολιποπρωτεΐνη Β-48 (apoB-48), εστέρες χολυστερόλης, εστέρες ρετινόλης και χοληστερόλη, σχηματίζοντας τα χυλομικρά. Τα χυλομικρά που προκύπτουν εκκρίνονται στο λεμφικό σύστημα και μέσω του θωρακικού πόρου μεταφέρονται απευθείας στην συστηματική κυκλοφορία, όπου επεξεργάζονται εκτενώς από τους περιφερικούς ιστούς πριν φτάσουν στο ήπαρ. Τα σωματίδια συναντούν την λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) η οποία εντοπίζεται στην επιφάνεια του ενδοθηλίου των τριχοειδών αγγείων στον λιπώδη ιστό, την καρδιά και τον σκελετικό μυ. Τα τριγλυκερίδια των χυλομικρών υδρολύονται από την LPL απελευθερώνοντας λιπαρά οξέα. Για να πραγματοποιηθεί αυτή η αντίδραση είναι απαραίτητη η ύπαρξη της απολιποπρωτεΐνης C-II. Στη συνέχεια, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα λαμβάνονται από τα γειτονικά μυϊκά κύτταρα ή λιποκύτταρα όπου είτε οξειδώνονται με σκοπό τη παραγωγή ενέργειας είτε εστεροποιούνται ξανά και αποθηκεύονται ως τριγλυκερίδια. Το μέγεθος των χυλομικρών μειώνεται προοδευτικά καθώς ο υδρόφοβος πυρήνας υδρολύεται, σχηματίζοντας τα υπολείμματα χυλομικρών, τα οποία απομακρύνονται ταχέως από την κυκλοφορία μέσω του ήπατος με την παρουσία της απολιποπρωτεΐνης E.

Η ενδογενής οδός του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών περιλαμβάνει την έκκριση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB από το ήπαρ και τον μεταβολισμό αυτών των πλούσιων σε τριγλυκερίδια σωματιδίων στους περιφερικούς ιστούς. Ειδικότερα, οι VLDL φαίνεται να μοιάζουν με τα χυλομικρά ως προς την πρωτεϊνική τους σύνθεση. Ωστόσο, οι VLDL περιέχουν απολιποπρωτεΐνη

B-100 και υψηλότερη αναλογία χοληστερόλης ως προς τα τριγλυκερίδια. Ο σχηματισμός των VLDL πραγματοποιείται στο ήπαρ με την εστεροποίηση λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας. Όπως διατυπώθηκε προηγουμένως στα χυλομικρά, έτσι και σε αυτή την περίπτωση οι VLDL υδρολύονται από την LPL σε IDL, τα οποία περιέχουν παρόμοια ποσότητα χοληστερόλης και τριγλυκερίδων. Ένα σημαντικό ποσοστό της τάξεως του 40–60% των IDL απομακρύνεται μέσω του ήπατος με ενδοκυττάρωση. Η διαδικασία αυτή ελέγχεται από τον υποδοχέα LDL και πραγματοποιείται μέσω της σύνδεσης του με apoE. Το υπόλοιπο ποσοστό των IDL ανακατασκευάζεται στο ήπαρ σχηματίζοντας LDL μετά την δράση του ενζύμου ηπατική λιπάση. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, τα περισσότερα τριγλυκερίδια των σωματιδίων και όλες οι απολιποπρωτείνες, με εξαίρεση την apoB-100, μεταφέρονται σε άλλες λιποπρωτείνες. Κρίνεται απαραίτητο να υπογραμμιστεί ότι η χοληστερόλη που εμπεριέχεται στις LDL αντανακλά το 50% της χοληστερόλης του πλάσματος.

Όλα τα κύτταρα που περιέχουν πυρήνα μπορούν να συνθέσουν χοληστερόλη. Ωστόσο, μόνο τα κύτταρα του ήπατος και του εντέρου έχουν τη δυνατότητα να απεκκρίνουν αποτελεσματικά την χοληστερόλη από το σώμα είτε μέσω της χολής είτε μέσω του γαστρεντερικού αυλού. Η μεταφορά της χοληστερόλης από τα κύτταρα της περιφέρειας προς το ήπαρ πραγματοποιείται μέσω μιας διαδικασίας που καλείται «αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης» (Rosenson, 2017; Longo et al., 2012). Η HDL διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο για την εκτέλεση αυτής της διαδικασίας.

Η απομάκρυνση της χοληστερόλης από τον οργανισμό γίνεται μέσω της μετατροπής της σε εστέρες ή παράγωγα του χολικού οξέος. Συγκεκριμένα, τα χολικά οξέα μπορούν να συζευχθούν με τη γλυκίνη ή την ταυρίνη στο ήπαρ, σχηματίζοντας έτσι τα χολικά άλατα. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα χολικά οξέα ασκούν ανάδρομη ρύθμιση στη χοληστερόλη. Κατά συνέπεια, τα αυξημένα επίπεδα των χολικών οξέων οδηγούν σε αναστολή σύνθεσης της χοληστερόλης (Zeelen, 1997). Τα χολικά άλατα αποτελούν πολικά παράγωγα της χοληστερόλης. Συντίθενται στο ήπαρ, αποθηκεύονται και συγκεντρώνονται στη χοληδόχο κύστη και στη συνέχεια απελευθερώνονται στο λεπτό έντερο. Τα χολικά άλατα αποτελούν το κύριο συστατικό της χολής και δρουν ως επιφανειοδραστικοί παράγοντες, ενισχύοντας την απορρόφηση των λιπών της τροφής.

Όπως υπογραμμίστηκε προηγουμένως, η χοληστερόλη αποτελεί μια ένωση με σημαντική βιολογική δράση. Παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον τόσο ως θεμελιώδες συστατικό των μεμβρανών όσο και ως πρόδρομη ένωση πολλών σηματοδοτικών μορίων. Πιο συγκεκριμένα, η χοληστερόλη τροποποιεί τη ρευστότητα της μεμβράνης των ζωικών κυττάρων. Έπειτα, κατά την διάσπαση της πλευρικής αλυσίδας της χοληστερόλης, σχηματίζεται η πρεγνενολόνη, μια ένωση που αποτελεί πρόδρομο μόριο των στεροειδών ορμονών. Η χοληστερόλη, επίσης, είναι πρόδρομο μόριο της βιταμίνης D, η οποία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου (Berg et al., 2002; Engelking, 2015; Cerqueira et al., 2016).

## A4. Παθολογικές καταστάσεις

### A4.1. Ταξινόμηση των λιποπρωτεϊνικών διαταραχών

Αρχικά, ο Fredrickson πρότεινε την διαίρεση των υπερλιπιδαιμιών σε πέντε τύπους (I-V) βασιζόμενη στις κατηγορίες των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apo B που φαίνονται αυξημένες κατά την ηλεκτροφόρηση δείγματος σε νηστεία. Στη συνέχεια, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας τροποποίησε αυτό το σύστημα ταξινόμησης διαιρώντας τον τύπο II σε δυο κατηγορίες (τύπος IIa και IIb).

**Πίνακας 1.** Σύστημα ταξινόμησης υπερλιπιδαιμιών κατά Fredrickson<sup>1</sup>.

Φαινότυπος	I	IIa	IIb	III	IV	V
Λιποπρωτεΐνες που αυξάνονται	Χυλομικρά	LDL	LDL και VLDL	Χυλομικρά και κατάλοιπα VLDL	VLDL	Χυλομικρά και VLDL
Τριγλυκερίδια	↑ ↑ ↑	Φυσιολογικά	↑	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑
Ολική χοληστερόλη	↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	Φ/↑	↑ ↑
LDL-χοληστερόλη	↓	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↓	↓	↓
HDL-χοληστερόλη	↓ ↓ ↓	Φυσιολογικά/ ↓	↓	Φυσιολογικά	↓ ↓	↓ ↓ ↓
Εμφάνιση πλάσματος	Γαλακτώδες	Διαυγές	Διαυγές	Θολό	Θολό	Γαλακτώδες
Παγκρεατίτιδα	+++	0	0	0	0	+++
Στεφανιαία αθηροσκλήρωση	0	+++	+++	+++	+/-	+/-
Περιφερική αθηροσκλήρωση	0	+	+	++	+/-	+/-
Ονοματολογία	Οικογενής Υπερχυλομικροναμία	Οικογενής Υπερχοληστερολαμία	Οικογενής Μικτή Υπερλιπιδαιμία	Οικογενής Δυσβηταλιποπρωτεϊναμία	Οικογενής Υπερτριγλυκεριδαμία	Οικογενής Μικτή Υπερτριγλυκεριδαμία

<sup>1</sup> Longo et al., 2012; Whalen et al., 2015

Στην πράξη η ταξινόμηση κατά Fredrickson περιορίζεται στην περιγραφή του φαινότυπου της λιποπρωτεΐνης η οποία εκδηλώνεται σε ένα άτομο και καλύπτει μόνο μη φυσιολογικές αυξήσεις των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB. Επιπλέον, αυτό το σύστημα δεν διαφοροποιεί τις πρωτοπαθείς από τις δευτεροπαθείς διαταραχές και δεν περιλαμβάνει τις ανεπάρκειες των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB ή των διαταραχών του μεταβολισμού της HDL. Συνεπώς, η ταξινόμηση ενός ατόμου σε μία από τις κατηγορίες του Fredrickson δεν παρέχει καμία ένδειξη για τη γενετική βάση της εκδηλωθείσας λιποπρωτεϊνικής διαταραχής, τον μηχανισμό της και την απαιτούμενη διαχείριση της. Αυτή, λοιπόν, η ταξινόμηση αντικαθίσταται ολοένα και περισσότερο από μια κλινική και γενετική ταξινόμηση, η οποία συσχετίζεται με τον μοριακό μηχανισμό του κάθε φαινοτύπου.

#### ***A4.2. Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες***

Η πρωτοπαθής δυσλιπιδαιμία αποτελεί μια κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως υπερλιπιδαιμία ή υπολιπιδαιμία και σχετίζεται με τη μη φυσιολογική σύνθεση ή κατανομή των φυσιολογικών λιποπρωτεϊνών (Marshall et al., 2014; Longo et al., 2012; Sullivan and Lewis, 2011).

##### ***A4.2.1. Υποβηταλιποπρωτεϊναιμία***

Με τον όρο «υποβηταλιποπρωτεϊναιμία» ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η ολική χοληστερόλη του πλάσματος, η LDL χοληστερόλη ή η συγκέντρωση της apoB είναι μικρότερη από 5%. Το γεγονός αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας υποκείμενης νόσου όπως της δυσαπορρόφησης του λίπους ή μιας κληρονομικής διαταραχής που επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών (πρωτοπαθής υποβηταλιποπρωτεϊναιμία). Η πρωτοπαθής υποβηταλιποπρωτεϊναιμία περιλαμβάνει τρεις διαταραχές (Hooper and Burnett, 2014; Marshall et al., 2014; Lee and Hegele, 2014):

#### **Αβηταλιποπρωτεϊναιμία**

Η αβηταλιποπρωτεϊναιμία αποτελεί μια σπάνια διαταραχή η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Εμφανίζεται κυρίως κατά την παιδική ηλικία και χαρακτηρίζεται από πλήρη έλλειψη όλων των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα που περιέχουν apo B, σε αντίθεση με τις συγκεντρώσεις των HDL και apo A-I που βρίσκονται στο 50% των φυσιολογικών. Η συγκέντρωση της χοληστερόλης στο πλάσμα είναι μικρή (0,5-1,5 mmol/L) ενώ των τριγλυκεριδίων ακόμα πιο μικρή (<0,2 mmol/L). Η αιτία της διαταραχής είναι πλέον γνωστή και αποτελεί μια μετάλλαξη στο γονίδιο *MTP* που οδηγεί σε απώλεια της λειτουργίας του με συνέπεια την αδυναμία σύνθεσης λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δυσαπορρόφηση τόσο των λιπιδίων όσο και των λιποδιαλυτών βιταμινών.

#### **Νόσος κατακράτησης χυλομικρών**

Η νόσος αυτή πιθανώς κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Χαρακτηρίζεται από την ανεπάρκεια της apoB-48 και τα χαμηλά επίπεδα των LDL, HDL και των λιποδιαλυτών βιταμινών στο πλάσμα. Επιπλέον, τα μόρια των LDL των ατόμων με αυτή τη νόσο είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια. Οι ασθενείς παρουσιάζουν δυσαπορρόφηση των λιπιδίων, στεατόρροια και χωρίς την λήψη συμπληρωμάτων που περιέχουν λιποδιαλυτές βιταμίνες, αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης

δυσλειτουργίας του νευρικού συστήματος. Και σε αυτή την περίπτωση, για την εμφάνιση της νόσου έχει ενοχοποιηθεί μετάλλαξη στο γονίδιο *SARA2*, το οποίο παράγει μια πρωτεΐνη με καθοριστικό ρόλο στη μεταφορά των χυλομικρών μέσω της εκκριτικής οδού των κυττάρων του εντέρου.

### **Οικογενής υποβηταλιποπρωτεϊναιμία**

Η οικογενής υποβηταλιποπρωτεϊναιμία είναι μια κληρονομική διαταραχή με αυτοσωμικό επικρατές χαρακτήρα. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την apoB γεγονός που οδηγεί στη μειωμένη ικανότητα σύνδεσης με τα λιπίδια, με αποτέλεσμα την έκκριση μικρότερων, πυκνότερων και σχετικά φτωχών σε λιπίδια λιποπρωτεϊνών. Έτσι, τα σωματίδια των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν μεγαλύτερες μορφές apoB (όπως apo B-89 και apo B-75) εμπίπτουν στο κλάσμα της VLDL, ενώ όσα περιέχουν μικρότερες μορφές (όπως apo B-29) εμπίπτουν στο κλάσμα της HDL. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ετεροζυγώτες είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μη αλκοολικής λιπώδης νόσου του ήπατος, ενώ οι ομοζυγώτες εμφανίζουν παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά με τους ασθενείς με αβηταλιποπρωτεϊναιμία.

#### A4.2.2. Οικογενής μικτή υπερλιπιδαιμία

Η κατάσταση αυτή αποτελεί τη συνηθέστερη διαταραχή των λιπιδίων σε άτομα με ισχαιμική καρδιακή νόσο. Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατές τρόπο αλλά συνήθως δεν εκδηλώνεται μέχρι την ενηλικίωση. Τα τυπικά ευρήματα της νόσου είναι οι αυξημένες συγκεντρώσεις των apoB-100, των LDL (υψηλή ολική χοληστερόλη) και των VLDL (υψηλά τριγλυκερίδια) στο πλάσμα. Επίσης, τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης στο πλάσμα είναι συνήθως χαμηλά λόγω της μεταφοράς των εστέρων χοληστερόλης από την HDL στις λιποπρωτεΐνες που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια. Τα άτομα με οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία εμφανίζουν «αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ» το οποίο περιλαμβάνει υψηλές συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης στο πλάσμα και μικρά, πυκνά σωματίδια LDL.

Κατά την οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία υπάρχει υπερπαραγωγή της apo B-100, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υψηλών συγκεντρώσεων apo B παρόλο που τα επίπεδα των λιπιδίων παραμένουν φυσιολογικά. Η ανάπτυξη της υπερλιπιδαιμίας εξαρτάται από την αύξηση της διαθεσιμότητας των ηπατικών τριγλυκεριδίων. Για αυτόν τον λόγο παρατηρείται συχνά σε παχύσαρκα άτομα ή σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο (Gaddi et al., 2007).

Τέλος, γενετικές μελέτες προτείνουν τη σύνδεση αυτής της διαταραχής με το γονίδιο *USF1* που αποτελεί έναν μεταγραφικό παράγοντα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη ρύθμιση της μεταγραφής ενός αριθμού γονιδίων που συμμετέχουν στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων (Pajukanta et al., 2004).

#### A4.2.3. Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία

Στις περισσότερες περιπτώσεις η οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία αντικατοπτρίζεται ως μια αύξηση της VLDL, με μέτρια αυξημένες συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων (4–10 mmol/L). Ωστόσο, συχνά παρατηρείται πιο σοβαρή υπερλιπιδαιμία (>10 mmol/L) και χυλομικροναϊμία σε περίοδο νηστείας. Αυτή η τελευταία περίπτωση προκαλεί τον τύπο I με βάση την ταξινόμηση κατά Fredrickson, ενώ η λιγότερο σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία προκαλεί γενικά τους τύπους IIb, IV ή V.

Τα σωματίδια των VLDL σε αυτή την διαταραχή είναι μεγαλύτερα από ότι συνήθως και σχετικά ανεπαρκή σε apo B, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υπερπαραγωγή των τριγλυκεριδίων από το ήπαρ αποτελεί καθοριστικό παράγοντα. Χαρακτηριστικά, σε ασθενείς με συγκέντρωση τριγλυκεριδίων μεγαλύτερη των 10 mmol/L στο πλάσμα σε περίοδο νηστείας, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης οξείας παγκρεατίτιδας. Αυτός ο κίνδυνος αποτελεί προτεραιότητα για τους θεράποντες και χρήζει άμεσης αντιμετώπισης.

#### **Σύνδρομο χυλομικροναϊμίας**

Το σύνδρομο της χυλομικροναϊμίας εκδηλώνεται ως εξανθηματικά ξανθώματα, λιπαιμικός αμφιβληστροειδής, ηπατοσπληνομεγαλία και επαναλαμβανόμενοι ανά διαστήματα κοιλιακοί πόνοι γεγονός που μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα οξείας παγκρεατίτιδας. Οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα είναι σημαντικά αυξημένες (>10 mmol/L) σε αντίθεση με τις συγκεντρώσεις της HDL-χοληστερόλης, οι οποίες είναι πολύ χαμηλές. Επιπλέον, εντοπίζονται χυλομικρά κατά τη διάρκεια νηστείας. Έχουν περιγραφεί τρία κληρονομήσιμα αίτια για αυτή την κατάσταση: α) έλλειψη λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, β) ανεπάρκεια apo C-II και γ) οικογενής αναστολή λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Δευτερογενή αίτια, όπως η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και ο νεοδιαγνωσθής σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση ενός παρόμοιου φαινοτύπου σε άτομα με γενετική προδιάθεση (Yuan et al., 2007; Sullivan and Lewis, 2011).

#### A4.2.4. Νόσος των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα αυτής της νόσου αποτελεί το πλούσιο σε χοληστερόλη κλάσμα της VLDL γεγονός που αντανάκλα τη συσσώρευση υπολειμματικών σωματιδίων όπως τα χυλομικρά και η λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας. Αυτά τα κατάλοιπα ευθύνονται για το ανώμαλο ηλεκτροφορητικό μοτίβο που προκύπτει και η κατάσταση αυτή αποτελεί τον τύπο III με βάση την ταξινόμηση κατά Fredrickson. Η νόσος των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων αναφέρεται επίσης ως δυσβηταλιποπωτεϊναιμία (Sullivan and Lewis, 2011; Longo et al., 2012). Τα άτομα με αυτή την



διαταραχή εμφανίζουν μικτή υπερλιπιδαιμία, παρουσιάζοντας συχνά ίσες συγκεντρώσεις χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Παρόλο που η νόσος κληρονομείται με υπολειπόμενο τρόπο, για την εκδήλωσή της απαιτείται η συμβολή πληθώρας γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η συννοσηρότητα με άλλη πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία ή πιο συχνά η παρουσία δευτερογενών αιτιών όπως η παχυσαρκία, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, ο διαβήτης και ο υποθυρεοειδισμός.

Η νόσος των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων σπάνια παρατηρείται πριν την ενηλικίωση και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση χαρακτηριστικών ξανθωμάτων στις πτυχές της παλάμης, τα οποία αποτελούν παθογνωμικά σημεία και οξωδών ξανθωμάτων στην επιφάνεια των αγκώνων και γονάτων. Επιπλέον, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης πρόωρης αθηροσκλήρωσης μέσω τόσο του περιφερικού αγγειακού συστήματος όσο και των στεφανιαίων αρτηριών (Longo et al., 2012; Marshall et al., 2014).

#### A4.2.5. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Ο όρος αυτός περιλαμβάνει μια ομάδα διαταραχών, οι οποίες οφείλονται σε μεταλλάξεις προκαλώντας μειωμένη κάθαρση της LDL μέσω του LDL υποδοχέα με συνέπεια την ανάπτυξη σημαντικής υπερχοληστερολαιμίας και πρόωρης αθηροσκλήρωσης. Η κλασική οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FH) οφείλεται σε μεταλλάξεις που πραγματοποιούνται στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον LDL υποδοχέα. Επιπλέον, έχουν αναγνωριστεί μεταλλάξεις σε τρία γονίδια προκαλώντας ένα σύνολο διαταραχών το οποίο αναφέρεται ως αυτοσωμική, κληρονομούμενη με επικρατούντα χαρακτήρα υπερχοληστερολαιμία (ADH) στην οποία περιλαμβάνεται η κλασική FH (Hovingh et al., 2013). Μέχρι στιγμής έχουν περιγραφεί τέσσερις σαφώς ορισμένες διαταραχές που έχουν ως αποτέλεσμα την εκδήλωση της FH:

- I. Η κλασική οικογενής υπερχοληστερολαιμία – ADH 1
- II. Η οικογενής έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης B-100 – ADH 2
- III. Η μετάλλαξη του γονιδίου *PCSK9* – ADH 3
- IV. Η μετάλλαξη του γονιδίου *LDLRAP1* – Αυτοσωμική υπολειπόμενη υπερχοληστερολαιμία

Η κλασική οικογενής υπερχοληστερολαιμία αποτελεί την πιο σοβαρή υπερχοληστερολαιμία λόγω της αυξημένης πιθανότητας ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης στους πάσχοντες που δεν λαμβάνουν θεραπεία. Επιπλέον, στην ετερόζυγη μορφή της εμφανίζεται ως έντονη υπερχοληστερολαιμία λόγω της υψηλής συγκέντρωσης της LDL-χοληστερόλης και της πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου. Αυτή η μορφή της νόσου αποτελεί μια από τις συνηθέστερες κληρονομήσιμες ασθένειες με συχνότητα περίπου 1:500. Το κύριο κλινικό σημείο της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας είναι η εμφάνιση ξανθωμάτων. Χαρακτηριστικά, το 70% των ασθενών, οι οποίοι δεν υπόκεινται σε θεραπεία,

εμφανίζουν τενόντια ξανθώματα στους εκτείνοντες τένοντες των δαχτύλων και τον αχίλλειο τένοντα. Επιπροσθέτως, η παρουσία των τενόντιων ξανθωμάτων σε προσβεβλημένα άτομα ή συγγενείς πρώτου βαθμού, ενισχύει την κλινική διάγνωση βάσει των κριτηρίων που ορίζονται από τον Simon Broome Trust.

Η ομόζυγη μορφή της FH αναμένεται να εμφανίζεται με συχνότητα 1:1,000,000. Ωστόσο, τα περισσότερα περιστατικά τα οποία αναφέρονται ως ομόζυγη μορφή της FH στην πραγματικότητα αποτελούν σύνθετες περιπτώσεις της ετερόζυγης μορφής. Όπως καθίσταται αντιληπτό, η υπερχοληστερολαιμία σε άτομα με δύο μεταλλαγμένα γονίδια είναι πιο σοβαρή. Συγκεκριμένα, τα δερματικά ξανθώματα εμφανίζονται συχνά κατά την παιδική ηλικία ενώ η στεφανιαία νόσος μπρεί να εμφανιστεί κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής.

Η κλασική FH οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που εκφράζει τον LDL υποδοχέα με αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων της LDL-χοληστερόλης λόγω του συνδυασμού της μειωμένης πρόσληψης της LDL και της αυξημένης παραγωγής της. Επίσης, διεγείρεται η σύνθεση της χοληστερόλης από το ήπαρ εξαιτίας της μειωμένης πρόσληψης της μέσω του LDL υποδοχέα. Κατά την οικογενή έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης B-100 εντοπίζεται μια ανωμαλία στην θέση σύνδεσης της apo B-100 στον LDL υποδοχέα. Από την άλλη πλευρά η μετάλλαξη του γονιδίου *PCSK9* οδηγεί στην υπερέκφραση της πρωτεΐνης PCSK9 αυξάνοντας τον ρυθμό με τον οποίο η πρωτεΐνη αποικοδομεί τους LDL υποδοχείς. Τέλος, κατά την αυτοσωμική υπολειπόμενη υπερχοληστερολαιμία η μετάλλαξη του γονιδίου *LDLRAP1* διαταράσσει τη φυσιολογική διαδικασία της ενδοκυττάρωσης του LDL υποδοχέα (Hovingh et al., 2013; Marshall et al., 2014).

#### A4.2.6. Πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία

Το υπόλοιπο ποσοστό των ατόμων με πρωτογενή υπερχοληστερολαιμία, το οποίο δεν ανήκει στις προαναφερθείσες μονογονιδιακές διαταραχές, θεωρείται ότι ανήκει στη πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία. Ο όρος «πολυγονιδιακή» χρησιμοποιείται λόγω της επίδρασης του γενετικού υποβάθρου των ατόμων στην έκταση της επιρροής των περιβαλλοντικών παραγόντων στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών.

Σε αντίθεση με τις μονογονιδιακές διαταραχές, η συχνότητα εμφάνισης της πολυγονιδιακής υπερχοληστερολαιμίας στους διαφόρους πληθυσμούς ποικίλει σημαντικά όπως αντίστοιχα και η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου. Χαρακτηριστικά, πληθυσμοί με υψηλή μέση συγκέντρωση χοληστερόλης στο πλάσμα παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό στεφανιαίας νόσου. Γίνεται, λοιπόν, κατανοητό ότι η διαφορετική συχνότητα εκδήλωσης της υπερχοληστερολαιμίας στους διαφόρους πληθυσμούς αντικατοπτρίζει έναν ή περισσότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες, με τον πιο προφανή παράγοντα να αποτελεί η διατροφή και συγκεκριμένα η περιεκτικότητα της σε κορεσμένα λιπαρά. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διάγνωση της πολυγονιδιακής υπερχοληστερολαιμίας σε έναν

πληθυσμό εξαρτάται από την τιμή που έχει οριστεί ως ανώτερο όριο των «φυσιολογικών» επιπέδων της χοληστερόλης.

#### A4.2.7. Δυσαλφαλιποπρωτεϊναιμίες (Υπο-αλφαλιποπρωτεϊναιμία)

Οι ασθένειες αυτής της κατηγορίας αποτελούν διαταραχές στην σύνθεση και την έκκριση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apo A. Όλα τα γενετικά αίτια, με την εξαίρεση ενός, τα οποία οδηγούν στην εκδήλωση της οικογενούς υποαλφαλιποπρωτεϊναιμίας σχετίζονται έως κάποιο βαθμό με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η οικογενής υποαλφαλιποπρωτεϊναιμία οφείλεται είτε σε διαταραχή της φυσιολογικής δομής της apoA είτε σε έλλειψη της apoA. Στην πρώτη περίπτωση έχουν αποκαλυφθεί τουλάχιστον 11 παραλλαγές ενώ στη δεύτερη έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 3 τύποι ανεπάρκειας apoA-I. Και οι 3 αυτοί τύποι σχετίζονται με θόλωση του κερατοειδούς και πρόωρη στεφανιαία νόσο (Sullivan and Lewis, 2011; Marshall et al., 2014; Longo et al., 2012; Hovingh et al., 2005).

#### A4.2.8. Διαταραχές του μεταβολισμού της HDL

##### **Η νόσος της Ταγγέρης**

Η νόσος της Ταγγέρης αποτελεί μια σπάνια διαταραχή η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση των εστέρων χοληστερόλης στα μακροφάγα. Στο γεγονός αυτό οφείλεται η χαρακτηριστική πορτοκαλή χρώση των αμυγδαλών. Επιπλέον, παρατηρείται σπληνομεγαλία η οποία συνοδεύεται από ήπια θρομβοκυτταροπενία, ενώ η ηπατομεγαλία και η λεμφαδενοπάθεια εμφανίζονται λιγότερο συχνά. Επίσης, μπορεί να προκληθεί θόλωση του κερατοειδούς. Βέβαια, τα περισσότερα προσβεβλημένα άτομα εμφανίζουν κάποιου είδους νευρολογική δυσλειτουργία.

Οι συγκεντρώσεις της συνολικής χοληστερόλης στο πλάσμα είναι χαμηλές (τυπικά < 3mmol/L) και σε αντίθεση με τις καταστάσεις ανεπάρκειας apoB, οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα είναι φυσιολογικές ή αυξημένες. Ουσιαστικά δεν εντοπίζεται HDL-χοληστερόλη (<0.1 mmol/L) αλλά ανιχνεύονται μόνο τα προ-β1-HDL σωματίδια στο πλάσμα. Παρόλο που φαίνεται ότι οι ασθενείς με τη νόσο της Ταγγέρης έχουν αυξημένο καρδιακό κίνδυνο, το επίπεδο του κινδύνου ποικίλει και είναι χαμηλότερο από το προβλεπόμενο με βάση τη συγκέντρωση της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα. Το γεγονός αυτό ίσως είναι απόρροια των μειωμένων επιπέδων της LDL-χοληστερόλης. Η γενεσιουργός αιτία της νόσου αποτελεί η απώλεια της λειτουργίας της ABCA1, πρωτεΐνη που ρυθμίζει τη μεταφορά της χοληστερόλης, ως συνέπεια των μεταλλάξεων στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη.

### **Οικογενής έλλειψη του ενζύμου ακετυλοτρανσφεράση της λεκινθίνης – χοληστερόλης (LCAT)**

Η οικογενής έλλειψη της LCAT κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που εκφράζει το συγκεκριμένο ένζυμο. Τα κλινικά συμπτώματα αυτής της κατάστασης περιλαμβάνουν την αδιαφάνεια του κερατοειδούς, την αιμολυτική αναιμία, την πρωτεϊνουρία, τις υψηλές συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και τις χαμηλές συγκεντρώσεις της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα. Παρόλο που παρατηρούνται χαμηλές συγκεντρώσεις της HDL-χοληστερόλης σπάνια εμφανίζεται πρόωρη αθηροσκλήρωση. Η έλλειψη της LCAT έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία εστεροποίησης της ελεύθερης χοληστερόλης του πλάσματος με φυσική συνέπεια τη συσσώρευση της στα κλάσματα των λιποπρωτεϊνών. Συνεπώς, τα σωματίδια των λιποπρωτεϊνών που προκύπτουν διαθέτουν μη φυσιολογικό σχήμα και μέγεθος, ενώ παράλληλα διαταράσσεται και η σύνθεση τους.

### **Μερική έλλειψη του ενζύμου ακετυλοτρανσφεράση της λεκινθίνης – χοληστερόλης (LCAT)**

Όπως και στην περίπτωση της οικογενούς έλλειψης της LCAT, έτσι και αυτή η ασθένεια κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και προκύπτει μετά από μετάλλαξη του γονιδίου που εκφράζει το συγκεκριμένο ένζυμο. Χαρακτηριστικό της σύμπτωμα αποτελεί η αδιαφάνεια του κερατοειδούς κάνοντας τα μάτια των ασθενών να μοιάζουν με εκείνα των νεκρών ψαριών. Επιπλέον έχουν περιγραφεί χαμηλές συγκεντρώσεις της HDL-χοληστερόλης και αυξημένες συγκεντρώσεις VLDL ενώ η σύνθεση της παραμένει φυσιολογική (Nofer and Remaley, 2005; Marshall et al., 2014; Viestenz et al., 2002; Kuivenhoven et al., 1997; Hovingh et al., 2005).

### **Έλλειψη της ηπατικής λιπάσης**

Η διαταραχή αυτή φαίνεται να διαθέτει αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας και η ομόζυγη μορφή της χαρακτηρίζεται από σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία και αυξημένες συγκεντρώσεις IDL, παράγοντας έναν φαινότυπο παρόμοιο με τον τύπο III με βάση την ταξινόμηση κατά Fredrickson. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις της απολιποπρωτεΐνης A-I και της HDL-χοληστερόλης είναι ελαφρώς αυξημένες με τα σωματίδια της HDL να είναι εμπλουτισμένα με τριγλυκερίδια. Επίσης, κατά την έλλειψη της ηπατικής λιπάσης έχουν αναφερθεί περιστατικά πρόωρης αγγειακής νόσου. Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος της ηπατικής λιπάσης στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης παραμένει άγνωστος καθώς και η αυξημένη δράση του ενζύμου μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση αγγειακής νόσου.

## **Έλλειψη της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CEPT)**

Διάφορες μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την CEPT μπορεί να οφείλονται για την εκδήλωση αυτής της διαταραχής. Τα άτομα με την ομόζυγη μορφή της νόσου εμφανίζουν υψηλές συγκεντρώσεις HDL-χοληστερόλης, apo A-I, apoA-II και apoE. Επιπλέον, τα άτομα αυτά παρουσιάζουν μείωση κατά 40% της LDL-χοληστερόλης και της apo B. Υπάρχουν, λοιπόν, αποδείξεις σύμφωνα με τις οποίες η έλλειψη της CEPT σε συνδυασμό με τις αυξημένες συγκεντρώσεις της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα δρα προστατευτικά ως προς την ανάπτυξη του αθηρώματος. Σε αυτό το γεγονός στηρίχθηκε η ανάπτυξη φαρμάκων με σκοπό την αναστολή της CEPT (Marshall et al., 2014).

### ***A4.3. Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες***

Διάφορες ασθένειες μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα. Για αυτόν τον λόγο είναι σημαντική η διερεύνηση τυχόν δευτερογενών αιτιών πριν την έναρξη της θεραπείας με σκοπό την μείωση των λιπιδίων.

