



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ**

Π.Μ.Σ. «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες»  
Κατεύθυνση: Εφαρμοσμένη Βιοϊατρική

«Φαρμακευτική αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών με  
έμφαση στους συνδυασμούς στατίνης-εξετιμίμπης -  
Στατιστική μελέτη πωλήσεων πρωτότυπων και γενόσημων  
φαρμάκων»

**ΔΗΜΗΤΡΑ ΒΛΑΧΑ**  
**ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**  
**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ**

Π.Μ.Σ. «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες»  
Κατεύθυνση: Εφαρμοσμένη Βιοϊατρική

«Φαρμακευτική αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών με  
έμφαση στους συνδυασμούς στατίνης-εξετιμίμπης -  
Στατιστική μελέτη πωλήσεων πρωτότυπων και γενόσημων  
φαρμάκων»

**ΔΗΜΗΤΡΑ ΒΛΑΧΑ**

**ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020**



Η έγκριση της Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

**Όνοματεπώνυμο φοιτητή:** Δήμητρα Βλάχα

**Τίτλος:** «Φαρμακευτική αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών με έμφαση στους συνδυασμούς στατίνης-εξετιμίμπης - Στατιστική μελέτη πωλήσεων πρωτότυπων και γενόσημων φαρμάκων»

**Ημερομηνία παρουσίασης:** 2020

**Όνόματα τριμελούς επιτροπής:**

**Επιβλέπων καθηγητής**

Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας, κος Γεώργιος Λεονταρίτης

**Μέλη τριμελούς επιτροπής**

Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, κα Μαρία Κωνσταντή

Καθηγητής Φαρμακολογίας, κος Περικλής Παππάς

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Χοληστερόλη

1.2 Παθοφυσιολογία και διαχωρισμός των δυσλιπιδαιμιών

### 2. ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗΣ

#### 2.1 ΣΤΑΤΙΝΕΣ

2.1.1 Μηχανισμός δράσης στατινών

2.1.2 Πλειοτροπική δράση στατινών

2.1.3 Οι στατίνες σε συνδυασμό με άλλα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα

2.1.4 Αλληλεπιδράσεις στατινών με άλλα φάρμακα

2.1.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες- Τοξικότητα των στατινών

2.1.6 Χορήγηση στατινών

#### 2.2 ΦΙΒΡΑΤΕΣ

2.2.1 Μηχανισμός δράσης φιβρατών

2.2.2 Συγχορήγηση φιβράτης – στατίνης

#### 2.3 ΡΗΤΙΝΕΣ

2.3.1 Μηχανισμός δράσης ρητινών

2.3.2 Συγχορήγηση ρητίνης- στατίνης

#### 2.4 ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

2.4.1 Μηχανισμός δράσης νιασίνης

#### 2.5 ΕΖΕΤΙΜΙΠΗ

2.5.1 Μηχανισμός δράσης εξετιμίμπης

2.5.2 Φαρμακοκινητική

2.5.3. Πλειοτροπική δράση εξετιμίμπης

## 2.6 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ ΣΕ ΕΝΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑ

2.6.1 Εξετιμίμπη και συμβαστατίνη

2.6.2 Εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη

2.6.3 Εξετιμίμπη και ροσουβαστατίνη

2.6.4 Εξετιμίμπη και άλλες στατίνες

2.6.5 Χορήγηση εξετιμίμπης με στατίνη σε ένα σκεύασμα

## 3. ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗΣ

3.1 Μελέτη του ρόλου του PCSK9

3.2 Μονοκλωνικά αντισώματα PCSK9 αναστολείς

3.3 Παρεμβολή RNA

## 4. ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΜΗΘΕΥΟΝΤΑΙ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΠΟ ΙΔΙΩΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟ

4.1 Πρωτότυπο και γενόσημο φάρμακο- Ορισμοί

4.2 Σύγκριση πρωτότυπου-γενόσημου φαρμάκου και επιβάρυνση ασφαλισμένου

## 5. ΣΚΟΠΟΣ

## 6. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

6.1 Εισαγωγή

6.2 Συλλογή δεδομένων

6.3 Επεξεργασία δεδομένων



## 7.ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

## 8.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

## Ευχαριστίες-Πρόλογος

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Γεώργιο Λεονταρίτη, Επίκουρο Καθηγητή Φαρμακολογίας και επιβλέποντα της μεταπτυχιακής μου εργασίας, για την ανάθεση του θέματος, την υποστήριξη, την πολύτιμη επιστημονική καθοδήγηση και συμβολή σε όλα τα επίπεδα της εργασίας αλλά και για τις καθοριστικές συμβουλές του για τη διαμόρφωση του τελικού κειμένου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, την Καθηγήτρια Φαρμακολογίας κα. Μαρία Κωνσταντή και τον Καθηγητή Φαρμακολογίας κ. Περικλή Παππά, για τη συνεργασία και την υποστήριξή τους.

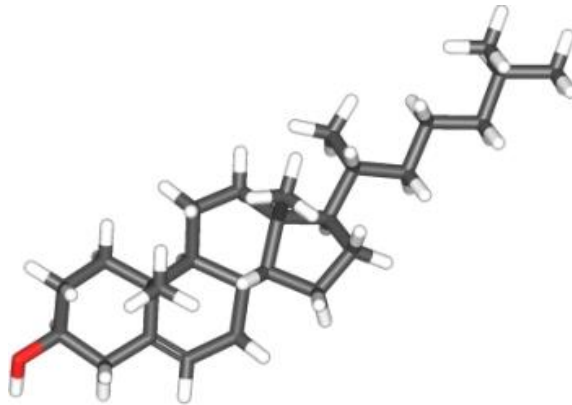
Συνεχίζοντας, ευχαριστώ την Αλεξάνδρα και τον Χάρη που παράλληλα κάναμε την προσπάθεια για την απόκτηση του μεταπτυχιακού διπλώματος, τους φίλους μου και την οικογένειά μου που πάντα με στηρίζουν.

Στην παρούσα εργασία καταγράφονται αρχικά τα επιστημονικά δεδομένα που αφορούν τις δραστικές φαρμακευτικές ουσίες που χορηγούνται για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών στον οργανισμό

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται μια στατιστική μελέτη που αφορά τα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα που χορηγούνται στους ασθενείς και συγκεκριμένα τους συνδυασμούς στατίνης και εξετιμίμπης, τη συχνότητα χορήγησης του συνδυασμού των δυο δραστικών ουσιών σε ένα ιδιοσκεύασμα, καθώς και την επιλογή πρωτότυπου ή γενόσημου φαρμάκου από τον ασθενή.

## 1. Εισαγωγή

### 1.1. Χοληστερόλη: σύνθεση-μεταβολισμός



Εικόνα 1: Χοληστερόλη

Η **χοληστερόλη** αρχικά ταυτοποιήθηκε ως κρυσταλλικό συστατικό των χολόλιθων. Αποτελείται από έναν άκαμπτο, επίπεδο τετρακυκλικό πυρήνα και μια εύκαμπτη πλευρική αλυσίδα ισο-οκτυλίου στον άνθρακα 17. Η χοληστερόλη μπορεί να ληφθεί από την τροφή, αλλά το μεγαλύτερο ποσοστό συντίθεται *de novo*. Χρησιμοποιείται για την βιοσύνθεση και επιδιόρθωση των κυτταρικών μεμβρανών, τη σύνθεση των χολικών οξέων, της βιταμίνης D και είναι πρόδρομη ένωση των στεροειδών ορμονών (Vicente et al,2018).

#### Σύνθεση χοληστερόλης:

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). 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 ακετυλο-CoA. Το πρώτο στάδιο της σύνθεσης περιλαμβάνει τον σχηματισμό του μεβαλονικού οξέος και εν συνεχεία της δραστηκής του μορφής, του πυροφωσφορικού ισοπεντύλιου. 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 (C30) από 6 μόρια πυροφωσφορικού ισοπεντυλίου (C5). 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). Συνοπτικά, οι τέσσερις κύριες διεργασίες είναι η συμπύκνωση οξικού προς ισοπρένιο, ο πολυμερισμός του ισοπρενίου προς σκουαλένιο, η κυκλοποίηση του σκουαλενίου σε λανοστερόλη και τέλος η μετατροπή της λανοστερόλης σε χοληστερόλη (W. David Nes, 2011).

Η χοληστερόλη είναι ένα βασικό δομικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών. (Maxfield and Tabas, 2005). Επίσης, είναι πρόδρομη ένωση στη δημιουργία των χολικών οξέων, βασικό συστατικό της χολής που εκκρίνει το ήπαρ (Russell, 2009) και των στεροειδών ορμονών των επινεφριδίων και των γονάδων. (Sih and Whitlock, 1968). Η χοληστερόλη, επιπλέον, 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).

Ο **μεταβολισμός της χοληστερόλης** πρέπει να ελέγχεται αυστηρά. Η χοληστερόλη λαμβάνεται κυρίως από δύο πηγές: α) από την διατροφή, όπου η χοληστερόλη που προσλαμβάνεται από τις τροφές απορροφάται από το έντερο και β) ενδογενώς, μέσω βιοσύνθεσής της στο ήπαρ. Και από τις δυο οδούς, η χοληστερόλη παραδίδεται σε περιφερειακούς ιστούς με τρόπο εξαρτώμενο από τη δράση των λιποπρωτεϊνών. Υπάρχουν διάφορα είδη λιποπρωτεϊνών, ανάλογα με τη σύνθεσή τους σε λιπίδια και πρωτεΐνες. Η σύνθεση των λιποπρωτεϊνών καθορίζει το μέγεθός τους, την πυκνότητά τους και την ηλεκτροφορική τους ικανότητα. Τα είδη των λιποπρωτεϊνών είναι:

- *Χυλομικρά*: Σωματίδια με τη μικρότερη πυκνότητα και το μεγαλύτερο μέγεθος.
- *Υπολείμματα χυλομικρών*: Προϊόντα μεταβολισμού των χυλομικρών που περιέχουν λιγότερα λιπίδια, είναι πυκνότερα και μικρότερα από τα χυλομικρά.
- *Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL)*: Έχουν μεγαλύτερη πυκνότητα και μικρότερο μέγεθος από τα χυλομικρά.
- *Ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL) ή υπολείμματα VLDL*: Είναι προϊόντα μεταβολισμού των VLDL και είναι πυκνότερες και μικρότερες.

- *Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL)*: Είναι προϊόντα μεταβολισμού των IDL, είναι πυκνότερες και μικρότερες.
- *Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες HDL*: Είναι τα σωματίδια με τη μεγαλύτερη πυκνότητα και το μικρότερο μέγεθος.
- *Λιποπρωτεΐνη (a)*: Αποτελείται από ένα σωματίδιο LDL κι ένα μόριο της απολιπρωτεΐνης (α) κι έχει μέγεθος και πυκνότητα ίδια με της LDL, (Janapala et al,2020)

## 1.2. Παθοφυσιολογία και διαχωρισμός των δυσλιπιδαιμιών

Οι **δυσλιπιδαιμίες** είναι οι διαταραχές (ποσοτικές ή ποιοτικές) του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων (LDL, χυλομικρά, HDL, VLDL) που μεταφέρουν τα λιπίδια στον οργανισμό. Οι πιο σημαντικές διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπιδίων για την αντιμετώπιση των οποίων κατά κανόνα είναι απαραίτητη η λήψη φαρμακευτικής αγωγής είναι οι παρακάτω (Πίτσαβος, Ελισάφ, 2014).

- Χυλομικροαιμία (κληρονομική ή επίκτητη): πολύ αυξημένα τριγλυκερίδια (TRG) λόγω έλλειψης της ισοπρωτεϊνικής λιπάσης, κίνδυνος οξείας παγκρεατίτιδας. Τα τριγλυκερίδια είναι και αυτά βασικά λιπίδια του ανθρώπινου οργανισμού όπως και η χοληστερόλη και χρησιμεύουν ως καύσιμη ύλη και ως αποθήκη ενέργειας στον λιπώδη ιστό.
- Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
  - α. Ομόζυγη (1/1.000.000 άτομα): πολύ αυξημένη LDL-C
  - β. Ετερόζυγη (1/500 άτομα): αρκετά αυξημένη LDL-C
- Μικτή υπερλιπιδαιμία
  - α. Οικογενής μικτή (1/300 άτομα): αυξημένη LDL-C, αυξημένα TRG, μειωμένη HDL-C
  - β. Δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία(1/10,000 άτομα)-ανικανότητα της APO E να συνδέει τα κατάλοιπα των λιποπρωτεϊνών με τους υποδοχείς στο ήπαρ.
- Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία (1/2.000 άτομα): αυξημένα TRG
- Οικογενής μείωση της HDL CHOL: πολύ χαμηλή HDL-C .

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FH) είναι η πιο συχνή δυσλιπιδαιμία στον άνθρωπο. Είναι μια διαταραχή στο μεταβολισμό των λιπιδίων που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και οδηγεί σε υψηλά επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C), λόγω του μειωμένου καταβολισμού της. Τα τυπικά ευρήματα της νόσου είναι οι αυξημένες συγκεντρώσεις της apoB100, της 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. Αν δεν αντιμετωπιστεί, η έκθεση σε υψηλά επίπεδα LDL-C κατά τη διάρκεια της ζωής αυξάνει την ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας και τον πρόωρο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

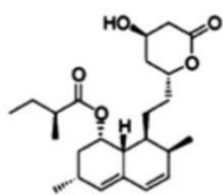
Ο επιπολασμός στην εμφάνιση της οικογενής υπερχοληστεριναιμίας με την ετερόζυγη μορφή της ανέρχεται περίπου στο 1:500 άτομα. Εξωτερικά χαρακτηριστικά των ατόμων με οικ. υπερχοληστεριναιμία είναι η εμφάνιση τενόντιων υποδερματικών ή οζωδών ξανθωμάτων, ξανθελασμάτων και γεροντότοξου σε νεαρά άτομα. Χαρακτηριστικά, το 70% των ασθενών, οι οποίοι δεν υπόκεινται σε θεραπεία, εμφανίζουν τενόντια ξανθώματα στους εκτείνοντες τένοντες των δαχτύλων και τον αχίλλειο τένοντα (Asier Benito-Vicente et al,2018).

## 2. Φάρμακα για τη Ρύθμιση της Χοληστερίνης

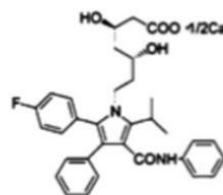
### 2.1. Στατίνες

Οι στατίνες είναι το φάρμακο επιλογής για τη ρύθμιση της υπερχοληστεριναιμίας λόγω της αποτελεσματικότητάς τους και της ασφάλειας στη χρήση τους. Παρόλο που έχουν κοινό μηχανισμό δράσης, έχουν διαφορετικές χημικές δομές, διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ και διαφέρουν στον τρόπο που επιδρούν στα λιπίδια του οργανισμού.

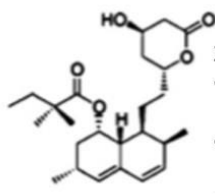
*Ιδιότητες στατινών:* Η χημική δομή των στατινών επηρεάζει τη διαλυτότητά τους στο νερό, γεγονός το οποίο επηρεάζει την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκρισή τους. Η πραβαστατίνη και η σιμβαστατίνη έχουν χρόνο ημιζωής 1-3 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής της ροσουβαστατίνης είναι 19 ώρες. Η ατορβαστατίνη, η φλουβαστατίνη, η πιταβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη είναι πλήρως συνθετικές ενώσεις. Η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη είναι μυκητιασικά παράγωγα. Η ατορβαστατίνη, η σιμβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η φλουβαστατίνη και η πιταβαστατίνη είναι σχετικά λιπόφιλες ενώσεις. Οι λιπόφιλες στατίνες μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα p450, εκτός από την πιταβαστατίνη η οποία μεταβολίζεται κατά πολύ μικρό ποσοστό από ένζυμα του κυτοχρώματος p450. Η πραβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη είναι πιο υδρόφιλες ενώσεις. Όλες οι στατίνες έχουν δράση στο ήπαρ, κυρίως λόγω του μεταβολισμού πρώτης διόδου. Οι λιπόφιλες στατίνες φτάνουν στο ήπαρ μέσω των μεμβρανών των ηπατικών κυττάρων με παθητική διάχυση, ενώ οι υδατόφιλες με τη διαδικασία της ενεργούς μεταφοράς. Η πραβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ηπατοεκλεκτικότητα από τις πιο λιπόφιλες στατίνες καθώς και μειωμένη πιθανότητα να προσληφθούν από περιφερικά κύτταρα. Η βιοδιαθεσιμότητα των στατινών ποικίλλει από 5% για τη λοβαστατίνη και τη σιμβαστατίνη μέχρι και 60% η και παραπάνω για την πιταβαστατίνη (Schacter M., 2005).



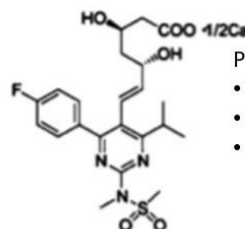
- ΛΟΒΑΣΤΑΤΙΝΗ**
- Χρόνος ημιζωής 2,9h
  - Μυκητιασικό παράγωγο
  - Λιπόφιλη



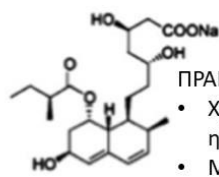
- ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ**
- Χρόνος ημιζωής 14h
  - Συνθετική ένωση
  - Λιπόφιλη



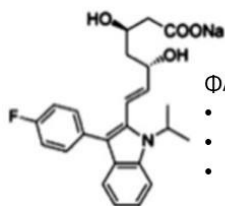
- ΣΙΜΒΑΣΤΑΤΙΝΗ**
- Χρόνος ημιζωής 3h
  - Μυκητιασικό παράγωγο
  - Λιπόφιλη



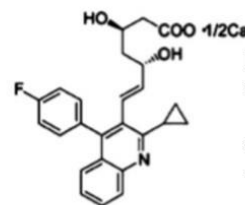
- ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗ**
- Χρόνος ημιζωής 20h
  - Συνθετική ένωση
  - Υδρόφιλη



- ΠΡΑΒΑΣΤΑΤΙΝΗ**
- Χρόνος ημιζωής 1,8h
  - Μυκητιασικό παράγωγο
  - Υδρόφιλη



- ΦΛΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗ**
- Χρόνος ημιζωής 3h
  - Συνθετική ένωση
  - Λιπόφιλη



- ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝΗ**
- Χρόνος ημιζωής 11h
  - Συνθετική ένωση
  - Λιπόφιλη

Εικόνα 2: Οι στατίνες και οι ιδιότητές τους (A Oesterle, 2017)

Πίνακας 1: Οι στατίνες και οι ιδιότητές τους

Στατίνες	Χρόνος Ημιζωής(h)	Μεταβολισμός στο p450	Διαλυτότητα
Ατορβαστατίνη	15-30	CYP3A4	Λιπόφιλη
Σιμβαστατίνη	2-3	CYP3A4,CYP3A5	Λιπόφιλη
Ροσουβαστατίνη	19	CYP2C9 περιορισμένα	Υδρόφιλη
Πραβαστατίνη	1,3-2,8	CYP2C9 περιορισμένα	Υδρόφιλη
Πιταβαστατίνη	11	CYP2C9 περιορισμένα	Λιπόφιλη
Λοβαστατίνη	2,9	CYP3A4	Λιπόφιλη
Φλουβαστατίνη	0,5-2,3	CYP2C9	Λιπόφιλη

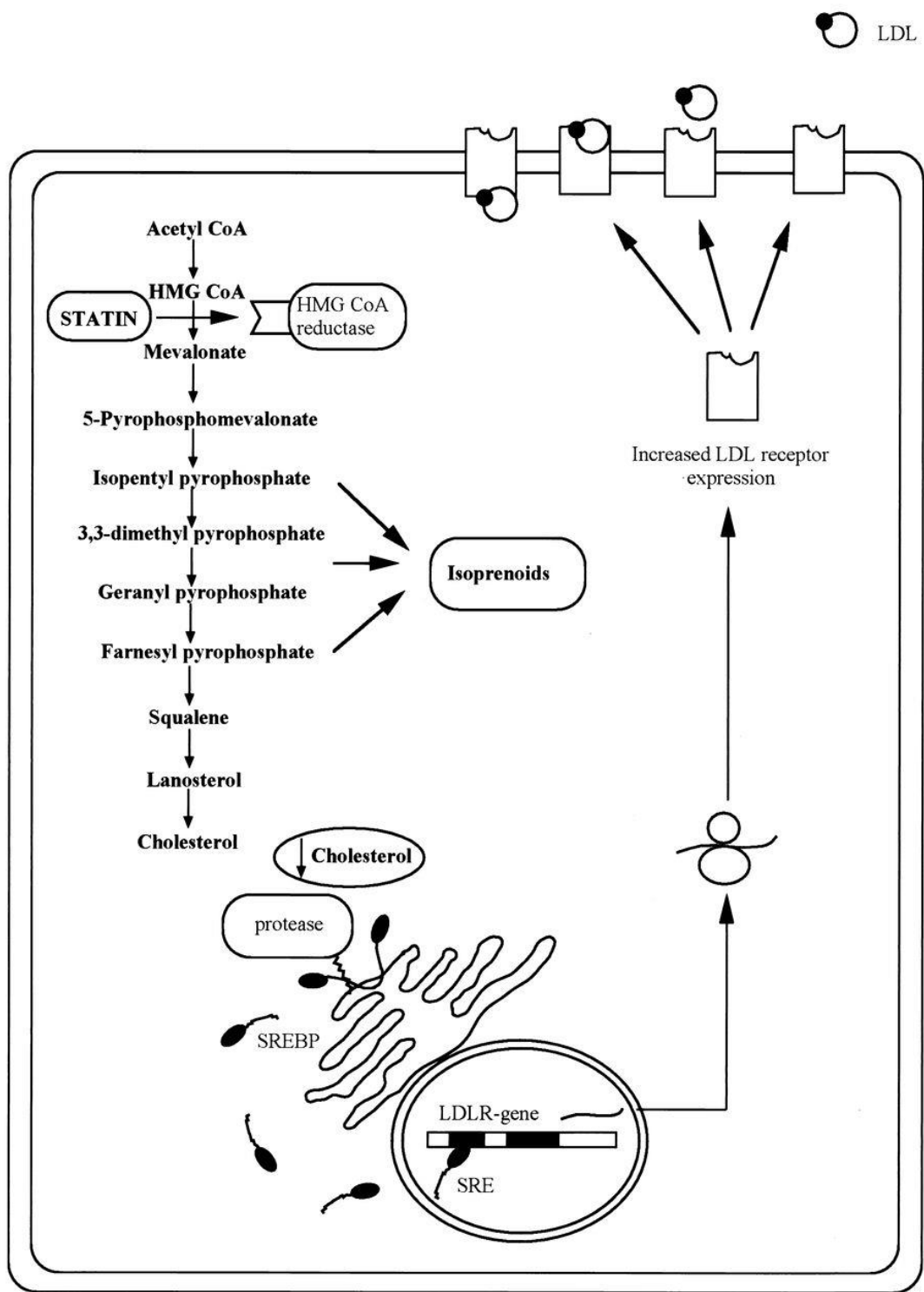
Οι στατίνες χρησιμοποιούνται τα τελευταία 30 χρόνια για την αντιμετώπιση της υπερχοληστεριναιμίας, για να αποτρέψουν εγκεφαλικά επεισόδια και εμφράγματα. Στις στατίνες έχουν αποδοθεί πολλαπλοί πλειοτροπικοί μηχανισμοί, ωστόσο ο κύριος και πρωταρχικός μηχανισμός εδράζεται στην ικανότητά τους να αναστέλλουν την ενζυμική δράση της αναγωγάσης του 3-ύδροξυ-γλουτάρυλο-συνενζύμου Α (HMG-CoA).



### **2.1.1. Μηχανισμός δράσης στατινών**

Οι στατίνες αναστέλλουν ανταγωνιστικά το ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση που μετατρέπει το HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, κατά τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ. Η αναστολή της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης στο ήπαρ, οδηγεί σε πανωρύθμιση (upregulation) των υποδοχέων της LDL-C στο ήπαρ με αποτέλεσμα να αυξάνεται η κάθαρση της LDL-C και άρα η μείωση της χοληστερόλης του ορού.

Η αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης μειώνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα χοληστερόλης και οδηγεί στην ενεργοποίηση μιας πρωτεάσης, η οποία με τη σειρά της διασπά πρωτεΐνες πρόσδεσης του ρυθμιστικού στοιχείου στερολών (SREBP) από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Η μετάθεση των SREBP προς τον πυρήνα ενεργοποιεί την έκφραση του γονιδίου του υποδοχέα των LDL-C. Η ενισχυμένη έκφραση του υποδοχέα των LDL-C αυξάνει τη διά μέσου του υποδοχέα ενδοκυττάρωση της LDL-C και μειώνει την ποσότητα της LDL-C στον ορό. Επίσης μειώνεται η αποικοδόμηση των υποδοχέων της LDL-C. Ο αυξημένος αριθμός υποδοχέων LDL-C στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απομάκρυνση της LDL από το αίμα και άρα τελικά μειωμένα επίπεδα LDL-C.