#### ***A4.3.1. Παχυσαρκία***

Η παχυσαρκία συχνά συνδέεται με την δυσλιπιδαιμία. Συγκεκριμένα, η αύξηση της μάζας των λιποκυττάρων και η συνοδευόμενη μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη που σχετίζονται με την παχυσαρκία έχουν πολλαπλές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Επίσης, περισσότερα λιπαρά οξέα απελευθερώνονται από τον εκτεταμένο λιπώδη ιστό στο ήπαρ, όπου επανεστεροποιούνται στα ηπατοκύτταρα ώστε να σχηματίσουν τα τριγλυκερίδια, τα οποία πακετάρονται σε VLDL με σκοπό να εκκριθούν στην κυκλοφορία. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης διεγείρουν τη σύνθεση λιπαρών οξέων από το ήπαρ. Άλλωστε, η αυξημένη λήψη απλών υδατανθράκων μέσω της τροφής οδηγεί επίσης στην ηπατική παραγωγή VLDL, με συνέπεια τα αυξημένες συγκεντρώσεις VLDL και IDL σε παχύσαρκα άτομα. Τέλος, τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα τείνουν να είναι χαμηλά κατά την παχυσαρκία, λόγω της μειωμένης λιπόλυσης (Rosenson, 2017; Longo et al., 2012; Vodnala et al., 2012). Σε αυτό το σημείο κρίνεται απαραίτητο να υπογραμμιστεί ότι η απώλεια βάρους συχνά σχετίζεται με την ελάττωση των συγκεντρώσεων των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apo B στη γενική κυκλοφορία και την αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα (Katzel et al., 1995).

#### ***A4.3.2. Σακχαρώδης Διαβήτης***

Γενικά, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I δεν παρουσιάζουν υπερλιπιδαιμία αν υπόκεινται στον απαραίτητο γλυκαιμικό έλεγχο. Η διαβητική κετοξέωση συχνά συνοδεύεται με την

εμφάνιση υπερτριγλυκεριδαιμίας εξαιτίας της αυξημένης εισροής των λιπαρών οξέων στο ήπαρ από τον λιπώδη ιστό. Αντιθέτως, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, εκδηλώνουν συνήθως δυσλιπιδαιμία ακόμα κι αν βρίσκονται υπό γλυκαιμικό έλεγχο. Τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης και η αντίσταση στην ινσουλίνη, γεγονότα που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, έχουν ποικίλες επιδράσεις στον μεταβολισμό των λιπιδίων: 1) μείωση της δραστικότητας της LPL με αποτέλεσμα τον μειωμένο καταβολισμό των χυλομικρών και των VLDL, 2) ενίσχυση της απελευθέρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό, 3) διέγερση της σύνθεσης λιπαρών οξέων από το ήπαρ και 4) αύξηση της παραγωγής VLDL από το ήπαρ. Συνεπώς, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II εμφανίζουν διάφορες διαταραχές των λιπιδίων, όπως αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, λόγω αυξημένων VLDL και των υπολειμμάτων των λιποπρωτεϊνών, αυξημένα επίπεδα της πυκνής LDL και μειωμένα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα. Μάλιστα, σε ορισμένους διαβητικούς ασθενείς, ειδικά σε εκείνους με κάποια γενετική διαταραχή στον μεταβολισμό των λιπιδίων, το επίπεδο των τριγλυκεριδίων μπορεί να αυξηθεί εξαιρετικά πολύ με συνέπεια την εκδήλωση παγκρεατίτιδας. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα συνήθως δεν αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα του σακχαρώδους διαβήτη και υποδηλώνουν την ύπαρξη υποκείμενης διαταραχής των λιποπρωτεϊνών ή την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας (Vodnala et al., 2012; Garvey et al., 2003; Longo et al., 2012; Zavaroni et al., 1985).

Η λιποδυστροφία σχετίζεται με βαθιά αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένα επίπεδα VLDL και χυλομικρών στο πλάσμα, τα οποία είναι δύσκολο να ελεγχθούν. Χαρακτηρίζεται από την απουσία του υποδόριου λίπους η οποία σχετίζεται με μυϊκή υπερτροφία και ηπατική στεάτωση. Βέβαια, ορισμένοι από τους ασθενείς έχουν αντιμετωπιστεί επιτυχώς με τη χορήγηση λεπτίνης. Όσον αφορά τη μερική λιποδυστροφία, μπορεί να παρουσιασθεί με δυσλιπιδαιμία και κατά συνέπεια το γεγονός αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν κατά την διάγνωση ιδίως σε ασθενείς με διαφορές στην κατανομή του σωματικού λίπους, όπως αυξημένο λίπος στον κορμό σε συνδυασμό με μειωμένο λίπος σε γλουτούς και άκρα (Hussain and Garg, 2008).

#### A4.3.3. Διαταραχές του θυρεοειδούς

Ο υποθυρεοειδισμός έχει συσχετισθεί με τις υψηλές συγκεντρώσεις της LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα κυρίως λόγω της έκπτωσης της λειτουργίας των LDL υποδοχέων και της επιβραδυνμένης κάθαρσης της LDL. Αντιθέτως, κατά τον υπερθυρεοειδισμό τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα συνήθως είναι χαμηλά. Επιπροσθέτως, ασθενείς με υποθυρεοειδισμό συχνά παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα IDL όπως επίσης ορισμένοι εμφανίζουν ήπια υπερτριγλυκεριδαιμία. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης, IDL και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα κρίνεται να υποβληθούν σε εξέταση για υποθυρεοειδισμό, καθώς εύκολα παραβλέπεται. Η

θεραπευτική αντιμετώπιση του θυρεοειδούς συνήθως βελτιώνει την υπερχοληστερολαιμία (O'Brien et al., 1993; Rosenson, 2017). Ωστόσο, αν δεν σημειωθεί κάποια βελτίωση τότε ο ασθενής πιθανώς έχει κάποια πρωτοπαθή διαταραχή των λιπιδίων και μπορεί να απαιτηθεί η λήψη φαρμακευτικής αγωγής με σκοπό τη μείωση των λιπιδίων.

#### A4.3.4. Νεφρικές παθήσεις

Το νεφρωσικό σύνδρομο συχνά συσχετίζεται με έντονη υπερλιποπρωτεϊναιμία, η οποία είναι συνήθως μικτή αλλά μπορεί να εκδηλωθεί και ως υπερχοληστερολαιμία ή υπερτριγλυκεριδαιμία. Η υπερλιπιδαιμία του νεφρωσικού συνδρόμου φαίνεται να οφείλεται σε έναν συνδυασμό της αυξημένης σύνθεσης από το ήπαρ και της μειωμένης κάθαρσης των VLDL, με την υψηλή παραγωγή LDL. Αξιοσημείωτο είναι ότι η αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση της υποκείμενης νεφρικής νόσου οδηγεί σε ομαλοποίηση του λιπιδικού προφίλ. Ωστόσο, στους περισσότερους ασθενείς με χρόνια νεφρωσικό σύνδρομο απαιτείται η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για τη μείωση των λιπιδίων (Wheeler and Bernard, 1994).

Η νεφρική νόσος τελικού σταδίου (ESRD) συχνά συνδέεται με ήπια υπερτριγλυκεριδαιμία (<300 mg/dL) εξαιτίας της συσσώρευσης των VLDL και των υπολειμμάτων των λιποπρωτεϊνών στην κυκλοφορία. Επιπλέον, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τόσο η λιπόλυση όσο και η κάθαρση των υπολειμμάτων είναι ελαττωμένες. Επειδή σε άτομα με ESRD και υπερλιπιδαιμία ο κίνδυνος για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο είναι αυξημένος, κρίνεται απαραίτητο να υποβληθούν σε επιθετική θεραπεία με την χορήγηση παραγόντων οι οποίοι μειώνουν τα λιπίδια, παρόλο που μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι αυτός ο πληθυσμός επωφελείται από την συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή.

Όσον αφορά τους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο πλάσμα εξαιτίας της φαρμακευτικής αγωγής η οποία απαιτείται για την ανοσοκαταστολή, όπως η κυκλοσπορίνη και τα γλυκοκορτικοειδή. Η κατάσταση αυτή παρουσιάζει ιδιαίτερη δυσκολία στη διαχείριση της καθώς οι αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (Pandya et al., 2015; Longo et al., 2012).

#### A4.3.5. Ηπατικές παθήσεις

Καθώς το ήπαρ συνιστά την κύρια θέση σύνθεσης και κάθαρσης των λιποπρωτεϊνών, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι οι παθήσεις του ήπατος μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα με διάφορους τρόπους. Αρχικά, η ηπατίτιδα που οφείλεται σε λοίμωξη, φάρμακα ή αλκοόλ συχνά συνδέεται με αυξημένη σύνθεση VLDL και ήπιου έως μέτριου βαθμού υπερτριγλυκεριδαιμία. Έπειτα, η σοβαρή ηπατίτιδα και η ηπατική ανεπάρκεια σχετίζονται με

δραματικά ελαττωμένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα λόγω της μειωμένης ικανότητας βιοσύνθεσης λιποπρωτεϊνών. Από την άλλη πλευρά, η χολόσταση έχει συνδεθεί με την υπερχοληστερολαιμία η οποία εκδηλώνεται σε βαριά μορφή. Ειδικότερα, κατά τη χολόσταση αποφράσσει μια σημαντική απεκκριτική οδός μέσω της οποίας η χοληστερόλη αποβάλλεται από το σώμα μέσω της έκκρισης της στη χολή, είτε άμεσα είτε μετά τη μετατροπή της σε χολικά οξέα. Επίσης, στη χολόσταση η ελεύθερη χοληστερόλη σε συνδυασμό με τα φωσφολιπίδια εκκρίνονται στο πλάσμα ως συστατικό μιας παθολογικής λιποπρωτεΐνης που σχηματίζεται, της Lp-X. Τα μόρια αυτά μπορούν να εναποτεθούν σε δερματικές πτυχές προκαλώντας αλλοιώσεις παρόμοιες με εκείνες που εμφανίζονται σε ασθενείς με τον τύπο III με βάση την ταξινόμηση κατά Fredrickson (Rosenson, 2017; Longo et al., 2012).

#### A4.3.6. Αλκοόλ

Η συχνή κατανάλωση αλκοόλ έχει ποικίλες επιδράσεις στα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα. Τις περισσότερες φορές η κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα (Park and Kim, 2012; Vodnala et al., 2012). Πιο συγκεκριμένα, το αλκοόλ διεγείρει την έκκριση VLDL, πιθανώς μέσω της αναστολής της οξείδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ, προάγοντας κατά αυτόν τον τρόπο την ηπατική σύνθεση των τριγλυκεριδίων και έκκριση των VLDL. Το λιποπρωτεϊνικό προφίλ το οποίο παρατηρείται πιο συχνά κατά την κατανάλωση αλκοόλ ανήκει στον τύπο IV με βάση την ταξινόμηση κατά Fredrickson, δηλαδή αυξημένα επίπεδα VLDL στο πλάσμα. Ωστόσο, άτομα με υποκείμενη πρωτοπαθή διαταραχή των λιπιδίων είναι πιθανόν να αναπτύξουν σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία (τύπος V) στην περίπτωση που καταναλώσουν αλκοόλ. Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι η τακτική χρήση αλκοόλ μπορεί επίσης να αυξήσει τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα.

#### A4.3.7. Οιστρογόνα

Η χορήγηση οιστρογόνων διεγείρει τη σύνθεση VLDL και HDL με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα τόσο των τριγλυκεριδίων όσο της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα. Το προκύπτον λιποπρωτεϊνικό προφίλ είναι ιδιαίτερο καθώς τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα είναι συνήθως αντίστροφα. Επομένως, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα στην περίπτωση που λαμβάνεται αντισυλληπτική αγωγή ή μετεμμηνοπαυσιακή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα με σκοπό να διασφαλισθεί ότι η αύξηση της παραγωγής VLDL δεν θα οδηγήσει σε σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία. Ωστόσο, η χρήση σκευασμάτων με χαμηλή δόση οιστρογόνων ή επιθεμάτων μπορεί να ελαχιστοποιήσει την επίδραση των εξωγενώς χορηγούμενων οιστρογόνων στα επίπεδα των λιπιδίων.



#### A4.3.8. Λυσοσωμικά αθροιστικά νοσήματα

Τα λυσοσώματα αποτελούν ετερογενή οργανίδια του κυττάρου τα οποία περιέχουν ειδικά πεπτικά ένζυμα, τις υδρολάσες, επιτρέποντας έτσι την κατεργασία ή την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών, των νουκλεϊκών οξέων, των υδατανθράκων και των λιπιδίων. Έχουν περιγραφεί περισσότερα από 40 διαφορετικά λυσοσωμικά αθροιστικά νοσήματα τα οποία ταξινομούνται με βάση τη φύση του συστατικού που συσσωρεύεται. Πιο συγκεκριμένα, η νόσος άθροισης εστέρων χοληστερόλης, η οποία οφείλεται σε ανεπαρκή δραστηριότητα του λυσοσωμικού ενζύμου όξινη λιπάση και οι νόσοι αποθήκευσης του γλυκογόνου όπως η νόσος Von Gierke, η οποία προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο G6PC συνιστούν σπάνιες περιπτώσεις εκδήλωσης δευτεροπαθούς υπερλιπιδαιμίας.

#### A4.3.9. Σύνδρομο Cushing

Η περίσσεια γλυκοκορτικοειδών συνδέεται με αυξημένη σύνθεση VLDL και υπερτριγλυκεριδαίμια. Συνεπώς, ασθενείς με σύνδρομο Cushing, κατά το οποίο σημειώνεται χρόνια έκθεση σε περίσσεια γλυκοκορτικοειδών, μπορούν επίσης να εμφανίσουν ήπια άνοδο των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα (Longo et al., 2012).

#### A4.3.10. Φάρμακα

Πολλά φάρμακα έχουν αντίκτυπο στον μεταβολισμό των λιπιδίων και μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές αλλοιώσεις του λιποπρωτεϊνικού προφίλ, όπως αποτυπώνεται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2.** Φάρμακα και άλλα δευτερογενή αίτια υπερλιπιδαιμίας<sup>1</sup>.

LDL		HDL	
Αύξηση	Μείωση	Αύξηση	Μείωση
Υποθυρεοειδισμός	Σοβαρή ηπατική νόσος	Αλκοόλ	Κάπνισμα
Νεφρωσικό σύνδρομο	Δυσαπορρόφηση	Άσκηση	Σακχαρώδης Διαβήτης ΙΙ
Χολόσταση	Υποσιτισμός	Έκθεση σε χλωριωμένους υδρογονάνθρακες	Νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου (GSD)
Οξεία διαλείπουσα πορφύρα	Νόσος του Gaucher		Υποσιτισμός
Νευρική Ανορεξία	Χρόνια μολυσματική νόσος		Νόσος του Gaucher
Ηπάτωμα	Υπερθυρεοειδισμός		
<u>Φάρμακα:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Θειαζίδες</li><li>• Κυκλοσπορίνη</li><li>• Καρβαμαζεπίνη</li></ul>	<u>Φάρμακα:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Τοξικότητα από τη νιασίνη</li></ul>	<u>Φάρμακα:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Οιστρογόνα</li></ul>	<u>Φάρμακα:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Αναβολικά στεροειδή</li><li>• b-blockers</li></ul>

VLDL	IDL	Χυλομικρά	Lp(a)
Αύξηση	Αύξηση	Αύξηση	Αύξηση
Παχυσαρκία	Πολλαπλούν μυέλωμα	Αυτοάνοσο νόσημα	Νεφρική ανεπάρκεια
Σακχαρώδης Διαβήτης II	Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια	Σακχαρώδης Διαβήτης II	Φλεγμονή
Νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου (GSD)	Αυτοάνοσο νόσημα		Εμμηνόπαυση
Ηπατίτιδα	Υποθυρεοειδισμός		Υποθυρεοειδισμός
Αλκοόλ			Ακρομεγαλία
Νεφρική ανεπάρκεια, Σήψη, Στρες, Σύνδρομο Cushing, Εγκυμοσύνη, Ακρομεγαλία, Λιποδυστροφία			<u>Φάρμακα:</u> • Αυξητική ορμόνη • Ισοτρετινοΐνη
<u>Φάρμακα:</u> • Οιστρογόνα • b-blockers • Γλυκοκορτικοειδή • Ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων • Ρετινοϊκό οξύ			

<sup>1</sup> Longo et al., 2012; Rosenson 2017

#### A4.4. Προληπτικός έλεγχος

Οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τον προληπτικό έλεγχο και τη διαχείριση των διαταραχών των λιπιδίων, οι οποίες έχουν δοθεί από την Ειδική Επιτροπή Θεραπείας των Ενηλίκων (ATP) του Εθνικού Προγράμματος Επιμόρφωσης για την Χοληστερόλη των ΗΠΑ (NCEP), συνιστούν ότι όλοι οι ενήλικες άνω των 20 ετών θα πρέπει να παρακολουθούν τα επίπεδα της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της LDL-χοληστερόλης και της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα μετά από 12ώρη νηστεία (NCEP, 2002). Στα περισσότερα εργαστήρια η μέτρηση της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων πραγματοποιείται με ενζυμική τεχνική και εν συνεχεία υπολογίζεται η χοληστερόλη του υπερκείμενου υγρού μετά την καθίζηση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apo B, με σκοπό τον προσδιορισμό της HDL-χοληστερόλης. Η LDL-χοληστερόλη υπολογίζεται με βάση τον παρακάτω τύπο:

$$LDL \text{ χοληστερόλη} = \text{ολική χοληστερόλη} - (\text{τριγλυκερίδια}/5) - HDL \text{ χοληστερόλη}$$

Ο τύπος αυτός είναι ακριβής αν τα αποτελέσματα των δοκιμών λαμβάνονται με τη χρήση πλάσματος νηστείας και εάν το επίπεδο των τριγλυκεριδίων δεν υπερβαίνει τα 200 mg/dL, καθώς δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν το επίπεδο των τριγλυκεριδίων είναι πάνω από 400 mg/dL. Σε ασθενείς με επίπεδα τριγλυκεριδίων άνω των 200 mg/dL, ο ακριβής προσδιορισμός της LDL-χοληστερόλης απαιτεί την εφαρμογή υπερφυγοκέντρωσης ή άλλων άμεσων αναλυτικών μεθόδων για

τον υπολογισμό της LDL-χοληστερόλης. Επιπλέον, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν σε αυτή την περίπτωση να υπολογιστεί η «μη-HDL-χοληστερόλη» μέσω της απλής αφαίρεσης της HDL-χοληστερόλης από την ολική χοληστερόλη. Η περαιτέρω αξιολόγηση και θεραπεία βασίζεται πρωτίστως στα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης και της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα καθώς και την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου (Grundy et al., 2004; McNamara et al., 1995).

#### **A4.5. Διάγνωση**

Το πρώτο και πιο κρίσιμο βήμα για τη διαχείριση των διαταραχών των λιπιδίων αποτελεί ο προσδιορισμός της κατηγορίας ή των κατηγοριών των λιποπρωτεϊνών, οι οποίες είναι αυξημένες ή μειωμένες στον ασθενή. Το σύστημα ταξινόμησης των υπερλιπιδαιμιών κατά Fredrickson, το οποίο πλέον χρησιμοποιείται ολοένα και λιγότερο, θα μπορούσε να φανεί χρήσιμο σε αυτό το σημείο. Μόλις επιτευχθεί η ακριβής ταξινόμηση της υπερλιπιδαιμίας, τότε όλο το ενδιαφέρον θα πρέπει να στραφεί στον αποκλεισμό ύπαρξης τυχόν δευτερογενών αιτιών που οδήγησαν στην εκδήλωση της υπερλιπιδαιμίας. Παρόλο που σε αρκετούς ασθενείς η διαταραχή των λιπιδίων που εμφανίζουν οφείλεται σε πρωτοπαθή ή γενετικά αίτια, συχνά συμβάλλουν στην κατάσταση αυτή και άλλοι δευτεροπαθείς παράγοντες.

Συνεπώς, κατά την αρχική εξέταση όλων των ατόμων με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα θα ήταν ωφέλιμο να ελέγχεται η γλυκόζη νηστείας. Έπειτα, το νεφρωσικό σύνδρομο και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να αποκλείονται με τη μέτρηση των πρωτεϊνών στα ούρα και της κρεατινίνης ορού. Επίσης, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή εξετάσεων για τον έλεγχο της λειτουργίας του ήπατος με σκοπό τον αποκλεισμό ύπαρξης χολόστασης ή ηπατίτιδας. Επιπλέον, θεωρείται αναγκαία η διερεύνηση ύπαρξης υποθυρεοειδισμού μέσω της μέτρησης της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) του ορού. Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι ασθενείς με υπερλιπιδαιμία, ιδίως με υπερτριγλυκεριδαμία, οι οποίοι καταναλώνουν αλκοόλ, θα πρέπει να ενθαρρύνονται να περιορίσουν την κατανάλωσή του. Τέλος, τόσο η καθιστική ζωή όσο η παχυσαρκία και το κάπνισμα συνδέονται με χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης. Έτσι, συνίσταται οι ασθενείς να κρατούνται ενήμεροι και να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με αυτές τις καταστάσεις.

Μόλις αποκλειστεί κάθε πιθανό δευτερογενές αίτιο το οποίο θα δικαιολογούσε τα αυξημένα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών, γίνονται προσπάθειες για τη διάγνωση της πρωτοπαθούς διαταραχής των λιπιδίων καθώς η υποκείμενη αιτία έχει σημαντική επίδραση στον κίνδυνο ανάπτυξης συγγενούς καρδιοπάθειας, στην ανταπόκριση στη φαρμακευτική θεραπεία και τη διαχείριση των υπόλοιπων μελών της οικογένειας, αφού συχνά απαιτείται και η λήψη οικογενειακού ιστορικού.

Στην περίπτωση που το επίπεδο των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα υπερβαίνει τα 1000 mg/dL σε νηστεία, τότε ο ασθενής σχεδόν πάντα έχει χυλομικροναϊμία και είτε εμφανίζει υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου I ή τύπου V. Ο λόγος των τριγλυκεριδίων προς τη χοληστερόλη συμβάλλει στην διάκριση των

δυο τύπων καθώς στην πρώτη περίπτωση είναι υψηλότερος. Εάν ο ασθενής διαγνωσθεί με τον τύπο I θα πρέπει να συνεχιστεί η ανάλυση με σκοπό να διευκρινιστεί αν ο ασθενής έχει ανεπάρκεια LPL ή από C-II. Όσον αφορά τον τύπο V, αποτελεί τη συχνότερη μορφή χυλομικροναϊμίας στους ενηλίκους, ενώ συχνά η θεραπεία των δευτερογενών παραγόντων που συμβάλλουν στην εκδήλωση της υπερλιπιδαιμίας μεταβάλλει τον τύπο V σε τύπο IV, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας.

Εάν εντοπισθούν πολύ υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης τότε πιθανώς η υπερλιπιδαιμία έχει γενετικό υπόβαθρο. Η παρουσία σοβαρής υπερχοληστερολαιμίας, τενόντιων ξανθωμάτων και αυτοσωμικού επικρατούς τύπου κληρονομικότητας καταδεικνύουν την ύπαρξη μίας εκ των τριών ασθενειών: της κλασσικής οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, της οικογενούς έλλειψης της απολιποπρωτεΐνης B-100 ή της μετάλλαξης του γονιδίου *PCSK9* (ADH 3). Οι σοβαρές μορφές υπερχοληστερολαιμίας, οι οποίες κληρονομούνται με υπολειπόμενο τρόπο, εμφανίζονται σπάνια. Στην περίπτωση που οι γονείς του ασθενούς παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης θα πρέπει να ελεγχθεί το ενδεχόμενο ύπαρξης σιτοστερολαιμίας, μια άλλη σπάνια ασθένεια η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση σοβαρής υπερχοληστερολαιμίας και τενόντιων ξανθωμάτων. Έπειτα, οι ασθενείς με μέτρια υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι δεν εμφανίζουν κάποιο χαρακτηριστικό των μονογονιδιακών διαταραχών, πιθανώς πάσχουν από πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία.

Το πιο συχνό σφάλμα στη διάγνωση και τη θεραπεία των διαταραχών των λιπιδίων παρατηρείται σε ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία χωρίς χυλομικροναϊμία. Χαρακτηριστικά, υψηλά επίπεδα τόσο χοληστερόλης όσο και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα σημειώνονται σε ασθενείς με αυξημένες συγκεντρώσεις IDL (τύπος III), LDL και VLDL (τύπος IIB) αλλά και σε ασθενείς με αυξημένες συγκεντρώσεις VLDL (τύπος IV). Ωστόσο, ο λόγος των τριγλυκεριδίων προς τη χοληστερόλη είναι μεγαλύτερος στον τύπο IV εν συγκρίσει με τις άλλες δυο περιπτώσεις. Επιπλέον, στον τύπο IIB εντοπίζονται υψηλότερα επίπεδα από B στο πλάσμα (Marshall et al., 2014; Longo et al., 2012; Rosenson, 2017).

#### **A4.6. Αθηροσκλήρωση**

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια χρόνια, εκφυλιστική και φλεγμονώδη κατάσταση η οποία επηρεάζει τις μεσαίες και μεγάλες αρτηρίες. Περιλαμβάνει την αργή αλλά προοδευτική εναπόθεση λιπιδίων (και άλλων ουσιών του αίματος) στο τοίχωμα των αρτηριών προκαλώντας τελικά στένωση του αυλού. Τα κλινικά συμπτώματα της αθηροσκλήρωσης δεν εμφανίζονται έως ότου εξελιχθεί, μετά από αρκετές δεκαετίες, σε ένα προχωρημένο στάδιο όπου παρατηρείται σημαντική μείωση της παροχής αίματος στους πάσχοντες ιστούς με αποτέλεσμα την πρόκληση ισχαιμίας ή εμφράγματος. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι οξείες κλινικές εκδηλώσεις οφείλονται σε βλάβες οι οποίες είναι

ασταθείς και διατρέχουν το κίνδυνο να διαρραγούν οδηγώντας σε αιμορραγία στην αθηρωματική πλάκα. Η προκύπτουσα θρόμβωση, δηλαδή ο σχηματισμός ενός θρόμβου ο οποίος μπορεί να προκαλέσει μερική ή ολική απόφραξη της αρτηρίας, αποτελεί τη κύρια αιτία του εμφράγματος του μυοκαρδίου (Toth et al., 2014; Sigh et al., 2002; Falk, 2006).

### **Υπόθεση της απάντησης στη βλάβη**

Η υπόθεση αυτή εστιάζει στον ρόλο που διαδραματίζουν τα αιμοπετάλια ως πιθανή πηγή αυξητικών παραγόντων και την επίδραση τους στο κατεστραμμένο τοίχωμα της αρτηρίας. Με την επακόλουθη αντίληψη ότι το ενδοθήλιο των αγγείων παραμένει ακέραιο μέχρι ενός προχωρημένου σταδίου της ελκώδους πλάκας, η θεωρία αυτή κατέστησε σαφή τη σημασία των πιο ήπιων τραυματισμών του ενδοθηλίου, οι οποίοι δεν προκαλούσαν εμφανή ανατομικά ελαττώματα. Ειδικότερα, προτάθηκε ένας αριθμός διαφορετικών παραγόντων οι οποίοι θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβη στο ενδοθήλιο των αγγείων όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και η ιογενής λοίμωξη. Διάφορες μελέτες οι οποίες διερευνούν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου υποστηρίζουν αυτή την άποψη.

### **Υπόθεση της οξειδωσης των λιπιδίων**

Η υπόθεση αυτή παρείχε έναν επιπλέον μηχανισμό για την πρόκληση βλάβης στο ενδοθήλιο των αγγείων όπως επίσης και μια ακόμη εξήγηση για το σχηματισμό των αφρωδών μακροφάγων κυττάρων τα οποία είναι χαρακτηριστικά των πρώιμων αλλοιώσεων της αθηροσκλήρωσης.

Στο αρχικό στάδιο της διαδικασίας, τα μονοκύτταρα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και συσσωρεύονται εντός του έσω χιτώνα της αρτηρίας. Έπειτα, μαζί με τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών του αρτηριακού τοιχώματος, προσλαμβάνουν με ανεξέλεγκτο τρόπο χοληστερόλη και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, τα οποία είναι φορτωμένα με λιπίδια, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη της πρώτης μακροσκοπικά εμφανής βλάβης, δηλαδή τον σχηματισμό των λιπιδών γραμμώσεων. Ωστόσο, μια τόσο υπέρμετρη κυτταρική πρόσληψη χοληστερόλης δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω του LDL υποδοχέα λόγω της στενής σύνδεσης της ενδοκυττάριας χοληστερόλης με την έκφραση του LDL υποδοχέα. Έτσι, προτάθηκε η ύπαρξη ενός «υποδοχέα εκκαθαριστή (scavenger)», ο οποίος επιτρέπει την ανεξέλεγκτη πρόσληψη χοληστερόλης με τη μορφή τροποποιημένης LDL. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί διάφοροι υποδοχείς εκκαθαριστές, από τους οποίους ο πιο σημαντικός είναι ο υποδοχέας CD36. Η πρόσληψη από αυτούς τους υποδοχείς απαιτεί τη χημική τροποποίηση των μορίων της LDL η οποία πραγματοποιείται είτε με ενζυμική μετατροπή είτε με οξείδωση – η οποία επιταχύνει τη συσσώρευση της χοληστερόλης – ή με γλυκοζυλίωση. Κατά τη διαδικασία της οξείδωσης αλλάζει ένα αμινοξύ, η λυσίνη, της

απολιποπρωτεΐνης Β. Αξίζει να σημειωθεί ότι η οξειδωση της LDL μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε κύτταρο της αρτηρίας συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του ενδοθηλίου, των μακροφάγων, των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών και των T λεμφοκυττάρων (Sigh et al., 2002; Marshall et al., 2014; Falk, 2006).

Η οξειδωση της LDL έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό των ισοπροστανίων, ενώσεις παρόμοιες με τις ποσταγλανδίνες οι οποίες σχηματίζονται *in vivo* μέσω της υπεροξειδωσης των βασικών λιπαρών οξέων – κυρίως του αραχιδονικού οξέος – που καταλύεται από τις ελεύθερες ρίζες. Επομένως, τα επίπεδα των ισοπροστανίων αντανακλούν τη λιπιδική υπεροξειδωση και αποτελούν δείκτες του οξειδωτικού στρες στην υπερχοληστερολαιμία και την αθηροσκλήρωση.

Τα οξειδωμένα σωματίδια της LDL προάγουν την αθηροσκλήρωση μέσω μίας ή περισσότερων από των παρακάτω επιδράσεων (Marshall et al., 2014; Steinberg et al., 1989; Kühn and Chan, 1997):

- Ⓢ Αποτελούν χημειοτακτικές ουσίες για τα μονοκύτταρα.
- Ⓢ Προάγουν την εκδήλωση φλεγμονωδών και ανοσολογικών αλλαγών μέσω της απελευθέρωσης κυτταροκινών από τα μακροφάγα και της παραγωγής αντισωμάτων.
- Ⓢ Οδηγούν σε μη ρυθμισμένη πρόσληψη μέσω των εκκαθαριστών υποδοχέων με συνέπεια τον σχηματισμό των αφρώδων κυττάρων – τα αφρώδη κύτταρα στη συνέχεια μπορεί να διαρραγούν και να απελευθερώσουν οξειδωμένη LDL, ενδοκυττάρια ένζυμα και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προκαλώντας περαιτέρω βλάβη στο τοίχωμα του αγγείου.
- Ⓢ Επάγουν την απόπτωση των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών και του ενδοθηλίου του αγγείου, γεγονός που υποδηλώνει έναν μηχανισμό για την υπόθεση της απάντησης στη βλάβη.
- Ⓢ Διαταράσσουν την επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων γεγονός που επιδεινώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου μειώνοντας την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο αποτελεί κύριο αγγειοδιασταλτικό παράγοντα. Επίσης, η βλάβη στο ενδοθήλιο προάγει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση κυτταροκινών, οι οποίες διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών.
- Ⓢ Προκαλούν αύξηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και της απελευθέρωσης θρομβοξάνης, η οποία συμβάλει στην αγγειοσυστολή και τον σχηματισμό του ενδοαγγειακού θρόμβου.

### **Ινολιπώδης αλλοίωση**

Η ώριμη πλάκα χαρακτηρίζεται από μια ινώδη κάψα, η οποία αποτελείται από κύτταρα λείων μυϊκών ινών και έναν λιπώδη πυρήνα, πλούσιο σε λιπίδια, κρυστάλλους χοληστερόλης και φλεγμονώδη κύτταρα. Η μετατροπή των λιπιδίων γραμμώσεων σε ινολιπώδη πλάκα απαιτεί την

στρατολόγηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών του αγγείου. Η διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση διάφορων αυξητικών παραγόντων.

### **Ρήξη της πλάκας**

Οι ασταθείς πλάκες, οι οποίες είναι επιρρεπείς στη ρήξη, χαρακτηρίζονται από την μεγάλη περιεκτικότητα τους σε λιπίδια, τη λεπτή ινώδη κάψα, τα λιγότερα κύτταρα μυϊκών ινών και τα περισσότερα φλεγμονώδη κύτταρα. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα της αθηρωματικής πλάκας αποτελούν πλούσια πηγή μεταλλοπρωτεϊνολυτικών (MMPs). Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες ανήκουν σε μια οικογένεια πρωτεασών, μαζί με άλλες πρωτεάσες όπως οι καθεψίνες και οι ελαστάσες, διαδραματίζοντας καθοριστικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση των ιστών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η δράση των MMPs βρίσκεται σε ισορροπία. Ωστόσο, η αυξημένη δραστηριότητα των MMPs έχει ενοχοποιηθεί για διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης. Χαρακτηριστικά, το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αποσταθεροποίηση της πλάκας προκαλώντας θρόμβωση και ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Αξιοσημείωτο είναι ότι στις περισσότερες περιπτώσεις των θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου τουλάχιστον σε μία κύρια στεφανιαία αρτηρία έχει παρατηρηθεί στένωση κατά 75%. Το γεγονός αυτό συνήθως συσχετίζεται με τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και τη θρόμβωση (Bergheanu et al., 2017; Marshall et al., 2014; Sigh et al., 2002).