Εικόνα 3: Μηχανισμός δράσης των στατινών (Vaughan et al,2000)

## 2.1.2 Πλειοτροπική δράση στατινών

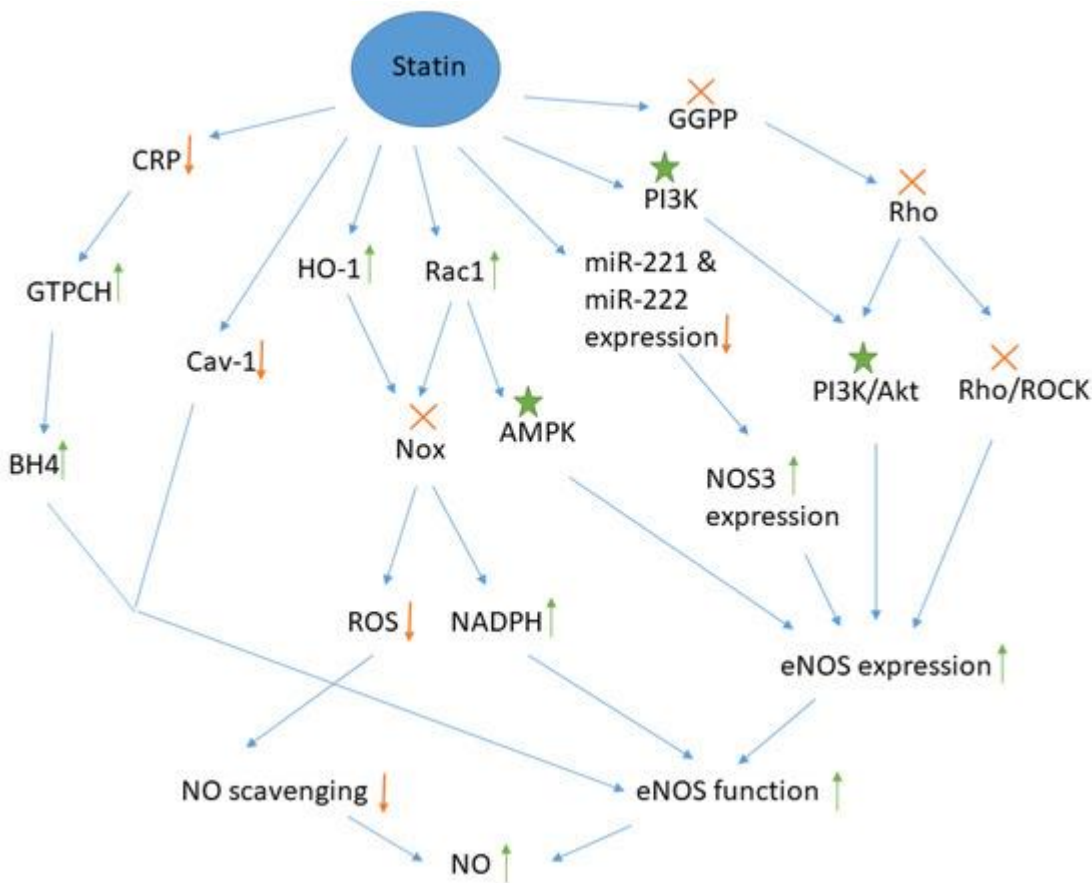
### *-Στατίνες και σηματοδοτικά μονοπάτια*

Το L- μεβαλονικό οξύ είναι πρόδρομο μόριο στη δημιουργία σημαντικών ισοπρενοειδών, όπως το πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο και το πυροφωσφορικό γερανυλ-γερανύλιο. Αυτά τα μόρια είναι υπεύθυνα για μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις σε πρωτεΐνες, μέσω ομοιοπολικής πρόσδεσης του φαρνεσυλίου και του γερανυλ-γερανυλίου σε κατάλοιπα κυστεΐνης. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται πρενυλίωση και απαντάται σε πολυάριθμα σηματοδοτικά μονοπάτια. Ένα τέτοιο μονοπάτι που επηρεάζεται από τις στατίνες, περιλαμβάνει τις GTP-πρωτεΐνες, τις Rho, Rac και Ras. Αυτές οι πρωτεΐνες ρυθμίζουν πρόδρομα μονοπάτια αθηρογένεσης και φλεγμονής και η ενεργοποίησή τους εξαρτάται από την κατάσταση της ισοπρενυλίωσης. Οι Rho πρωτεΐνες εμπλέκονται στην έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών και στην δημιουργία και διατήρηση του κυτταροσκελετού της ακτίνης. Οι Ras πρωτεΐνες ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, ενώ η Rac ρυθμίζει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) (Mo H,2004).

Οι στατίνες επηρεάζουν σηματοδοτικά μονοπάτια και μόρια που ρυθμίζουν την παραγωγή του NO ενδοθηλιακά. Τα σημαντικότερα μονοπάτια απεικονίζονται στο σχήμα 2. Οι στατίνες αυξάνουν την έκφραση της συνθάσης του NO κυρίως μέσω της αναστολής του μονοπατιού Rho/ROCK ή μέσω ενεργοποίησης της κινάσης της φωσφοϊνσιτόλης PI3K/ πρωτεϊνικής κινάσης B( Akt) είτε της κινάσης AMPK (πρωτεϊνική κινάση εξαρτώμενη από το AMP). Η αναστολή της σύνθεσης του μεβαλονικού οξέος από τις στατίνες προκαλεί πανωρύθμιση στην έκφραση της Rho GTPάσης στο κυττόπλασμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απενεργοποίηση της Rho, επειδή οι στατίνες καθιστούν τα ισοπρενοειδή όπως το πυροφωσφορικό γερανυλ-γερανύλιο μη διαθέσιμα για ισοπρενυλίωση και μετα-μεταφραστική τροποποίηση της πρωτεΐνης Rho, έτσι παρεμποδίζεται η μετατόπιση της Rho από το κυτταρόπλασμα στην μεμβράνη και δεν ενεργοποιείται. Επειδή η Rho είναι ανενεργή, αναστέλλεται το μονοπάτι της κινάσης της Rho (ROCK) το οποίο έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της ημιζωής της συνθάσης του NO και αύξηση της παραγωγής του NO ενδοθηλιακά.

Η PI3K ενεργοποιεί την Akt και η ενεργή Akt διεγείρει την φωσφορυλίωση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου και την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου. Η αναστολή της Rho από τις στατίνες επίσης προάγει την ενεργοποίηση της Akt. Μεσολαβητής στη φωσφορυλίωση της συνθάσης του NO φαίνεται να είναι η πρωτεΐνη θερμικού σοκ 90. Η τυροσινική φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης αυτής από τις στατίνες διευκολύνει την άμεση αντίδρασή της με την Akt, δημιουργείται σύμπλοκο Akt/eNOS και έτσι ενεργοποιείται η συνθάση του NO.

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού AMPK είναι ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο οι στατίνες μπορούν να ενισχύσουν την παραγωγή NO. Η AMPK αναστέλλει ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης όπως είναι η HMG-CoA. Οι στατίνες αυξάνουν την ενεργοποίηση της AMPK μέσω φωσφορυλίωσης της Thr-172, αυξάνοντας την Rac1 που επάγει την φωσφορυλίωση της συνθάσης του NO.



Εικόνα 4: Σηματοδοτικά μονοπάτια των στατινών (Corabi et al, 2019)

Η υπερχοληστεριναιμία επηρεάζει τη σύσπαση και διαστολή των αγγείων, καθώς και τις διαδικασίες μέσω των οποίων το ενδοθήλιο ρυθμίζει τον τόνο στις αρτηρίες του οργανισμού. Η χορήγηση στατινών ενισχύει την παραγωγή του νιτρικού οξέος (αγγειοδιασταλτικό), που έχει ως συνέπεια την καλύτερη λειτουργία του ενδοθηλίου, ανεξάρτητα με το αν η λήψη της στατίνης έχει επιφέρει αλλαγές στα επίπεδα της χοληστερόλης στο πλάσμα.

## ***Στατίνες και αθηρωματικές πλάκες***

Η πιθανότητα ρήξης των αθηρωματικών πλακών και η θρόμβωση έχει μεγαλύτερη κλινική σημασία από ότι ο βαθμός στένωσης που προκαλούν οι αθηρωματικές πλάκες. (Corti et al., 2003). Οι στατίνες επηρεάζουν τη σταθερότητα των αθηρωματικών πλακών με διάφορους τρόπους. Αναστέλλουν τη διήθηση κυττάρων στα τοιχώματα της αρτηρίας και αναστέλλουν την έκκριση μεταλλοπρωτεϊνών. Οι μεταλλοπρωτεΐνες αποικοδομούν τα εξωκυττάρια συστατικά του υποστρώματος και έτσι αποδυναμώνουν την ινώδη κάψα των αθηρωματικών πλακών. Η οξειδωση της LDL φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόσληψή της από μακροφάγα. Οι στατίνες μειώνουν την ευαισθησία των λιποπρωτεϊνών στην οξειδωση. Επίσης, μειώνουν την συσσωμάτωση και εναπόθεση των αιμοπεταλίων και επιδρούν στη μείωση του ινωδογόνου. Τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

## ***Στατίνες και φλεγμονή***

Η σχέση των στατινών με τη φλεγμονή: Οι στατίνες μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (CHD) και τα επίπεδα της CRP-C αντιδρώσας πρωτεΐνης που αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη φλεγμονής και δείκτη υψηλού κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, ανεξάρτητα από τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης. (Libby and Ridker, 2010). Οι στατίνες μειώνουν το επίπεδο των προφλεγμονωδών κυτοκινών σε ασθενείς με υπερχοληστεριναιμία και στον σακχαρώδη διαβήτη. Μειώνουν την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων και τη διήθηση των μακροφάγων (Antonopoulos et al, 2012).

### **2.1.3 Οι στατίνες σε συνδυασμό με άλλα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα**

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της δυσλιπιδαιμίας είναι οι στατίνες. Κάποιες φορές όμως η επιθυμητή τιμή της LDL-C δεν μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση στατίνης ως μονοθεραπεία, ακόμα και αν αυτή χορηγείται στη μέγιστη ανεκτή δόση. Τότε με τη στατίνη σε μέγιστη δοσολογία, χορηγείται παράλληλα στον ασθενή και κάποιο άλλο αντιλιπιδαιμικό φάρμακο όπως η εξετιμίμπη, οι ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων, οι φιβράτες και η νιασίνη. Η επιλογή του φαρμάκου και η δοσολογία του εξαρτώνται από την ποσοστιαία μεταβολή της LDL χοληστερόλης που είναι ο βασικός στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Δευτερεύοντες στόχοι που επιτυγχάνονται με τον συνδυασμό αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων είναι η αύξηση της HDL-C και η μείωση των τριγλυκεριδίων.

- *Συνδυασμός στατίνης με ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων*

Οι στατίνες, σε συνδυασμό με τις ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων χοληστουραμίνη και κολεστιπόλη, επιτυγχάνουν 20-30% μεγαλύτερη μείωση της LDL-C σε σύγκριση με μονοθεραπεία με στατίνες. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η κολεσεβελάμη σε συνδυασμό με μια στατίνη μειώνει την LDL-C κατά 8-16% περισσότερο από τη στατίνες μόνο. Η νιασίνη μπορεί επίσης να ενισχύσει την επίδραση των στατινών, αλλά η εμφάνιση μυοπάθειας αυξάνεται όταν οι δόσεις στατίνης υπερβαίνουν το 25% της μέγιστης δόσης.

- *Συνδυασμός στατίνης με φιβράτες*

Ο συνδυασμός μιας φιβράτης (κλοφιβράτη, γεμφιβροζίλη, φαινοφιβράτη) με μια στατίνη είναι ιδιαίτερα χρήσιμος σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία και υψηλά επίπεδα LDL-C. Αυτός ο συνδυασμός αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας αλλά συνήθως είναι ασφαλής όταν η φιβράτη χορηγείται στη συνήθη μέγιστη δόση της και η στατίνη σε ποσότητα μικρότερη του 25% της μέγιστης δόσης. Η φαινοφιβράτη η οποία είναι λιγότερο πιθανό να αλληλεπιδρά στον μεταβολισμό της στατίνης, φαίνεται να είναι η πιο ασφαλής φιβράτη για συγχορήγηση με στατίνες. (Prueksaritanont et al, 2002)

Παρά το γεγονός πως ο συνδυασμός στατινών με φιβράτες δεν επιφέρει σημαντικά κλινικά αποτελέσματα στη μείωση της χοληστερίνης, κάποιες φορές, όταν η τιμή των τριγλυκεριδίων στον οργανισμό είναι ανεξέλεγκτα υψηλή χορηγείται μαζί με την στατίνη κάποια φιβράτη (φαινοφιβράτη, γεμφιβροζίλη). Η συγχορήγηση στατίνης-φιβράτης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης μυαλγίας. Αυτή η αυξημένη τοξικότητα εμφανίζεται συχνότερα με τη γεμφιβροζίλη παρά με άλλη φιβράτη. Η χορήγηση της γεμφιβροζίλης αντενδείκνυται με τη σιμβαστατίνη και θα πρέπει να αποφεύγεται με άλλες στατίνες. Αν μια στατίνη και μια φιβράτη χορηγούνται μαζί, προτιμάται η χορήγηση φαινοφιβράτης έναντι της γεμφιβροζίλης. Ωστόσο αν χορηγείται γεμφιβροζίλη η στατίνη επιλογής για συγχορήγηση είναι η ροσουβαστατίνη ή η ατορβαστατίνη σε 10mg και με συχνή παρακολούθηση του ασθενούς.

#### **2.1.4 Αλληλεπιδράσεις στατινών με άλλα φάρμακα**

- *Συγχορήγηση στατινών με αμιωδαρόνη*

Η αμιωδαρόνη είναι ένα αντιαρρυθμιακό φάρμακο που αναστέλλει τη δράση της p-γλυκοπρωτεΐνης, αναστέλλει σημαντικά τη λειτουργία του CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό τη λειτουργία του CYP2C9. Ως αποτέλεσμα, υπάρχουν μέγιστες συνιστώμενες δοσολογίες για τη

σιμβαστατίνη (μέγιστη 20 mg ημερησίως) όταν χορηγείται μαζί με αμιωδαρόνη. Παρόλο που η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της όταν ο ασθενής λαμβάνει και αμιωδαρόνη, επειδή δεν υπάρχουν ως τώρα κλινικά δεδομένα που να υποδεικνύουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

- *Συγχορήγηση στατινών με αμλοδιπίνη*

Η αμλοδιπίνη είναι ένα αντιυπερτασικό φάρμακο. Ανταγωνίζεται τα ιόντα ασβεστίου και αναστέλλει την είσοδό τους στα καρδιακά κύτταρα και τις λείες μυϊκές ίνες, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Συγχορήγηση λοβαστατίνης και σιμβαστατίνης με αμλοδιπίνη προκαλεί μικρή αύξηση της στατίνης στον οργανισμό.

- *Συγχορήγηση στατίνης με κυκλοσπορίνη*

Η κυκλοσπορίνη είναι ένας κυκλικός πολυπεπτιδικός ανοσορρυθμιστικός παράγοντας με ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση μοσχευμάτων σε όλους τους τύπους μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων στον άνθρωπο. Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης με λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και πιταβαστατίνη είναι δυνητικά επικίνδυνη για αύξηση την κρεατινικής κινάσης και την εμφάνιση ραβδομύωσης και πρέπει να αποφεύγεται (Bellosta et al, 2018).

- *Συγχορήγηση στατίνης με βαρφαρίνη*

Η βαρφαρίνη αναστέλλει την αναγωγή της βιταμίνης K με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης παραγόντων πήξης του αίματος και μειωμένα επίπεδα προθρομβίνης. Οι στατίνες αυξάνουν τα επίπεδα της βαρφαρίνης στο αίμα, με κίνδυνο την αιμορραγία (Kenneth et al, 2014).

Οι στατίνες ατορβαστατίνη και σιμβαστατίνη μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα CYP3A4, ενώ η ροσουβαστατίνη και η πιταβαστατίνη από το CYP2C9. Επομένως πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη συγχορήγηση των στατινών αυτών με φάρμακα που έχουν επαγωγική ή κατασταλτική επίδραση στα αντίστοιχα κυτοχρώματα. Επίσης, όλες οι στατίνες έχουν ως μεταβολικό υπόστρωμα την p-γλυκοπρωτεΐνη παράλληλα στον ασθενή (Kheloussi, 2018).

### 2.1.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες-τοξικότητα των στατινών

- **Μυοτοξικότητα**

Οι στατίνες μπορεί να προκαλέσουν μυοτοξικότητα στο 7 με 29% των ανθρώπων στους οποίους χορηγούνται. Η μυοτοξικότητα μπορεί να αναπτυχθεί όταν υπάρχει αφύσικα υψηλή συγκέντρωση στατίνης στο μυοκύτταρο και/ή όταν η κατάσταση των μυών το προδιαθέτει. Ο όρος μυοπάθεια περιλαμβάνει μια πληθώρα συμπτωμάτων στο μυϊκό σύστημα. Όταν υπάρχει αυξημένη κρεατινική κινάση η μυοπάθεια περιγράφεται ως μυοσίτιδα και σε εξαιρετικά αυξημένη τιμή της κρεατινικής κινάσης ως ραβδομύλυση, όπου η κατάσταση είναι απειλητική για τον άνθρωπο και έχουμε εκτεταμένη μυϊκή καταστροφή και μυογλοβινουρία (Kyung Kim, 2015).

Υψηλές συγκεντρώσεις στατίνης μπορεί να οφείλονται σε μείωση της δραστηριότητας των μεταφορέων στην ηπατική μεμβράνη για την είσοδο του φαρμάκου στο ήπαρ, σε μείωση μεταβολικών ενζύμων και σε μείωση της δραστηριότητας των μεταφορέων εκροής του φαρμάκου στο ήπαρ και στους μύες.

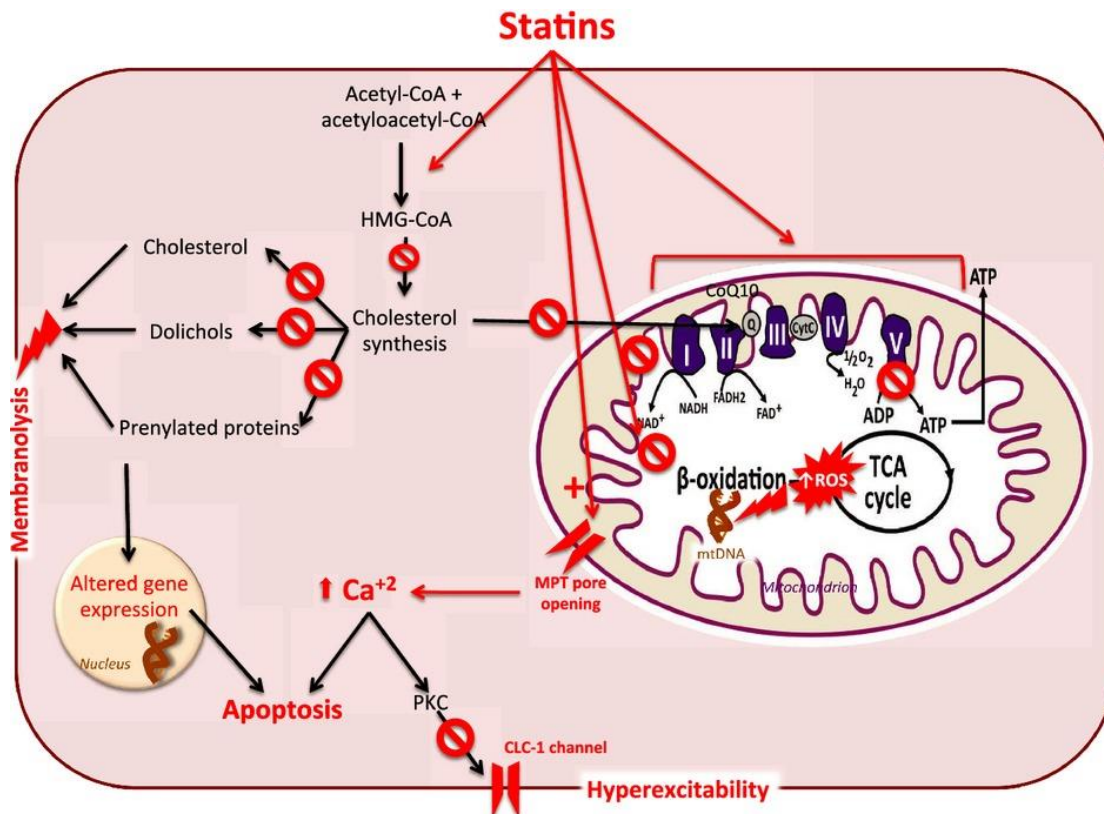
Όσον αφορά τους μύες, οι συνθήκες που προδιαθέτουν την μυοτοξικότητα περιλαμβάνουν καταστροφή των μιτοχονδρίων με απορρύθμιση της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας, μειωμένη σύνθεση ATP και αύξηση των ελεύθερων ριζών ROS.(Souich et al, 2017). Η προβληματική μιτοχονδριακή λειτουργία και η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ποσότητα του συνενζύμου Q10, την αναστολή της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων και της βήτα οξειδωσης. Η μειωμένη συγκέντρωση του CoQ10 όχι μόνο στην κυκλοφορία αλλά και στους σκελετικούς μύες των ανθρώπων επηρεάζει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων και τη μορφολογία των μυών.

Η μείωση της χοληστερόλης από τη χρήση στατινών έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή στη ρευστότητα και την ευαισθησία της μεμβράνης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεμβρανόλυση. Η αλλαγή αυτή στη μεμβράνη επηρεάζει τη λειτουργία των καναλιών νατρίου, καλίου και χλωρίου καταστρέφοντας έτσι στη συνέχεια μυοκύτταρα και προκαλώντας μυοπάθεια (Apostolopoulou et al, 2015).

Οι στατίνες μειώνουν την πρόσληψη οξυγόνου από τον μυ, διεγείρουν την μιτοχονδριακή αποπόλωση, προκαλούν άνοιγμα του μιτοχονδριακού πόρου διαβατότητας και προάγουν την απελευθέρωση ασβεστίου με αποτέλεσμα την επακόλουθη απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκόπλασμα, την ενεργοποίηση κασπασών και την επαγωγή της απόπτωσης. Η αύξηση του κυτοσολικού ασβεστίου μπορεί επίσης να αυξήσει τη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)



που είναι εξαρτώμενη από τα κατιόντα ασβεστίου και τα φωσφολιπίδια και προάγει το κλείσιμο των διαύλων γλωρίου με αποτέλεσμα την ηλεκτρική υπερδιεγερσιμότητα των μεμβρανών. Οι διαδικασίες αυτές απεικονίζονται στο σχήμα που ακολουθεί (εικόνα 5). Τελικά τα ενδοκυτταρικά αυξημένα ποσά ασβεστίου λόγω του ανοιχτού μιτοχονδριακού πόρου μπορεί να προκαλέσουν απόπτωση των σκελετικών μυών (Kim Ek, 2010).



Εικόνα 5: Ο μηχανισμός μυοτοξικότητας των στατινών (Apostoloroyloy et al, 2015)

Η τοξικότητα που προκαλούν οι στατίνες στους σκελετικούς μύες είναι συχνή, δόσοεξαρτώμενη και απαντάται σε όλες τις στατίνες.(Apostoloroyloy et al,2015). Ο κίνδυνος για ανάπτυξη μυοτοξικότητας λόγω λήψης στατινών, μπορεί να μειωθεί με έλεγχο των πιθανών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα, με τη μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ αλλά και με τη ρύθμιση της λειτουργίας του θυροειδούς αδένου. Οι στατίνες ατορβαστατίνη και ροσουβαστατίνη με διαλείπουσα χορήγηση μικρής δόσης είναι οι πιο ασφαλείς όσον αφορά τη μυοτοξικότητα.