### **A5. Θεραπεία**

Ο κύριος στόχος της θεραπείας, η οποία προσανατολίζεται στην τροποποίηση των λιπιδίων, ασθενών με διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων αποτελεί η πρόληψη της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου και των επιπλοκών της. Η διαχείριση των διαταραχών των λιπιδίων θα πρέπει να βασίζεται σε δεδομένα κλινικών μελετών τα οποία αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Καθώς τα αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα συνδέονται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, η θεραπεία που στοχεύει στη μείωση των επιπέδων τους ελαττώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στη δευτερογενή αλλά και την πρωτογενή πρόληψη (Longo et al., 2012). Θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οι συστάσεις για τη μείωση της LDL-χοληστερόλης σε συγκεκριμένα επίπεδα επηρεάζονται από την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου και τον αριθμό των άλλων καρδιακών παραγόντων κινδύνου. Όπως καθίσταται αντιληπτό, όσο ο συνολικός κίνδυνος καρδιακής νόσου είναι πιο υψηλός, τόσο πιο επιθετική θα πρέπει να είναι η προτεινόμενη θεραπεία. Επιπλέον, σε ασθενείς με προηγούμενη στεφανιαία νόσο συνιστώνται χαμηλότερα επίπεδα-στόχοι για την ολική και την LDL-χοληστερόλη (Whalen et al., 2015).

## ***A5.1. Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση***

### **A5.1.1. Διατροφή**

Η αλλαγή της διατροφής συνιστά σημαντικό παράγοντα στη διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας. Ειδικότερα, θα πρέπει να αξιολογείται το περιεχόμενο της διατροφής του ασθενούς και να προτείνονται τροποποιήσεις του καθημερινού του διαιτολογίου αλλά και να δίνονται συμβουλές σχετικά με τον τρόπο ζωής συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του καπνίσματος (Parhofer, 2016; Longo et al., 2012; Marshall et al., 2014). Χαρακτηριστικά, σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης θα πρέπει να περιορίζεται η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε κορεσμένα λιπαρά και χοληστερόλη. Επιπλέον, σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαίμια συνίσταται η περικοπή των γευμάτων με απλούς υδατάνθρακες, ενώ στην περίπτωση σοβαρής υπερτριγλυκεριδαίμιας θεωρείται κρίσιμος ο περιορισμός της πρόσληψης συνολικού λίπους. Θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι σε όλους τους ασθενείς, οι οποίοι ελάττωσαν την κατανάλωση του συνολικού και του κορεσμένου λίπους, σημειώθηκε μείωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα.

### **A5.1.2. Τρόφιμα και συμπληρώματα**

Ορισμένα τρόφιμα και διαιτητικά συμπληρώματα συνδέονται με μέτρια μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο πλάσμα. Πιο συγκεκριμένα, οι φυτικές στερόλες και στερόλες παρεμβαίνουν στην απορρόφηση της χοληστερόλης και ελαττώνουν τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης κατά 10% όταν λαμβάνονται τρεις φορές την ημέρα. Επίσης, η προσθήκη του ψύλλιου, της πρωτεΐνης σόγιας και της κόκκινης μαγιάς ρυζιού – η οποία περιέχει λοβαστατίνη – στη διατροφή μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια μείωση της χοληστερόλης.

### **A5.1.3. Απώλεια βάρους και άσκηση**

Η θεραπεία της παχυσαρκίας θα πρέπει να αποτελεί πρώτιστο μέλημα καθώς έχει θετικό αντίκτυπο στο επίπεδο των λιπιδίων στο πλάσμα. Ειδικότερα, κατά την απώλεια βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς παρατηρείται μείωση των συγκεντρώσεων των τριγλυκεριδίων και της LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα όπως επίσης αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης. Επιπλέον, η τακτική αερόβια άσκηση έχει θετική επίδραση στα λιπίδια, γεγονός που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην μείωση του σωματικού βάρους. Επιπροσθέτως, η αερόβια άσκηση έχει καρδιαγγειακά οφέλη τα οποία εκτείνονται πέραν των επιδράσεων στα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα.



### A5.2. Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η απόφαση για την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής εξαρτάται από το επίπεδο του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνίσταται η εκτίμηση του απόλυτου καρδιαγγειακού κινδύνου σε διάστημα 10 ετών χρησιμοποιώντας ένα σύστημα βαθμολόγησης (Catapano et al., 2011; Longo et al., 2012; Parhofer, 2016). Πιο συγκεκριμένα, κατά τον προληπτικό έλεγχο ατόμων ηλικίας 40-65 χωρίς ιστορικό αθηρωματικής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη ή χρόνιας νεφρικής νόσου ενδείκνυται ο υπολογισμός της πιθανότητας ενός θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος για τα επόμενα 10 έτη. Το γεγονός αυτό πραγματοποιείται με τη χρήση της Ελληνικής έκδοσης του SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), δηλαδή ενός μοντέλου αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου βασιζόμενο στο φύλο, την ηλικία, την ολική χοληστερόλη, τη συστολική αρτηριακή πίεση και το κάπνισμα, το οποίο προτάθηκε από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC). Έτσι, για τον υπολογισμό της Ελληνικής έκδοσης του SCORE (Hellenic Heart SCORE) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ειδικοί πίνακες (Elisaf et al., 2014; Catapano et al., 2011).

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου διατρέχουν τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με τους ασθενείς που έχουν εκδηλώσει στο παρελθόν στεφανιαία νόσο αλλά δεν πάσχουν από διαβήτη. Αποτελεί, λοιπόν, αναπόδραστη ανάγκη η θεραπεία των γενεσιουργών αιτιών της δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας. Άλλωστε, η θεραπεία του μη ρυθμιζόμενου υποθυρεοειδισμού και του νεοδιαγνωσθέντος σακχαρώδους διαβήτη μπορεί να οδηγήσει σε έντονη μείωση των συγκεντρώσεων λιπιδίων στο πλάσμα (Rosenson, 2017; Longo et al., 2012; Marshall et al., 2014).

Στον Πίνακα 3 αποτυπώνονται οι ομάδες του καρδιαγγειακού κινδύνου όπως επίσης η συνιστώμενη διαχείριση τους και οι στόχοι της θεραπευτικής αγωγής, η οποία προσανατολίζεται στην ελάττωση των επιπέδων των λιπιδίων στο πλάσμα.

**Πίνακας 3.** Κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου και θεραπευτικοί στόχοι<sup>1</sup>.

Ομάδες καρδιαγγειακού κινδύνου	Συνιστώμενη διαχείριση – Θεραπευτικοί στόχοι
<u>Ασθενείς μέτριου-χαμηλού κινδύνου</u> Hellenic Heart SCORE <5% χωρίς επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου (σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα)	✓ Τροποποίηση τρόπου ζωής ✓ Στην περίπτωση που δεν επιτευχθεί ο στόχος μετά από 3-6 μήνες, έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας → Επίτευξη επιπέδων LDL-χοληστερόλης <115 mg/dL

<p><u>Ασθενείς υψηλού κινδύνου</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hellenic Heart SCORE 5–10%</li> <li>➤ Παρουσία έστω ενός αλλά ιδιαίτερα επιβαρυντικού παράγοντα κινδύνου (σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα) ανεξάρτητα από το Hellenic Heart SCORE</li> <li>➤ Οικογενής υπερχοληστερολαιμία</li> <li>➤ Αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Τροποποίηση τρόπου ζωής</li> <li>✓ Στην περίπτωση που δεν επιτευχθεί ο στόχος μετά από 3 μήνες, έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας</li> </ul> <p>➔ Επίτευξη επιπέδων LDL-χοληστερόλης &lt;100 mg/dL</p>
<p><u>Ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Στεφανιαία νόσος</li> <li>➤ Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο</li> <li>➤ Περιφερική αρτηριακή νόσος [σημαντικού βαθμού (&gt;50%) στένωση των καρωτίδων, διαλείπουσα χωλότητα, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής]</li> <li>➤ Τύπου II σακχαρώδης διαβήτης ή τύπου I &gt;40 ετών</li> <li>➤ Χρόνια νεφρική νόσος (eGFR &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ή αλβουμι νουρία για ≥3 μήνες)</li> <li>➤ Hellenic Heart SCORE &gt;10%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Εντατική τροποποίηση του τρόπου ζωής</li> <li>✓ Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής</li> <li>✓ Συνίσταται η χορήγηση υψηλών δόσεων</li> </ul> <p>➔ Αρχικά, μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 50%</p> <p>➔ Έπειτα, επίτευξη επιπέδων LDL-χοληστερόλης &lt; 70 mg/dL</p>

<sup>1</sup>Elisaf et al., 2014

Οι κατηγορίες των φαρμάκων, τα οποία χρησιμοποιούνται με στόχο τη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα, παρατίθενται στον Πίνακα 4. Επιπλέον, στους Πίνακες 5 και 6 αναφέρονται καινούργια φάρμακα τα οποία βρίσκονται αυτή την περίοδο είτε στο στάδιο της ανάπτυξης είτε στα στάδια των κλινικών μελετών.

**Πίνακας 4.** Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία των δυσλιπιδαιμιών<sup>1</sup>.

Κατηγορία φαρμάκου	Μηχανισμός δράσης	Θεραπευτικές ενδείξεις	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<p><b>Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης – (Στατίνες)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ατορβαστατίνη</li> <li>• Λοβαστατίνη</li> <li>• Πραβαστατίνη</li> <li>• Ροσουβαστατίνη</li> <li>• Σιμβαστατίνη</li> <li>• Φλουβαστατίνη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης, ↓ σύνθεσης της χοληστερόλης</li> <li>– ↑ των ηπατικών LDL υποδοχέων, ↓ LDL στο αίμα</li> <li>– ↓ έκκρισης VLDL</li> <li>– ↑ HDL (σε μερικούς ασθενείς)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Μείωση των επιπέδων χοληστερόλης του πλάσματος σε όλους τους τύπους υπερλιπιδαιμιών</li> <li>✓ Μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <u>Ήπαρ</u> ↑ επίπεδα τρανσαμινασών, ηπατική ανεπάρκεια</li> <li>❖ <u>Μύες</u> Μυοπάθεια, ραβδομυόλυση</li> <li>➔ <u>Αλληλεπιδράσεις</u> ↑ επιπέδων βαρφαρίνης</li> <li>➔ <u>Αντενδείξεις</u> Κύηση</li> </ul>
<p><b>Νιασίνη (Νικοτινικό οξύ)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Αναστολή της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό, ↓ των ελεύθερων λιπαρών οξέων</li> <li>– ↓ ηπατικής σύνθεσης VLDL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Θεραπεία οικογενών υπερλιπιδαιμιών (μειώνει χοληστερόλη και τριγλυκερίδια)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Έντονο δερματικό ερύθημα (αίσθημα θερμότητας), κνησμός</li> <li>❖ Ναυτία, κοιλιακός πόνος</li> <li>❖ ↑ ουρικού οξέος</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ LDL στο αίμα</li> <li>- ↑ HDL-χοληστερόλης</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ↑ HDL στο πλάσμα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ ↑ γλυκόζης</li> <li>❖ Ηπατοτοξικότητα</li> </ul>
<p><b>Φιβράτες</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Φαινοφιβράτη</li> <li>• Γεμφιβροζίλη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Δράση στους PPAR, ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, ↓ τριγλυκεριδίων, ↓ έκφρασης apo C-II</li> <li>- ↑ έκφρασης apo A-I και apo A-II, ↑ HDL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Θεραπεία υπερτριγλυκεριδαϊμών</li> <li>✓ Τύπος III (νόσος των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων)</li> <li>✓ Τύπος IV και τύπος V (όταν δεν ανταποκρίνονται σε δίαιτα ή άλλα φάρμακα)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Γαστρεντερικές διαταραχές</li> <li>❖ Χολολιθίαση</li> <li>❖ Μυαλγία, ραβδομυόλυση</li> <li>→ <u>Αλληλεπιδράσεις</u> ↑ επιπέδων κουμαρινικών αντιπηκτικών και σουλφονουλουριών</li> <li>→ <u>Αντενδείξεις</u> Σοβαρή ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία</li> </ul>
<p><b>Ρητίνες που δεσμεύουν το χολικό οξύ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χολεστυραμίνη</li> <li>• Χολεστιπόλη</li> <li>• Χολεσεβελάμη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Σχηματισμός αδιάλυτου συμπλόκου με τα χολικά οξέα και άλατα, εμποδίζοντας την επαναρρόφηση τους από το έντερο, ↑ έκκρισης χολικών οξέων και ↑ των LDL υποδοχέων</li> <li>- Μέτρια ↑ HDL (σε μερικούς ασθενείς)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Θεραπεία υπερλιπιδαιμιών τύπου IIa και τύπου IIb (φάρμακα εκλογής)</li> <li>✓ Ανακούφιση κνησμού λόγω συσσώρευσης χολικών αλάτων σε ασθενείς με απόφραξη χοληφόρων</li> <li>✓ Θεραπεία διάρροιας (Χολεστυραμίνη)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <u>Γαστρεντερικές διαταραχές</u> Δυσκοιλιότητα, ναυτία, μετεωρισμός</li> <li>❖ Διαταραχές στην απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E, K)</li> <li>→ <u>Αλληλεπιδράσεις</u> ↓ απορρόφησης πολλών φαρμάκων (τετρακυκλίνη, φαινοβαρβιτάλη, διγοξίνη, βαρφαρίνη, προβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ασπιρίνη, θιαζιδικά διουρητικά)</li> </ul>
<p><b>Αναστολείς απορρόφησης χοληστερόλης Ezetimibe</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Εκλεκτική αναστολή της απορρόφησης της διατροφικής και χολικής χοληστερόλης</li> <li>- ↓ LDL και τριγλυκεριδίων</li> <li>- ↑ HDL-χοληστερόλης</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Σε συνδυασμό με στατίνη για την αντιμετώπιση της αυξημένης LDL-χοληστερόλης ή ως μονοθεραπεία όταν η στατίνη δεν είναι καλά ανεκτή ή αντενδείκνυται η χορήγησή της</li> <li>✓ Θεραπεία σιτοστερολαιμίας</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Γαστρεντερικές διαταραχές</li> <li>❖ ↑ επίπεδα τρανσαμινασών</li> <li>→ <u>Αντενδείξεις</u> Μέτρια έως βαριά ηπατική ανεπάρκεια</li> </ul>

<p><b>Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA)</li> <li>• Δεκαεξανοϊκό οξύ (DHA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Αναστολή σύνθεσης των τριγλυκεριδίων</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαίμιας, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με νιασίνη, φιβράτες ή στατίνη</li> <li>✓ ↓ καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο</li> <li>✓ Αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις σε θεραπευτικές δόσεις</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ναυτία, δυσπεψία</li> <li>❖ Διάρροια</li> <li>❖ Χαρακτηριστική οσμή ψαριού της αναπνοής</li> </ul>
--	--	--	---

<sup>1</sup>Whalen et al., 2015; Parhofer, 2016; Longo et al., 2012; Marshall et al., 2014; Bergheanu et al., 2017

**Πίνακας 5.** Φάρμακα που βρίσκονται σε κλινικές μελέτες<sup>1</sup>.

Κατηγορία φαρμάκου	Μηχανισμός δράσης	Θεραπευτικές ενδείξεις	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<p><b>Αναστολείς CEPT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anacetrapib</li> <li>• Obicetrapib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Αναστολή της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CEPT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ↑ HDL-χοληστερόλης σε συνδυασμό με στατίνες</li> <li>✓ ↓ καρδιαγγειακού κινδύνου</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Η επίδραση της HDL-χοληστερόλης στην καρδιαγγειακή έκβαση θεωρείται αμφίβολη</li> </ul>
<p><b>Αναστολείς MTP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lomitapide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Αναστολή της μικροσωμικής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Θεραπεία οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ηπατική στεάτωση</li> </ul>
<p><b>Συμπληρωματικά ολιγονουκλεοτίδια της LPL (LDL antisense oligonucleotide)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mipomersen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Παρεμπόδιση της μεταγραφής της apo B, ↓ σύνθεσης της LDL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Θεραπεία υπερχοληστερολαιμίας</li> </ul>	
<p><b>Αναστολείς PCSK9</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolocumab</li> <li>• Bococizumab</li> <li>• Alirocumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ανοσολογική ή μη αναστολή του PCSK9</li> <li>- Ενίσχυση της δραστηριότητας του LDL υποδοχέα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Θεραπεία υπερχοληστερολαιμίας</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ ↓ HDL-χοληστερόλης</li> <li>❖ Ενέσιμο, ερεθισμός στο σημείο ένεσης</li> </ul>

<sup>1</sup>Tomkin and Owens, 2017; Marshall et al., 2014; Bergheanu et al., 2017

**Πίνακας 6.** Φάρμακα που βρίσκονται υπό ανάπτυξη<sup>1</sup>.

Κατηγορία φαρμάκου
Θεραπείες βασισμένες στην Apo A-I
Γονιδιακή αντικατάσταση του γονιδίου που εκφράζει την LPL
ABCA1 αγωνιστές
LCAT διεγέρτες
Lp-PLA2 αναστολείς

<sup>1</sup>Tomkin and Owens, 2017; Marshall et al., 2014; Bergheanu et al., 2017.

Σε αρκετές περιπτώσεις απαιτείται ο συνδυασμός φαρμάκων προκειμένου να επιτευχθούν οι θεραπευτικοί στόχοι στα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα (Whalen et al., 2015). Η συνδυαστική θεραπεία συχνά χρησιμοποιείται σε:

- Ⓢ ασθενείς που αδυνατούν να φτάσουν στα επίπεδα-στόχους της LDL-χοληστερόλης και της μη-HDL-χοληστερόλης σε μονοθεραπεία με στατίνες
- Ⓢ ασθενείς με συνδυασμό αυξημένων επιπέδων LDL-χοληστερόλης και διαταραχών στον άξονα TG-HDL
- Ⓢ ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν τα επίπεδα-στόχους της μη-HDL-χοληστερόλης μόνο με φιβράτες ή ιχθυέλαιο

Επομένως, στην περίπτωση που δεν επιτυγχάνονται τα επιθυμητά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης και της μη-HDL-χοληστερόλης με την χορήγηση ενός αναστολέα HMG-CoA αναγωγάσης, θα μπορούσε να προστεθεί ένας αναστολέας απορρόφησης της χοληστερόλης ή ενός παράγοντα που δεσμεύει το χολικό οξύ (Parhofer, 2016; Longo et al., 2012).

## A6. Ezetimibe

### A6.1. Ιστορική αναδρομή

Το ezetimibe, δηλαδή η χημική ένωση με ονομασία κατά IUPAC {[3R,4S]-1-(4-φθοροφαινύλο)-3-[(3S)-3-(4-φθοροφαινύλ)-3-υδροξυπροπύλο]-4-(4-υδροξυφαινύλο)αζετιδιν-όνη}, αποτελεί έναν εκλεκτικό αναστολέα απορρόφησης της χοληστερόλης (Toth et al., 2010). Στις αρχές του 2000 έλαβε χώρα η ανάπτυξη του φαρμάκου από την εταιρεία Schering-Plough στην προσπάθεια εύρεσης πιθανών παραγόντων για τη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης και της υπερχοληστερολαιμίας (Meng, 2002).

Πιο συγκεκριμένα, εκείνη την περίοδο είχε ήδη καταστεί σαφής η σημασία της μείωσης της LDL στην πρόληψη και τη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου μέσω των εκτεταμένων κλινικών και επιδημιολογικών μελετών που είχαν πραγματοποιηθεί. Έτσι, μετά τη χρήση των στατινών και εν

συνεχία των χολικών αλάτων στην κλινική πράξη, το ερευνητικό ενδιαφέρον στράφηκε προς το σχηματισμό νέων μορίων τα οποία στόχευαν στην αναστολή του ενζύμου ACAT (Ganguly, 2007). Το ένζυμο ACAT (acyl-CoA- cholesterol acyltransferase) συμβάλει στον σχηματισμό εστέρων χοληστερόλης (Chang et al., 1997). Οι νέες χημικές ενώσεις οι οποίες συντέθηκαν αποτελούσαν ανάλογα αζετιδίνης και μελετήθηκαν εκτενώς ως προς τη δράση τους. Ωστόσο, όπως αποκαλύφθηκε στις *in vivo* μελέτες δεν υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στη δράση του ενζύμου ACAT και την ικανότητα αυτών των αναλόγων να ελαττώνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα. Σε αυτό το σημείο επισημάνθηκε η αναγκαιότητα καθορισμού των σχέσεων δομής-δράσης των αζετιδινονών με βάση τα *in vivo* αποτελέσματα. Χαρακτηριστικά, η ένωση SCH 48461 αποτέλεσε τη βάση για την ανακάλυψη του ezetimibe.

Η ένωση SCH 48461 αποδείχθηκε ισχυρός αναστολέας της απορρόφησης της χοληστερόλης χωρίς να διαθέτει κάποια δράση επί του ενζύμου ACAT. Βέβαια, στις *in vivo* μελέτες φάνηκε ότι η ένωση SCH 48461 υπόκειται σε εκτεταμένο μεταβολισμό και έτσι η ερευνητική ομάδα της εταιρείας Schering-Plough προσπάθησε να ταυτοποιήσει τις δομές των κύριων μεταβολιτών και να συλλέξει τις προκύπτουσες πληροφορίες με σκοπό τον σχεδιασμό και τη σύνθεση μελλοντικών αναλόγων.

Επομένως, με βάση τη σχέση δομής-δράσης και τις βιολογικές ιδιότητες των πιθανών μεταβολιτών, συντέθηκε το ezetimibe. Το ezetimibe αποδείχθηκε ο πιο ισχυρός αναστολέας απορρόφησης της χοληστερόλης ανάμεσα στα ανάλογα που σχηματίστηκαν για αυτόν τον σκοπό (Clader, 2004; Ganguly, 2007).

Παράλληλα, η ερευνητική ομάδα της εταιρείας Schering-Plough συνεργάστηκε με την εταιρεία Merck με σκοπό την ανάπτυξη και κυκλοφορία ενός σκευάσματος το οποίο συνδυάζει το ezetimibe με τη συμβαστατίνη. Χαρακτηριστικά, κατά τη συγχορήγηση του ezetimibe με στατίνη σημειώθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο πλάσμα. Συνεπώς, με βάση τα αποτελέσματα που προέκυψαν το ezetimibe εντάχθηκε στην κλινική πράξη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με στατίνη (Ganguly, 2007; Meng, 2002).

#### **A6.2. Μηχανισμός δράσης**

Όπως προαναφέρθηκε, το ezetimibe διαθέτει διαφορετικό μηχανισμό δράσης από τις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων, οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο πλάσμα. Χαρακτηριστικά, το ezetimibe αναστέλλει εκλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών, μετά από *per os* χορήγηση. Ειδικότερα, ο μοριακός στόχος του φαρμάκου είναι η πρωτεΐνη Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), η οποία αποτελεί έναν μεταφορέα στερολών, υπεύθυνο για την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των φυτοστερολών. Η φυσιολογική λειτουργία του NPC1L1 είναι απαραίτητη για την διαβίβαση τόσο της χοληστερόλης όσο και των φυτοστερολών από τον εντερικό αυλό στα ενδοκυττάρια διαμερίσματα των κυττάρων

του εντέρου. Ο NPC1L1 μεταφορέας εκφράζεται σε υψηλό βαθμό στο λεπτό έντερο ενώ μπορεί να εντοπιστεί σε μικρότερο ποσοστό και στο ήπαρ (Garcia-Calvo et al., 2005; Merck Sharp & Dohme, 2016; Altmann et al., 2004).

Η δράση του ezetimibe εντοπίζεται κυρίως στις ψηκτροειδείς παρυφές του λεπτού εντέρου αναστέλλοντας την απορρόφηση της χοληστερόλης. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της περιεκτικότητας των χυλομικρών σε χοληστερόλη, οδηγώντας έτσι σε μείωση της ποσότητας της χοληστερόλης, η οποία μεταφέρεται τελικά από το έντερο στο ήπαρ (Toth et al., 2010; Merck Sharp & Dohme, 2016). Εν συνεχεία, ως απάντηση στη μείωση των ηπατικών αποθεμάτων χοληστερόλης, επάγεται η έκφραση του υποδοχέα LDL στο ήπαρ, με συνέπεια την ενίσχυση της κάθαρσης της LDL-C και την επακόλουθη ελάττωση των επιπέδων της LDL-C στο πλάσμα (Toth et al., 2010). Το ezetimibe εμφανίζει εκλεκτική δράση καθώς δεν επηρεάζει την απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, των λιπαρών οξέων, των χολικών αλάτων και των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D και E (Catapano, 2001; Knopp et al., 2001). Επιπροσθέτως, δεν επιδρά στην επινεφριδιακή παραγωγή των στεροειδών ορμονών (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, 2007). Κατά τη χορήγηση του ezetimibe παρατηρείται ελάττωση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, της apo B και των TG, ενώ σημειώνεται αύξηση της HDL-C σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (Dujovne et al., 2002; Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, 2007; Martinez-Hervas et al., 2011). Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύονται κατά την προσθήκη στατίνης στο θεραπευτικό σχήμα.

Τα ηπατικά αποθέματα χοληστερόλης προέρχονται από: α) τη *de novo* σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ, β) τη πρόσληψη χοληστερόλης από τις λιποπρωτεΐνες του αίματος και γ) την απορρόφηση της διαιτητικής και ηπατικής χοληστερόλης από το λεπτό έντερο. Επομένως, η συχορήγηση του ezetimibe με μια στατίνη οδηγεί σε περαιτέρω μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης καθώς οι δύο αυτοί παράγοντες λειτουργούν συμπληρωματικά παρεμβαίνοντας τόσο στην σύνθεση όσο και στην απορρόφηση της. Παράλληλα, ο συνδυασμός αυτών των δυο διαφορετικών μηχανισμών δράσεων επιφέρει εξαιρετικά αποτελέσματα στη βελτίωση του συνολικού λιπιδαιμικού προφίλ (Toth and Davidson 2005; Catapano, 2007; Davidson, 2003; Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, 2007; Martinez-Hervas et al., 2011).

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα συσχετίζεται ανάλογα με τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C και αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της HDL-C. Η χορήγηση του ezetimibe σε συνδυασμό με μια στατίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης κάποιου καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή με ιστορικό επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Επιπλέον, το όφελος της προσθήκης του ezetimibe στο θεραπευτικό σχήμα με στατίνη ενισχύεται σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη ή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Merck Sharp & Dohme, 2013; Merck Sharp & Dohme, 2016; Nußbaumer et al., 2016; Giugliano et al., 2018).

### A6.3. Φαρμακοτεχνικές – Φαρμακολογικές πληροφορίες

#### A6.3.1. Φαρμακοτεχνικές μορφές

Το ezetimibe διατίθεται σε εμπορικά σκευάσματα είτε ως μοναδική δραστική ουσία είτε σε συνδυασμό με άλλες φαρμακευτικές ουσίες. Συνήθως, τα φαρμακευτικά σκευάσματα συνδυασμού που κυκλοφορούν, περιλαμβάνουν το ezetimibe με μια στατίνη (σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη). Η οδός χορήγησης είναι από του στόματος και η φαρμακοτεχνική μορφή των σκευασμάτων που κυκλοφορούν είναι δισκία λευκού έως υπόλευκου χρώματος, σε σχήμα καψακίου. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που κυκλοφορούν περιέχουν 10 mg ezetimibe (Merck Sharp & Dohme, 2013; Merck Sharp & Dohme, 2016).

#### A6.3.2. Θεραπευτικές ενδείξεις

Η χορήγηση του ezetimibe ενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις (Hammersley and Signy, 2017; Merck Sharp & Dohme, 2013; Merck Sharp & Dohme, 2016):

1. Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία. Η συγχορήγηση του ezetimibe με έναν αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνη) συνίσταται ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι δεν καθίσταται επαρκώς ρυθμισμένοι με τη λήψη μόνο στατίνης. Χαρακτηριστικά, η προσθήκη του ezetimibe στο θεραπευτικό σχήμα προτείνεται όταν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης δεν ελέγχονται ορθά, μετά την κατάλληλη τιτλοποίηση της αρχικής δόσης της στατίνης, ή όταν η τιτλοποίηση δεν είναι εφικτή λόγω μη ανοχής (δυσανεξίας) στη στατίνη. Επιπλέον, σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (NICE) της Αγγλίας, θα ήταν ωφέλιμο να ληφθεί υπόψιν, πριν την ένταξη του ezetimibe στην θεραπευτική αγωγή, η αλλαγή της αρχικής στατίνης με κάποιο άλλο σκεύασμα της ίδιας κατηγορίας (NICE, 2016; Toth et al., 2010). Βέβαια, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, έχουν διατυπωθεί συστάσεις για τη χρήση του ezetimibe όχι μόνο σε συνδυασμό με στατίνες αλλά και ως μονοθεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, η μονοθεραπεία με το ezetimibe ενδείκνυται, ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα, για την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς (ετερόζυγου οικογενούς ή μη οικογενούς) υπερχοληστερολαιμίας, σε ασθενείς που η αγωγή με στατίνη αποτελεί αντένδειξη ή δεν είναι καλά ανεκτή.
2. Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η συγχορήγηση του ezetimibe με στατίνες ενδείκνυται, ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα, για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης, σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η θεραπεία αυτή μπορεί να ληφθεί επιπρόσθετα των άλλων στρατηγικών αντιμετώπισης των αυξημένων συγκεντρώσεων των λιπιδίων στο



πλάσμα, όπως η LDL αφαίρεση. Οι ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία εμφανίζουν αξιοσημείωτη ελάττωση του αριθμού και της λειτουργίας των LDL υποδοχέων, λόγω γενετικών μεταλλάξεων (Tolleshaug et al., 1983). Η χορήγηση του ezetimibe σε αυτούς του ασθενείς αποδεικνύεται αποτελεσματική στη μείωση της συγκέντρωσης της LDL χοληστερόλης, υποδηλώνοντας ότι η ικανότητα της πτώσης των επιπέδων της χοληστερόλης δεν οφείλεται αποκλειστικά στην ενίσχυση της έκφρασης των LDL υποδοχέων (Gagné et al., 2002).

3. Ομόζυγος σιτοστερολαιμία (Φυτοστερολαιμία). Η λήψη του ezetimibe ενδείκνυται, ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα, για την ελάττωση των αυξημένων επιπέδων των φυτοστερολών στο αίμα, σε ασθενείς με ομόζυγο σιτοστερολαιμία. Η διαταραχή αυτή αποτελεί μια σπάνια κληρονομική ασθένεια με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, η οποία συνδέεται με μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τους πρωτεϊνικούς μεταφορείς ABCG5 και ABCG8. Στους ασθενείς παρατηρούνται υψηλά επίπεδα φυτοστερολών στο πλάσμα λόγω της αυξημένης εντερικής απορρόφησης και της μειωμένης χολικής απέκκρισης τους. Οι υψηλές συγκεντρώσεις φυτοστερολών που εντοπίζονται, ενισχύουν τον κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικής νόσου, στεφανιαίας νόσου και ξανθωμάτων (Berge et al., 2000; Salen et al., 2004). Τα άτομα με αυτή την ασθένεια δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με στατίνες, καθώς η δραστηριότητα της HMG-CoA αναγωγάσης έχει ανασταλεί πλήρως. Εντούτοις, η χορήγηση του ezetimibe, σε αυτή την περίπτωση, φαίνεται αποτελεσματική, αφού μειώνει την απορρόφηση των στερολών (Yoo, 2016; Tsubakio-Yamamoto et al., 2010).
4. Πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η χορήγηση του ezetimibe ενδείκνυται για την ελάττωση του κινδύνου εκδήλωσης κάποιου καρδιαγγειακού επεισοδίου, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, όταν προστίθεται στην ήδη υπάρχουσα θεραπεία με στατίνη ή όταν συγχρηγείται, εξ αρχής, με τη στατίνη. Η μονοθεραπεία με το ezetimibe οδηγεί σε πτώση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν διαθέσιμα ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία για την αντίστοιχη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε αντίθεση με τη θεραπεία με στατίνες, κατά την οποία η ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι σαφώς τεκμηριωμένη. Γι' αυτόν τον λόγο, η αγωγή με στατίνες αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Η συγχρηγηση του ezetimibe με στατίνη αποδεικνύεται πιο αποτελεσματική στη βελτίωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, της non-HDL χοληστερόλης, των TG και της apoB, όπως επίσης στην αύξηση των συγκεντρώσεων της HDL χοληστερόλης, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με στατίνη (Bays et al., 2008; Davidson, 2003). Συνεπώς, οι στατίνες αν και αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση των επιπέδων της χοληστερόλης σε ασθενείς με

αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, μπορεί να μην επιφέρουν τα απαιτούμενα αποτελέσματα. Σε αυτή την περίπτωση συστήνεται η προσθήκη του ezetimibe με σκοπό τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Bin Abdulhak and Robinson, 2018). Πιο συγκεκριμένα, συστήνεται η συγχορήγηση των δυο αυτών φαρμακευτικών σκευασμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, οι οποίοι αδυνατούν να προσεγγίσουν τα επίπεδα στόχους της non-HDL και της LDL χοληστερόλης, ενώ λαμβάνουν τη μέγιστη θεραπευτική δόση από τη στατίνη ή δεν μπορούν να ανεχθούν τις υψηλότερες δόσεις της στατίνης (Jacobson et al., 2015; Lloyd-Jones et al., 2017). Ιδιαίτερο όφελος, κατά την προσθήκη του ezetimibe στη φαρμακευτική αγωγή με στατίνη, φαίνεται να υπάρχει σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαία νόσο ή ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ADA, 2017; Nußbaumer et al., 2016; Giugliano et al., 2018). Τέλος, κρίνεται απαραίτητο να σημειωθεί ότι η μονοθεραπεία με ezetimibe, σε αυτές τις περιπτώσεις, χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μη ανοχή στις στατίνες (Piepoli et al., 2016).

Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι έχει, επίσης, αποδειχθεί πως το ezetimibe είναι γενικά καλά ανεκτό και αποτελεσματικό στη βελτίωση των επιπέδων των λιπιδίων όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φιβράτες, ρητίνες που δεσμεύουν το χολικό οξύ ή νιασίνη σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και μικτή υπερλιπιδαιμία. Με αυτόν τον τρόπο, παρέχεται ένας συμπληρωματικός μηχανισμός δράσης και κατά συνέπεια βελτιώνονται σημαντικά τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, της non-HDL χοληστερόλης, των TG και της apo B, όπως επίσης αυξάνονται αισθητά τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, εν συγκρίσει με τη χορήγηση του κάθε παράγοντα ξεχωριστά (Fazio et al., 2010; Farnier et al., 2005; Zema, 2009).