- **Διαβητογόνος δράση**

Αν και οι στατίνες αποτελούν μια από τις πλέον καταξιωμένες θεραπείες για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεδομένα δείχνουν ότι τα φάρμακα αυτά πιθανόν ενέχονται στην εμφάνιση νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), ειδικά σε πληθυσμούς αυξημένου κινδύνου. Ενέχονται πιθανοί μηχανισμοί είτε στην παραγωγή ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος είτε στο επίπεδο ανταπόκρισης των κυττάρων στόχων (ιδίως των μυϊκών κυττάρων), οι οποίοι επιταχύνουν την εκδήλωση ΣΔ2. Η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ2 σε ασθενείς οι οποίοι τελούν υπό θεραπεία με στατίνη ποικίλλει ανάλογα με τη μελέτη. Ωστόσο, φαίνεται να είναι, κατά μέσο όρο, περίπου 9% και να σχετίζεται όχι μόνο με το είδος της λαμβανόμενης στατίνης και τη δόση της θεραπείας, αλλά και με τη συνύπαρξη προδιαβήτη ή μεταβολικού συνδρόμου. Αν και πρόκειται μάλλον για ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας γενικά, δεν φαίνεται να είναι ίδιες όλες οι στατίνες, καθώς για την πιταβαστατίνη δεν έχει διαπιστωθεί επιβεβαιωμένη ένδειξη κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ2, ούτε σε μελέτες παρακολούθησης της ασφάλειας μετά την κυκλοφορία στην αγορά ούτε σε προοπτικές μελέτες. Έτσι, δεδομένα από πιο μακροχρόνιες μελέτες θα είναι χρήσιμα στην περαιτέρω κατανόηση της συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας.

- **Ηπατοτοξικότητα**

Οι στατίνες αυξάνουν τα ηπατικά ένζυμα και προκαλούν φλεγμονή του ήπατος, γι' αυτό και δεν χορηγούνται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο. Οι στατίνες μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των ηπατικών ενζύμων- των τρανσαμινασών- στο αίμα. Αυτό συμβαίνει επειδή αυξάνεται η διαπερατότητα της ηπατικής μεμβράνης, λόγω της αλλαγής στη σύστασή της.

- **Πρωτεϊνουρία**

Πρωτεϊνουρία παρατηρείται σε ποσοστό <2% των ανθρώπων που λαμβάνουν στατίνες. Είναι ήπια, παροδική, παρουσιάζεται με όλες τις στατίνες, δεν επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία και φαίνεται να είναι σωληναριακής προέλευσης.

### **Χορήγηση στατινών**

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και οι στόχοι που έχουν τεθεί σε σχέση με τα επίπεδα της χοληστερόλης LDL γίνονται όλο και πιο αυστηροί. Ως εκ τούτου, οι στατίνες, αποτελούν εξαιρετικά διαδεδομένους θεραπευτικούς παράγοντες με ευρύτατη χρήση για την πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Πριν την

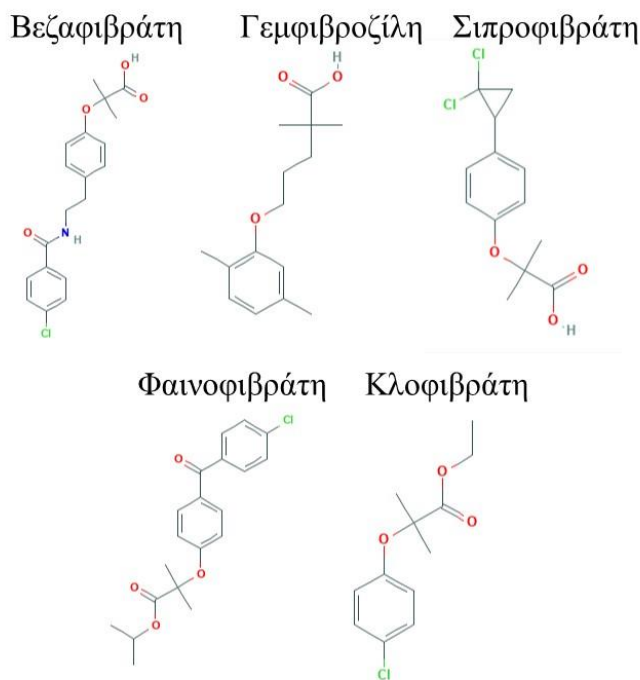
έναρξη της υπολιπιδαιμικής αγωγής απαιτείται ο προσδιορισμός των λιπιδαιμικών παραμέτρων [ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη και υπολογισμός της LDL χοληστερόλης [από την εξίσωση  $LDL\ CHOL = \text{ολική χοληστερόλη} - (\text{τριγλυκερίδια}/5 + \text{HDL χοληστερόλη})$  ] μετά νηστεία 12-14h, παράλληλα με τον προσδιορισμό των επιπέδων της γλυκόζης, της TSH (για τον αποκλεισμό υποκείμενου υποθυρεοειδισμού), καθώς και των τρανσαμινασών (AST/ALT) και της CPK για τον έλεγχο της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Επανάληψη προσδιορισμού αυτών των παραμέτρων σε ασθενείς που πέτυχαν τους στόχους της αγωγής 2 φορές το χρόνο ή σε περιπτώσεις αλλαγής του θεραπευτικού σχήματος.

Η επιλογή του φαρμάκου και η δοσολογία του εξαρτώνται από την ποσοστιαία μεταβολή της LDL χοληστερόλης που είναι απαραίτητη για την επίτευξη των στόχων. Κλινικές μελέτες υποστηρίζουν πως η ροσουβαστατίνη εμφανίζει την μεγαλύτερη κλινική ισχύ (σε μονάδες ποσοστιαίας μείωσης της LDL-C) ακολουθούμενη από την ατορβαστατίνη, την σιμβαστατίνη και έπειτα την πραβαστατίνη. Οι στατίνες χορηγούνται το βράδυ πριν τη νυχτερινή κατάκλιση. Η υπολιπιδαιμική αγωγή είναι θεραπεία εφ' όρου ζωής ενώ έχει ιδιαίτερη σημασία η συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή. Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι ο διπλασιασμός της δόσης μιας στατίνης έχει ως αποτέλεσμα επιπρόσθετη μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 6% (Kheloussi, 2018).

## Άλλα φάρμακα για δυσλιπιδαιμίες

### 2.2. Φιβράτες

Οι φιβράτες χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας, καθώς μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και αυξάνουν την τιμή της HDL-C. Η οικογένεια των φιβρατών περιλαμβάνει τις ουσίες φαινοφιβράτη, γεμφιβροζίλη, σιπροφιβράτη, κλοφιβράτη και βεζαφιβράτη.



#### Ιδιότητες Φιβρατών:

- Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εντός 1-4 h
- Υδρόλυση ως εστέρες του φιβρικού οξέος (υδατοδιαλυτές)
- Σύνδεση με την αλβουμίνη στο πλάσμα
- Απέκκριση ως γλυκουρονικά άλατα σε ποσοστό 60-90%

Εικόνα 6: Η οικογένεια των φιβρατών

#### 2.2.1 Μηχανισμός δράσης φιβρατών

Η επίδραση των φιβρατών στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών οφείλεται κυρίως σε μεταβολές στη μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, οι οποίες επηρεάζουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων. Συγκεκριμένα, οι φιβράτες ενεργοποιούν ειδικούς ορμονικούς πυρηνικούς υποδοχείς, οι οποίοι ονομάζονται PPARs (Peroxisomal Proliferative - Activated Receptors / ενεργοποιημένοι υποδοχείς σε υπεροξυσωμάτια). Έχουν ταυτοποιηθεί τρεις τύποι PPAR υποδοχέων, οι α, β και οι γ υποδοχείς. Οι φιβράτες συνδέονται με τον PPARα, ο οποίος εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ και στον λιπώδη ιστό και σε μικρότερο βαθμό στους νεφρούς, την καρδιά και τους σκελετικούς μύες. Οι φιβράτες δρώντας σε αυτούς τους υποδοχείς ελαττώνουν την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί την APO C III η οποία αναστέλλει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και παράλληλα

αυξάνουν την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τη λιποπρωτεϊνική λιπάση και τις απολιποπρωτεΐνες A1 και AII. Έτσι οι φιβράτες αυξάνοντας την δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης αυξάνουν τα επίπεδα των HDL-C και τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών VLDL.

Οι φιβράτες αποτελούν φάρμακα επιλογής για τη θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας και της χυλομικροναιμίας. Συμβάλλουν τόσο στην αύξηση της κάθαρσης των τριγλυκεριδίων όσο και στη μείωση της σύνθεσης των ηπατικών τριγλυκεριδίων.

Άλλες επιδράσεις των φιβρατών περιλαμβάνουν αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων της LDL χοληστερόλης, που έχει θετική επίδραση στη σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, αυξημένη απομάκρυνση της LDL και μείωση του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου I (Tenenbaum et al, 2012).

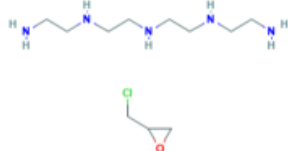
### **2.2.2 Συγχορήγηση φιβράτης-στατίνης**

Μόνο η φαινοφιβράτη από τις φιβράτες χορηγείται σε συνδυασμό με στατίνες( pravafenix-φαινοφιβράτη/πραβαστατίνη, cholib-φαινοφιβράτη/ σιμβαστατίνη). Οι φιβράτες χορηγούνται σε ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία ή και αμιγή υπερτριγλυκεριδαιμία αλλά και ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ανέχονται τις στατίνες. Η συγχορήγηση φαινοφιβράτης με κάποια στατίνη έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, μείωση φλεγμονής αμφιβληστροειδούς, μείωση εξίδρωσης υγρού στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς, μείωση μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτό είναι αποτέλεσμα της αύξησης της Apo AI και της αύξησης της έκφρασης των PPAR α υποδοχέων.(Keating GM et al, 2007) Οι φιβράτες με τις στατίνες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ραβδομύλωσης, δρώντας συνεργιστικά. Ειδικότερα, ενώ η ατορβαστατίνη είναι η δεύτερη πιο ασφαλής στατίνη όσον αφορά την πρόκληση ραβδομύλωσης όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία (η πιο ασφαλής είναι η πραβαστατίνη) όταν στην αγωγή προστίθεται φιβράτη αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης ραβδομύλωσης (Simental-Mendía,2018). Όταν υπάρχει συγχορήγηση στατίνης και φιβράτης αλλάζουν τα επίπεδα των μεταβολιτών οπότε υπάρχει διαφορετική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα, καθιστώντας πιο πιθανή την εμφάνιση ραβδομύλωσης (Strauss et al, 2012).

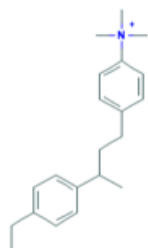
### 2.3. Ρητίνες Δέσμευσης Χολικών Αλάτων

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι κατιονικές ιοντοανταλλακτικές ρητίνες χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη και κολεσεβελάμη που αποτελούν τα παλαιότερα στη χρήση υπολιπιδαιμικά φάρμακα (Tsiftoglou, 2010).

Κολεστιπόλη

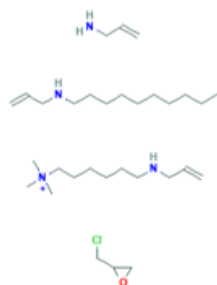


Χολεστυραμίνη



- Θετικά φορτισμένες ενώσεις μεγάλου μεγέθους
- Δεν απορροφώνται από το γαστρεντερικό σύστημα

Κολεσεβελάμη



Εικόνα 7: Ρητίνες δέσμευσης χολικών αλάτων

#### 2.3.1 Μηχανισμός δράσης ρητίνων

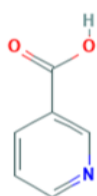
Οι ρητίνες είναι θετικά φορτισμένες ενώσεις και δεσμεύουν τα χολικά οξέα που σχηματίζουν ανιόντα. Λόγω του μεγάλου μεγέθους τους οι ρητίνες δεν απορροφώνται από το γαστρεντερικό σύστημα και έτσι αποβάλλονται μαζί τους και τα δεσμευμένα χολικά οξέα. Μειώνεται έτσι η LDL-C, αφού τα χολικά άλατα είναι πρόδρομες ουσίες της χοληστερόλης, και διεγείρεται η παραγωγή υποδοχέων της LDL, οπότε αυξάνεται και η κάθαρση των LDL λιποπρωτεϊνών. Παράλληλα, η μείωση των χολικών οξέων που μεταφέρονται στο ήπαρ οδηγεί σε πανωρύθμιση του κυτοχρώματος CYP7A1, στα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για τη μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά οξέα, έτσι έχουμε ως αποτέλεσμα τη μείωση της χοληστερόλης στο ήπαρ. Επίσης, παρεμποδίζεται η δημιουργία μικκυλίων που αποτελούνται από χολικά οξέα στον εντερικό αυλό, γεγονός το οποίο συμβάλλει στη μείωση της LDL-C (Takebayashi et al, 2010).

### 2.3.2 Συγχορήγηση με στατίνες

Οι ρητίνες, όταν χορηγούνται μαζί με άλλα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα, επιτυγχάνουν μεγαλύτερη μείωση της LDL-C. Επίσης, στη συγχορήγηση ρητίνης με στατίνη, φιβράτη, εξετιμίμπη ή νιασίνη παρατηρείται μείωση της Apo-B και της Apo-A1. Σε συνδυασμό με κάποια στατίνη, παρατηρείται επιπλέον και μείωση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης. Συγχορήγηση κολεσεβελάμης με νιασίνη και στατίνη (τριπλή θεραπεία) οδηγεί εκτός των προαναφερθέντων και σε μείωση των τριγλυκεριδίων (Jones et al, 2013).

## 2.4 Νιασίνη

Νιασίνη



- Υδατοδιαλυτή ένωση
- Βιταμίνη B3
- Χρόνος ημιζωής: 1h
- Απορρόφηση από το στομάχι και από τον δωδεκαδάκτυλο

Εικόνα 8 : Νιασίνη

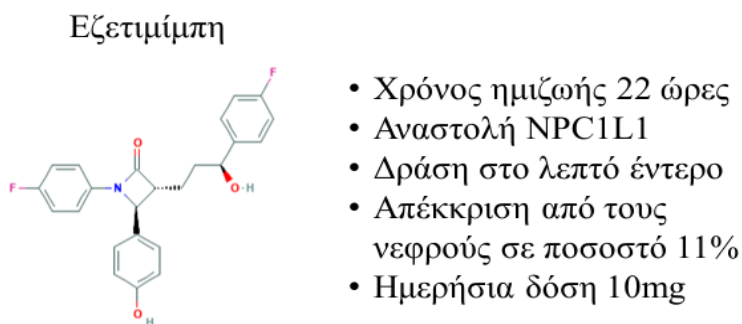
Η νιασίνη είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος των βιταμινών B. Νιασίνη είναι ο γενικός όρος, ο οποίος χρησιμοποιείται για να περιγράψει τα συστατικά που παρουσιάζουν τις βιολογικές ιδιότητες του νικοτιναμιδίου. Αποτελεί πρόδρομο ένωση δύο συνενζύμων, του νικοτινιδοαδενινο δινουκλεοτιδίου (NAD) και της φωσφορυλιωμένης μορφής αυτού, του τριφωσφοπυριδινουκλεοτιδίου (NADP) και έτσι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε πολλά μεταβολικά μονοπάτια. Τα δύο συνένζυμα είναι απαραίτητα για οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις ζωτικής σημασίας στον οργανισμό, για την παραγωγή ενέργειας, αλλά είναι επίσης υποστρώματα για ένζυμα που εμπλέκονται σε σηματοδοτικά μονοπάτια και σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής, ρυθμίζοντας έτσι βιολογικές λειτουργίες. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η βιταμίνη B3 έχει αναγνωριστεί από καιρό ως βασικός μεσολαβητής της νευρικής ανάπτυξης και επιβίωσης (Gasperi et al, 2019).

### 2.4.1 Μηχανισμός Δράσης Νιασίνης

Στο ήπαρ, η νιασίνη αναστέλλει το ένζυμο ακυλοτρανσφεράση της διακυλογλυκερόλης 2 (DGAT2), που είναι απαραίτητο για τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων αφού καταλύει την τελική αντίδραση στη σύνθεσή τους, μειώνει έτσι τα τριγλυκερίδια και εμποδίζει τη σύνθεση και την εστεροποίηση των λιπαρών οξέων. (Ruparelia et al, 2011) Η μειωμένη σύνθεση των τριγλυκεριδίων συνεπάγεται μειωμένη παραγωγή VLDL στο ήπαρ και τελικά μειωμένες τιμές LDL. Η νιασίνη ενισχύει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, η οποία προάγει την κάθαρση των χυλομικρών και των VLDL, αυξάνει τη διάμετρο των LDL και μειώνει τη συγκέντρωση των αθηρογόνων μικρών LDL. Στον λιπώδη ιστό εμποδίζει την λιπόλυση των τριγλυκεριδίων από την λιπάση, οπότε μειώνεται η μεταφορά των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ αλλά και η ηπατική σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Η νιασίνη αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C μειώνοντας την κλασματική κάθαρση της apoA-I και όχι ενισχύοντας την σύνθεση της HDL-C (Rubic et al, 2004).

Για την νιασίνη έχει ταυτοποιηθεί ένας υποδοχέας GPCR (GPR109A) του οποίου το mRNA εκφράζεται κυρίως στον λιπώδη ιστό και στον σπλήνα. Μέσω αυτού η νιασίνη ενεργοποιεί το μονοπάτι της Gi αδενυλικής κυκλάσης, και εμποδίζει την παραγωγή του κυκλικού AMP (Ganji et al, 2004).

### 2.5. Εξετιμίμπη



Εικόνα 9: Εξετιμίμπη

### 2.5.1 Μηχανισμός δράσης εξετιμίμπης

Η εξετιμίμπη μειώνει την απορρόφηση της χοληστερόλης, τόσο εκείνης που προλαμβάνεται μέσω των τροφών όσο και της χοληστερόλης που προέρχεται από τη χολή, από το γαστρεντερικό



σωλήνα περίπου κατά 50%. Η δράση της οφείλεται κυρίως στην αναστολή της δραστηριότητας της πρωτεΐνης Niemann-Pick C1-like (NPC1L1) που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση της χοληστερόλης και των φυτικών στερολών από το γαστρεντερικό σωλήνα. 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 (Altmann et al., 2004). Η δράση της εξετιμίμπης εντοπίζεται κυρίως στις ψηκτροειδείς παρυφές του λεπτού εντέρου. Η μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης από τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου και της ενσωμάτωσης της στα χυλομικρά έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της προσφοράς χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα και της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης χοληστερόλης. Η μείωση αυτή συνεπάγεται αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων και συνεπώς μείωση της LDL CHOL (Garcia-Calvo M. et al, 2005).

Επιπρόσθετα η εξετιμίμπη προκαλεί μικρές αυξήσεις της χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL CHOL) κατά 3-4%, ενώ μειώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TRG) περίπου κατά 10%, μια μείωση που είναι μεγαλύτερη σε άτομα με υψηλά επίπεδα TRG πριν την έναρξη της αγωγής (Kostapanos et al, 2012).

Η εξετιμίμπη αναστέλλει την ενεργοποίηση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και ρυθμίζει τη σύνθεση της αθηρωματικής πλάκας μειώνοντας τους κρυστάλλους χοληστερόλης και αυτό έχει ως συνέπεια τη μείωση άλλα και τη σταθεροποίηση της πλάκας (Crea F. et al, 2015).

### **2.5.2 Φαρμακοκινητική**

Η εξετιμίμπη απορροφάται ταχύτατα όταν λαμβάνεται per os και μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη της το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης. Τόσο η εξετιμίμπη όσο και ο ενεργός μεταβολίτης της συνδέονται με πρωτεΐνες και έχουν χρόνο ημίσειας ζωής 19h-30h. Το φάρμακο απεκκρίνεται διαμέσου του ήπατος και μόνο το 11% απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Το φάρμακο χορηγείται εφ'άπαξ σε δόση 10 mg/ημέρα που μπορεί να χορηγηθεί το πρωί ή το βράδυ ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής. Δεν απαιτείται μείωση της δόσης του φαρμάκου σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς με μέτρια ή και σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (Kosogloy et al, 2005).

### **2.5.3 Πλειοτροπική δράση της εξετιμίμπης**

Η εξετιμίμπη φαίνεται να διαθέτει αντιφλεγμονώδη δράση, αφού με τη χορήγησή της παρατηρείται μείωση των δεικτών φλεγμονής, όπως τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) κατά περίπου 20% και της συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάσης A (LpPLA ), εμφανίζει αντιοξειδωτική δράση, μειώνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενώ επίσης ασκεί ευνοϊκή επίδραση στην αγγειοκινητική λειτουργία του ενδοθηλίου (Katsiki N. et al, 2013).

Η εξετιμίμπη μπορεί να συνδυαστεί με άλλα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα όπως η κολεσεβελάμη (ρητίνη δέσμησης χολικών οξέων) σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη θεραπεία με στατίνη, να συνδυαστεί με φαινοφιβράτη σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί στατίνη, καθώς και με ορλιστάτη. Οι συνδυασμοί αυτοί είναι πιο αποτελεσματικοί όσον αφορά τη μείωση της LDL-C σε σχέση με τη μονοθεραπεία (Florentin M. et al, 2009).

Η εξετιμίμπη χορηγείται σε συνδυασμό με κάποια στατίνη, ακόμη και στο ίδιο σκεύασμα σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν να μειώσουν την τιμή της LDL-C στο επιθυμητό, παρά τη λήψη της μέγιστης ανεκτής δόσης στατίνης. Ο συνδυασμός αυτός αναλύεται στο κεφάλαιο 2.6.

### **2.6 Συνδυασμός εξετιμίμπης με στατίνη**

Η εξετιμίμπη μπορεί να συγχρηγηθεί με όλες τις διαθέσιμες στατίνες, αφού δεν αλληλεπιδρά με φάρμακα που μεταβολίζονται διαμέσου του κυτοχρώματος P450, υπόστρωμα CYP3A4. Η εξετιμίμπη δρα συνεργιστικά με τις στατίνες όσον αφορά την μείωση της χοληστερόλης, αφού η πρώτη μειώνει την απορρόφηση της χοληστερόλης από το έντερο και η δεύτερη μειώνει την ενδογενή βιοσύνθεσή της (Florentin M. et al, 2009).

Σε πολλούς ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο και εμφανίζουν αθηρωσκλήρωση ακόμα και η μέγιστη ανεκτή δόση κάποιας στατίνης δεν επιφέρει την επιθυμητή μείωση της LDL-C. Στην περίπτωση αυτή η συγχρηγήση της εξετιμίμπης σε συνδυασμό με μία στατίνη επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Η εξετιμίμπη έχει την ικανότητα να μειώνει την LDL-C σε ποσοστό 10-18% και την Apo B κατά 11-16%, ενώ σε συνδυασμένη θεραπεία με στατίνες, παρατηρείται μια επιπλέον μείωση της LDL-C κατά 25% ή ολική μείωση της LDL-C κατά 34-61% με ασφάλεια. (Vavlukis, 2018). Η προσθήκη της εξετιμίμπης σε αγωγή με μονοθεραπεία στατίνη μειώνει την συγκέντρωση της LDL-C και των τριγλυκεριδίων περισσότερο από ότι θα έκανε ο διπλασιασμός της δόσης της στατίνης (Allahyari a. et al, 2020).

### **2.6.1 Εξετιμίμηση και Σιμβαστατίνη**

Η μελέτη IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) δημοσιεύτηκε το 2015 και συμπεριέλαβε 18,144 πάσχοντες από υπερλιπιδαιμία που είχαν υποστεί στεφανιαίο έμφραγμα. Η έρευνα συνέκρινε τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη έναντι του συνδυασμού σιμβαστατίνη με εξετιμίμηση για τη μείωση της τιμής της LDL-C. Σύμφωνα με τη μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό έναντι της μονοθεραπείας παρουσίασαν συνολικά μείωση του κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάμματος κατά 6,4 %, ενώ μείωσαν την τιμή της LDL-C κατά 17mg/ml περισσότερο. Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν παρουσιάστηκαν αξιοσημείωτες διαφορές. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η βιβλιογραφική έρευνα EMBASE (Nussbaumer et al, 2016).

Σχετικά με τη σχέση του συνδυασμού εξετιμίμησης-σιμβαστατίνης και τον σακχαρώδη διαβήτη, η συγχορήγηση του συνδυασμού μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμμάτων σε ασθενείς που έχουν περάσει έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.(Giugliano R. et al, 2018). Η εξετιμίμηση, συγχορηγούμενη με κάποια στατίνη έχει καλύτερα αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό σύστημα, ανεξάρτητα από το αν στον ασθενή εκτός από υπερλιπιδαιμία συνυπάρχει και σακχαρώδης διαβήτης. (Miao XY et al, 2019)

### **2.6.2 Εξετιμίμηση και Ατορβαστατίνη**

Μελέτη PRECISE-IVUS, 2015 (Plaque Regression With Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by Intravascular Ultrasound): Στη μελέτη αυτή χορηγήθηκε σε ασθενείς που εμφάνιζαν σταθερή στηθάγχη ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ατορβαστατίνη ως μονοθεραπεία είτε ατορβαστατίνη σε συνδυασμό με εξετιμίμηση. Οι ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό ουσιών εμφάνισαν μείωση του όγκου της αθηρωματικής πλάκας, μεγαλύτερη σταθεροποίηση της, μείωση φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, μειωμένη διαφοροποίηση των μακροφάγων και λιγότερους κρυστάλλους χοληστερόλης. Αναφορικά με την κρυσταλλοποίηση της χοληστερόλης η μείωσή της από τη δράση της εξετιμίμησης προστίθεται σε αυτό της στατίνης (Phillipo Crea et al, 2015).