Μέχρι στιγμής, οι ενδείξεις για τη θεραπεία με ezetimibe έχουν διερευνηθεί κυρίως στο πλαίσιο της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχει ρόλος στη χρήση του φαρμάκου, με σκοπό τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης, σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερχοληστερολαιμία. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (HAART), διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υπερχοληστερολαιμίας και καρδιαγγειακής νόσου. Συνεπώς, συστήνεται η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής με σκοπό τη επίτευξη των επιπέδων-στόχων της LDL χοληστερόλης, όπως αυτά ορίζονται στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (Catapano et al., 2011). Ορισμένα σκευάσματα στατινών αντενδείκνυνται με διάφορα σχήματα της HAART. Το γεγονός αυτό, οδήγησε στην διεξαγωγή μελετών βάσει των οποίων η χρήση του ezetimibe θα μπορούσε να αποτελέσει μια ασφαλή λύση για αυτούς του ασθενείς (Wohl et al., 2008; Hammersley and Signy, 2017).

### A6.3.3. Δοσολογία

Οι ασθενείς θα πρέπει, πρωτίστως, να ακολουθούν κατάλληλη διαίτα για τη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα και να την εφαρμόζουν καθ'όλη τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής με το ezetimibe. Το ezetimibe χορηγείται υπό τη μορφή δισκίου και λαμβάνεται από το στόμα στη συνιστώμενη δόση των 10 mg ημερησίως. Παρόλο που το φάρμακο φαίνεται πως είναι καλά ανεκτό, αν χρησιμοποιηθεί σε υψηλότερες δόσεις, όπως αυτές των 20 ή 40 mg, το επιπλέον όφελος από αυτή την αύξηση, στη βελτίωση των επιπέδων των λιπιδίων, αποδεικνύεται αμελητέο. Για αυτόν τον λόγο, συνίσταται η χορήγηση του ezetimibe σε δόση των 10 mg είτε ως μονοθεραπεία είτε ως θεραπεία συνδυασμού. Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, με ή χωρίς φαγητό (Bays et al., 2008; Toth et al. 2010; Merck Sharp & Dohme, 2016; Davidson, 2003).

Έπειτα, αν το ezetimibe προστεθεί στο θεραπευτικό σχήμα με στατίνη, τότε θα πρέπει να συνεχιστεί είτε η ενδεικνύομενη συνήθης αρχική δόση της συγκεκριμένης στατίνης είτε η ήδη χορηγούμενη υψηλότερη δόση της. Σε αυτή την περίπτωση, κρίνεται απαραίτητη η τήρηση των οδηγιών δοσολογίας, οι οποίες ισχύουν για τη συγκεκριμένη στατίνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι για την επιπρόσθετη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ιστορικό επεισοδίου οξέος στεφανιαίου σύνδρομου, το ezetimibe μπορεί να χορηγηθεί σε δόση των 10 mg μαζί με μια στατίνη με αποδεδειγμένο καρδιαγγειακό όφελος.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται να δοθεί κατά τη συγχορήγηση του ezetimibe με σκευάσματα που δεσμεύουν το χολικό οξύ. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση του ezetimibe θα πρέπει να πραγματοποιείται είτε περισσότερο από 2 ώρες πριν ή περισσότερο από 4 ώρες μετά τη λήψη των ρητίνων που δεσμεύουν το χολικό οξύ (Kosoglou et al., 2003 ; Merck Sharp & Dohme, 2016). Στον Πίνακα 7 που ακολουθεί, παρατίθενται τα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα του ezetimibe που χρησιμοποιούνται σε ειδικούς πληθυσμούς.

**Πίνακας 7.** Δοσολογίες του ezetimibe σε ειδικούς πληθυσμούς<sup>1</sup>.

Ειδικοί πληθυσμοί	Δοσολογία
Ηλικιωμένοι	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός	<p>Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ενός ειδικού.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Παιδιά και έφηβοι <math>\geq 6</math> ετών: η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ezetimibe δεν έχει τεκμηριωθεί.</li> <li>▶ Παιδιά <math>&lt; 6</math> ετών: δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ezetimibe.</li> </ul> <p>Κατά τη συγχορήγηση στατίνης ακολουθούνται οι οδηγίες δοσολογίας της συγκεκριμένης στατίνης σε παιδιά.</p>
Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child Pugh 5 – 6): δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.</li> <li>▶ Μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child Pugh 7 – 9 και <math>&gt; 9</math>, αντίστοιχα): δεν συστήνεται η θεραπεία με ezetimibe.</li> </ul>
Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

<sup>1</sup>Merck Sharp & Dohme, 2013; Merck Sharp & Dohme, 2016

#### A6.4. Αντενδείξεις

Η χρήση του ezetimibe αντενδείκνυται σε περίπτωση ύπαρξης υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία. Επίσης, σε αυτό το πλαίσιο, θα πρέπει να ελέγχονται και τα έκδοχα τα οποία εμπεριέχονται στο συγκεκριμένο σκεύασμα. Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λάβουν τα φαρμακευτικά σκεύασμα που περιέχουν λακτόζη. Έπειτα, η συγχορήγηση του ezetimibe με μια στατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Επιπλέον, η χρήση αυτών των δυο σκευασμάτων αποτελεί αντένδειξη σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο ή με εμμένοντα υψηλά επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό, χωρίς το γεγονός αυτό να αποδίδεται σε πιθανά αίτια. Άλλωστε, η χορήγηση του ezetimibe δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Κρίνεται αναγκαίο να υπογραμμιστεί ότι κατά τη θεραπεία με ezetimibe και στατίνη, θα πρέπει να ελεγχθούν και οι αντενδείξεις της συγκεκριμένης στατίνης (Merck Sharp & Dohme, 2013; Merck Sharp & Dohme, 2016).

#### A6.5. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το ezetimibe αποτελεί έναν καλά ανεκτό παράγοντα μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα. Χαρακτηριστικά, η συντριπτική πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν κατά τη θεραπευτική αγωγή με ezetimibe, είναι ελάχιστες σε αριθμό και ήπιες ή

μέτριες σε ένταση. Ειδικότερα, πολύ σπάνια έχει γίνει αναφορά περιστατικού μυοπάθειας ή ραβδομύλωσης, σε μονοθεραπεία ή σε θεραπεία συνδυασμού με στατίνη. Επιπλέον, το ezetimibe έχει συσχετισθεί με ήπια αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, κυρίως κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με στατίνες, ενώ σπάνια παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις της κινάσης της κρεατινίνης (CPK) στο αίμα. Οι υπόλοιπες πιθανές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις, κατά τη φαρμακευτική αγωγή με το ezetimibe, είναι εξαιρετικά σπάνια να προκύψουν (Florentin et al., 2008; Davidson, 2003; Toth et al., 2010; Phan et al., 2012; Dujovne et al., 2002).

Στον Πίνακα 8 που ακολουθεί, παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανάλογα τα επιμέρους συστήματα του οργανισμού. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (όσες δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) (Merck Sharp & Dohme, 2016).

**Πίνακας 8.** Ανεπιθύμητες ενέργειες του ezetimibe στα επιμέρους συστήματα του οργανισμού<sup>1</sup>.

Μονοθεραπεία με το ezetimibe		
Σύστημα του οργανισμού	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Παρακλινικές εξετάσεις	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αυξημένη ALT και/ή AST</li> <li>• Αυξημένη CPK του αίματος</li> <li>• Αυξημένη γ-GT</li> <li>• Μη φυσιολογικές τιμές της ηπατικής λειτουργίας.</li> </ul>	Όχι συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Βήχας</li> </ul>	Όχι συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κοιλιακό άλγος</li> <li>• Διάρροια</li> <li>• Μετεωρισμός</li> </ul>	Συχνή
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δυσπεψία</li> <li>• Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση</li> <li>• Ναυτία</li> </ul>	Όχι συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αρθραλγία</li> <li>• Μυϊκοί σπασμοί</li> <li>• Αυχέναλγία</li> </ul>	Όχι συχνή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μειωμένη όρεξη</li> </ul>	Όχι συχνή
Αγγειακές διαταραχές	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Έξαψη</li> <li>• Υπέρταση</li> </ul>	Όχι συχνή
Γενικές διαταραχές και	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κόπωση</li> </ul>	Συχνή

καταστάσεις της οδού χορήγησης	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θωρακικό άλγος</li> <li>• Άλγος</li> </ul>	Όχι συχνή
<b>Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη συγχορήγηση του ezetimibe με στατίνη</b>		
<b>Σύστημα του οργανισμού</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Συχνότητα</b>
Παρακλινικές εξετάσεις	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αυξημένη ALT και/ή AST</li> </ul>	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κεφαλαλγία</li> </ul>	Συχνή
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παιραισθήσεις</li> </ul>	Όχι συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ξηροστομία</li> <li>• Γαστρίτιδα</li> </ul>	Όχι συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κνησμός</li> <li>• Εξάνθημα</li> <li>• Κνίδωση</li> </ul>	Όχι συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μυαλγία</li> </ul>	Συχνή
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οσφυαλγία</li> <li>• Μυϊκή αδυναμία</li> <li>• Πόνος στα άκρα</li> </ul>	Όχι συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εξασθένηση</li> <li>• Περιφερειακό οίδημα</li> </ul>	Όχι συχνή
<b>Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του ezetimibe (με ή χωρίς στατίνη)</b>		
<b>Σύστημα του οργανισμού</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Συχνότητα</b>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θρομβοπενία</li> </ul>	Μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ζάλη</li> </ul>	Μη γνωστή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δύσπνοια</li> </ul>	Μη γνωστή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παγκρεατίτιδα</li> <li>• Δυσκοιλιότητα</li> </ul>	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πολύμορφο ερύθημα</li> </ul>	Μη γνωστή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μυαλγία</li> <li>• Μυοπάθεια/Ραβδομύλυση</li> </ul>	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπερευαισθησία (αναφυλαξία, αγγειοοίδημα)</li> </ul>	Μη γνωστή
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηπατίτιδα</li> <li>• Χολολιθίαση</li> <li>• Χολοκυστίτιδα</li> </ul>	Μη γνωστές

Ψυχιατρικές διαταραχές	• Κατάθλιψη	Μη γνωστή
------------------------	-------------	-----------

<sup>1</sup>Merck Sharp & Dohme, 2016; Merck Sharp & Dohme, 2013; Phan et al., 2012; Florentin et al., 2008

#### *A6.6. Αλληλεπιδράσεις του ezetimibe με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα*

Το ezetimibe δεν υπόκειται σε μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450 και ως εκ τούτου δεν παρουσιάζει σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, τα οποία μεταβολίζονται από αυτό το μονοπάτι (Phan et al., 2012; Zhu et al., 2000; Jeu and Cheng, 2003). Επιπλέον, δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν το ezetimibe χορηγείται σε συνδυασμό με τη δαψόνη, τη δεξτρομεθορφάνη, τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά, την γλιπιζίδη, την τολβουταμίδη, τη μιδαζολάμη και τη σιμετιδίνη (Zhu et al., 2000; Merck Sharp & Dohme, 2016). Ωστόσο, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη λήψη του ezetimibe με τα φαρμακευτικά σκευάσματα που ακολουθούν (Kosoglou et al., 2005; Phan et al., 2012; Merck Sharp & Dohme, 2016):

- Χολεστυραμίνη. Η χολεστυραμίνη προκαλεί μια πιθανώς κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση όταν συγχωρηγείται με το ezetimibe, ενδεχομένως λόγω της σύνδεσης του μητρικού μορίου ή/και του γλυκουρονιδίου του ezetimibe με τη ρητίνη. Για αυτόν τον λόγο, το ezetimibe θα πρέπει να χορηγείται 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη λήψη των σκευασμάτων που δεσμεύουν το χολικό οξύ, έτσι ώστε να διασφαλιστεί η επιπρόσθετη επίδραση στη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων και να αποφευχθούν τυχόν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.
- Φιβράτες. Η ταυτόχρονη χορήγηση της γεμφιβροζίλης ή της φαινοφιβράτης οδηγεί σε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του ezetimibe. Ωστόσο, η κλινική σημασία θεωρείται ελάχιστη, λαμβάνοντας υπόψιν τη σχετικά επίπεδη καμπύλη δόσης – απόκρισης και την έλλειψη αύξησης των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρόλο που δεν προκύπτει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση κατά τη συγχωρήγηση των δυο αυτών σκευασμάτων, αποφεύγεται η χρήση αυτού του συνδυασμού λόγω της έλλειψης κλινικών δεδομένων. Αξιοσημείωτο είναι ότι κατά τη λήψη φαινοφιβράτης μαζί με το ezetimibe υπάρχει πιθανός κίνδυνος εκδήλωσης χολολιθίασης ή νόσου της χοληδόχου κύστης. Σε αυτήν την περίπτωση συνίσταται η διακοπή της θεραπείας.
- Κυκλοσπορίνη. Υψηλότερη έκθεση στο ezetimibe έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς, οι οποίοι ακολουθούσαν παράλληλα θεραπευτική αγωγή με κυκλοσπορίνη. Επιπροσθέτως, το ezetimibe φάνηκε να προκαλεί μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα. Συνεπώς, θα πρέπει να εφίσταται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με ezetimibe όταν λαμβάνεται ήδη αγωγή με κυκλοσπορίνη, όπως επίσης να παρακολουθούνται προσεχτικά τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα.

- Αντιπηκτικά. Η ταυτόχρονη χρήση του ezetimibe να μην έχει σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και στο χρόνο προθρομβίνης. Βέβαια, έχουν σημειωθεί αναφορές, μετά την κυκλοφορία του σκευάσματος, σχετικά με την αύξηση του INR σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν αυτά τα φαρμακευτικά σκευάσματα. Επομένως, στην περίπτωση που προστεθεί το ezetimibe σε θεραπεία με βαρφαρίνη ή άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό, κρίνεται απαραίτητος ο τακτικός έλεγχος του INR.

#### *A6.7. Φαρμακοκινητική του ezetimibe*

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου δεν μπορεί να προσδιορισθεί, καθώς η ένωση αυτή είναι ουσιαστικά αδιάλυτη σε υδατικά διαλύματα, τα οποία είναι κατάλληλα για ενδοφλέβια ένεση. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό των φαρμακοκινητικών μελετών στη διερεύνηση των από του στόματος χορηγούμενων δόσεων, κυρίως των 10 και 20 mg/day (Kosoglou et al., 2005). Μετά τη χορήγηση από το στόμα, το ezetimibe απορροφάται ταχέως και συζευγνύεται εκτενώς σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (ezetimibe-glucuronide). Το γλυκουρονίδιο του ezetimibe αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος (80 – 90%) των συγκεντρώσεων του ολικού φαρμάκου στο πλάσμα. Ως ολικό ezetimibe ορίζεται το άθροισμα του μη συζευγμένου φαρμάκου, δηλαδή της μητρικής ένωσης, με το γλυκουρονίδιο του ezetimibe. Αξίζει να σημειωθεί ότι και τα δύο αυτά μόρια είναι φαρμακολογικά ενεργά, με το γλυκουρονίδιο του ezetimibe να αποτελεί έναν ακόμα πιο ισχυρό αναστολέα απορρόφησης της χοληστερόλης, εν συγκρίσει με τη μητρική ένωση (Simard and Turgeon, 2003; Patrick et al., 2002; van Heek et al., 2000; Merck Sharp & Dohme, 2016; Migoya et al., 2006; Jungsin et al., 2017).

Μετά την χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) επιτυγχάνονται μέσα στις πρώτες 1 – 2 ώρες για το γλυκουρονίδιο του ezetimibe, σε αντίθεση με τη μητρική ένωση που πραγματοποιείται μέσα σε 4 – 12 ώρες. Επιπλέον, η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επιδρά στην βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου. Συνεπώς, συνίσταται η χορήγηση των δισκίων ezetimibe ανεξάρτητα από την πρόσληψη φαγητού και την περιεκτικότητα του σε λιπαρά (Chu et al., 2012; Merck Sharp & Dohme, 2016; Punwani et al., 1998; Courtney et al., 2002; Davidson, 2003).

Τόσο το ezetimibe όσο και το γλυκουρονίδιο του εμφανίζουν ισχυρή σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η μέση τιμή του ποσοστού πρωτεϊνικής σύνδεσης του ολικού ezetimibe κυμαίνεται από 93.9% έως 94.5%, ενώ παράλληλα δεν επηρεάζεται από τη ύπαρξη σοβαρής νεφρικής νόσου ή ήπιας ηπατικής νόσου. Ειδικότερα, η μητρική ένωση συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 99.7% και το γλυκουρονίδιο του ezetimibe κατά 88 – 92% (Reyderman et al., 2002; Merck Sharp & Dohme, 2016; Kosoglou et al., 2005).



Το ezetimibe μεταβολίζεται, αρχικά, στο λεπτό έντερο και το ήπαρ, μέσω γλυκουρονίωσης (αντίδραση φάσης II) με ακόλουθη χολική απέκκριση. Πιο συγκεκριμένα, το ezetimibe, μετά τη χορήγησή του από το στόμα, υπόκειται σε εκτεταμένο μεταβολισμό, πριν την είσοδό του στη συστηματική κυκλοφορία, εντός της εντερικής βλεννογόνου προς το σχηματισμό του δραστικού παραγώγου, δηλαδή του γλυκουρονιδίου. Το κύριο μεταβολικό μονοπάτι περιλαμβάνει αντιδράσεις γλυκουρονίωσης της 4-υδροξυφαίνυλο ομάδας μέσω των ενζύμων της γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης διφωσφορικής ουριδίνης UGT1A1, UGT1A3 και UGT2B15. Τόσο το μητρικό μόριο όσο και το συζευγμένο παράγωγο μεταφέρονται μέσω της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ, όπου υφίστανται επιπλέον γλυκουρονίωση και ακολούθως χολική απέκκριση στο έντερο. Με βάση τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, έχουν παρατηρηθεί ελάχιστες αντιδράσεις φάσης I, όπως η οξειδωση του φαρμάκου. Λιγότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης βιομετατρέπεται στο βενζολικό γλυκουρονίδιο του ezetimibe (SCH 488128), ενώ άλλοι μεταβολίτες που εντοπίζονται σε χαμηλό ποσοστό αποτελούν το κετονικό παράγωγο του ezetimibe (SCH 57871) και το φαινολικό γλυκουρονίδιο του (Ghosal et al., 2004; Patrick et al., 2002; Kosoglou et al., 2005; Toth et al., 2010).

Το προφίλ της συγκέντρωσης στο πλάσμα ως προς τον χρόνο του ezetimibe, του γλυκουρονιδίου του και του ολικού φαρμάκου, παρουσιάζει πολλαπλές κορυφές υποδηλώνοντας την ύπαρξη εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Χαρακτηριστικά, οι δευτερεύουσες κορυφές, οι οποίες σημειώνονται στην καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου, αντιστοιχούν, κατά προσέγγιση, στον χρόνο των γευμάτων. Άλλωστε, η λήψη τροφής διεγείρει την κένωση της χοληδόχου κύστης (Chu et al., 2012; Patrick et al., 2002; Ezzet et al., 2001; Migoya et al., 2006; Jungsin et al., 2017). Κατά την εντεροηπατική κυκλοφορία, τόσο το ezetimibe όσο και το γλυκουρονίδιο του επαναροφώνται στον ειλεό και επιστρέφουν μέσω της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ, όπου εκκρίνονται στη χολή και επανέρχονται στο έντερο. Στη συνέχεια, μπορεί να απορροφηθούν ξανά και να ακολουθήσουν την ίδια πορεία, ενώ ένα μικρό ποσοστό του φαρμάκου διαφεύγει αυτής της κυκλοφορίας και αποβάλλεται (Widmaier et al., 2014; Roberts et al., 2002; Taft, 2009). Η επαναλαμβανόμενη μεταφορά του φαρμάκου στη θέση δράσης του, δηλαδή στο λεπτό έντερο, μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας, έχει ως φυσική συνέπεια την ενίσχυση της δραστικότητας του και την αύξηση του χρόνου παραμονής εντός του εντερικού αυλού. Παρόλο που ο ακριβής χρόνος ημίσειας ζωής του ezetimibe δεν μπορεί να εκτιμηθεί αξιόπιστα, υπολογίζεται περίπου στις 22 ώρες (Simard and Turgeon, 2003; Patrick et al., 2002; Davidson, 2003; van Heek et al., 2000).

Μετά τη χορήγηση από το στόμα <sup>14</sup>C-ezetimibe (20 mg) σε ανθρώπους, το ολικό φάρμακο αντιπροσώπευε το 93% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Επιπλέον, το 78% του ραδιενεργού ezetimibe εντοπίστηκε στα κόπρανα και το 11% στα ούρα, κατά τη διάρκεια δεκαήμερης συλλογής. Επιπροσθέτως, η αποβολή του ezetimibe μέσω του παχέος εντέρου ήταν σταδιακή και σύμφωνη με την εντεροηπατική κυκλοφορία. Μετά το πέρας 48 ωρών, δεν ανιχνεύθηκαν ραδιενεργά επίπεδα στο πλάσμα (Kosoglou et al., 2005; Patrick et al., 2002; Merck Sharp & Dohme, 2016).

## *A6.8. Φαρμακοκινητική – Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική*

### A6.8.1. Γενικά

Η Φαρμακοκινητική αποτελεί τη μελέτη της πορείας ενός φαρμάκου εντός του οργανισμού, δηλαδή τη διερεύνηση των διαδικασιών της απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης του (ADME) (Jambhekar and Breen, 2009). Το γεγονός αυτό πραγματοποιείται με την ανάπτυξη μαθηματικών μεθόδων, τα φαρμακοκινητικά μοντέλα, τα οποία προσδιορίζουν τις διεργασίες που υπόκειται μια φαρμακευτική ουσία καθ'όλη τη διάρκεια της παραμονής της στον οργανισμό (Kester et al., 2012). Η χρήση των μοντέλων του φαρμάκου στοχεύει στην περιγραφή:

- ⊙ της σχέσης ανάμεσα στη χορηγούμενη δόση ενός φαρμάκου και τη μεταβολής της συγκέντρωσής του ως προς τον χρόνο (αντικείμενο της φαρμακοκινητικής, ΦΚ)
- ⊙ της σχέσης ανάμεσα στη μεταβολή του φαρμακολογικού αποτελέσματος στον χρόνο και τη μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου ως προς τον χρόνο (αντικείμενο της φαρμακοδυναμικής, ΦΔ)
- ⊙ της μεταβολής του φαρμακολογικού αποτελέσματος στον χρόνο, το οποίο είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με το χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα (αντικείμενο της φαρμακοκινητικής – φαρμακοδυναμικής, ΦΚ – ΦΔ)

Ο όρος πληθυσμιακή φαρμακοκινητική αναφέρεται στη μελέτη των πηγών και των συσχετίσεων της μεταβλητότητας στις συγκεντρώσεις ενός φαρμάκου μεταξύ των ατόμων του πληθυσμού που μελετάται, τα οποία λαμβάνουν κλινικά συναφείς δόσεις του υπό διερεύνηση φαρμάκου (Surulivel et al., 2008; Aarons, 1991; Barrett, 2002). Με τη χρήση της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής επιδιώκεται ο προσδιορισμός των παθοφυσιολογικών παραγόντων, οι οποίοι μπορούν να μεταβάλλουν τη σχέση δόσης – συγκέντρωσης και η επέκταση αυτών των μεταβολών, έτσι ώστε να εκτιμηθεί η επίδρασή τους στο θεραπευτικό δείκτη και η αναγκαιότητα τροποποίησης του δοσολογικού σχήματος (FDA, 1999).

Οι δυο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες προσεγγίσεις ΦΚ ανάλυσης δεδομένων αποτελούν η μέθοδος δύο σταδίων και η μη γραμμική μοντελοποίηση μικτών επιδράσεων. Πιο συγκεκριμένα, η προσέγγιση, η οποία χρησιμοποιούνταν παραδοσιακά για τη φαρμακοκινητική ανάλυση δεδομένων, είναι η μέθοδος δυο σταδίων, η οποία περιλαμβάνει δυο φάσεις. Στην πρώτη φάση, εκτιμώνται οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων κάθε ασθενή ξεχωριστά, με τη χρήση μη γραμμικής παλινδρόμησης, ενώ στη δεύτερη φάση, συνδυάζονται αυτές οι εκτιμήσεις από το σύνολο των ασθενών με σκοπό τον υπολογισμό της μέσης τιμής και της διακύμανσης (ή της τυπικής απόκλισης) των φαρμακοκινητικών – φαρμακοδυναμικών παραμέτρων του υπό μελέτη πληθυσμού. Η μέθοδος δυο σταδίων θεωρείται απλή και όταν εφαρμόζεται, μπορεί να αποδώσει επαρκείς εκτιμήσεις των χαρακτηριστικών του πληθυσμού. Ωστόσο, για την εξασφάλιση αξιόπιστων αποτελεσμάτων

απαιτείται μεγάλος αριθμός πειραματικών δεδομένων από κάθε ασθενή (FDA, 1999; Ette and Williams, 2004).

Έπειτα, η προσέγγιση της μη γραμμικής μοντελοποίησης μικτών επιδράσεων βασίζεται στην ταυτόχρονη ανάλυση των δεδομένων όλων των ασθενών. Ειδικότερα, ο όρος «μη γραμμική» αναφέρεται στη μη γραμμική συσχέτιση της εξαρτημένης μεταβλητής, όπως η συγκέντρωση, με τις παραμέτρους του μοντέλου και τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Επιπλέον, ο όρος «μικτών επιδράσεων» αφορά τον συνδυασμό των «σταθερών» (παράμετροι που δεν διαφέρουν μεταξύ των ατόμων, όπως οι χρόνοι δειγματοληψίας και η δόση) και των «τυχαίων» (παράμετροι που ποικίλουν μεταξύ των ατόμων) επιδράσεων, με σκοπό την περιγραφή των δεδομένων του υπό διερεύνηση πληθυσμού (Mould and Upton, 2013). Η χρήση ενός μη γραμμικού μοντέλου μικτών επιδράσεων παρέχει εκτιμήσεις των χαρακτηριστικών του πληθυσμού, οι οποίες καθορίζουν την κατανομή των πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών – φαρμακοδυναμικών παραμέτρων. Η εφαρμογή αυτής της μεθόδου, κατά την πληθυσμιακή ανάλυση, συνίσταται στην άμεση εκτίμηση των παραμέτρων του πληθυσμού από τα δεδομένα όλων των ασθενών. Κρίνεται απαραίτητο να υπογραμμιστεί ότι η ακεραιότητα κάθε ατόμου διατηρείται και υπολογίζεται, ακόμα κι αν οι μετρήσεις είναι αραιές (Sheiner, 1997). Όπως καθίσταται αντιληπτό, η μη γραμμική μοντελοποίηση μικτών επιδράσεων προτιμάται έναντι της μεθόδου δύο σταδίων, καθώς επιτρέπει την ανάλυση όχι μόνο μεγάλου, αλλά και μικρού αριθμού δεδομένων. Επιπροσθέτως, συμβάλει καθοριστικά στην αξιολόγηση της πιθανής επίδρασης των διαφόρων συμμεταβλητών στον προσδιορισμό της ενδο-ατομικής και δι-ατομικής μεταβλητότητας, η οποία παρατηρείται κατά την έκθεση στο φάρμακο ή κατά τη φαρμακολογική απόκριση (Bonate, 2006).

Πολυάριθμα υπολογιστικά προγράμματα (πχ. NONMEM, MONOLIX) διατίθενται για τη διεξαγωγή πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών – φαρμακοδυναμικών αναλύσεων. Η επιλογή του καταλληλότερου προγράμματος εκτιμάται ανάλογα με τις στατιστικές μεθόδους και τους αλγόριθμους που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των παραμέτρων του μοντέλου, όπως επίσης τη φύση του ΦΚ/ΦΔ προβλήματος. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό MONOLIX, το οποίο μπορεί να εφαρμόσει μια στοχαστική προσέγγιση (Stochastic Approximation, SA) του αλγόριθμου τυποποίησης μεγιστοποίησης προσδοκίας (Expectation Maximization, EM) (Standard Expectation Maximization Algorithm, SAEM) για μη γραμμικά μοντέλα μικτών επιδράσεων, χωρίς προσεγγίσεις (Kuhn and Lavielle, 2005; Lavielle and Mentré, 2007; Purcell, 2007; Chan et al. 2011; Thai et al. 2014; [www.lixoft.com/products/monolix/](http://www.lixoft.com/products/monolix/)). Ο αλγόριθμος SAEM αντικαθιστά το βήμα εκτίμησης της μεγιστοποίησης προσδοκίας (EM) με μια στοχαστική διαδικασία, η οποία έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική με βελτιωμένη σύγκλιση προς τις εκτιμήσεις της μέγιστης πιθανότητας (Maximum Likelihood, ML). Επιπλέον, μία βελτιστοποίηση της εφαρμογής του SAEM στο MONOLIX αποτελεί η ενσωμάτωση και χρησιμοποίηση των ρυθμίσεων της μαρκοβιανής αλυσίδας Monte Carlo (Markov Chain Monte Carlo, MCMC) για το βήμα προσομοίωσης. Αυτές οι

μέθοδοι μεγιστοποίησης προσδοκίας (δηλ. EM), παρουσιάζουν μεγαλύτερη σταθερότητα στην ανάλυση σύνθετων ΦΚ/ΦΔ μοντέλων και εξασφαλίζουν αποτελέσματα υψηλότερης ακρίβειας.

Η ανάπτυξη ενός πληθυσμιακού ΦΚ μοντέλου βασίζεται στον προσδιορισμό της σχέσης της συγκέντρωσης φαρμάκου – χρόνου σε ένα συγκεκριμένο δείγμα ατόμων και στοχεύει στην εκτίμηση των κύριων φαρμακοκινητικών παραμέτρων και του εύρους της παρατηρούμενης μεταβλητότητας στη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου. Κάθε πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο αποτελείται από τα εξής βασικά μέρη: 1) το δομικό μοντέλο, 2) το στατιστικό μοντέλο και 3) το μοντέλο συμμεταβλητών.

Πιο συγκεκριμένα, το δομικό μοντέλο περιγράφει τη μέση μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο χρόνο και μπορεί να αναπαρασταθεί με αλγεβρικές ή διαφορικές εξισώσεις. Χαρακτηριστικά, οι αλγεβρικές εξισώσεις βρίσκουν εφαρμογή κατά την περιγραφή απλούστερων φαρμακοκινητικών μοντέλων, όπως το μονο-διαμερισματικό μοντέλο. Αντιθέτως, στην περίπτωση πολύπλοκων φαρμακοκινητικών συστημάτων, τα οποία δεν μπορούν να προσδιορισθούν μέσω απλών αλγεβρικών εξισώσεων, κρίνεται απαραίτητη η αναπαράστασή τους με διαφορικές εξισώσεις. Κατά την ανάπτυξη ενός δομικού μοντέλου, θεωρείται ιδιαίτερος σημαντική τόσο η επιλογή του σωστού αριθμού διαμερισμάτων, όσο και ο προσδιορισμός του τύπου της κινητικής απομάκρυνσης του φαρμάκου. Ειδικότερα, τα μοντέλα με αρκετά μικρότερο αριθμό διαμερισμάτων δεν δύναται να περιγράψουν τα δεδομένα επαρκώς, ενώ τα μοντέλα με επιπλέον διαμερίσματα μπορεί να εκτιμήσουν τις παραμέτρους με χαμηλή ακρίβεια. Έπειτα, κατά την πρωτοταξική κινητική απομάκρυνσης, ο ρυθμός απομάκρυνσης είναι ανάλογος της συγκέντρωσης και η κάθαρση θεωρείται σταθερή. Εντούτοις, κατά τη μηδενοταξική κινητική απομάκρυνσης, ο ρυθμός απομάκρυνσης είναι ανεξάρτητος της συγκέντρωσης και η κάθαρση εξαρτάται από τη δόση (Mould and Upton, 2013).

Το στατιστικό μοντέλο περιγράφει τη μεταβλητότητα ή τις τυχαίες επιδράσεις στα φαρμακοκινητικά δεδομένα του υπό μελέτη πληθυσμού. Ουσιαστικά, αντικατοπτρίζει τη μεταβλητότητα γύρω από το δομικό μοντέλο. Σε κάθε πληθυσμιακή ανάλυση συναντώνται δύο κύριες πηγές μεταβλητότητας: η διατομική και η υπόλοιπη (Bonate, 2006; Mould and Upton, 2012). Η διατομική μεταβλητότητα (Between-subject variability, BSV) αποτελεί τη διακύμανση μιας παραμέτρου μεταξύ των ατόμων του υπό μελέτη πληθυσμού και περιγράφεται από την παράμετρο τυχαίας επίδρασης  $\eta$ , η οποία θεωρείται ότι ακολουθεί μία στατιστική κατανομή (πχ. κανονική κατανομή με μέση τιμή μηδέν και διακύμανση  $\omega^2$ ). Το μοντέλο δια-ατομικής μεταβλητότητας, το οποίο χρησιμοποιείται συχνότερα, είναι το εκθετικό.

Από την άλλη πλευρά, η υπόλοιπη μεταβλητότητα περιλαμβάνει τη μεταβλητότητα, η οποία δεν μπορεί να αιτιολογηθεί από άλλες πιθανές πηγές, όπως τα σφάλματα κατά τη διενέργεια των αναλύσεων ή τα λάθη κατά την καταγραφή των αποτελεσμάτων και περιγράφεται από την παράμετρο

τυχαίας επίδρασης  $\varepsilon$ , η οποία θεωρείται ότι ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή μηδέν και διακύμανση  $\sigma^2$  (Bonate, 2006; Mould and Upton, 2012; Mould and Upton, 2013).

Για την περιγραφή της υπόλοιπης μεταβλητότητας, συχνότερα χρησιμοποιούνται τρεις τύποι μοντέλων: 1) το προσθετικό (additive or constant error), 2) το αναλογικό (proportional error) και 3) το συνδυαστικό (combined error) μοντέλο σφάλματος. Ειδικότερα, το προσθετικό μοντέλο εφαρμόζεται στην περίπτωση που το υπόλοιπο σφάλμα διατηρείται σταθερό σε όλο το εύρος των προβλεπόμενων από το μοντέλο παρατηρήσεων (ομοσκεδαστικό υπόλοιπο σφάλμα). Έπειτα, το αναλογικό μοντέλο συνιστά τον συνηθέστερο τύπο μοντέλου και χρησιμοποιείται όταν το υπόλοιπο σφάλμα μεταβάλλεται ανάλογα με την προβλεπόμενη τιμή της συγκέντρωσης (ετεροσκεδαστικό υπολειμματικό σφάλμα). Τέλος, το συνδυαστικό μοντέλο αποτελεί τον συνδυασμό των δυο προηγούμενων κατηγοριών, δηλαδή του προσθετικού και το αναλογικού σφάλματος. Στον Πίνακα 9 συνοψίζονται οι τρεις τύποι μοντέλων υπόλοιπης μεταβλητότητας με τις αντίστοιχες εξισώσεις που τους περιγράφουν.

**Πίνακας 9.** Τύποι μοντέλων τις υπόλοιπης μεταβλητότητας<sup>1</sup>.

Μοντέλο υπόλοιπου σφάλματος	Εξισώσεις
<b>Προσθετικό</b>	$y = f(\chi, \Theta) + \varepsilon$
<b>Αναλογικό</b>	$y = f(\chi, \Theta) \cdot (1 + \varepsilon)$
<b>Συνδυαστικό</b>	$y = f(\chi, \Theta) \cdot (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$

Όπου  $f(\chi, \Theta)$ : προβλεπόμενες από το μοντέλο τιμές των παρατηρήσεων ενός ατόμου μέσω μίας συνάρτησης (γραμμικής ή μη γραμμικής) με διάνυσμα παραμέτρων  $\Theta$ , π.χ όγκος κατανομής, και ανεξάρτητες μεταβλητές  $\chi$ , π.χ. χρόνος

$\varepsilon$ : υπόλοιπο σφάλμα, αναλογικό υπόλοιπο σφάλμα  $\varepsilon_1$  και προσθετικό υπόλοιπο σφάλμα  $\varepsilon_2$ .

<sup>1</sup> Bonate 2006; Mould and Upton 2013

Ο όρος συμμεταβλητή αφορά ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό το οποίο συσχετίζεται με δημογραφικά στοιχεία, συνθήκες λήψης της φαρμακοθεραπείας, διάφορους δείκτες οργανικής λειτουργίας ή περιβαλλοντικούς παράγοντες και μπορεί να μεταβάλει το φαρμακοκινητικό ή φαρμακοδυναμικό προφίλ του φαρμάκου. Οι συμμεταβλητές διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τις συνεχείς και τις κατηγορικές ή ονομαστικές. Οι συνεχείς συμμεταβλητές μετρούνται σε αριθμητική κλίμακα και μπορούν να λάβουν οποιαδήποτε τιμή (π.χ. ηλικία), ενώ οι κατηγορικές συμμεταβλητές παίρνουν διακριτές τιμές και δεν μετρούνται ούτε διατάσσονται (π.χ. φύλο) (Bonate, 2006). Ορισμένα παραδείγματα συμμεταβλητών παρατίθενται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10.** Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες συμμεταβλητές στην πληθυσμιακή φαρμακοκινητική<sup>1</sup>.

Είδος συμμεταβλητής	Συμμεταβλητές
Δημογραφικά χαρακτηριστικά	Φύλο, εθνικότητα, φυλή, ηλικία, βάρος σώματος, ύψος
Γονοτυπικοί/φαινοτυπικοί παράγοντες	Ενζυμική δραστικότητα
Περιβαλλοντικοί παράγοντες	Κάπνισμα, συγχορήγηση φαρμάκων
Δείκτες οργανικής λειτουργίας	Κάθαρση κρεατινίνης, χολερυθρίνη, AST, ALT
Άλλοι παράγοντες	Στάδιο νόσου, πρωτεϊνική σύνδεση

<sup>1</sup>Bonate 2006

Η ένταξη συμμεταβλητών στο πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο έχει ως στόχο τη μείωση της διατομικής μεταβλητότητας, τη βελτιστοποίηση των δοσολογικών σχημάτων και τον έλεγχο τυχόν υπο-ομάδων κινδύνου για την εμφάνιση αυξημένης τοξικότητας ή ανεπαρκούς κλινικής απόκρισης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η επίδραση των συμμεταβλητών στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους διερευνάται μέσω της εφαρμογής διαφόρων μαθηματικών μοντέλων και αξιολογείται βάσει στατιστικών κριτηρίων και κριτηρίων φυσιολογικής σημασίας.

## A7. Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας αποτελεί η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση του ολικού ezetimibe, δηλαδή του αθροίσματος του μη συζευγμένου φαρμάκου (μητρική ένωση), με το γλυκουρονίδιο του ezetimibe. Ειδικότερα, η μελέτη διενεργήθηκε με στόχο την ανάπτυξη ενός πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου, το οποίο προσεγγίζει με βέλτιστο τρόπο τα πειραματικά δεδομένα της συγκέντρωσης του ολικού φαρμάκου στο πλάσμα (C) ως προς τον χρόνο (t). Τα δεδομένα αυτά προήλθαν από μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας του ezetimibe, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 36 υγιείς εθελοντές μετά από απλή χορήγηση ενός δισκίου 10 mg από το στόμα, υπό συνθήκες νηστείας.

Στο πλαίσιο αυτό, επίσης, διερευνήθηκε η πιθανή επίδραση των δημογραφικών χαρακτηριστικών (ηλικία, σωματικό βάρος, ύψος, BMI) και των βιοχημικών μεταβλητών (ουρία, κρεατινίνη, κάθαρση κρεατινίνης, ηπατικά ένζυμα – ALT/AST, αλβουμίνη, χολερυθρίνη – ολική/άμεση/έμμεση) ως συμμεταβλητές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι διαθέσιμες πληροφορίες για την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση του ολικού ezetimibe, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, είναι περιορισμένες. Συνεπώς, η εκπόνηση της παρούσας ερευνητικής εργασίας στοχεύει:

- στην απόκτηση περισσότερων πληροφοριών σχετικά με τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του ολικού ezetimibe, δηλαδή του ελεύθερου φαρμάκου και του γλυκουρονιδίου του
- στη διερεύνηση πιθανής επίδρασης σημαντικών παραγόντων, όπως τα δημογραφικά δεδομένα ή οι δείκτες οργανικής λειτουργίας, στη φαρμακοκινητική του ολικού φαρμάκου
- στην άντληση πληροφοριών σχετικά με τη διατομική μεταβλητότητα των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του ολικού ezetimibe
- στη συνεισφορά στην απόκτηση της δυνατότητας εξατομίκευσης της θεραπείας, για την εξασφάλιση του βέλτιστου κλινικού οφέλους για τον ασθενή

## B. Μέθοδοι

### B1. Σχεδιασμός μελέτης και κριτήρια επιλογής εθελοντών

Τα πειραματικά δεδομένα της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα (C) ως προς τον χρόνο (t), τα οποία διερευνήθηκαν για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας, προήλθαν από μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας του ezetimibe. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής ετικέτας, απλής χορήγησης, διασταυρωτής 2×2 (δύο περίοδοι και δύο αλληλουχίες χορήγησης) μελέτη σε 36 υγιείς εθελοντές υπό συνθήκες νηστείας. Η μελέτη βιοϊσοδυναμίας διενεργήθηκε ανάμεσα σε δύο σκευάσματα, του υπό μελέτη φαρμάκου (Test, T) (Ezetimibe / Rafarm) (10 mg) και του σκευάσματος αναφοράς (Reference, R) (Ezetrol / Merck Sharp Dohme) (10 mg).

Με βάση το πρωτόκολλο, η συνολική διάρκεια της μελέτης, από την έναρξη της 1<sup>ης</sup> περιόδου μέχρι το πέρας της 2<sup>ης</sup> περιόδου, εκτιμήθηκε στις 20 ημέρες. Αρχικά, οι εθελοντές υπεβλήθησαν σε προκλινικό έλεγχο, 21 ημέρες πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης του σκευάσματος. Εν συνεχεία, έλαβαν μια δόση του σκευάσματος T ή R, από το στόμα σε συνθήκες νηστείας, την ημέρα 1. Κατά τη διάρκεια της ημέρας 1 αλλά και των ημερών 2, 3 και 4 που ακολούθησαν (Περίοδος 1), πραγματοποιήθηκε η συλλογή των δειγμάτων αίματος των εθελοντών ανά τακτά προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα, όπως όριζε το πρωτόκολλο. Έπειτα, μεταξύ των δύο περιόδων χορήγησης μεσολάβησε μια περίοδος έκπλυσης, η οποία διήρκεσε 14 ημέρες, με σκοπό την πλήρη απομάκρυνση του φαρμάκου που χορηγήθηκε κατά την πρώτη φάση. Δεδομένου ότι χορηγήθηκε μια δόση του σκευάσματος, η Περίοδος 2 ξεκίνησε την 17<sup>η</sup> ημέρα με τη λήψη του σκευάσματος T ή R με την αντίστροφη αλληλουχία. Ειδικότερα, οι εθελοντές, οι οποίοι έλαβαν κατά την Περίοδο 1 το σκεύασμα T, κατά την Περίοδο 2 έλαβαν το R και αντίστροφα. Αντίστοιχα, κατά τη διάρκεια της Περιόδου 2, συλλέχθηκαν τα δείγματα αίματος των εθελοντών ανά τακτά προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα, όπως όριζε το πρωτόκολλο. Στον Πίνακα 11 αποτυπώνονται συνοπτικά τα στάδια της μελέτης βιοϊσοδυναμίας του ezetimibe.

**Πίνακας 11.** Σχεδιασμός της μελέτης βιοϊσοδυναμίας του ezetimibe.

Ημέρα -20 έως 0	Ημέρα 1	Ημέρα 1 έως 4	Ημέρα 2 έως 16	Ημέρα 17	Ημέρα 17 έως 20
Προκλινικός έλεγχος	Περίοδος 1		Περίοδος έκπλυσης	Περίοδος 2	
	Λήψη σκευάσματος T	Λήψη δειγμάτων αίματος		Λήψη σκευάσματος R	Λήψη δειγμάτων αίματος
Λήψη σκευάσματος R	Λήψη σκευάσματος T				



Για την εκπόνηση της μελέτης βιοϊσοδυναμίας, πραγματοποιήθηκε η λήψη όλων των απαραίτητων εγκρίσεων από τις αρμόδιες επιτροπές, όπως υπαγορεύεται από τις κοινοτικές οδηγίες και την ελληνική φαρμακευτική νομοθεσία. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, στη μελέτη συμμετείχαν 36 υγιείς εθελοντές ηλικίας 18 έως 45 ετών, οι οποίοι πληρούσαν τις προϋποθέσεις ένταξης, δεν παρουσίαζαν κάποιο κριτήριο αποκλεισμού, ενώ παράλληλα εμφάνισαν ικανοποιητικά αποτελέσματα κατά τη διενέργεια του προκλινικού ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, τα κριτήρια εισαγωγής ήταν τα εξής:

- Ηλικία μεταξύ των 18 – 45 ετών
- Σωματικό βάρος εντός του φυσιολογικού εύρους με βάση τις τιμές του BMI (Body Mass Index) ( $18.50 - 30.00 \text{ kg/m}^2$ ) και ελάχιστο αποδεχτό βάρος τα 45 kg
- Καλή κατάσταση υγείας σύμφωνα με το ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και τις εργαστηριακές αναλύσεις
- Κλινικά αποδεχτό ηλεκτροκαρδιογράφημα και ακτινογραφία θώρακος
- Αρνητικά αποτελέσματα για κατάχρηση φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των αμφεταμινών, βαρβιτουρικών, βενζοδιαζεπινών, τετραϋδροκαναβινόλης, κοκαΐνης και μορφίνης) κατά την εξέταση ούρων και για κατανάλωση αλκοόλ
- Συμμόρφωση με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου και έγγραφη συγκατάθεση των εθελοντών
- Αρνητικά αποτελέσματα κατά τον έλεγχο για HBsAg, anti-HCVAb, anti-HIV1Ab και anti-HIV2Ab
- Για τις γυναίκες: αρνητικά αποτελέσματα κατά τον έλεγχο πιθανής εγκυμοσύνης

Από την άλλη πλευρά, τα κριτήρια αποκλεισμού των εθελοντών, όπου ακόμα κι ένα εξ' αυτών να πληρούνταν θα απορρίπτονταν από τη μελέτη, ήταν τα ακόλουθα:

- Υπερευαισθησία στο ezetimibe ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα ή σε σχετική κατηγορία φαρμάκων ή στην ηπαρίνη
- Ιστορικό καρδιαγγειακών, αναπνευστικών, ηπατικών, νεφρικών, γαστρεντερικών, ενδοκρινολογικών, ανοσολογικών, δερματικών ή νευρολογικών διαταραχών
- Λήψη οποιασδήποτε θεραπείας, η οποία μπορεί να προκαλέσει επαγωγή ή αναστολή του ηπατικού ενζυμικού συστήματος εντός ενός μήνα πριν τη χορήγηση της δόσης κατά την Περίοδο 1
- Ιστορικό αλκοολισμού ή άλλων καταχρήσεων ή καπνίσματος
- Ιστορικό άσθματος, κνίδωσης ή άλλων σημαντικών αλλεργικών αντιδράσεων και γαστρικών ή δωδεκαδακτυλικών ελκών
- Ιστορικό παθήσεων του θυρεοειδούς, δυσλειτουργίας των επινεφριδίων ή καρκίνου
- Δυσκολία κατά την αιμοληψία ή την κατάποση στερεών όπως δισκία ή κάψουλες

- Χρήση οποιουδήποτε συνταγογραφούμενου φαρμάκου κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα ή μη συνταγογραφούμενου φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων των βιταμινών και των φυτικών σκευασμάτων, κατά τη διάρκεια των τελευταίων δυο εβδομάδων πριν την έναρξη της Περιόδου 1
- Εμφάνιση σοβαρής ασθένειας τους τελευταίους 3 μήνες
- Συμμετοχή σε αιμοδοσία εντός 90 ημερών από την χορήγηση της πρώτης δόσης του υπό μελέτη φαρμάκου ή εμφάνιση αιμορραγίας πριν τη λήψη της πρώτης δόσης της μελέτης.
- Λήψη άλλου υπό διερεύνηση φαρμάκου
- Κατανάλωση προϊόντων τα οποία περιέχουν ξανθίνες, καπνού και αλκοολ εντός 48 ωρών πριν την χορήγηση του φαρμάκου κατά την Περίοδο 1
- Κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ ή ροδιού εντός 72 ωρών από την έναρξη της περιόδου 1
- Θετικό αποτέλεσμα σε ένα ή περισσότερα: HIV, Ηπατίτιδα Β ή/και C
- Ύπαρξη πρόσφατου τραύματος
- Θηλάζουσες γυναίκες

## **B2. Δειγματοληψία - Μέτρηση συγκέντρωσης του ezetimibe στο αίμα**

Η συλλογή των δειγμάτων αίματος των εθελοντών πραγματοποιήθηκε ανά τακτά προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα, όπως όριζε το πρωτόκολλο, με σκοπό τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων τόσο του ελεύθερου όσο και του ολικού φαρμάκου (του ezetimibe και του γλυκουρονιδίου του) στο πλάσμα. Ο συνολικός αριθμός των δειγμάτων αίματος, τα οποία συγκεντρώθηκαν κατά την διάρκεια της κάθε περιόδου, ήταν 26. Ο όγκος κάθε δείγματος άγγιζε τα 6.0 mL και συλλέχθηκε, αρχικά μία ώρα πριν την προγραμματισμένη χορήγηση της δόσης, γεγονός που αποτέλεσε τη χρονική στιγμή 0.00 και εν συνεχεία τις χρονικές στιγμές 0.33, 0.67, 1.00, 1.33, 1.67, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 4.50, 5.00, 5.50, 6.00, 6.50, 7.00, 8.00, 10.00, 12.00, 14.00, 16.00, 24.00, 36.00, 48.00, 72.00 και 96.00 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου. Συνεπώς, για τη διενέργεια της μελέτης απαιτήθηκε η λήψη 52 (= 26 x 2) δειγμάτων αίματος, συμπεριλαμβανομένων των δυο περιόδων, ενώ ο συνολικός όγκος αίματος που λήφθηκε από κάθε εθελοντή για την φαρμακοκινητική ανάλυση ήταν 312 mL.

## **B3. Αναλυτική μέθοδος για ποσοτικοποίηση του ezetimibe**

Οι συγκεντρώσεις του ezetimibe (μη συζευγμένου) και του ολικού φαρμάκου (του ezetimibe και του γλυκουρονιδίου του) στο πλάσμα προσδιορίστηκαν εφαρμόζοντας επικυρωμένη μέθοδο ανάλυσης. Χαρακτηριστικά, για την ποσοτικοποίηση του φαρμάκου χρησιμοποιήθηκε υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης συζευγμένη με διαδοχική φασματομετρία μαζών με

ηλεκτροψεκασμό (HPLC-ESI-MS/MS). Το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης (lower limit of quantitation, LLOQ) για το ezetimibe, στη στήλη της LC-MS/MS, ήταν 0.3 ng/mL.

#### **B4. Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη**

Η παρούσα πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη του ολικού ezetimibe διεξάχθηκε με τη μέθοδο της μη γραμμικής ανάλυσης μικτών επιδράσεων. Η επεξεργασία των δεδομένων συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα – χρόνου πραγματοποιήθηκε μέσω του υπολογιστικού προγράμματος Monolix<sup>®</sup> 2016R1 (Lixoft, Orsay, France). Το Monolix χρησιμοποιεί τον αλγόριθμο SAEM με σκοπό τον προσδιορισμό της μέγιστης πιθανοφάνειας. Το γεγονός αυτό επιτρέπει την προσαρμογή πολύπλοκων μηχανιστικών μοντέλων, τα οποία για την περιγραφή τους απαιτούν σύνθετα συστήματα διαφορικών εξισώσεων (Chan et al. 2011; Lavielle and Mboingning 2014). Αρχικά, για την ανάπτυξη του πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου του ολικού ezetimibe κρίθηκε απαραίτητη η διερεύνηση του δομικού και του στατιστικού μοντέλου, δηλαδή του μοντέλου χωρίς τις συμμεταβλητές. Επομένως, εξετάστηκαν διάφορα δομικά μοντέλα, όπως το μονοδιαμερισματικό, το διδιαμερισματικό καθώς και άλλα πολυδιαμερισματικά μοντέλα, με σκοπό την εύρεση του καταλληλότερου για την περιγραφή της μεταβολής της συγκέντρωσης του ολικού φαρμάκου ως προς τον χρόνο. Παράλληλα, προσδιορίστηκαν οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του δομικού μοντέλου και ορίστηκε η τάξη της κινητικής του φαρμάκου.

Επιπλέον, σε κάθε ένα από τα υπό μελέτη δομικά μοντέλα, ελέγχθηκαν τα διάφορα μοντέλα σφάλματος (προσθετικό, αναλογικό, συνδυαστικό), για την εκτίμηση της υπόλοιπης μεταβλητότητας. Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο η διατομική μεταβλητότητα (BSV) των παραμέτρων όσο και οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ( $k_a$ ,  $V$ ,  $Cl$ ) θεωρήθηκαν ότι ακολουθούν λογαριθμική κανονική (log-normal) κατανομή. Σε αυτό το σημείο κρίνεται απαραίτητο να υπογραμμιστεί ότι στο Monolix η έκφραση των παραμέτρων ως log-normal κατανεμημένες μεταβλητές, ισοδυναμεί με την εφαρμογή ενός εκθετικού μοντέλου διατομικής μεταβλητότητας.

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη διερεύνηση της εντεροηπατικής κυκλοφορίας, η οποία κατέστη εμφανής μέσω των πολλαπλών κορυφών στο διάγραμμα συγκέντρωσης – χρόνου του ολικού φαρμάκου, καθώς τα συμβατικά φαρμακοκινητικά μοντέλα αδυνατούν να προσεγγίσουν αυτά τα δεδομένα. Έπειτα, ελέγχθηκε η εξαίρεση των εθελοντών με ακραίες (εξωκείμενες) τιμές συγκεντρώσεων, όπως επίσης η σταδιακή αποκοπή του χρόνου των παρατηρήσεων (δεδομένου ότι ήταν άγνωστες) με αποτέλεσμα τον τελικό τους περιορισμό στις 48 ώρες. Επίσης, οι τιμές των συγκεντρώσεων, οι οποίες ήταν χαμηλότερες από 0.3 ng/mL, δηλαδή από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης όπως όριζε η αναλυτική μέθοδος (Below Limit of Quantitation, BLQ) αντιμετωπίστηκαν με την τεχνική “cens values” (censored values) του αλγορίθμου του Monolix<sup>®</sup>. Αντίστοιχα, οι τιμές των συγκεντρώσεων, οι οποίες έλλειπαν από τα δεδομένα, προσεγγίστηκαν ως

“missing values” μέσω της επιλογής “missing” του υπολογιστικού αυτού προγράμματος. Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι η διερεύνηση των νέων φαρμακοκινητικών μοντέλων πραγματοποιήθηκε με τη δημιουργία κώδικα σε γλώσσα Mixtran.

Σε κάθε είδος μοντέλου που μελετήθηκε, εφαρμόστηκαν διάφορες αρχικές τιμές (initial values) στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (Ezzet et al., 2001), έτσι ώστε να εκτιμηθούν οι βέλτιστες αρχικές τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του τελικού μοντέλου. Επιπροσθέτως, χρησιμοποιήθηκε η επιλογή “fixed effects” του Monolix, με σκοπό την περαιτέρω βελτίωση του προσδιορισμού αυτών των αρχικών τιμών.

Μετά τον καθορισμό του τελικού δομικού μοντέλου, εξετάστηκε η επίδραση των δημογραφικών χαρακτηριστικών (ηλικία, σωματικό βάρος, ύψος, BMI) και των βιοχημικών μεταβλητών (ουρία, κρεατινίνη, κάθαρση κρεατινίνης, ηπατικά ένζυμα – ALT/AST, αλβουμίνη, χολερυθρίνη – ολική/άμεση/έμμεση) ως συμμεταβλητές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Το γεγονός αυτό πραγματοποιήθηκε λόγω της κλινικής σημασίας των συγκεκριμένων στοιχείων, όπως επίσης λόγω της απουσίας πληροφοριών σχετικά με την ενδεχόμενη επενέργεια τους στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η συμβολή των όρων “treatment” και “occasion”, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν το εκάστοτε σκεύασμα (T ή R) και την περίοδο του κάθε εθελοντή αντίστοιχα, στην κινητική του ezetimibe. Ο έλεγχος της επίδρασης αυτών των χαρακτηριστικών διενεργήθηκε σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο, εφαρμόστηκε η μέθοδος “Backward Elimination”, κατά την οποία εκτιμάται η επενέργεια όλων των συμμεταβλητών στο σύνολο των παραμέτρων. Εν συνεχεία, στο δεύτερο στάδιο, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος “Forward Addition”, κατά την οποία διερευνάται η συμβολή της κάθε συμμεταβλητής ξεχωριστά σε κάθε επιμέρους παράμετρο και, διαδοχικά, τα αποτελέσματα συνδυάζονταν μεταξύ τους. Τελικά, η αξιολόγηση της σημασίας της επίδρασης της κάθε συμμεταβλητής ή του συνδυασμού τους στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους βασίστηκε στην προκύπτουσα τιμή της σημαντικότητας (p), αλλά και στην παρατήρηση τυχόν μείωσης της τιμής του λογαρίθμου πιθανοφάνειας (-2LL) κατά 3.84 μονάδες ή των κριτηρίων πληροφορίας Akaike (AIC) και Bayesian (BIC).

## **B5. Αξιολόγηση πληθυσμιακού μοντέλου**

Η σύγκριση των διάφορων μοντέλων που μελετήθηκαν με σκοπό την εύρεση του καταλληλότερου πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου, το οποίο προσεγγίζει με τον βέλτιστο τρόπο τα δεδομένα συγκέντρωσης στο πλάσμα – χρόνου του ezetimibe, όπως επίσης η τελική επιλογή και αξιολόγηση του βασίστηκαν στην εφαρμογή ορισμένων διαγνωστικών εργαλείων. Πιο συγκεκριμένα, αξιολογήθηκαν οι τιμές των πληθυσμιακών παραμέτρων και η φυσιολογική τους σημασία, υπολογίστηκε η τιμή του ποσοστού του σχετικού σφάλματος (r.s.e.%), πραγματοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος καλής προσαρμογής με τη χρήση της τιμής μέγιστης πιθανοφάνειας,

ειδικότερα το αντίθετο του λογαρίθμου της πιθανοφάνειας (-2LL), των κριτηρίων πληροφορίας Akaike και Bayesian, προσδιορίστηκε η σημαντικότητα ( $p$ -value < 0.05) και εκτιμήθηκαν τα διαγράμματα καλής προσαρμογής (goodness-of-fit plots).

Χαρακτηριστικά, οι τιμές των πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών παραμέτρων, οι οποίες αντιπροσωπεύουν τις διάμεσες τιμές των επιμέρους παραμέτρων ( $k_a$ ,  $Cl$ ,  $V$ ,  $Q$ ) που προσδιορίζονται μέσω του μοντέλου, έπρεπε να αντιστοιχούν στις φυσιολογικές τιμές που θα παρατηρούνταν στον οργανισμό. Επιπροσθέτως, η τιμή του ποσοστού του σχετικού σφάλματος (r.s.e.%) και της διατομικής μεταβλητότητας της κάθε παραμέτρου, επιδιώχθηκε να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το τυπικό σφάλμα με το οποίο έχουν υπολογιστεί οι παράμετροι από το μοντέλο αλλά και η διατομική μεταβλητότητα της κάθε παραμέτρου.

Όσον αφορά τον στατιστικό έλεγχο καλής προσαρμογής, εκτιμήθηκε η τιμή της μέγιστης πιθανοφάνειας, η οποία έπρεπε να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη, έτσι ώστε να ενισχυθεί η πιθανότητα αντιστοιχίας των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που προσδιορίστηκαν από το μοντέλο με τις πραγματικές. Επιπλέον, επιδιώχθηκε η μικρότερη τιμή των κριτηρίων πληροφορίας Akaike και Bayesian, προκειμένου να εξασφαλισθεί η βέλτιστη προσαρμογή του μοντέλου στα φαρμακοκινητικά δεδομένα (Bonate 2006; Mould and Upton 2012; Mould and Upton 2013). Έπειτα, η αξιολόγηση της σημαντικότητας ( $p$ -value < 0.05) διενεργήθηκε κατά τον έλεγχο της επίδρασης των συμμεταβλητών στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

Κατά τον γραφικό έλεγχο καλής προσαρμογής, μελετήθηκαν τα εξής βασικά διαγράμματα:

- Τα διαγράμματα παρατηρούμενων (Observed, OBS) έναντι προβλεπόμενων τιμών από το μοντέλο ατομικών συγκεντρώσεων (Individual Predicted, IPRED). Μέσω αυτού του διαγράμματος αποτυπώνεται η έκταση της απόκλισης της μέσης συμπεριφοράς, η οποία υπολογίζεται βάση του συνόλου των πειραματικών δεδομένων όλων των εθελοντών, από τη συμπεριφορά των πειραματικών δεδομένων του κάθε εθελοντή ξεχωριστά. Συνεπώς, η καταλληλότητα του υπό μελέτη μοντέλου εκτιμάται από τις τυχόν παρατηρούμενες αποκλίσεις από την ιδανική ευθεία  $y = x$ .
- Τα διαγράμματα μεμονωμένων (ατομικών) σταθμισμένων υπολοίπων (Individual Weighted Residuals, IWRES) σε σχέση με τις τιμές των προβλεπόμενων ατομικών συγκεντρώσεων (Individual Predicted, IPRED). Το διάγραμμα αυτό χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του στατιστικού μοντέλου και ειδικότερα του μοντέλου υπόλοιπης μεταβλητότητας. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση που τα ατομικά σταθμισμένα υπόλοιπα (IWRES) βρίσκονταν ομοιόμορφα και τυχαία κατανομημένα γύρω από το μηδέν και σε απόσταση δύο τυπικών αποκλίσεων από το μηδέν ( $\pm 2$  SD), τότε το δομικό μοντέλο κρίνονταν επαρκές (Comets et al. 2008; Owen and Fiedler-Kelly 2014; Mould and Upton, 2013).

- Τα διαγράμματα οπτικού ελέγχου προβλεπτικής ικανότητας μοντέλου (Visual Predict Check, VPC). Μέσω αυτού του διαγράμματος ελέγχεται η ικανότητα του υπό μελέτη μοντέλου να περιγράψει τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξή του. Χαρακτηριστικά, η καλή προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου επισφραγίζεται όταν τα διαστήματα εμπιστοσύνης των εκατοστημορίων των προσομοιωμένων δεδομένων είναι στενά και εμπεριέχουν τα εκατοστημόρια των παρατηρήσεων. Κατά την ανάπτυξη ενός διαγράμματος VPC, αρχικά, προσομοιώνονται νέα συνόλα δεδομένων από το αρχικό σύνολο δεδομένων του υπό διερεύνηση πληθυσμού, με τη βοήθεια του τελικού πληθυσμιακού μοντέλου. Εν συνεχεία, υπολογίζονται τα εκατοστημόρια των αρχικών δεδομένων, δηλαδή των παρατηρήσεων, όπως επίσης προσδιορίζονται τα εκατοστημόρια, η διάμεσος και το διάστημα εμπιστοσύνης κάθε νέου προσομοιωμένου συνόλου δεδομένων. Τέλος, συγκρίνονται τα προσομοιωμένα δεδομένα με τις παρατηρήσεις (Sun et al. 2011; Owen and Fiedler-Kelly, 2014).

## Γ. Αποτελέσματα

### Γ1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά εθελοντών

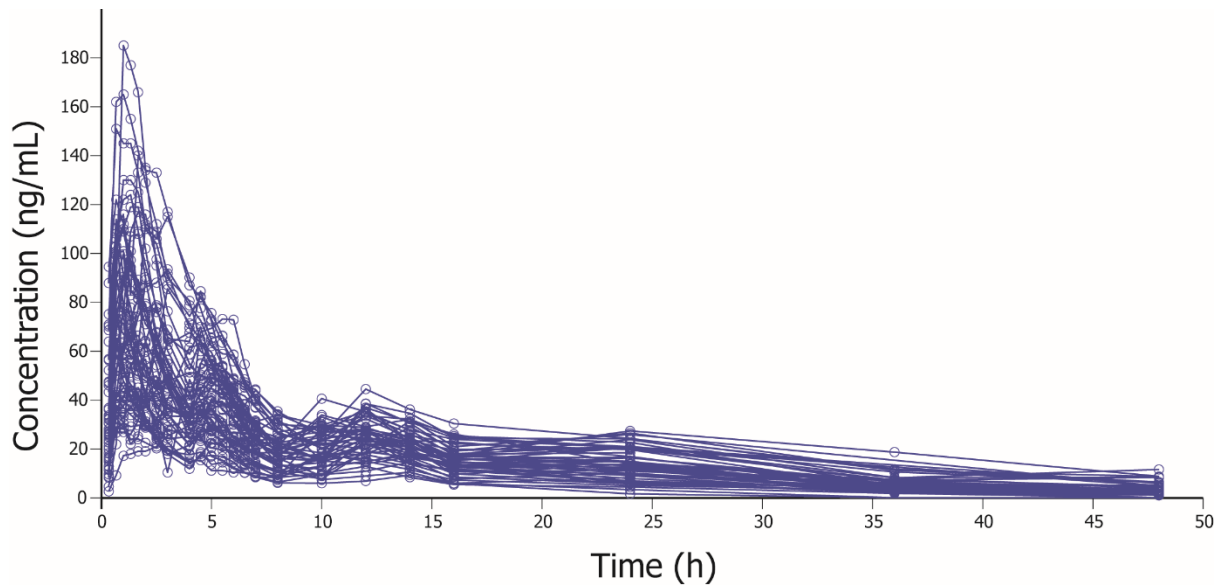
Τα πειραματικά δεδομένα της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα (C) ως προς τον χρόνο (t), τα οποία διερευνήθηκαν για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας, προήλθαν από μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας του ezetimibe κατά την οποία συμμετείχαν 36 υγιείς εθελοντές. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, σε αυτή την μελέτη μπορούσαν να λάβουν μέρος άτομα και των δύο φύλων. Ωστόσο, ο υπό διερεύνηση πληθυσμός απαρτιζόταν τελικά αποκλειστικά από άνδρες. Χαρακτηριστικά, τα άτομα που συμμετείχαν είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 27 έτη (19 – 37 ετών), μέσο όρο βάρους περίπου στα 60 kg (47 – 77 kg), μέσο όρο ύψους 165.8 cm (177.0 – 152.0 cm), ενώ η μέση τιμή του BMI άγγιζε τα 21.7 kg/m<sup>2</sup> (18.7 – 26.8 kg/m<sup>2</sup>). Στον Πίνακα 12 που ακολουθεί, περιγράφονται αναλυτικότερα τα δημογραφικά στοιχεία των εθελοντών, οι οποίοι έλαβαν μέρος στη μελέτη βιοϊσοδυναμίας.

**Πίνακας 12.** Βασικά στατιστικά μεγέθη των δημογραφικών χαρακτηριστικών των εθελοντών που έλαβαν μέρος στη μελέτη βιοϊσοδυναμίας.