### **2.6.3 Εξετιμίμηση και Ροσουβαστατίνη**

Η συγχορήγηση της εξετιμίμησης μαζί με ροσουβαστατίνη βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών και οδήγησε σε επιθυμητές τιμές LDL-C, τις οποίες η μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνη δεν μπόρεσε να επιφέρει. Ακόμα και σε ασθενείς που ανταποκρίνονταν επαρκώς στην μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνη, η προσθήκη της εξετιμίμησης επέφερε ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά την αθηρωματική πλάκα (Kim W. et al, 2018).

Στην μελέτη I-ROSETTE, 2016 (Ildong ROSuvastatin & EzeTimibe for hypercholesterolemia): έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων της χορήγησης ροσουβαστατίνης σε σχέση με τη χορήγηση συνδυασμού ροσουβαστατίνης-εξετιμίμπης σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία. Όλοι οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ο συνδυασμός ουσιών, παρουσίασαν μείωση της LDL-C κατά 50%. Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα στη συγχορήγηση των ουσιών ήταν παρόμοια με αυτή της μονοθεραπείας με ροσουβαστατίνη. Δεν σημειώθηκαν αλλαγές στο σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών, στα εργαστηριακά ευρήματα, στα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης και των ενζύμων του ήπατος (Hong SJ et al, 2018).

Συγκριτικά με την ροσουβαστατίνη, η χορήγηση ενός σκευάσματος εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης σε σχέση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης ως μονοθεραπεία, έχει ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη μείωση της αθηρωματικής πλάκας (Oh M. et al, 2019).

#### **2.6.4 Εξετιμίμπη και άλλες στατίνες**

Η προσθήκη της εξετιμίμπης σε αγωγή με μονοθεραπεία πραβαστατίνης, επιτυγχάνει μεγαλύτερη μείωση της LDL-C, Apo-B και μείωση της απορρόφησης χοληστερόλης σε σχέση με τη χορήγηση διπλάσιας δόσης πραβαστατίνης. Με την προσθήκη της εξετιμίμπης στη θεραπεία, δεν εμφανίστηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς. (Sahaki et al, 2012). Τέλος, όσον αφορά την πιταβαστατίνη, στη μελέτη HIJ-PROPERH, 2013 βρέθηκε ότι η προσθήκη της εξετιμίμπης στην αγωγή με μονοθεραπεία πιταβαστατίνης δεν επέφερε επιπλέον οφέλη στους ασθενείς με υπερλιπιδαιμία. Παρόλα αυτά για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος απαιτούνται περισσότερες μελέτες (Hagiwara et al, 2017).

#### **2.6.5 Χορήγηση εξετιμίμπης με στατίνη σε ένα σκεύασμα**

Η χορήγηση της εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, ή ροσουβαστατίνη μπορεί να γίνει σε ένα ιδιοσκεύασμα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν σκευάσματα που να περιέχουν εξετιμίμπη σε συνδυασμό με πραβαστατίνη ή πιταβαστατίνη. Η λήψη των δυο ουσιών σε ένα δισκίο πλεονεκτεί όσον αφορά την ανεκτικότητα, την αποτελεσματικότητα, το προφίλ ασφάλειας και τη συμμόρφωση του ασθενή στη θεραπεία (Hong SJ et al, 2018).

Επιπλέον, για τον ασθενή που λαμβάνει τον συνδυασμό των δυο ουσιών για τη ρύθμιση της χοληστερόλης για την σιμβαστατίνη και την ροσουβαστατίνη είναι πιο συμφέρον οικονομικά να προμηθεύεται ένα ιδιοσκεύασμα παρά δυο διαφορετικά. Όσον αφορά τη λήψη ατορβαστατίνης και εξετιμίμπης, η οικονομική επιβάρυνση του ασθενούς μηνιαίως ανέρχεται σε περίπου 40 ευρώ αν λαμβάνει δυο ξεχωριστά πρωτότυπα σκευάσματα (Lipitor/Zarator-Ezetrol) έναντι 46 ευρώ αν

λαμβάνει ένα σκεύασμα με τον συνδυασμό των δυο ουσιών (Liptruzet). Στη λήψη σιμβαστατίνης και εξετιμίμπης, ο ασθενής μηνιαία επιβαρύνεται με 35 ευρώ αν λαμβάνει τα σκευάσματα ξεχωριστά (Zocor-Ezetrol) ενώ με 30 ευρώ αν λαμβάνει τον συνδυασμό αυτών σε ένα δισκίο (Inegy). Στη λήψη ροσουβαστατίνης και εξετιμίμπης, τέλος, το κόστος των δυο σκευασμάτων ξεχωριστά (Crestor-Ezetrol) ανέρχεται στα 40 περίπου ευρώ μηνιαίως, ενώ το σκεύασμα που περιέχει τις δυο ουσίες κοστίζει 28 ευρώ (Lipocomb). Οι τιμές αφορούν την ελεύθερη πώληση των συγκεκριμένων σκευασμάτων στην Ελλάδα τον Ιούνιο του 2020.

### 3. ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗΣ

#### 3.1 Μελέτη του ρόλου του PCSK9 στη χοληστερίνη

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin kexin 9) συνδέεται με την εμφάνιση οικογενούς υπερχοληστεριναιμίας, όπως και τα γονίδια για τον υποδοχέα της LDL-C. Η PCSK9 ενισχύει την μείωση των υποδοχέων της LDL-C με αποτέλεσμα την συσσώρευση της LDL-C στο πλάσμα. Αντίθετα, μεταλλάξεις που οδηγούν σε μειωμένη λειτουργία της PCSK9 σχετίζονται με εμφάνιση χαμηλής τιμής LDL-C και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης κάποιας βλάβης στο καρδιαγγειακό σύστημα (Ahmed Zaid et al, 2008).

Μετά την ανακάλυψη της πρωτεΐνης PCSK9, προκλινικές μελέτες υποστηρίζουν πως οι πρωτεΐνες πρόσδεσης του ρυθμιστικού στοιχείου στερολών SREBP-2 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού της χοληστερόλης. Υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ενεργοποιούν τις SREBP-2 και οδηγούν σε έκφραση του γονιδίου για τον υποδοχέα της LDL. Έτσι, αυξάνεται η συγκέντρωση του υποδοχέα της LDL με επακόλουθο την αύξηση της κάθαρσης της LDL από την κυκλοφορία. Παράλληλα οι SREBP-2 προάγουν την έκφραση της PCSK9, γεγονός που επάγει την καταστροφή του υποδοχέα της LDL. Έτσι, η συντονισμένη αλληλεπίδραση των SREBP-2 προκαλεί τη μεταγραφή και του υποδοχέα της LDL και της PCSK9 ρυθμίζοντας τα επίπεδα της LDL στο αίμα. Η γνώση αυτού του μηχανισμού οδήγησε στην ανάπτυξη θεραπευτικών παραγόντων για τη μείωση της LDL μέσω της δραστηριότητας της PCSK9 (Rahul Chaudhari et al, 2017).

Η PCSK9 ρυθμίζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων οδηγώντας σε καταστροφή τους υποδοχείς της LDL-C στην επιφάνεια των κυττάρων του ήπατος. Συμμετέχει στον μεταβολισμό των λιπιδίων μέσω του μονοπατιού της λιποφαγίας και έτσι ρυθμίζει την αθηρωσκλήρωση. Η λιποφαγία είναι η διαδικασία κατά την οποία αυτοφαγώματα απομονώνουν λιπίδια και τα οδηγούν στα λυσοσώματα για καταστροφή. Υπερέκφραση της PCSK9 προωθεί την αποικοδόμηση του υποδοχέα της LDL-C και άρα αυξημένη ποσότητα LDL-C στο πλάσμα. Μειωμένη έκφραση της PCSK9 συνεπάγεται την αύξηση της πρόσληψης της LDL-C από τον υποδοχέα της και αύξηση της λιποφαγίας. (Xiao J et al, 2019). Απενεργοποιώντας την PCSK9, περισσότεροι υποδοχείς είναι διαθέσιμοι για να δεσμεύσουν την LDL-C για να την απομακρύνουν από το πλάσμα (Anderson, 2018).

### 3.2 Μονοκλωνικά αντισώματα για τη ρύθμιση της γοληστερίνης- αναστολείς PCSK9

#### **Εβολοκουμάμπη - Αλιροκουμάμπη**

Οι αναστολείς της PCSK9 είναι μια ομάδα ενέσιμων μονοκλωνικών αντισωμάτων, που μειώνουν εξαιρετικά την τιμή της LDL-C και μπορούν να συνδυαστούν με κάποια στατίνη για μεγαλύτερη μείωση ακόμα και κατά 60%. Οι PCSK9 αναστολείς χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης για να επιτύχουν περαιτέρω μείωση της τιμής της LDL-C σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστεριναιμία, σε ασθενείς που έχουν δυσανεξία στις στατίνες ή έχουν αυξημένο επίπεδο LDL-C παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης στατίνης και σε ασθενείς που λόγω καρδιαγγειακών προβλημάτων απαιτείται επιπρόσθετη μείωση της LDL-C. Τα μονοκλωνικά αυτά αντισώματα χορηγούνται υποδορίως μία ή δυο φορές μηνιαίως. Οι αναστολείς PCSK9 είναι ιδιαίτερα επωφελείς για τη θεραπεία της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Η προσθήκη ενός αναστολέα PCSK9 σε θεραπεία με στατίνη χαμηλής δόσης είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση της LDL και στην αποφυγή των παρενεργειών των στατινών, καθώς τα σχήματα στατίνης χαμηλής δόσης και υψηλής δόσης έχουν δώσει παρόμοια αποτελεσματικότητα όταν συνδυάζονται με αναστολείς PCSK9.

Η εβολοκουμάμπη και η αλιροκουμάμπη είναι δυο ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα στοχευμένα ενάντια στην PCSK9 που όταν χορηγούνται μειώνουν τα επίπεδα της LDL-C και ελαττώνουν σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων (Kosmas CE et al, 2018).

Η αλιροκουμάμπη αντενδείκνυται σε ασθενείς που εμφανίζουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως η υπερευαισθησία των αγγείων ή αλλεργικές αντιδράσεις στο φάρμακο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, γραμμένες από την συχνότερη προς την πιο σπάνια, περιλαμβάνουν: ρινοφαρυγγίτιδα- συμπτώματα κοινού κρυολογήματος, ερύθημα, κνησμό, πρήξιμο και πόνο στο σημείο της ένεσης, λοίμωξη του ουροποιητικού, διάρροια, βρογχίτιδα, μυαλγίες, μυϊκούς σπασμούς, ιγμορίτιδα, βήχα. Όσον αφορά τη χορήγηση της εβολοκουμάμπης, οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πόνους στην πλάτη και ναυτία, αλλά και ενοχλήσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα με στηθάγχη, αίσθημα παλμών και έκτακτες συστολές.

### 3.3 Αναστολή της σύνθεσης της PCSK9

#### **Ινκλισιράνη**

Πρόσφατα, χρησιμοποιήθηκαν μόρια siRNA για να στοχεύσουν την παραγωγή της PCSK9 από το ήπαρ. Το siRNA παρεμβαίνει με την έκφραση συγκεκριμένων -ειδικών γονιδίων με συμπληρωματικές νουκλεοτιδικές αλληλουχίες, επηρεάζοντας την καταστροφή του μετα-μεταγραφικού mRNA, εμποδίζοντας την μετάφραση. (Kosmas CE et al, 2018). Η ινκλισιράνη είναι μια αλληλουχία siRNA η οποία καταστρέφει το mRNA που απαιτείται για τη σύνθεση της PCSK9 στο ήπαρ. Η ινκλισιράνη είναι ένα μακράς δράσης συνθετικό siRNA στοχευμένο ενάντια στην PCSK9. Η χορήγησή του οδηγεί σε σημαντική μείωση της ηπατικής παραγωγής της PCSK9 με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της LDL-C (Kosmas CE et al, 2018).