Στατιστικό κριτήριο	Ηλικία (έτη)	Ύψος (cm)	Βάρος (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Mean	27.0	165.8	59.9	21.7
SD	4.99	5.94	7.67	2.50
Min	19.0	152.0	47.0	18.7
Max	37.0	177.0	77.0	26.8

Mean: μέση τιμή, SD: τυπική απόκλιση, Min: ελάχιστη τιμή του συνόλου, Max: μέγιστη τιμή του συνόλου

Το Σχήμα 1 αποτελεί ένα διάγραμμα spaghetti (spaghetti plot) κατά το οποίο απεικονίζονται οι καμπύλες της συγκέντρωσης του ολικού φαρμάκου (του ezetimibe και του γλυκουρονιδίου του) στο πλάσμα ως προς τον χρόνο όλων των εθελοντών και για τις δυο περιόδους χορήγησης ταυτόχρονα. Ο άξονας x αντιπροσωπεύει τον χρόνο (h) και ο άξονας y αφορά τη συγκέντρωση (ng/mL). Όπως καθίσταται εμφανές, το διάγραμμα αυτό παρέχει μια πρώτη αποτύπωση της ΦΚ συμπεριφοράς που ακολουθεί το συνολικό ezetimibe μετά από τη χορήγηση του από το στόμα, τόσο για κάθε εθελοντή ξεχωριστά όσο και σε σύγκριση μεταξύ τους. Συνεπώς, δίνεται η δυνατότητα εντοπισμού των τυχόν ακραίων τιμών, είτε υψηλών είτε χαμηλών, των συγκεντρώσεων, οι οποίες μπορεί να σημειωθούν κατά τη διενέργεια της μελέτης.



**Σχήμα 1.** Διάγραμμα spaghetti κατά το οποίο απεικονίζονται οι καμπύλες της συγκέντρωσης του ολικού φαρμάκου (του ezetimibe και του γλυκουρονιδίου του) στο πλάσμα (C) ως προς τον χρόνο (t) όλων των εθελοντών και για τις δυο περιόδους χορήγησης ταυτόχρονα.

Επιπλέον, η επίδραση της εντεροηπατικής κυκλοφορίας, η οποία είναι αποδεδειγμένη με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, στην φαρμακοκινητική συμπεριφορά του ολικού φαρμάκου αποτυπώνεται στο Σχήμα 1. Όπως προκύπτει από το διάγραμμα spaghetti, πολλαπλές κορυφές σημειώνονται διαδοχικά μετά από τη μέγιστη συγκέντρωση του ολικού φαρμάκου στο πλάσμα ( $C_{max}$ ), επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη της εντεροηπατικής κυκλοφορίας.

## Γ2. Διερεύνηση πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου για το ezetimibe

Μια σειρά πολυάριθμων δοκιμών πραγματοποιήθηκε με σκοπό την εύρεση και ανάπτυξη του κατάλληλου πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου, το οποίο προσεγγίζει με βέλτιστο τρόπο τα δεδομένα συγκέντρωσης του ολικού φαρμάκου στο πλάσμα – χρόνου. Πιο συγκεκριμένα, διενεργήθηκε σταδιακός έλεγχος για την εύρεση του βασικού δομικού και του είδους του στατιστικού μοντέλου, την προσέγγιση της εντεροηπατικής κυκλοφορίας, τον προσδιορισμό της επίδρασης των συμμεταβλητών στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους και όλων των πιθανών συνδυασμών τους. Ωστόσο, δεν κρίνεται σκόπιμη η αναλυτική παρουσίαση όλων των επιμέρους δοκιμών, οι οποίες εξετάστηκαν για την φαρμακοκινητική μελέτη του ezetimibe. Εντούτοις, κρίνεται αναγκαία η παρουσίαση των κυριότερων αποτελεσμάτων και των αντιπροσωπευτικών μοντέλων, τα οποία δικαιολογούν την συλλογιστική πορεία που ακολουθήθηκε στην παρούσα ερευνητική εργασία και τεκμηριώνουν την επιλογή του τελικού πληθυσμιακού μοντέλου.



### Γ2.1. Μονοδιαμερισματικό μοντέλο

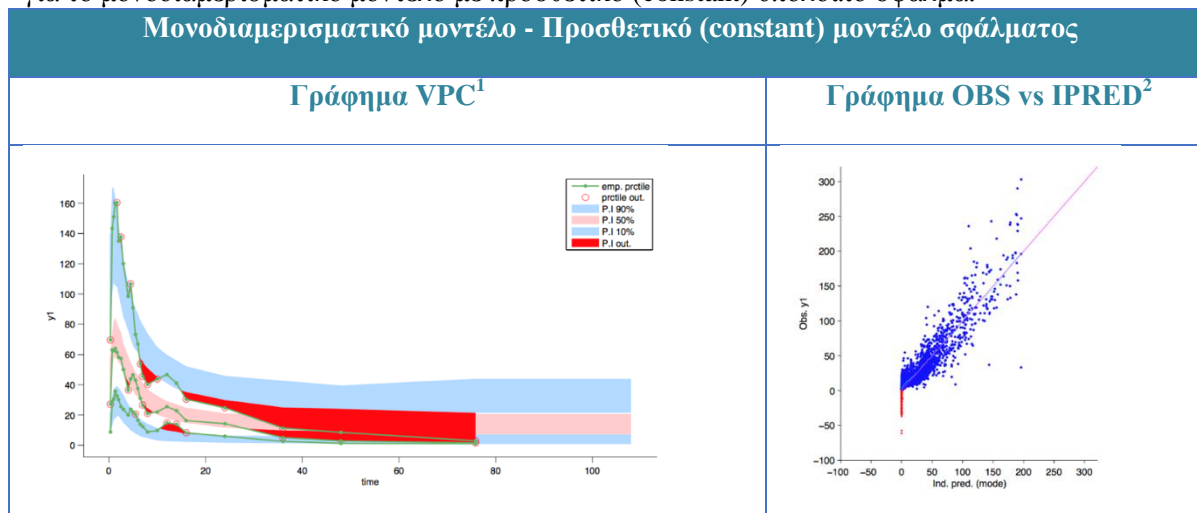
Το πρώτο βήμα κατά την ανάπτυξη του πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου του ezetimibe, αποτέλεσε η διερεύνηση του δομικού και του στατιστικού μοντέλου, δηλαδή του μοντέλου χωρίς τις συμμεταβλητές. Αρχικά, μελετήθηκε το μονοδιαμερισματικό μοντέλο, κατά το οποίο το σώμα θεωρείται ένας κινητικά ομοιογενής χώρος και η κατανομή του φαρμάκου γίνεται ακαριαία. Η σχηματική απεικόνιση του μοντέλου αυτού παρουσιάζεται στο Σχήμα 2 που ακολουθεί, ενώ οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που το περιγράφουν είναι η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης ( $k_a$ ), ο όγκος κατανομής ( $V_d$ ) και η κάθαρση (Cl) του φαρμάκου.



**Σχήμα 2.** Σχηματική απεικόνιση του μονοδιαμερισματικού μοντέλου.  $k_a$ : Σταθερά του ρυθμού απορρόφησης,  $V_d$ : Όγκος κατανομής, Cl: Κάθαρση

Έπειτα, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος του είδους του μοντέλου του υπόλοιπου σφάλματος (προσθετικό, αναλογικό, συνδυαστικό), για την εύρεση εκείνου που περιγράφει καλύτερα την ανεξήγητη μεταβλητότητα. Η αξιολόγηση των μοντέλων που προέκυψαν βασίστηκε στα διαγράμματα καλής προσαρμογής και στις τιμές των εκτιμώμενων φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Στους Πίνακες 13, 14 και 15 που παρατίθενται παρακάτω, παρουσιάζονται τα βασικά διαγράμματα καλής προσαρμογής, VPC και OBS vs. IPRED, για το μονοδιαμερισματικό μοντέλο, χωρίς την προσθήκη συμμεταβλητών, για κάθε ένα από τα είδη του υπόλοιπου σφάλματος, ξεχωριστά.

**Πίνακας 13.** Διαγράμματα του οπτικού ελέγχου καλής προβλεπτικής ικανότητας (VPC) και των παρατηρούμενων (OBS) έναντι προβλεπόμενων από το μοντέλο ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) για το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με προσθετικό (constant) υπόλοιπο σφάλμα.

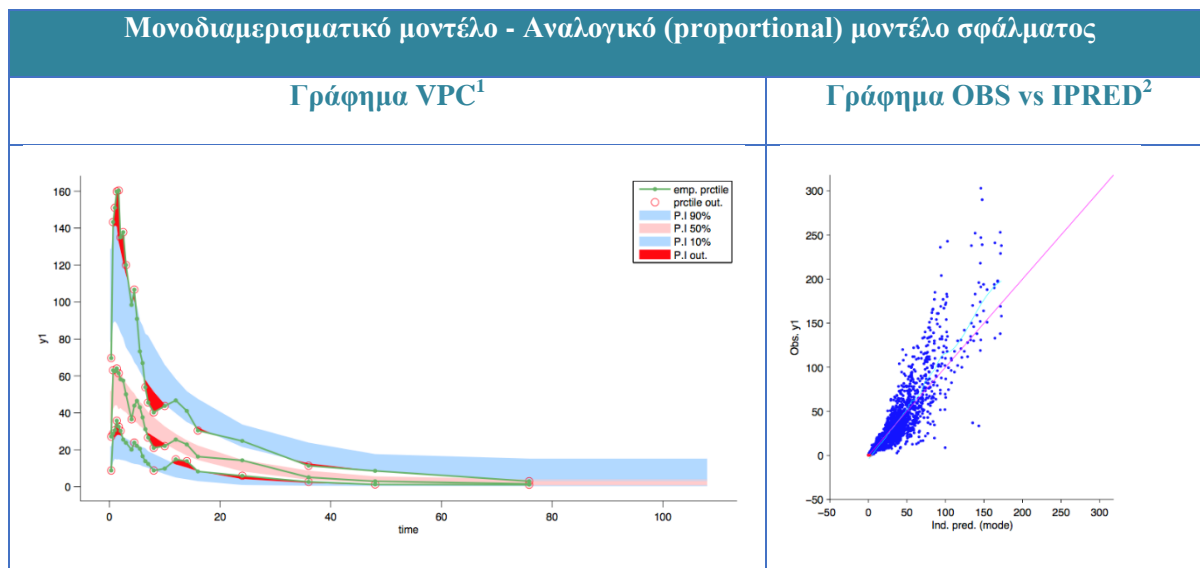


<sup>1</sup> Άξονας συγκέντρωσης εκφρασμένος σε ng/mL και άξονας χρόνου εκφρασμένος σε h. Οι πράσινες γραμμές αντιστοιχούν στο 10ο, 50ο, 90ο εκατοστημόριο των εμπειρικών δεδομένων και οι σκιασμένες περιοχές αναφέρονται στην πρόβλεψη 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης γύρω από κάθε εκατοστημόριο.

<sup>2</sup> Οι μπλε κουκκίδες συμβολίζουν τα δεδομένα. Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει τη γενική συμπεριφορά των δεδομένων. Η συνεχής κόκκινη γραμμή αντιπροσωπεύει την ευθεία  $y = x$ .

Όπως προκύπτει από τον Πίνακα 13 και ιδιαίτερα από το διάγραμμα του VPC, καθίσταται αντιληπτό ότι το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με προσθετικό μοντέλο σφάλματος αδυνατεί να περιγράψει τα δεδομένα του υπό μελέτη πληθυσμού, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του. Χαρακτηριστικά, φαίνεται ότι τα εκατοστημόρια των πειραματικών δεδομένων (παρατηρήσεις) δεν εμπεριέχονται στα διαστήματα εμπιστοσύνης. Από την άλλη πλευρά, στον Πίνακα 14 σημειώνεται μια μικρή βελτίωση στο γράφημα του VPC, χωρίς ωστόσο να είναι ικανή ώστε να θεωρηθεί ότι το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με αναλογικό υπόλοιπο σφάλμα διαθέτει καλή προβλεπτική ικανότητα. Άλλωστε, στο διάγραμμα OBS vs IPRED εντοπίζεται σημαντική απόκλιση των πειραματικών δεδομένων από την ευθεία  $y = x$ .

**Πίνακας 14.** Διαγράμματα του οπτικού ελέγχου καλής προβλεπτικής ικανότητας (VPC) και των παρατηρούμενων (OBS) έναντι προβλεπόμενων από το μοντέλο ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) για το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με αναλογικό (proportional) υπόλοιπο σφάλμα.

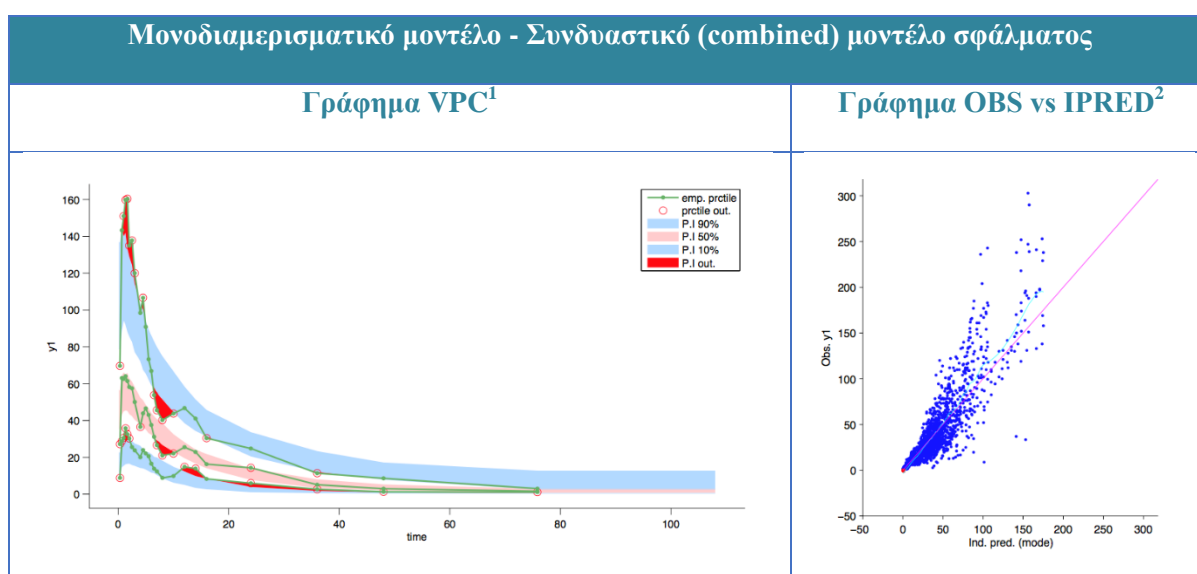


<sup>1</sup> Άξονας συγκέντρωσης εκφρασμένος σε ng/mL και άξονας χρόνου εκφρασμένος σε h. Οι πράσινες γραμμές αντιστοιχούν στο 10ο, 50ο, 90ο εκατοστημόριο των εμπειρικών δεδομένων και οι σκιασμένες περιοχές αναφέρονται στην πρόβλεψη 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης γύρω από κάθε εκατοστημόριο.

<sup>2</sup> Οι μπλε κουκκίδες συμβολίζουν τα δεδομένα. Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει τη γενική συμπεριφορά των δεδομένων. Η συνεχής κόκκινη γραμμή αντιπροσωπεύει την ευθεία  $y = x$ .

Τέλος, στον Πίνακα 15 που ακολουθεί, παρατηρείται μια μικρού βαθμού βελτίωση στην προσαρμογή του υπό διερεύνηση μοντέλου στα φαρμακοκινητικά δεδομένα. Ειδικότερα, στο γράφημα του VPC, εντοπίζεται ότι τα εκατοστημόρια των παρατηρήσεων, σε ελαφρώς μικρότερο ποσοστό εν συγκρίσει με τις προηγούμενες περιπτώσεις, δεν εμπεριέχονται στα διαστήματα εμπιστοσύνης. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει την πιθανή καλύτερη προσέγγιση των πειραματικών δεδομένων με τη χρήση του συνδυαστικού μοντέλου σφάλματος.

**Πίνακας 15.** Διαγράμματα του οπτικού ελέγχου καλής προβλεπτικής ικανότητας (VPC) και των παρατηρούμενων (OBS) έναντι προβλεπόμενων από το μοντέλο ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) για το μονοδιαμερισματικό μοντέλο με συνδυαστικό (combined) υπόλοιπο σφάλμα.



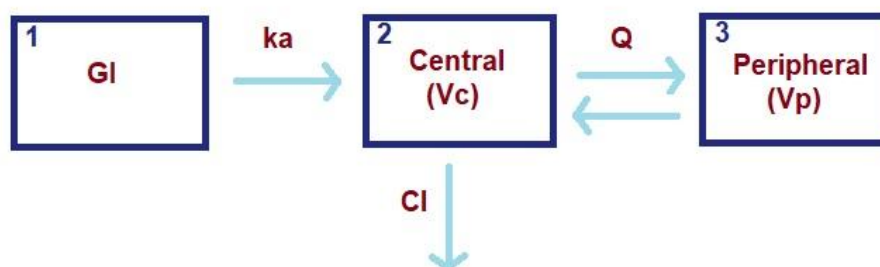
<sup>1</sup> Άξονας συγκέντρωσης εκφρασμένος σε ng/mL και άξονας χρόνου εκφρασμένος σε h. Οι πράσινες γραμμές αντιστοιχούν στο 10ο, 50ο, 90ο εκατοστημόριο των εμπειρικών δεδομένων και οι σκιασμένες περιοχές αναφέρονται στην πρόβλεψη 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης γύρω από κάθε εκατοστημόριο.

<sup>2</sup> Οι μπλε κουκκίδες συμβολίζουν τα δεδομένα. Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει τη γενική συμπεριφορά των δεδομένων. Η συνεχής κόκκινη γραμμή αντιπροσωπεύει την ευθεία  $y = x$ .

Ωστόσο, όπως διαφαίνεται και από το διάγραμμα OBS vs IPRED του Πίνακα 15, το ποσοστό της παρατηρούμενης βελτίωσης είναι ιδιαίτερος μικρό, καθώς τα πειραματικά δεδομένα (μπλε κουκκίδες) εξακολουθούν να μη ταυτίζονται με την ευθεία  $y = x$ , καθιστώντας το υπό μελέτη μοντέλο ακατάλληλο. Συνεπώς, κατά τον έλεγχο της εφαρμογής του μονοδιαμερισματικού μοντέλου στις παρατηρήσεις, ανεξάρτητα από το είδος του υπόλοιπου σφάλματος που χρησιμοποιήθηκε, δεν κατέστη εφικτή η ικανοποιητική περιγραφή των φαρμακοκινητικών δεδομένων. Συνάγεται, λοιπόν, το συμπέρασμα ότι το μονοδιαμερισματικό μοντέλο δεν παρουσιάζει καλή συμπεριφορά.

## Γ2.2. Διδιαμερισματικό μοντέλο

Στη συνέχεια, διερευνήθηκε το διδιαμερισματικό μοντέλο, κατά το οποίο τόσο η διαδικασία απορρόφησης όσο και η διαδικασία απομάκρυνσης ακολουθούν πρωτοταξική κινητική. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, το φάρμακο, μετά την είσοδο του στο σύστημα, κατανέμεται μεταξύ ενός κεντρικού διαμερίσματος και ενός περιφερικού, όπου η εξισορρόπηση της συγκέντρωσης πραγματοποιείται με πολύ πιο αργό ρυθμό. Η σχηματική απεικόνιση του διδιαμερισματικού μοντέλου παρουσιάζεται στο Σχήμα 3 που ακολουθεί, ενώ οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που το περιγράφουν είναι η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης ( $k_a$ ), ο όγκος κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα ( $V_c$ ), ο όγκος κατανομής στο περιφερικό διαμέρισμα ( $V_p$ ), η κάθαρση ανάμεσα στα διαμερίσματα ( $Q$ ) και η ολική κάθαρση ( $CL$ ) του φαρμάκου, η οποία αντικατοπτρίζει τη σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης ( $k_e$ ).

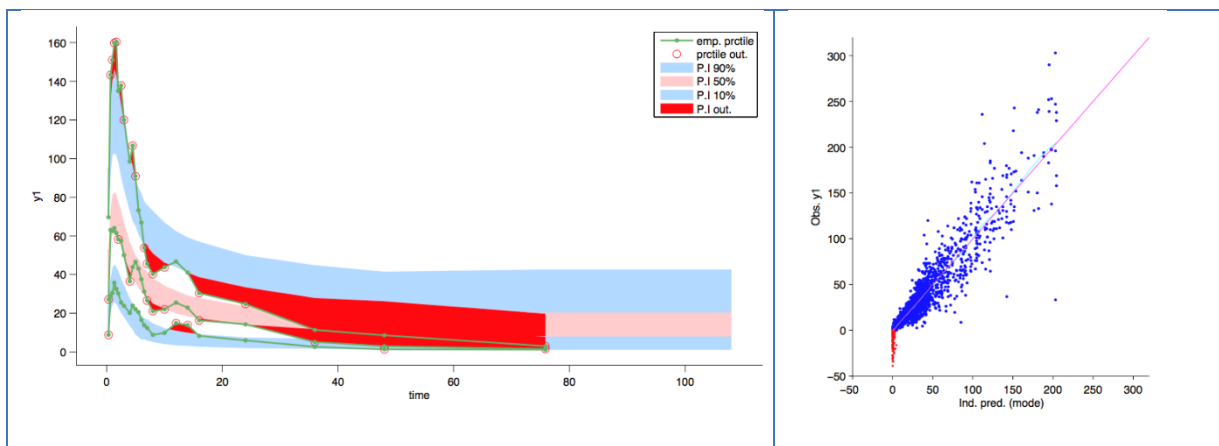


**Σχήμα 3.** Σχηματική απεικόνιση του διδιαμερισματικού μοντέλου  $k_a$ : Σταθερά του ρυθμού απορρόφησης,  $V_c$ : Όγκος κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα,  $V_p$ : Όγκος κατανομής στο περιφερικό διαμέρισμα,  $Q$ : κάθαρση ανάμεσα στα διαμερίσματα,  $CL$ : ολική κάθαρση

Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος του είδους του μοντέλου του υπόλοιπου σφάλματος (προσθετικό, αναλογικό, συνδυαστικό), για την εύρεση εκείνου που περιγράφει καλύτερα την ανεξήγητη μεταβλητότητα. Η αξιολόγηση των μοντέλων που προέκυψαν βασίστηκε στα διαγράμματα καλής προσαρμογής και στις τιμές των εκτιμώμενων φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Στους Πίνακες 16, 17 και 18 που παρατίθενται παρακάτω, παρουσιάζονται τα βασικά διαγράμματα καλής προσαρμογής, VPC και OBS vs IPRED, για το διδιαμερισματικό μοντέλο, χωρίς την προσθήκη συμμεταβλητών, για κάθε ένα από τα είδη του υπόλοιπου σφάλματος, ξεχωριστά.

**Πίνακας 16.** Διαγράμματα του οπτικού ελέγχου καλής προβλεπτικής ικανότητας (VPC) και των παρατηρούμενων (OBS) έναντι προβλεπόμενων από το μοντέλο ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) για το διδιαμερισματικό μοντέλο με προσθετικό (constant) υπόλοιπο σφάλμα.

Διδιαμερισματικό μοντέλο - Προσθετικό (constant) μοντέλο σφάλματος	
Γράφημα VPC <sup>1</sup>	Γράφημα OBS vs IPRED <sup>2</sup>



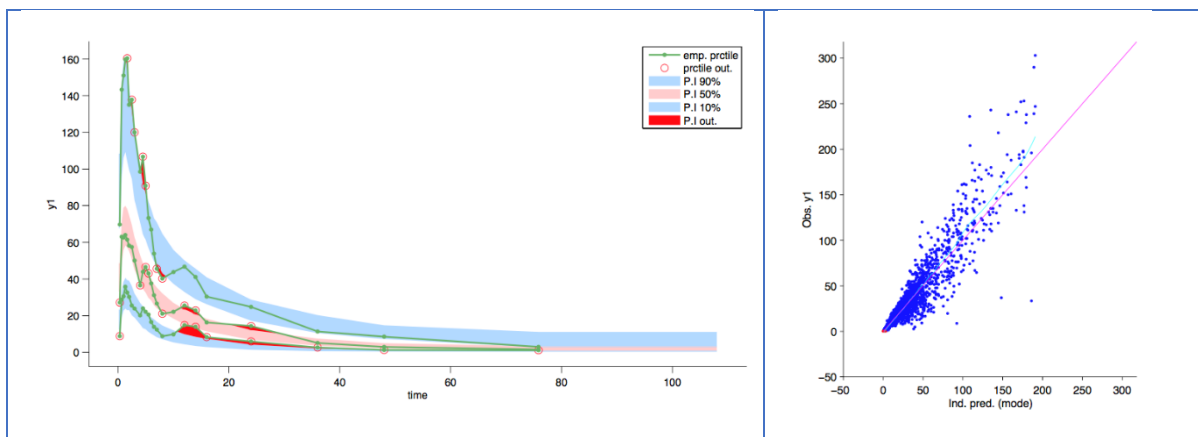
<sup>1</sup> Άξονας συγκέντρωσης εκφρασμένος σε ng/mL και άξονας χρόνου εκφρασμένος σε h. Οι πράσινες γραμμές αντιστοιχούν στο 10ο, 50ο, 90ο εκατοστημόριο των εμπειρικών δεδομένων και οι σκιασμένες περιοχές αναφέρονται στην πρόβλεψη 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης γύρω από κάθε εκατοστημόριο.

<sup>2</sup> Οι μπλε κουκκίδες συμβολίζουν τα δεδομένα. Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει τη γενική συμπεριφορά των δεδομένων. Η συνεχής κόκκινη γραμμή αντιπροσωπεύει την ευθεία  $\psi = \chi$ .

Όπως προκύπτει από τον Πίνακα 16 και ιδιαίτερα από το διάγραμμα του VPC, καθίσταται αντιληπτό ότι παρά την εφαρμογή του διδιαμερισματικού μοντέλου, το προσθετικό μοντέλο σφάλματος εξακολουθεί να αδυνατεί να περιγράψει τα δεδομένα του υπό μελέτη πληθυσμού, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του. Χαρακτηριστικά, φαίνεται ότι τα εκατοστημόρια των πειραματικών δεδομένων (παρατηρήσεις) δεν εμπεριέχονται στα διαστήματα εμπιστοσύνης. Από την άλλη πλευρά, στον Πίνακα 17 σημειώνεται μια αισθητή βελτίωση στο γράφημα του VPC, δηλαδή στην περίπτωση του διδιαμερισματικού μοντέλου με αναλογικό μοντέλο σφάλματος, σε σύγκριση με τα διαγράμματα του προσθετικού σφάλματος, αλλά και του μονοδιαμερισματικού μοντέλου ανεξάρτητα από το είδος του υπόλοιπου σφάλματος, τα οποία εξετάστηκαν προηγουμένως. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι το διδιαμερισματικό μοντέλο που αναπτύχθηκε, διαθέτει βελτιωμένη προβλεπτική ικανότητα σε σχέση με το μονοδιαμερισματικό μοντέλο. Ωστόσο, στο διάγραμμα OBS vs IPRED του Πίνακα 17 συνεχίζουν να αποκλίνουν τα πειραματικά δεδομένα από την ευθεία  $y = x$ .

**Πίνακας 17.** Διαγράμματα του οπτικού ελέγχου καλής προβλεπτικής ικανότητας (VPC) και των παρατηρούμενων (OBS) έναντι προβλεπόμενων από το μοντέλο ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) για το διδιαμερισματικό μοντέλο με αναλογικό (proportional) υπόλοιπο σφάλμα.

Διδιαμερισματικό μοντέλο - Αναλογικό (proportional) μοντέλο σφάλματος	
Γράφημα VPC <sup>1</sup>	Γράφημα OBS vs IPRED <sup>2</sup>

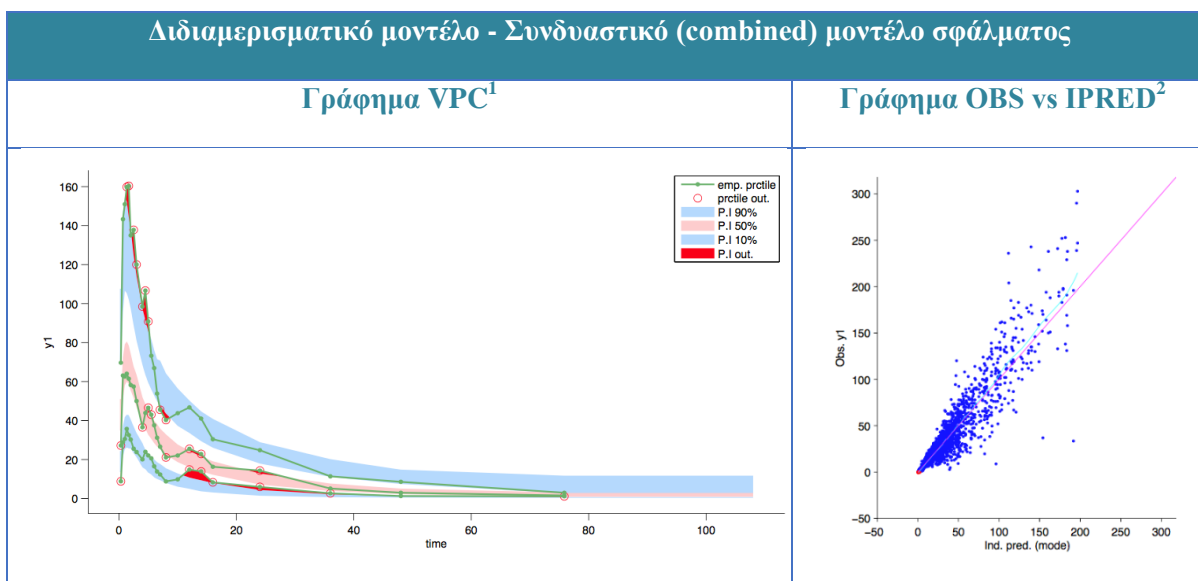


<sup>1</sup> Άξονας συγκέντρωσης εκφρασμένος σε ng/mL και άξονας χρόνου εκφρασμένος σε h. Οι πράσινες γραμμές αντιστοιχούν στο 10ο, 50ο, 90ο εκατοστημόριο των εμπειρικών δεδομένων και οι σκιασμένες περιοχές αναφέρονται στην πρόβλεψη 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης γύρω από κάθε εκατοστημόριο.

<sup>2</sup> Οι μπλε κουκκίδες συμβολίζουν τα δεδομένα. Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει τη γενική συμπεριφορά των δεδομένων. Η συνεχής κόκκινη γραμμή αντιπροσωπεύει την ευθεία  $y=x$ .

Στον Πίνακα 18 που ακολουθεί, παρατηρείται, επίσης, μια σημαντική βελτίωση στην προσαρμογή του υπό διερεύνηση μοντέλου στα φαρμακοκινητικά δεδομένα. Ειδικότερα, στο γράφημα του VPC, εντοπίζεται ότι τα εκατοστημόρια των παρατηρήσεων, σε μικρότερο ποσοστό εν συγκρίσει με τις προηγούμενες περιπτώσεις, δεν εμπεριέχονται στα διαστήματα εμπιστοσύνης. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει την πιθανή καλύτερη προσέγγιση των πειραματικών δεδομένων με τη χρήση του συνδυαστικού μοντέλου σφάλματος.

**Πίνακας 18.** Διαγράμματα του οπτικού ελέγχου καλής προβλεπτικής ικανότητας (VPC) και των παρατηρούμενων (OBS) έναντι προβλεπόμενων από το μοντέλο ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) για το διδιαμερισματικό μοντέλο με συνδυαστικό (combined) υπόλοιπο σφάλμα.



<sup>1</sup> Άξονας συγκέντρωσης εκφρασμένος σε ng/mL και άξονας χρόνου εκφρασμένος σε h. Οι πράσινες γραμμές αντιστοιχούν στο 10ο, 50ο, 90ο εκατοστημόριο των εμπειρικών δεδομένων και οι σκιασμένες περιοχές αναφέρονται στην πρόβλεψη 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης γύρω από κάθε εκατοστημόριο.

<sup>2</sup> Οι μπλε κουκκίδες συμβολίζουν τα δεδομένα. Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει τη γενική συμπεριφορά των δεδομένων. Η συνεχής κόκκινη γραμμή αντιπροσωπεύει την ευθεία  $y=x$ .

Κρίνεται απαραίτητο να υπογραμμιστεί ότι, όπως διαφαίνεται και από το διάγραμμα OBS vs IPRED του Πίνακα 18, τα πειραματικά δεδομένα (μπλε κουκκίδες) εξακολουθούν να μη ταυτίζονται με την ευθεία  $y = x$ , καθιστώντας το υπό μελέτη μοντέλο ακατάλληλο. Συνεπώς, κατά τον έλεγχο της εφαρμογής του διδιαμερισματικού μοντέλου στις παρατηρήσεις, εντοπίστηκε μια σημαντική βελτίωση στην προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου, ειδικά στις περιπτώσεις του αναλογικού ή του συνδυαστικού σφάλματος, χωρίς ωστόσο να θεωρείται ικανοποιητική.

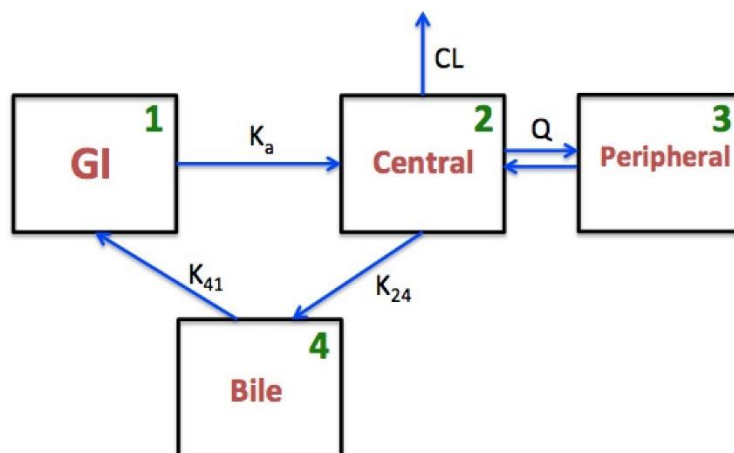
Με βάση τις δοκιμές που διενεργήθηκαν, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των τριών ειδών υπόλοιπου σφάλματος σε συνδυασμό με τους δυο τύπους δομικών μοντέλων. Σε κάθε επιμέρους δομικό μοντέλο, τα διαγράμματα VPC και OBS vs. IPRED με το συνδυαστικό και αναλογικό μοντέλο σφάλματος παρουσίαζαν εμφανώς καλύτερη προσαρμογή στα πειραματικά δεδομένα σε σύγκριση με το προσθετικό μοντέλο σφάλματος. Επιπλέον, στην περίπτωση του συνδυαστικού μοντέλου παρατηρήθηκε μια ελαφρώς βελτιωμένη συμπεριφορά σε σχέση με το αναλογικό μοντέλο, καθιστώντας το μοντέλο αυτό καταλληλότερο για την προσέγγιση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων.

### ***F2.3. Τελικό μοντέλο***

Κατά τη διερεύνηση του πληθυσμιακού μοντέλου του ολικού ezetimibe, χρησιμοποιήθηκαν τα βασικά δομικά μοντέλα. Ωστόσο, κανένα από αυτά τα μοντέλα, όπως το μονοδιαμερισματικό ή το διδιαμερισματικό, κατάφεραν να προσεγγίσουν ικανοποιητικά τα πειραματικά δεδομένα. Πιο συγκεκριμένα, κατά τη μελέτη των διαγραμμάτων καλής προσαρμογής, παρατηρήθηκε η εμφάνιση διαδοχικών κορυφών, μετά τη μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, γεγονός που καθιστά αδύνατη την προσέγγιση των δεδομένων του υπό μελέτη πληθυσμού με τα συμβατικά φαρμακοκινητικά μοντέλα. Η εμφάνιση αυτών των διαδοχικών κορυφών οφείλεται στην εντεροηπατική κυκλοφορία, στην οποία υπόκειται τόσο το ελεύθερο όσο και το συζευγμένο φάρμακο. Συνεπώς, η επίδραση της εντεροηπατικής κυκλοφορίας, η οποία είναι αποδεδειγμένη με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, στην φαρμακοκινητική συμπεριφορά του ολικού φαρμάκου, όπως προκύπτει και από το διάγραμμα spaghetti, δημιούργησε την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης.

Έτσι, χρησιμοποιήθηκε διδιαμερισματικό δομικό μοντέλο με εφαρμογή συνδυαστικού υπόλοιπου σφάλματος, κατά το οποίο τόσο η διαδικασία απορρόφησης όσο και η διαδικασία απομάκρυνσης ακολουθούν πρωτοταξική κινητική. Έπειτα, ένα επιπλέον διαμέρισμα, το οποίο

αντιπροσώπευε τη χολή, συνδέθηκε με το κεντρικό διαμέρισμα. Η σχηματική απεικόνιση αυτού του μοντέλου παρουσιάζεται στο Σχήμα 4 που ακολουθεί.



**Σχήμα 4.** Σχηματική αναπαράσταση του τελικού δομικού μοντέλου του ολικού ezetimibe, το οποίο προσεγγίζει με βέλτιστο τρόπο τα πειραματικά δεδομένα. μοντέλου  $k_a$ : πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού απορρόφησης,  $k_{24}$ : πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού μεταφοράς από το κεντρικό διαμέρισμα στο διαμέρισμα της χολής,  $k_{41}$ : πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού μεταφοράς από το διαμέρισμα της χολής στο διαμέρισμα του γαστρεντερικού αυλού,  $Q$ : κάθαρση ανάμεσα στα διαμερίσματα,  $CL$ : ολική κάθαρση

Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό που αναπτύχθηκε, η εντεροηπατική κυκλοφορία προσεγγίζεται ως δευτερεύουσα είσοδος στη γαστρεντερική οδό. Η προσθήκη του επιπλέον διαμερίσματος κρίνεται απαραίτητη για την απόδοση της χολικής απέκκριση, η οποία πραγματοποιείται μετά τη λήψη τροφής όπως επίσης ανά τακτά χρονικά διαστήματα από μόνη της, βάση της φυσιολογίας του ανθρώπινου οργανισμού. Η αξιολόγηση του επιλεγέντος φαρμακοκινητικού μοντέλου στηρίχθηκε στα διαγράμματα καλής προσαρμογής (πληθυσμιακά και εξατομικευμένα), αλλά και στις τιμές των πληθυσμιακών παραμέτρων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τη διεξαγωγή των δοκιμών των διαφόρων δομικών μοντέλων, εντοπίστηκε από τα διαγράμματα spaghetti, OBS vs. IPRED, individual fits και residuals, η ύπαρξη μικρού αριθμού εθελοντών, οι οποίοι παρουσίαζαν ακραίες τιμές, είτε υψηλές είτε χαμηλές, των συγκεντρώσεων συγκριτικά με το σύνολο των παρατηρήσεων του πληθυσμού. Το γεγονός αυτό είχε ως αποτέλεσμα, τη μη καλή προσαρμογή των υπό μελέτη μοντέλων στα πειραματικά δεδομένα. Για αυτόν τον λόγο, επιχειρήθηκε η εξαίρεση αυτού του μικρού αριθμού εθελοντών κατά την φαρμακοκινητική ανάλυση, έτσι ώστε να αναπτυχθούν μοντέλα με καλύτερη προβλεπτική ικανότητα. Επιπροσθέτως, εφαρμόστηκε η τεχνική αποκοπής του χρόνου των παρατηρήσεων με φυσική



συνέπεια τον τελικό τους περιορισμό στις 48 ώρες, λόγω του γεγονότος ότι η πλειοψηφία των δεδομένων συγκέντρωσης που ελήφθησαν μετά τις 48 ώρες έχουν ήταν χαμηλότερες από 0.3 ng/mL, δηλαδή από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης όπως όριζε η αναλυτική μέθοδος.

Έπειτα, διερευνήθηκε η συμβολή των συμμεταβλητών στις πληθυσμιακές παραμέτρους. Πιο συγκεκριμένα, εξετάστηκε η επίδραση των δημογραφικών χαρακτηριστικών (ηλικία, σωματικό βάρος, ύψος, BMI) και των βιοχημικών μεταβλητών (ουρία, κρεατινίνη, κάθαρση κρεατινίνης, ηπατικά ένζυμα – ALT/AST, αλβουμίνη, χολερυθρίνη – ολική/άμεση/έμμεση) ως συμμεταβλητές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Το γεγονός αυτό πραγματοποιήθηκε λόγω της κλινικής σημασίας των συγκεκριμένων στοιχείων, όπως επίσης λόγω της απουσίας πληροφοριών σχετικά με την ενδεχόμενη επενέργεια τους στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η συμβολή των όρων “treatment” και “occasion”, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν το εκάστοτε σκεύασμα (T ή R) και την περίοδο του κάθε εθελοντή αντίστοιχα, στην κινητική του ezetimibe. Ο έλεγχος της επίδρασης πραγματοποιήθηκε με τις μεθόδους “Backward elimination” και “Forward addition”. Η επιλογή των σημαντικών επιδράσεων βασίστηκε στη σημαντικότητα (p-value < 0.05) του κριτηρίου beta από τον πίνακα των πληθυσμιακών παραμέτρων και τη μείωση του λόγου πιθανοφάνειας -2LL ή των κριτηρίων πληροφορίας Akaike (AIC) και Bayesian (BIC). Με βάση τα τελικά αποτελέσματα, όπως αποτυπώνονται στον Πίνακα 19, αποδεικνύεται πως το BMI εμφανίζει αρνητική επίδραση στην φαινόμενη δια-διαμερισματική κάθαρση (Q) (p = 0.047 < 0.05).

Στον Πίνακα 19 που παρατίθεται παρακάτω, παρουσιάζονται οι τιμές των πληθυσμιακών φαρμακευτικών παραμέτρων αλλά και τα στατιστικά κριτήρια του τελικού φαρμακοκινητικού μοντέλου, το οποίο χρησιμοποιείται για την περιγραφή της πορείας του ολικού ezetimibe στον οργανισμό, μετά από τη χορήγηση από το στόμα.

**Πίνακας 19.** Τιμές των πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών παραμέτρων και τα στατιστικά κριτήρια του τελικού μοντέλου που επιλέχθηκε.

	parameter	s.e. (s.a.)	r.s.e.(%)	p-value	
	ka_pop	: 0.913	0.14	15	
	Vc/F_pop	: 6.03e+04	7.7e+03	13	
	Vp/F_pop	: 1.56e+05	1.9e+04	12	
	Q/F_pop	: 7.66e+05	1.4e+05	18	
	beta_Q/F_BMI	: -0.164	0.083	50	0.047
	CL/F_pop	: 9.23e+03	7.6e+02	8	
	k41_pop	: 0.383	0.065	17	
	omega_ka	: 0.0498	8.2	1.64	
	omega_Vc/F	: 0.329	0.05	151	
	omega_Vp/F	: 0.475	0.097	21	

omega_Q/F :	0.663	0.2	31
omega_CL/F :	0.364	0.066	18
omega_k41 :	0.312	0.24	76
gamma_ka :	0.499	0.28	56
gamma_Vc/F :	0.238	0.055	23
gamma_Vp/F :	0.212	0.081	38
gamma_Q/F :	0.615	0.15	25
gamma_CL/F :	0.215	0.042	19
gamma_k41 :	0.284	0.122	43
a :	0.453	0.22	48
b :	0.207	0.011	5
-2 x log-likelihood (-2LL):			8327.67
Akaike Information Criteria (AIC):			8369.67
Bayesian Information Criteria (BIC):			8409.83

Ka: πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού απορρόφησης, Cl: κάθαρση, V<sub>c</sub>: όγκος κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα, Q: ροή αίματος μεταξύ των διαμερισμάτων, k<sub>41</sub>: πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού μεταφοράς από το διαμέρισμα της χολής στο διαμέρισμα του γαστρεντερικού αυλού V<sub>p</sub>: Όγκος κατανομής στο περιφερικό διαμέρισμα, omega: Διατομική μεταβλητότητα, b: υπόλοιπη μεταβλητότητα

Από τα αποτελέσματα του τελικού φαρμακοκινητικού μοντέλου του ezetimibe που διερευνήθηκε, οι τιμές των επιμέρους πληθυσμιακών παραμέτρων που προέκυψαν είναι οι εξής:

- σταθερά πρωτοταξικού ρυθμού απορρόφησης ( $k_a$ ) =  $0.913 \text{ h}^{-1}$  (15%)
- φαινόμενος όγκος κατανομής κεντρικού διαμερίσματος ( $V_c/F$ ) =  $6.03 \cdot 10^4 \text{ mL}$  (13%)
- φαινόμενος όγκος κατανομής περιφερικού διαμερίσματος ( $V_p/F$ ) =  $1.56 \cdot 10^5 \text{ mL}$  (12%)
- φαινόμενη δια-διαμερισματική κάθαρση ( $Q/F$ ) =  $7.66 \cdot 10^5$  (18%) (mL/h)
- φαινόμενη κάθαρση ( $CL/F$ ) =  $9.23 \cdot 10^3$  (8%) (mL/h)
- σταθερά πρωτοταξικού ρυθμού μεταφοράς από το διαμέρισμα της χολής στο διαμέρισμα του γαστρεντερικού αυλού ( $k_{41}$ ) =  $0.383 \text{ h}^{-1}$  (17%)

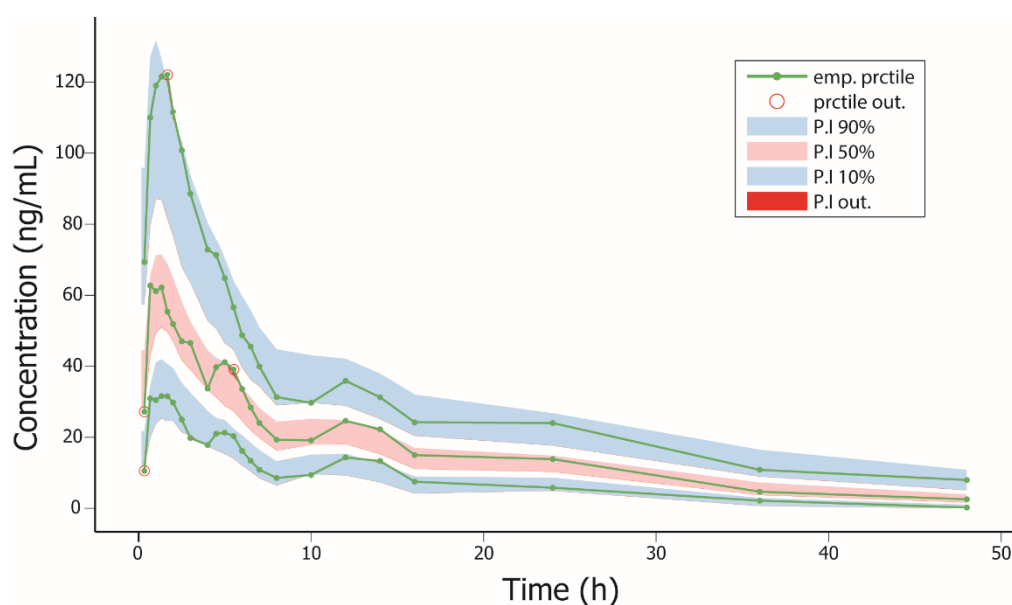
όπου F είναι ο συντελεστής βιοδιαθεσιμότητας. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι θεωρήθηκε ότι ακολουθούν λογαριθμική-κανονική (log-normal) κατανομή.

Όπως παρατηρείται στον Πίνακα 19, οι τιμές του ποσοστού του σχετικού σφάλματος r.s.e.(%) βρέθηκαν ικανοποιητικές, καθώς όσο μικρότερη τιμή λαμβάνει το r.s.e.(%), τόσο υψηλότερη είναι η ακρίβεια της εκτίμησης για την επιλογή του μοντέλου. Συνεπώς, για τον προσδιορισμό της καταλληλότητας του υπό μελέτη μοντέλου, λαμβάνονται υπόψη οι τιμές τιμών -2LL, AIC και BIC

όπως επίσης του σχετικού τυπικού σφάλματος (i.s.e.), τόσο για τις τιμές των πληθυσμιακών παραμέτρων όσο και για τη διατομική τους μεταβλητότητα.

Σε αυτό το σημείο κρίνεται απαραίτητο να διατυπωθεί ότι δεν σημειώθηκε καμία επίδραση των παραγόντων “treatment” και “occasion” ως συμμεταβλητές. Το γεγονός αυτό ενισχύει την ισοδυναμία των δύο υπό σύγκριση σκευασμάτων, πέρα από την κλασσική μεθοδολογία, η οποία εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια των μελετών βιοϊσοδυναμίας.

Στη συνέχεια, παρατίθενται τα βασικά διαγράμματα καλής προσαρμογής (πληθυσμιακά και εξατομικευμένα). Χαρακτηριστικά, στο Σχήμα 5 που ακολουθεί, αποτυπώνεται η επιτυχημένη προσαρμογή του επιλεγόμενου μοντέλου στα δεδομένα συγκέντρωσης του ολικού φαρμάκου στο πλάσμα – χρόνου.

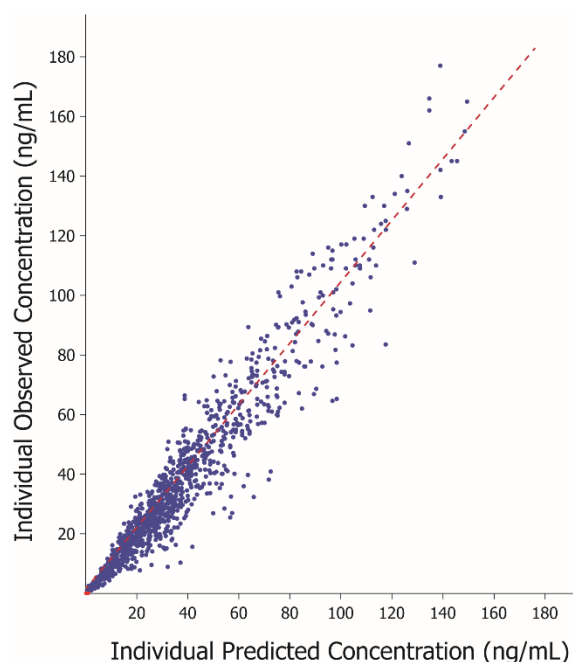


**Σχήμα 5.** Διάγραμμα οπτικού ελέγχου καλής προβλεπτικής ικανότητας (VPC) για το τελικό πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο του ολικού ezetimibe.

Άξονας συγκέντρωσης εκφρασμένος σε ng/mL και άξονας χρόνου εκφρασμένος σε h. Οι πράσινες γραμμές αναφέρονται στο 10<sup>ο</sup>, 50<sup>ο</sup>, 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο των εμπειρικών δεδομένων και οι σκιασμένες περιοχές αναφέρονται στην πρόβλεψη 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης γύρω από κάθε εκατοστημόριο.

Το Σχήμα 5 αποτελεί διάγραμμα οπτικού ελέγχου καλής προβλεπτικής ικανότητας (VPC) για το τελικό πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο του ολικού ezetimibe. Όπως καθίσταται σαφές, τα εκατοστημόρια των παρατηρήσεων εμπεριέχονται στα διαστήματα εμπιστοσύνης, πέραν ελάχιστων περιπτώσεων. Συνάγεται, λοιπόν, το συμπέρασμα ότι το φαρμακοκινητικό μοντέλο που αναπτύχθηκε, διαθέτει καλή προβλεπτική ικανότητα και δύναται να προσεγγίσει ακόμα και τις διαδοχικές κορυφές που παρατηρούνται, λόγω της επίδρασης της εντεροηπατικής κυκλοφορίας στη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου.

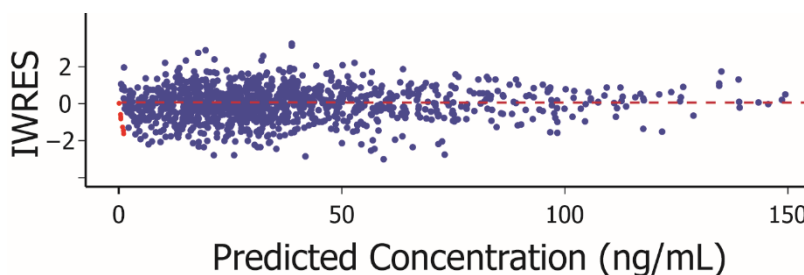
Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται και από το Σχήμα 6, το οποίο αποτελεί διάγραμμα παρατηρούμενων (OBS) έναντι προβλεπόμενων από το μοντέλο ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED).



**Σχήμα 6.** Διάγραμμα παρατηρούμενων (OBS) έναντι προβλεπόμενων από το μοντέλο ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) για το τελικό πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο του ολικού ezetimibe.

Οι μπλε κουκκίδες συμβολίζουν τα δεδομένα. Η συνεχής κόκκινη γραμμή αντιπροσωπεύει την ευθεία  $y=x$ .

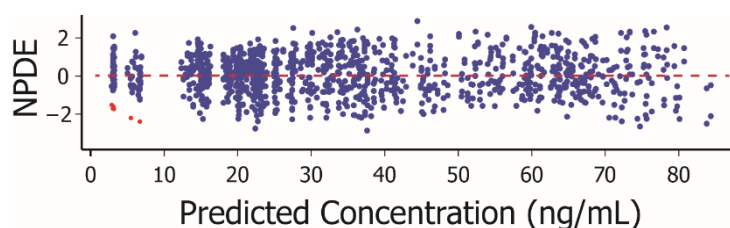
Όπως αποτυπώνεται στο Σχήμα 6, τα πειραματικά δεδομένα (μπλε κουκκίδες) συγκλίνουν σε υψηλό βαθμό με την ευθεία  $y=x$ . Κατά αυτόν τον τρόπο αποδεικνύεται ότι το συγκεκριμένο μοντέλο παρουσιάζει πολύ καλή προσαρμογή στα δεδομένα του υπό μελέτη πληθυσμού.



**Σχήμα 7.** Διάγραμμα ατομικών σταθμισμένων υπολοίπων (Individual Weighted Residuals, IWRES) σε σχέση με τις τιμές των προβλεπόμενων ατομικών συγκεντρώσεων (Individual Predicted, IPRED) για το τελικό πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο του ολικού ezetimibe.

Οι μπλε κουκκίδες συμβολίζουν τα δεδομένα. Η συνεχής μαύρη γραμμή αντιπροσωπεύει την ευθεία  $y=0$ .

Στο Σχήμα 7 απεικονίζονται τα ατομικά σταθμισμένα υπόλοιπα έναντι των προβλεπόμενων από το μοντέλο ατομικών συγκεντρώσεων (IWRES vs IPRED). Ουσιαστικά, παρουσιάζεται η κατανομή των εξατομικευμένων σχετικών σφαλμάτων σε σχέση με τις προβλεπόμενες τιμές των συγκεντρώσεων του ezetimibe και του γλυκουρονιδίου του. Η ομοιόμορφη και τυχαία κατανομή των δεδομένων γύρω από την ευθεία  $\psi=0$  και σε απόσταση δύο τυπικών αποκλίσεων από το μηδέν ( $\pm 2$  SD), καθιστά το φαρμακοκινητικό μοντέλο επαρκές, όπως συμβαίνει και στην συγκεκριμένη περίπτωση. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρούνται στο Σχήμα 8 που ακολουθεί, το οποίο αποτελεί ένα διάγραμμα κανονικοποιημένης πρόβλεψης κατανομής σφαλμάτων (Normalized Prediction Distribution Errors, NPDE) σε σχέση με τις τιμές των προβλεπόμενων συγκεντρώσεων (Predicted, PRED).



**Σχήμα 8.** Διάγραμμα κανονικοποιημένης πρόβλεψης κατανομής σφαλμάτων (Normalized Prediction Distribution Errors, NPDE) σε σχέση με τις τιμές των προβλεπόμενων συγκεντρώσεων (Predicted, PRED) για το τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο του ολικού ezetimibe.

## Δ. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία διενεργήθηκε η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση του ολικού ezetimibe, δηλαδή του άθροισματος του μη συζευγμένου φαρμάκου (μητρική ένωση), με το γλυκουρονίδιο του ezetimibe. Στο πλαίσιο αυτό, επίσης, διερευνήθηκε η πιθανή επίδραση των δημογραφικών χαρακτηριστικών (ηλικία, σωματικό βάρος, ύψος, BMI) και των βιοχημικών μεταβλητών (ουρία, κρεατινίνη, κάθαρση κρεατινίνης, ηπατικά ένζυμα – ALT/AST, αλβουμίνη, χολερυθρίνη – ολική/άμεση/έμμεση) ως συμμεταβλητές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Άλλωστε, οι διαθέσιμες πληροφορίες για την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση του ολικού ezetimibe, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, είναι περιορισμένες.

Τα πειραματικά δεδομένα της συγκέντρωσης του ολικού φαρμάκου στο αίμα (C) ως προς τον χρόνο (t), τα οποία διερευνήθηκαν για την εκπόνηση της συγκεκριμένης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης, προήλθαν από μια τυχαίοποιημένη, ανοιχτής ετικέτας, διασταυρωτής, 2×2 μελέτης βιοϊσοδυναμίας σε 36 υγιείς εθελοντές, μετά από την απλή χορήγηση ενός δισκίου ezetimibe σε δόση των 10 mg από το στόμα, υπό συνθήκες νηστείας. Η επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω του υπολογιστικού προγράμματος Monolix<sup>©</sup> 2016R1 με τη μέθοδο της μη γραμμικής ανάλυσης μικτών επιδράσεων (Lixoft, Orsay, France). Το Monolix χρησιμοποιεί τον αλγόριθμο SAEM με σκοπό τον προσδιορισμό της μέγιστης πιθανοφάνειας, επιτρέποντας, κατά αυτόν τον τρόπο, την προσαρμογή πολύπλοκων μηχανιστικών μοντέλων, τα οποία για την περιγραφή τους απαιτούν σύνθετα συστήματα διαφορικών εξισώσεων (Chan et al., 2011; Lavielle and Mboogning, 2014).

Μετά τη χορήγηση του ezetimibe από το στόμα, απορροφάται ταχέως και συζευγνύεται εκτενώς σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (ezetimibe-glucuronide). Το γλυκουρονίδιο του ezetimibe αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος (80 – 90%) των συγκεντρώσεων του ολικού φαρμάκου στο πλάσμα (Simard and Turgeon, 2003; Patrick et al., 2002; van Heek et al., 2000; Merck Sharp & Dohme, 2016; Davidson, 2003; Migoya et al., 2006; Jungsin et al., 2017). Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε το ολικό ezetimibe, το οποίο αποτελεί το άθροισμα του μη συζευγμένου φαρμάκου με το γλυκουρονίδιο του ezetimibe. Κατά τη διερεύνηση του πληθυσμιακού μοντέλου του ολικού ezetimibe, χρησιμοποιήθηκαν βασικά δομικά μοντέλα. Ωστόσο, κανένα από αυτά τα μοντέλα, όπως το μονοδιαμερισματικό ή το διδιαμερισματικό, κατάφεραν να προσεγγίσουν ικανοποιητικά τα πειραματικά δεδομένα. Πιο συγκεκριμένα, κατά τη μελέτη των διαγραμμάτων καλής προσαρμογής, παρατηρήθηκε η εμφάνιση διαδοχικών κορυφών, μετά τη μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, γεγονός που καθιστά αδύνατη την προσέγγιση των δεδομένων του υπό μελέτη πληθυσμού με τα τυπικά φαρμακοκινητικά μοντέλα.

Το γεγονός, αυτό, επιβεβαιώνεται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία καθώς πολυάριθμες φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν υπογραμμίσει την παρουσία πολλαπλών κορυφών στο προφίλ της

συγκέντρωσης στο πλάσμα ως προς τον χρόνο του ezetimibe, του γλυκουρονίδιου του και του ολικού φαρμάκου, υποδηλώνοντας την ύπαρξη εντεροηπατικής κυκλοφορίας (Chu et al., 2012; Kosoglou et al., 2005; Patrick et al., 2002; Merck Sharp & Dohme, 2016; Punwani et al., 1998; Courtney et al., 2002; Davidson, 2003; Migoya et al., 2006; Jungsin et al., 2017). Αυτή η παρατήρηση προκύπτει, επίσης, από το διάγραμμα spaghetti της παρούσας εργασίας, καθώς πολλαπλές κορυφές σημειώνονται διαδοχικά μετά από τη μέγιστη συγκέντρωση του ολικού φαρμάκου στο πλάσμα ( $C_{max}$ ). Συνεπώς, η επίδραση της εντεροηπατικής κυκλοφορίας στην φαρμακοκινητική συμπεριφορά του ολικού φαρμάκου δημιούργησε την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης.

Τελικά, το πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο, το οποίο αναπτύχθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη, απαρτίζεται από ένα διδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης. Αυτό το εύρημα έρχεται σε συμφωνία με τη δημοσιευμένη μελέτη πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής του ezetimibe (Ezzet et al., 2001). Επιπλέον, ένα άλλο κοινό στοιχείο αποτέλεσε η ενσωμάτωση της εντεροηπατικής κυκλοφορίας στο πληθυσμιακό μοντέλο, ως επιπρόσθετη είσοδος στη συστηματική κυκλοφορία. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη δημοσιευμένη μελέτη, κατά την οποία η εντεροηπατική κυκλοφορία αποτυπώνεται ως ποσοστό της απορροφούμενης δόσης, στην παρούσα εργασία ένα επιπλέον διαμέρισμα, το οποίο αντιπροσώπευε τη χολή, συνδέθηκε με το κεντρικό διαμέρισμα. Άλλωστε, η προσθήκη του επιπλέον διαμερίσματος κρίνεται απαραίτητη για την απόδοση της χολικής απέκκρισης, η οποία πραγματοποιείται είτε μετά τη λήψη τροφής είτε ανά τακτά χρονικά διαστήματα από μόνη της, βάσει της φυσιολογίας του ανθρώπινου οργανισμού (Chu et al., 2012; Patrick et al., 2002; Ezzet et al., 2001).

Αξίζει να σημειωθεί ότι για την εύρεση του καταλληλότερου μοντέλου, κρίθηκε απαραίτητη η εξαίρεση ενός μικρού αριθμού εθελοντών, οι οποίοι παρουσίαζαν ακραίες τιμές των συγκεντρώσεων, είτε υψηλές είτε χαμηλές, συγκριτικά με το σύνολο των παρατηρήσεων του πληθυσμού, από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση. Επίσης, εφαρμόστηκε η τεχνική αποκοπής του χρόνου των παρατηρήσεων με φυσική συνέπεια τον τελικό τους περιορισμό στις 48 ώρες, λόγω του γεγονότος ότι η πλειοψηφία των δεδομένων συγκέντρωσης που ελήφθησαν μετά τις 48 ώρες ήταν χαμηλότερες από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης, όπως όριζε η αναλυτική μέθοδος. Αντίστοιχα, σε δημοσιευμένες φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν ανιχνευθεί επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα μέχρι 48 ώρες μετά από την χορήγηση του φαρμάκου (Kosoglou et al., 2005; Patrick et al., 2002; Ezzet et al., 2001).

Εν συνεχεία, μετά τον προσδιορισμό του δομικού μοντέλου, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος του είδους του μοντέλου του υπόλοιπου σφάλματος (προσθετικό, αναλογικό, συνδυαστικό), για την εύρεση εκείνου που περιγράφει καλύτερα την ανεξήγητη μεταβλητότητα. Έτσι, προέκυψε ότι το συνδυαστικό μοντέλο σφάλματος παρουσίαζε τα καλύτερα αποτελέσματα. Αντίθετα, στη μελέτη των Ezzet et al., εφαρμόστηκε το αναλογικό μοντέλο για την περιγραφή της υπόλοιπης μεταβλητότητας (Ezzet et al., 2001). Σε αυτό το σημείο, κρίνεται απαραίτητο να υπογραμμιστεί ότι οι δυο αυτοί τύποι

σφάλματος παρουσίαζαν εμφανώς καλύτερη προσαρμογή στα πειραματικά δεδομένα, ιδιαίτερα σε σύγκριση με το προσθετικό μοντέλο σφάλματος.

Όσον αφορά τις τιμές των πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών παραμέτρων, με βάση το τελικό μοντέλο του ολικού ezetimibe, η πρωτοταξική σταθερά του ρυθμού απορρόφησης ( $k_a$ ) προσδιορίστηκε  $0.913 \text{ h}^{-1}$ . Παρόμοια αποτελέσματα εντοπίστηκαν και στη μελέτη των Ezzet et al., κατά την οποία η τιμή της  $k_a$  ήταν  $0.82 \text{ h}^{-1}$  (Ezzet et al., 2001). Η εκτίμηση αυτή, βρίσκεται σε αντιστοιχία με την αποδεδειγμένη ταχεία απορρόφηση του φαρμάκου όπως επίσης με τον χρόνο μετά από τον οποίο το ολικό ezetimibe φτάνει στα μέγιστα επίπεδα στο αίμα ( $T_{max}$ ), δηλαδή σε 1 – 2 ώρες (Chu et al., 2012; Patrick et al., 2002; van Heek et al., 2000; Kosoglou et al., 2005; Migoya et al., 2006; Jungsin et al., 2017).

Έπειτα, παρατηρήθηκε μια αξιοσημείωτη διαφορά ανάμεσα στις τιμές του φαινομένου όγκου κατανομής του κεντρικού ( $V_c$ ) και του περιφερικού διαμερίσματος ( $V_p$ ). Χαρακτηριστικά, η τιμή του  $V_c$  εκτιμήθηκε  $6.03 \cdot 10^4 \text{ mL}$ , ενώ του  $V_p$   $1.56 \cdot 10^5 \text{ mL}$ . Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι το ezetimibe θεωρείται μια λιπόφιλη ένωση ( $\log P = 4.56$ ), είναι ουσιαστικά αδιάλυτη σε υδατικά διαλύματα και κατατάσσεται στην τάξη II σύμφωνα με το Biopharmaceutics Classification System (BCS) (Simard and Turgeon, 2003; Kosoglou et al., 2005; Mehatha et al., 2014).

Τα αποτελέσματα των πληθυσμιακών τιμών της κάθαρσης ( $CL$ ) και της φαινόμενης διαμερισματικής κάθαρσης ( $Q$ ) που εκτιμήθηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη, ήταν  $9.23 \cdot 10^3 \text{ mL/h}$  και  $7.66 \cdot 10^5 \text{ mL/h}$ . Η σχετικά χαμηλή τιμή της κάθαρσης πιθανά δικαιολογείται από το μικρό ποσοστό του φαρμάκου, το οποίο απομακρύνεται μέσω των νεφρών. Επιπλέον, η ολική κάθαρση αντανακλά τον πρωτοταξικό ρυθμό απομάκρυνσης του φαρμάκου. Σύμφωνα, λοιπόν, με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, τόσο το ελεύθερο φάρμακο όσο και το γλυκουρονίδιο του, παρουσιάζουν αργή απομάκρυνση. Άλλωστε, η επαναλαμβανόμενη μεταφορά του φαρμάκου στη θέση δράσης του, δηλαδή στο λεπτό έντερο, μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας, έχει ως φυσική συνέπεια όχι μόνο την ενίσχυση της δραστηριότητας του αλλά και την αύξηση του χρόνου παραμονής εντός του εντερικού αυλού (Chu et al., 2012; Simard and Turgeon, 2003; Patrick et al., 2002; Davidson, 2003; van Heek et al., 2000; Kosoglou et al., 2005; Migoya et al., 2006; Jungsin et al., 2017).

Στην συγκεκριμένη φαρμακοκινητική ανάλυση, διερευνήθηκε, επίσης, η συμβολή των συμμεταβλητών στις πληθυσμιακές παραμέτρους. Πιο συγκεκριμένα, εξετάστηκε η επίδραση των δημογραφικών χαρακτηριστικών (ηλικία, σωματικό βάρος, ύψος, BMI) και των βιοχημικών μεταβλητών (ουρία, κρεατινίνη, κάθαρση κρεατινίνης, ηπατικά ένζυμα – ALT/AST, αλβουμίνη, χολερυθρίνη – ολική/άμεση/έμμεση) ως συμμεταβλητές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Το γεγονός αυτό πραγματοποιήθηκε λόγω της κλινικής σημασίας των συγκεκριμένων στοιχείων, όπως επίσης λόγω της απουσίας πληροφοριών σχετικά με την ενδεχόμενη επενέργεια τους στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Επιπλέον, αξιολογήθηκε



η συμβολή των όρων “treatment” και “occasion”, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν το εκάστοτε σκεύασμα (T ή R) και την περίοδο του κάθε εθελοντή αντίστοιχα, στην κινητική του ezetimibe. Με βάση τα τελικά αποτελέσματα αποδεικνύεται πως το BMI εμφανίζει αρνητική επίδραση στην φαινόμενη δια-διαμερισματική κάθαρση. Το εύρημα αυτό πιθανά έγκειται στην αυξημένη λιποφιλία του ezetimibe (Simard and Turgeon, 2003; Mehatha et al., 2014). Επιπλέον, δεν σημειώθηκε καμία επίδραση των παραγόντων “treatment” και “occasion” ως συμμεταβλητές, ενισχύοντας κατά αυτόν τον τρόπο την ισοδυναμία των δύο υπό σύγκριση σκευασμάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μια δημοσιευμένη μη διαμερισματική φαρμακοκινητική μελέτη του ezetimibe, παρατηρήθηκε διαφορά στις πληθυσμιακές παραμέτρους μεταξύ των γυναικών και των ανδρών, του υπό μελέτη πληθυσμού. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάστηκε η επίδραση του φύλου στην ολική κάθαρση του φαρμάκου, γεγονός που δεν οφείλονταν σε διαφορά βάρους ή νεφρικής λειτουργίας (Chu et al., 2012). Η διερεύνηση της επενέργειας του παράγοντα του φύλου ως συμμεταβλητή στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, στη συγκεκριμένη εργασία, δεν κατέστη εφικτή, καθώς ο υπό μελέτη πληθυσμός απαρτιζόταν αποκλειστικά από άντρες.

Συμπερασματικά, το πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο που αποδείχθηκε ότι προσεγγίζει με βέλτιστο τρόπο τα πειραματικά δεδομένα της συγκέντρωσης του ολικού ezetimibe στο αίμα ως προς τον χρόνο σε έναν πληθυσμό 36 υγιών εθελοντών, είναι το διδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης. Η εντεροηπατική κυκλοφορία ενσωματώθηκε στο πληθυσμιακό μοντέλο, ως επιρόσθητη είσοδος στη συστηματική κυκλοφορία, με την προσθήκη ενός επιπλέον διαμερίσματος, το οποίο αντιπροσώπευε τη χολή και συνδέθηκε με το κεντρικό διαμέρισμα. Έπειτα, εφαρμόστηκε το συνδυαστικό μοντέλο σφάλματος καθώς παρουσίασε τα καλύτερα αποτελέσματα. Το τελικό μοντέλο αναπτύχθηκε μετά τον αποκλεισμό ενός μικρού αριθμού εθελοντών με ακραίες τιμές, είτε πολύ υψηλές είτε πολύ χαμηλές, των συγκεντρώσεων όπως επίσης μετά από αποκοπή του χρόνου των παρατηρήσεων έως τις 48 ώρες. Κατά τον έλεγχο της επενέργειας των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των βιοχημικών μεταβλητών ως συμμεταβλητές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, βρέθηκε πως το BMI εμφανίζει αρνητική επίδραση στην φαινόμενη δια-διαμερισματική κάθαρση.

Συνεπώς, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης θα μπορούσαν να αποτελέσουν το έναυσμα για την περαιτέρω έρευνα της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής του ολικού ezetimibe σε μεγαλύτερο πληθυσμό εθελοντών, με απώτερο σκοπό την απόκτηση της δυνατότητας εξατομίκευσης της θεραπείας, για την εξασφάλιση του βέλτιστου κλινικού οφέλους για τον ασθενή.

## Περίληψη

### Εισαγωγή

Το ezetimibe αποτελεί ένα αντιπερλιπιδαιμικό φάρμακο, το οποίο διαθέτει διαφορετικό μηχανισμό δράσης από τις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων, οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο πλάσμα, καθώς αναστέλλει εκλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών, μετά από *per os* χορήγηση. Ωστόσο, οι διαθέσιμες πληροφορίες για την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση του ολικού ezetimibe, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, είναι περιορισμένες.

### Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση του ολικού ezetimibe, δηλαδή του αθροίσματος του μη συζευγμένου φαρμάκου (μητρική ένωση), με το γλυκουρονίδιο του ezetimibe. Στο πλαίσιο αυτό, πραγματοποιήθηκε, επίσης, η διερεύνηση της πιθανής επίδρασης σημαντικών παραγόντων στη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του ολικού φαρμάκου.

### Μέθοδοι

Τα πειραματικά δεδομένα της συγκέντρωσης του ολικού φαρμάκου στο αίμα (C) ως προς τον χρόνο (t), τα οποία διερευνήθηκαν για την εκπόνηση της συγκεκριμένης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης, προήλθαν από μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής ετικέτας, απλής χορήγησης, διασταυρωτής, 2×2 μελέτης βιοϊσοδυναμίας σε 36 υγιείς εθελοντές, υπό συνθήκες νηστείας. Η μελέτη βιοϊσοδυναμίας διενεργήθηκε ανάμεσα σε δύο σκευάσματα, του υπό μελέτη φαρμάκου (Test, T) (Ezetimibe / Rafarm) (10 mg) και του σκευάσματος αναφοράς (Reference, R) (Ezetrol / Merck Sharp Dohme) (10 mg). Η αναλυτική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτικοποίηση του ezetimibe ήταν η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης συζευγμένη με διαδοχική φασματομετρία μαζών με ηλεκτροψεκασμό (HPLC-ESI-MS/MS). Η επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω του υπολογιστικού προγράμματος Monolix<sup>®</sup> 2016R1 με τη μέθοδο της μη γραμμικής ανάλυσης μικτών επιδράσεων. Κατά τη διερεύνηση του πληθυσμιακού μοντέλου του ολικού ezetimibe, χρησιμοποιήθηκαν και αξιολογήθηκαν διάφορα δομικά μοντέλα όπως επίσης πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος του είδους του μοντέλου του υπόλοιπου σφάλματος (προσθετικό, αναλογικό, συνδυαστικό). Επιπλέον, η εντεροηπατική κυκλοφορία ενσωματώθηκε στο πληθυσμιακό μοντέλο, ως επιπρόσθετη είσοδος στη συστηματική κυκλοφορία. Το τελικό μοντέλο αναπτύχθηκε μετά τον αποκλεισμό ενός μικρού αριθμού εθελοντών με ακραίες τιμές (πολύ υψηλές ή πολύ χαμηλές) των συγκεντρώσεων και μετά από αποκοπή του χρόνου των παρατηρήσεων έως τις 48 ώρες. Έπειτα, εξετάστηκε η επίδραση των δημογραφικών χαρακτηριστικών (ηλικία, σωματικό βάρος, ύψος, BMI) και των βιοχημικών μεταβλητών (ουρία, κρεατινίνη, κάθαρση κρεατινίνης, ηπατικά ένζυμα – ALT/AST, αλβουμίνη,

χολερυθρίνη – ολική/άμεση/έμμεση) ως συμμεταβλητές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων βασίστηκε στη χρήση ορισμένων διαγνωστικών εργαλείων όπως τα στατιστικά κριτήρια πληροφορίας, τα διαγράμματα καλής προσαρμογής (goodness-of-fit plots) και η εκτίμηση των τιμών των πληθυσμιακών παραμέτρων και της φυσιολογικής τους σημασίας.

### **Αποτελέσματα**

Τα τυπικά φαρμακοκινητικά μοντέλα αδυνατούν να προσεγγίσουν ικανοποιητικά τα πειραματικά δεδομένα, λόγω των διαδοχικών κορυφών που παρατηρούνται μετά τη μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Η εμφάνιση αυτών των διαδοχικών κορυφών οφείλεται στην επίδραση της εντεροηπατικής κυκλοφορίας στη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του ολικού φαρμάκου. Το πληθυσμιακό μοντέλο, που βρέθηκε να περιγράφει καλύτερα τη φαρμακοκινητική του ολικού ezetimibe, είναι το διδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης. Η εντεροηπατική κυκλοφορία ενσωματώθηκε στο μοντέλο αυτό μέσω της σύνδεσης ενός επιπλέον διαμερίσματος, το οποίο αντιπροσώπευε τη χολή, με το κεντρικό διαμέρισμα. Το μοντέλο σφάλματος που οδήγησε στα καλύτερα αποτελέσματα ήταν το συνδυαστικό. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι και η διατομική μεταβλητότητα τους θεωρήθηκε ότι ακολουθούν λογαριθμική κανονική (log-normal) κατανομή. Για τις πληθυσμιακές παραμέτρους βρέθηκαν οι ακόλουθες εκτιμήσεις: σταθερά πρωτοταξικού ρυθμού απορρόφησης ( $k_a$ ) =  $0.913 \text{ h}^{-1}$ , φαινόμενος όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος ( $V_c/F$ ) =  $6.03 \cdot 10^4 \text{ mL}$ , φαινόμενος όγκος κατανομής του περιφερικού διαμερίσματος ( $V_p/F$ ) =  $1.56 \cdot 10^5 \text{ mL}$ , φαινόμενη δια-διαμερισματική κάθαρση ( $Q/F$ ) =  $7.66 \cdot 10^5 \text{ (mL/h)}$ , φαινόμενη κάθαρση ( $CL/F$ ) =  $9.23 \cdot 10^3 \text{ (mL/h)}$  και σταθερά πρωτοταξικού ρυθμού μεταφοράς από το διαμέρισμα της χολής στο διαμέρισμα του γαστρεντερικού αυλού ( $k_{41}$ ) =  $0.383 \text{ h}^{-1}$ . Κατά τον έλεγχο της επενέργειας των συμμεταβλητών στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, παρατηρήθηκε πως το BMI εμφανίζει αρνητική επίδραση στην φαινόμενη δια-διαμερισματική κάθαρση, ενώ δεν σημειώθηκε καμία επίδραση των παραγόντων “treatment” και “occasion” ως συμμεταβλητές, ενισχύοντας, έτσι, την ισοδυναμία των δύο υπό σύγκριση σκευασμάτων.

### **Συμπεράσματα**

Το πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο που αποδείχθηκε ότι προσεγγίζει με βέλτιστο τρόπο τα πειραματικά δεδομένα της συγκέντρωσης του ολικού ezetimibe στο αίμα ως προς τον χρόνο, είναι το διδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης, με την ενσωμάτωση της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Επιπλέον, βρέθηκε πως το BMI εμφανίζει αρνητική επίδραση στην φαινόμενη δια-διαμερισματική κάθαρση. Η περαιτέρω έρευνα της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής του ολικού ezetimibe θα συμβάλει σημαντικά στην απόκτηση της δυνατότητας εξατομίκευσης της θεραπείας, με σκοπό την εξασφάλιση του βέλτιστου κλινικού οφέλους για τον ασθενή.

## **Abstract**

### **Introduction**

Ezetimibe is an antihyperlipidemic agent that has a different mechanism of action than other classes of cholesterol – reducing compounds, as it selectively inhibits the intestinal absorption of cholesterol and related plant sterols after oral administration. However, the available information in the literature, regarding the population pharmacokinetic properties of total ezetimibe, is limited.

### **Objectives**

The purpose of this study is the population pharmacokinetic analysis of the total ezetimibe which refers to the sum of free and conjugated ezetimibe. Moreover, potential variables were examined for their impact on the pharmacokinetic behavior of total drug.

### **Methods**

Ezetimibe plasma concentration (C) – time (t) data derived from a randomized, open label, single dose, 2x2 bioequivalence study in 36 healthy volunteers under fasting conditions. The bioequivalence study was conducted between the Test (Ezetimibe / Rafarm) (10 mg) and Reference (R) (Ezetrol / Merck Sharp Dohme) (10 mg) product. Plasma concentrations of total ezetimibe were analyzed using a validated high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry (HPLC/ESI-MS/MS) method. The whole task was implemented in Monolix<sup>®</sup> 2016R. Nonlinear mixed effect modeling was applied in order to describe the kinetics of total ezetimibe. Several structural and residual error (additive, proportional, combined) models were utilized and assessed. Enterohepatic recirculation was incorporated in the PK model as a secondary input into the gastrointestinal tract. Optimization of the results was made using some Monolix features like the application of CENS conditions and the truncation of time points. Demographics (body weight, age, height, body mass index) and laboratory biochemical variables (urea, creatinine, creatinine clearance, AST, ALT, albumin and bilirubin (total, conjugated, free)) were examined as possible covariates for the PK model parameters. Also, the effects of ‘period’ and ‘treatment’ were assessed for their impact on ezetimibe kinetics. Evaluation of the results relied on statistical information criteria, goodness-of-fit plots, and the rational of the derived estimates.

### **Results**

The enterohepatic effect was apparent in subsequent peaks after the maximum plasma concentration. The conventional pharmacokinetic models were unsuitable for such data, and therefore these models were modified to incorporate additional input into the intestine from the enterohepatic recirculation. The model, which was found to describe best the total ezetimibe C-t data, consisted of two-compartments in which both absorption and elimination processes followed first-order kinetics. A peripheral bile compartment was linked to the central compartment. The application of a combined

error model led to the best performance. The between-subject variability of all PK parameters was modeled using log-normal distribution. The following population estimates were found for the PK parameters: first-order absorption rate constant ( $k_a$ ) = 0.913 h<sup>-1</sup>, volume of distribution of the central compartment ( $V_c/F$ ) = 6.03 10<sup>4</sup> mL, volume of distribution of the peripheral compartment ( $V_p/F$ ) = 1.56 10<sup>5</sup> mL, inter-compartmental clearance ( $Q/F$ ) = 7.66 10<sup>5</sup> (mL/h), clearance ( $CL/F$ ) = 9.23 10<sup>3</sup> (mL/h) and first-order transfer rate constant from bile to the GI compartment  $K_{41}$ =0.383 h<sup>-1</sup>. Finally, body mass index (BMI) was found to influence negatively the inter-compartmental clearance (Q), whereas the ‘treatment’ and ‘period’ effects were not found to be significant. This finding further ensures the similarity between the two tested drug products (Test vs. Reference).

### **Conclusions**

Population pharmacokinetics of total ezetimibe was successfully modeled using a two-compartment model with enterohepatic circulation, in which both absorption and elimination processes followed first-order kinetics. In addition, BMI was found to influence negatively the inter-compartmental clearance. Further research into the population pharmacokinetics of total ezetimibe will contribute to ensuring the optimal clinical benefit for the patient.

## Βιβλιογραφία

- Aarons L. Population Pharmacokinetics: Theory and Practice. *Br J Clin Pharmacol.* 32: 669-670, 1991.
- Altmann S.W., Davis H.R., Zhu L.J. et al. Niemann–Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 303(5661): 1201–1204, 2004.
- American Diabetes Association (ADA). Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care.* 40(Suppl 1): S75-S87, 2017.
- Barrett J.S. Population pharmacokinetics. In: *Pharmacokinetics in drug discovery*, Schoenwald RD eds. 315-356. CRC Press, Florida, 2002.
- Bays H.E., Neff D., Tomassini J.E., Tershakovec A.M. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 6(4): 447–470, 2008.
- Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. *Biochemistry*, 5<sup>th</sup> edition. W. H. Freeman and Company, 2002.
- Berge K.E., Tian H., Graf G.A. et al.: Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 290(5497): 1771–1775, 2000.
- Bergheanu S.C., Bodde M.C., Jukema corresponding J.W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J.* 25(4): 231–242, 2017.
- Bin Abdulhak A.A., Robinson J.G. Optimizing Statins and Ezetimibe in Guideline-Focused Management. *Cardiol Clin.* 36(2): 221-223, 2018.
- Bonate P.L. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation.* Springer Science+Business Media, Inc, New York, 2006.
- Catapano A. L. The pharmacologic elegance of inhibiting cholesterol absorption and synthesis while providing a homeostatic balance. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 21: 21–26, 2007.
- Catapano A., Reiner Z., De Backer G., Graham I., Taskinen M., Wiklund O. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 217(1): 3–46, 2011.
- Catapano A.L. Ezetimibe: a selective inhibitor of cholesterol absorption. *Eur Heart J. Supplements.* 3(Suppl E): E6-E10, 2001.
- Cerqueira N.M., Oliveira E.F., Gesto D.S., Santos-Martins D., Moreira C., Moorthy H.N., Ramos M.J., Fernandes P.A. Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. *Biochemistry.* 55(39): 5483-5506, 2016.

- Chan P.L., Jacqmin P., Lavielle M., McFadyen L., Weatherley B. The use of the SAEM algorithm in MONOLIX software for estimation of population pharmacokinetic-pharmacodynamic-viral dynamics parameters of maraviroc in asymptomatic HIV subjects. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 38(1): 41-61 2011.
- Chang T.Y., Chang C.C., Cheng D. Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase. *Annu Rev Biochem.* 66: 613-38, 1997.
- Chu N.N., Chen W.L., Xu H.R., Li X.N. Pharmacokinetics and safety of ezetimibe/simvastatin combination tablet: an open-label, single-dose study in healthy Chinese subjects. *Clin Drug Investig.* 32(12): 791-8, 2012.
- Clader J.W. The Discovery of Ezetimibe: A View from Outside the Receptor. *J Med Chem.* 47(1): 1-9, 2004.
- 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.
- Courtney R.D., Kosoglou, T., Statkevich, P. et al. Effect of food on the oral bioavailability of ezetimibe. *Clin Pharmacol Ther.* 71: 80 (Abstract), 2002.
- Davidson M.H. Ezetimibe: a novel option for lowering cholesterol. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 1(1): 11-21, 2003.
- Dujovne C.A., Ettinger M.P., McNeer J.F., Lipka L.J., LeBeaut A.P., Suresh R., Yang B., Veltri E.P.; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 90(10): 1092-1097, 2002.
- Elisaf M., Pitsavos Chr., Liberopoulos Ev., Tziomalos K., Athyros V. Updated guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia-2014. *Hellenic Journal of Atherosclerosis.* 5(3): 151–163, 2014.
- Engelking L.R. Vitamin D. In: *Textbook of Veterinary Physiological Chemistry*, 3<sup>rd</sup> Edition. 288–293. Academic Press, 2015.
- Ette E.I., Williams P.J. Population pharmacokinetics II: Estimation methods. *Ann Pharmacother.* 38(11): 1907-1915, 2004.
- Ezzet F., Krishna G., Wexler D.B., Statkevich P., Kosoglou T., Batra V.K. A population pharmacokinetic model that describes multiple peaks due to enterohepatic recirculation of ezetimibe. *Clin Ther.* 23(6): 871-85, 2001.
- Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 47(8 Suppl): C7-12, 2006.

- Farnier M., Freeman M.W., Macdonell G. et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J.* 26(9): 897–905, 2005.
- Fazio S., Guyton J., Polis A. et al. Long-term safety and efficacy of triple combination ezetimibe/simvastatin plus extended-release niacin in patients with hyperlipidemia. *Am. J. Cardiol.* 105(4): 487–494, 2010.
- Florentin M., Liberopoulos E.N., Elisaf M.S. Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know. *Int J Clin Pract.* 62(1): 88-96, 2008.
- Gaddi A., Cicero A.F., Odo F.O., Poli A.A., Paoletti R; Atherosclerosis and Metabolic Diseases Study Group. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag.* 3(6): 877–886, 2007.
- Gagné C., Gaudet D., Bruckert E.; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 105(21): 2469-75, 2002.
- Ganguly A.K. Some Aspects of Medicinal Chemistry at the Schering-Plough Research Institute. In: *Comprehensive Medicinal Chemistry II: Case histories and cumulative subject index*, Volume 8, Taylor J.B., Triggle D.J. eds. 29-51. Elsevier, 2007.
- Garcia-Calvo M., Lisnock J.M., Bull H.G. et al. The target of ezetimibe is Niemann–Pick C1-like 1 (NPC1L1). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102(23): 8132–8137, 2005.
- Garvey W.T., Kwon S., Zheng D. et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes.* 52: 453, 2003.
- Ghosal A., Hapangama N., Yuan Y. et al. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes(s) responsible for the glucuronidation of ezetimibe. *Drug Metab Dispos.* 32 (3): 314-20, 2004.
- Giugliano R.P., Cannon C.P., Blazing M.A., Nicolau J.C., Corbalán R., Špinar J., Park J.G., White J.A., Bohula E.A., Braunwald E.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With vs. Without Diabetes: Results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 137(15): 1571-1582, 2018.



- Grundey S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 110: 227-239, 2004.
- Gylling H., Plat J., Turley S., Ginsberg H.N., Ellegård L., Jessup W., Jones P.J., Lütjohann D., Maerz W., Masana L., Silbernagel G., Staels B., Borén J., Catapano A.L., De Backer G., Deanfield J., Descamps O.S., Kovanen P.T., Riccardi G., Tokgözoğlu L., Chapman M.J.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 232(2): 346-360, 2014.
- Hammersley D., Signy M. Ezetimibe: an update on its clinical usefulness in specific patient groups. *Ther Adv Chronic Dis*. 8(1): 4–11, 2017.
- Hooper A.J., Burnett J.R. Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep*. 16(7): 423, 2014.
- Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., O'Connor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 34(13): 962–971, 2013.
- Hovingh G.K., de Groot E., van der Steeg W., Boekholdt S.M., Hutten B.A., Kuivenhoven J.A., Kastelein J.J. Inherited disorders of HDL metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 16(2): 139-45, 2005.
- Hussain I., Garg A. Lipodystrophy syndromes. *Dermatol Clin*. 26(4): 569–ix, 2008.
- Jacobson T.A., Maki K.C., Orringer C.E. et al.; NLA Expert Panel. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol*. 9(6)(Suppl): S1-S122, 2015.
- Jambhekar S.S., Breen P.J. Basic Pharmacokinetics. Pharmaceutical Press, London, 2009.
- Jeu L., Cheng J.W.M. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol absorption inhibitor. *Clin Ther*. 25:2352–2387, 2003.
- Jungsin P., Choon O.K., Byung H.J., Seungwon Y., Min S.P., Taegon H. Pharmacokinetic drug interaction between atorvastatin and ezetimibe in healthy Korean volunteers. *Transl Clin Pharmacol*. 25(4): 202-208, 2017.
- Katzel L.I., Coon P.J., Rogus E., et al. Persistence of low HDL-C levels after weight reduction in older men with small LDL particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 299, 1995.
- Kester M., Karpa K.D., Vrana K.E. Pharmacokinetics. In: Elsevier's Integrated Review Pharmacology, 2nd Edition. 1-15. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012.

- Klingberg S., Andersson H., Mulligan A. et al. Food sources of plant sterols in the EPIC Norfolk population. *Eur J Clin Nutr.* 62: 695-703, 2008.
- Knopp R.H., Bays H., Manion C.V. et al. Effect of ezetimibe on serum concentrations of lipid-soluble vitamins. *Atherosclerosis Suppl.* 2:90, 2001.
- Kosoglou T, Statkevich P, Reyderman L, et al. Effects of selected drugs on exposure to ezetimibe. *Eur Heart J.* 24 Suppl.: 462 (abstract), 2003.
- Kosoglou T., Statkevich P., Johnson-Levonas A.O., Paolini J.F., Bergman A.J., Alton K.B. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 44(5): 467-94, 2005.
- Kühn H., Chan L. The role of 15-lipoxygenase in atherogenesis: pro- and antiatherogenic actions. *Curr Opin Lipidol.* 8(2): 111-117, 1997.
- Kuhn E., Lavielle M. Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects model. *Comput Stat Data An.* 49(4): 1020-1038, 2005.
- Kuivenhoven J.A., Pritchard H., Hill J., Frohlich J., Assmann G., Kastelein J. The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes. *J. Lipid Res.* 38: 191–205, 1997.
- Lavielle M, Mentré F. Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the MONOLIX software. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 34(2): 229–249, 2007.
- Lavielle M., Mbogning C. An improved SAEM algorithm for maximum likelihood estimation in mixtures of non linear mixed effects models. *Statistics and Computing.* 24(5): 693–707, 2014.
- Lee J., Hegele R.A. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 37(3): 333-339, 2014.
- Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K., Daly D.D. Jr., DePalma S.M., Minissian M.B., Orringer C.E., Smith S.C. Jr. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 70(14): 1785-1822, 2017.
- Longo D.L., Kasper D.L., Jameson J.L., Fauci A.S., Hauser S.L., Loscalzo J. Disorders of Lipoprotein Metabolism. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18<sup>th</sup> Edition. McGraw Hill Professional, 2012.
- Marshall W.J., Lapsley M., Day A.P., Ayling R.M. *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* 3<sup>rd</sup>, Edition. Churchill Livingstone, Elsevier, 2014.

Martinez-Hervas S., Carmena R., Ascaso J.F. Significance of LDL-C Lowering Therapy in Diabetic Patients. *Clin Lipidol.* 6(4): 389-399, 2011.

McNamara J.R., Cole T.G., Contois J.H., Ferguson C.A., Ordovas J.M., Schaefer E.J. Immunoseparation method for measuring low-density lipoprotein cholesterol directly from serum evaluated. *Clin Chem.* 41(2): 232-240, 1995.

Mehatha A.K., Suryadevara V., R Lankapalli S., M Deshmukh A., P Sambath L. Formulation and Optimization of Ezetimibe Containing Solid Dispersions Using Kollidon VA64. *Turk J Pharm Sci.* 11(2): 113-126, 2014.

Meng C.Q. Ezetimibe. Schering-Plough. *Curr Opin Investig Drugs.* 3(3): 427-32 (Abstract), 2002.

Merck Sharp & Dohme Limited. Ezetrol<sup>®</sup> (10 mg). Summary of Product Characteristics. 2016.

Merck Sharp & Dohme Limited. Inegy<sup>®</sup> (10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg). Summary of Product Characteristics. 2013.

Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, North Wales, PA, USA. Zetia<sup>®</sup> (ezetimibe) tablets prescribing information. 2007.

Migoya E.M., Bergman A., Hreniuk D., Matthews N., Yi B., Roadcap B., Valesky R., Liu L., Riffel K., Groff M., Zhao J.J., Musson D.G., Gambale J., Kosoglou T., Statkevich P., Lasseter K.C., Laurent A., Johnson-Levonas A.O., Murphy G., Gottesdiener K., Paolini J.F. Bioequivalence of an ezetimibe/simvastatin combination tablet and coadministration of ezetimibe and simvastatin as separate tablets in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 44(2): 83-92, 2006.

Monolix<sup>®</sup> 2016R1. Lixoft, Orsay, France.

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

Mould D.R., Upton R.N. 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.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 106: 3143-3421, 2002.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia. 2016.

- Nofer J.R., Remaley A.T. Tangier disease: still more questions than answers. *Cell Mol. Life Sci.* 62: 2150–2160, 2005.
- Nußbaumer B., Glechner A., Kaminski-Hartenthaler A., Mahlknecht P., Gartlehner G. Ezetimibe-Statin Combination Therapy. *Dtsch Arztebl Int.* 113(26): 445-53, 2016.
- O'Brien T., Dinneen S.F., O'Brien P.C., Palumbo P.J. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc.* 68: 860, 1993.
- Owen J.S., Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. John Wiley & Sons, Inc, New Jersey, 2014.
- Pajukanta P., Lilja H.E., Singheimer J.S. et al. Familial Combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF 1). *Nat Gen.* 36: 371–376, 2004.
- Pandya V., Rao A., Chaudhary K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. *World J Nephrol.* 4(1): 83–91, 2015.
- Parhofer K.G. The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism. *Dtsch Arztebl Int.* 113(15): 261–268, 2016.
- Park H., Kim K. Association of alcohol consumption with lipid profile in hypertensive men. *Alcohol Alcohol.* 47: 282, 2012.
- Patrick J.E., Kosoglou T., Stauber K.L., Alton K.B., Maxwell S.E., Zhu Y., Statkevich P., Iannucci R., Chowdhury S., Affrime M., Cayen M.N. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metabolism and Disposition.* 30(4): 4 30-7, 2002.
- Phan B.A.P., Dayspring T.D., Toth P.P. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag.* 8: 415–427, 2012.
- Piepoli M., Hoes A., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A. et al.; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 37(29): 2315–2381, 2016.
- Punwani N., Pai S., Bach C. et al. Effect of food on oral bioavailability of SCH 58235 in healthy male volunteers. *Am Assoc Pharm Sci Suppl.* 1: S486 (Abstract 3426), 1998.
- Purcell S. Maximum likelihood estimation. 2007. [http://statgen.iop.kcl.ac.uk/bgim/mle/sslike\\_1.html](http://statgen.iop.kcl.ac.uk/bgim/mle/sslike_1.html)

- Reyderman, L., Kosoglou, T., Statkevich, P. et al, Pharmacokinetics of ezetimibe in subjects with normal renal function or severe chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther.* 71: 27 (Abstract), 2002.
- Roberts M.S., Magnusson B.M., Burczynski F.J., Weiss M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 41(10): 751-90, 2002.
- Rosenson R.S. Lipoprotein classification, metabolism, and role in atherosclerosis. UpToDate, 2017.
- Rosenson R.S. Secondary causes of dyslipidemia. UpToDate, 2017.
- Rubin R., Strayer D. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine 6<sup>th</sup>, Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, 2012.
- Salen G., von Bergmann K., Lutjohann D. et al.: Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation.* 109(8): 966–971, 2004.
- Sheiner L. B. Learning vs Confirming in Clinical Drug Development. *Clin Pharmacol Ther.* 61: 275-291, 1997.
- Sigh R.B., Megni S.A., Xu Y.J., Arneja A.S., Dhalla N.S. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol.*; 7(1): 40–53, 2002.
- Simard C., Turgeon J. The pharmacokinetics of ezetimibe. *Can J Clin Pharmacol.* 10(Suppl A): 13A–20A, 2003.
- Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med.* 320(14): 915-924, 1989.
- Sullivan D.R., Lewis B. A Classification of Lipoprotein Disorders: Implications for Clinical Management. *Clin Lipidol.* 6(3): 327-338, 2011.
- 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 R.M., Thiyagu R., Karthik A., Venkat R.S. Population pharmacokinetics: Novel approach to pharmacokinetic modeling with potential application in drug development and dosage individualization. *IJPR.* 1-4, 2008.
- Taft D.R. Drug Excretion. In: *Pharmacology. Principles and Practice*, Hacker M., Bachmann K., Messer W. eds. 175- 201. Academic Press, 2009.
- Thai H.T., Mentré F., Holford N.H., Veyrat-Follet C., Comets E. Evaluation of bootstrap methods for estimating uncertainty of parameters in nonlinear mixed-effects models: a simulation study in population pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 41(1): 15-33, 2014.

- Tikkanen M.J. Plant sterols and stanols. *Handb Exp Pharmacol.* 170: 215-30, 2005.
- Todt H., Fozzard H.A. Cardiac glycosides. In: *Principles of Medical Biology, Volume 8B (Molecular and Cellular Pharmacology)*. 501-518. JAI Press Inc, 1997.
- Tolleshaug H., Hobgood K.K., Brown M.S., Goldstein J.L. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: multiple mutations disrupt transport and processing of a membrane receptor. *Cell.* 32(3): 941-51, 1983.
- Tomkin G.H., Owens D. Investigational therapies for hypercholesterolemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 26(5): 603-617, 2017.
- Toth B.H., Kyaw T., Tipping T., Bobik A. Atherosclerosis. In: *The Autoimmune Diseases 5<sup>th</sup>, Edition*, Rose N.R., Mackay I.R. eds. 1049–1066. Academic Press, 2014.
- Toth P.P., Catapano A., Tomassini J.E., Tershakovec A.M. Update on the efficacy and safety of combination ezetimibe plus statin therapy. *Clin. Lipidol.* 5(5): 655–684, 2010.
- Toth P.P., Davidson M.H. Simvastatin plus ezetimibe: combination therapy for the management of dyslipidaemia. *Exp. Opin. Pharmacother.* 6(1): 131–139, 2005.
- Tsubakio-Yamamoto K., Nishida M., Nakagawa Toyama Y., Masuda, D., Ohama T., Yamashita S. Current therapy for patients with sitosterolemia – effect of ezetimibe on plant sterol metabolism. *J Atheroscler Thromb.* 17: 891–900, 2010.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for Industry Population Pharmacokinetics.* 1999.
- Valsta L.M., Lemström A., Ovaskainen M.L. et al. Estimation of plant sterol and cholesterol intake in Finland: quality of new values and their effect on intake. *Br J Nutr.* 92: 671-678, 2004.
- van Heek M., Farley C., Compton D.S., Hoos L., Alton K.B., Sybertz E.J., Davis H.R. Jr. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol.* 129(8): 1748-54, 2000.
- Viestenz A., Schlotzer-Schrehardt U., Hofmann-Rummelt C., Seitz B., Kuchle M. Histopathology of corneal changes in lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. *Cornea.* 21: 834–837, 2002.
- Vodnala D., Rubenfire M., Brook R.D. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol* 110: 823, 2012.
- Whalen K., Finkel R., Panavelil T.A., et al. *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology.* Wolters Kluwer, Philadelphia, 2015.
- Wheeler D.C., Bernard D.B. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 23(3): 331-346, 1994.

- Widmaier E.P., Raff H., Strang K.T. Vander's human physiology: the mechanisms of body function. McGraw-Hill, New York, 2014.
- Wohl D., Waters D., Simpson R. Jr., Richard S., Schnell A., Napravnik S. et al. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 47 (8): 1105–1108, 2008.
- Yoo, E. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 21: 7–14, 2016.
- Yuan G., Al-Shali K.Z., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 176(8): 1113–1120, 2007.
- Zavaroni I., Dall'Aglio E., Alpi O. et al. Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis.* 55: 259, 1985.
- Zeelen F.J. Medicinal Chemistry of Steroids. In: *Principles of Medical Biology, Volume 8B (Molecular and Cellular Pharmacology).* 427-463. JAI Press Inc, 1997.
- Zema M.J. Add-on therapy for hypercholesterolemia: a pilot comparison of two gastrointestinally-acting agents in statin-treated patients. *J. Clin. Lipidol.* 3(2): 119–124, 2009.
- Zhu Y., Statkevich P., Kosoglou T. et al. Effect of ezetimibe (SCH 58235) on the activity of drug metabolizing enzymes in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 67 (2): 152 (abstract), 2000.