Σύμφωνα με τη μελέτη ORION η ινκλισιράνη μπορεί να μειώσει την LDL-C κατά 30 με 50% επιπλέον όταν χορηγείται παράλληλα με κάποια στατίνη. Σε αντίθεση με τους ανταγωνιστές της PCSK9 εβολοκουμάμπη και αλιροκουμάμπη που απαιτείται υποδόρια χορήγηση μία ή δυο φορές μηνιαίως, η ινκλισιράνη χρειάζεται να χορηγηθεί στον ασθενή 2 ή 3 φορές ετησίως (Anderson, 2018).



## **4. ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΑΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΜΗΘΕΥΟΝΤΑΙ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΠΟ ΙΔΙΩΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟ**

### **4.1 Πρωτότυπο και Γενόσημο Φάρμακο**

#### **Πρωτότυπο φάρμακο**

Πρωτότυπο φάρμακο είναι το προϊόν της φαρμακοβιομηχανίας η οποία έκανε την έρευνα και εισήγαγε την ουσία στην φαρμακευτική αγορά διατηρώντας τα δικαιώματα ευρεσιτεχνίας και πώλησης για καθορισμένο χρονικό διάστημα κυκλοφορίας του. Τα πρωτότυπα φάρμακα είναι καινοτόμα φάρμακα που αναπτύσσονται μετά από πολυετή εργαστηριακή και κλινική έρευνα.(Καγιανά,2015) καλύπτονται από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας (πατέντα), από την ώρα που θα συντεθεί το μόριό τους και για τα επόμενα 20 χρόνια. Ωστόσο, το μεγαλύτερο διάστημα, 12-13 χρόνια, αναλώνεται στις απαραίτητες επιστημονικές και διοικητικές διαδικασίες (κλινικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, δοσολογία, άδεια κυκλοφορίας, τιμολόγηση, ασφαλιστική κάλυψη κοκ) μέχρις ότου το νέο φάρμακο γίνει προσβάσιμο σε όσους το έχουν ανάγκη.

Επομένως, το νέο, πρωτότυπο φάρμακο, κυκλοφορεί στην αγορά, προστατευμένο, μέχρι τη λήξη της πατέντας του, δηλαδή για τα επόμενα 7-8 χρόνια. (Xanthopoulou, 2016)

#### **Γενόσημο φάρμακο**

Γενόσημο φάρμακο είναι το φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο είναι ίδιο ή βιοϊσοδύναμο αντίγραφο ενός αποδεδειγμένου αποτελεσματικού και ασφαλούς πρωτοτύπου φαρμάκου/προϊόντος αναφοράς. Για την άδεια κυκλοφορίας των γενοσήμων είναι απαραίτητη μόνο η πραγματοποίηση μελετών βιοϊσοδυναμίας και όχι κλινικών μελετών με τα αντίστοιχα πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς υπάρχει η ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστική ουσία μεταξύ τους. Η κυκλοφορία τους γίνεται μόνο μετά την λήξη της προστασίας της πατέντας του πρωτοτύπου φαρμάκου.

Η διαφορά ενός γενοσήμου φαρμάκου και ενός πρωτοτύπου βρίσκεται στα έκδοχα συστατικά (παράγοντες μορφοποίησης). Τα έκδοχα είναι αδρανή χωρίς την δραστική ουσία, η οποία καθορίζει και την θεραπευτική αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου.(Καγιανά,2015) Εξ ορισμού, τα γενόσημα σκευάσματα είναι απολύτως ταυτόσημα σε ποιότητα και θεραπευτική αποτελεσματικότητα με τα καινοτόμα ή πρότυπα φάρμακα, και αδειοδοτούνται και αυτά όπως και τα πρωτότυπα από επίσημους οργανισμούς, όπως τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency – EMA) ή τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration – FDA), πριν

την διάθεση και κυκλοφορία τους για ανθρώπινη χρήση. Το γενόσημο φάρμακο είναι το ίδιο με το πρωτότυπο σε δοσολογία, ασφάλεια, ισχύ, τρόπο λήψης, ποιότητα, απόδοση και σκοπό χρήσης. (IOBE 2013). Στην Ελλάδα σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), η αδειοδότηση των γενοσήμων γίνεται σύμφωνα με την ισχύουσα κοινοτική νομοθεσία και προβλέπει μεταξύ άλλων μελέτη βιοϊσοδυναμίας ή μελέτη εξαίρεσης από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας ανάλογα με την περίπτωση του προς εξέταση γενοσήμου.

Το κόστος παραγωγής των γενόσημων σκευασμάτων είναι μικρό γιατί η εταιρία δεν επιβαρύνεται με το κόστος έρευνας και ανάπτυξης, ούτε με το κόστος των δοκιμών που απαιτούνται να γίνουν για την κυκλοφορία ενός πρωτότυπου φαρμάκου. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. η επιλογή γενόσημων φαρμάκων είναι η λύση στη μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης και της βιωσιμότητας του Συστήματος υγείας. Έτσι στόχος κάθε εθνικού συστήματος υγείας είναι η διεύρυνση του μεριδίου αγοράς των γενοσήμων. Κάθε χώρα χαράσσει τη δική της πολιτική ως προς τον τρόπο προώθησης των γενοσήμων και την τιμολόγησή τους. Η αύξηση της ζήτησης στα γενόσημα φάρμακα δημιουργεί νέες ευκαιρίες ανάπτυξης στις τοπικές φαρμακοβιομηχανίες. Ανάμεσά τους υπάρχουν πολλές ελληνικές βιομηχανίες που έχουν αναπτύξει γενόσημα φάρμακα. Στην Ελλάδα, το μερίδιο αγοράς των γενοσήμων είναι μόλις 32%. Για την επίτευξη της αύξησης του ποσοστού αυτού λαμβάνονται μέτρα προώθησης των γενόσημων φαρμάκων με μια τιμολογιακή πολιτική που προστατεύει και μειώνει διαρκώς τη τιμή των γενοσήμων συγκριτικά με τα αντίστοιχα πρωτότυπα σκευάσματα (Lazίου, 2020).

#### **4.2 Σύγκριση πρωτότυπου και γενόσημου φαρμάκου και επιβάρυνση ασφαλισμένων**

Ο ασφαλισμένος για την εκτέλεση της συνταγής σε ιδιωτικό φαρμακείο πληρώνει την συμμετοχή στην αγορά φαρμάκων που ανέρχεται σε ποσοστό 25% επί της διατιμημένης αξίας του φαρμάκου.

Στην περίπτωση επιλογής από τον ασφαλισμένο φαρμακευτικού σκευάσματος με λιανική τιμή που συμπίπτει με την ασφαλιστική τιμή, ο ασθενής καταβάλλει το θεσμοθετημένο ποσοστό συμμετοχής του.

Στις περιπτώσεις που επιλέγεται φάρμακο με λιανική τιμή υψηλότερη από την τιμή αποζημίωσης, ο ασθενής καλύπτει εκτός από την προβλεπόμενη θεσμοθετημένη συμμετοχή, το σύνολο της διαφοράς μεταξύ της τιμής αποζημίωσης και της λιανικής τιμής του φαρμάκου.

Στις περιπτώσεις που η λιανική τιμή του φαρμάκου είναι χαμηλότερη από την τιμή

αποζημίωσης, η διαφορά μεταξύ λιανικής τιμής και τιμής αποζημίωσης, αφαιρείται από την προβλεπόμενη θεσμοθετημένη συμμετοχή του ασθενούς, έως το ήμισυ αυτής (ΦΕΚ 1144/6-5-2014).

Μετά την εφαρμογή του ν.4093/2012 ορίζεται η εκ μέρους των ασθενών καταβολή υπέρ του ΕΟΠΥΥ του ποσού του ενός (1) ευρώ ανά συνταγή που εκτελείται στα ιδιωτικά φαρμακεία.

## 5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σκοπός της έρευνας που παρουσιάζεται στη συνέχεια, είναι να ανιχνευθεί το πώς εξελίσσεται δυναμικά η αγορά στον χώρο του φαρμάκου και ειδικότερα η πώληση των σκευασμάτων στα ιδιωτικά φαρμακεία, όταν εισέρχεται στην αγορά ένα νέο γενόσημο φαρμακευτικό σκεύασμα. Ειδικότερα επικεντρωθήκαμε στην ομάδα των στατινών και τους συνδυασμούς τους με εξετιμίμπη. Για τη μελέτη αυτή, πραγματοποιήθηκαν οι παρακάτω ενέργειες:

- Καταγραφή της προτίμησης των ασθενών για αντιλιπιδαιμική θεραπεία με πρωτότυπο ή γενόσημο σκεύασμα, για τον συνδυασμό σιμβαστατίνης με εξετιμίμπη
- Καταγραφή της προτίμησης των ασθενών για αντιλιπιδαιμική θεραπεία με πρωτότυπο ή γενόσημο σκεύασμα εξετιμίμπης
- Σύγκριση του ποσοστού των ασθενών που ακολουθούν θεραπεία με συνδυασμό εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης σε σχέση με το ποσοστό αυτών με συνδυασμό εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης και αυτών με συνδυασμό εξετιμίμπης και ροσουβαστατίνης
- Παρατήρηση της αλλαγής στο ποσοστό των πωλήσεων πρωτότυπων φαρμάκων τη χρονική περίοδο που διατίθενται στην αγορά αντίστοιχα γενόσημα σκευάσματα

## 6. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### 6.1 Εισαγωγή

Στην παρούσα εργασία επιλέξαμε να μελετήσουμε αναλυτικά την ομάδα των αντιλιπιδαιμικών σκευασμάτων συνδυασμού στατίνης με εξετιμίμπη για τους παρακάτω λόγους. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η προσθήκη της εξετιμίμπης στην αντιλιπιδαιμική θεραπεία με στατίνες έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση της τιμής της LDL χοληστερόλης (Vavloukis et al, 2018). Ο συνδυασμός στατινών με εξετιμίμπη χρησιμοποιείται εκτεταμένα και αποτελεί το τελευταίο βήμα πριν την εισαγωγή νεότερων βιολογικών φαρμάκων όταν δεν είναι ικανοποιητικός ο λιπιδαιμικός έλεγχος. Γι' αυτό και μελετήσαμε σκευάσματα που περιέχουν είτε την εξετιμίμπη ως μοναδική δραστική ουσία είτε συνδυασμό αυτής με κάποια στατίνη.

Μεγάλο ενδιαφέρον έχει επίσης το γεγονός πως την χρονική περίοδο που πραγματοποιήθηκε η μελέτη εισήλθαν στην ελληνική αγορά νέα γενόσημα φάρμακα που περιέχουν τον συνδυασμό εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη καθώς και το μοναδικό σκεύασμα που περιέχει εξετιμίμπη με ροσουβαστατίνη. Μας δίνεται έτσι η δυνατότητα να παρατηρήσουμε τυχόν αλλαγές ακριβώς μετά την

είσοδο ενός γενόσημου φαρμάκου στην αγορά, σε σύγκριση με τις πωλήσεις του αντίστοιχου πρωτότυπου, αλλά και την επιλογή ενός νέου σκευάσματος που δεν ήταν διαθέσιμο ως τότε.

Όσον αφορά τις στατίνες ως μοναδική δραστική ουσία σε φαρμακευτικό σκεύασμα, μια αντίστοιχη μελέτη σύγκρισης πωλήσεων θα ήταν εξαιρετικά δύσκολη καθώς υπάρχει πολύ μεγάλος αριθμός γενόσημων σκευασμάτων που κυκλοφορούν στην Ελλάδα εδώ και χρόνια. Επίσης, λόγω της παλαιότητας της χρήσης του φαρμάκου έχει επέλθει σχετική ισορροπία στις πωλήσεις των σκευασμάτων στην αγορά και υπάρχουν ήδη πολλές σχετικές μελέτες (Magno et al, 2019).

## **6.2 Συλλογή δεδομένων**

Τον Μάρτιο του 2020 συλλέχθηκαν δεδομένα πωλήσεων φαρμάκων από 20 φαρμακεία του Δήμου Ιωαννιτών, τα περισσότερα από κεντρικές περιοχές με αυξημένη κίνηση και κάποια από πιο απομακρυσμένες από το κέντρο της πόλης περιοχές. Η συλλογή των δεδομένων διήρκεσε περίπου 3 εβδομάδες και πραγματοποιήθηκε με τη σύμφωνη γνώμη των υπεύθυνων φαρμακοποιών και πλήρως ανώνυμα, τόσο όσον αφορά την επωνυμία του φαρμακείου όσο φυσικά και των προσωπικών στοιχείων των ατόμων που είχαν λάβει τα φάρμακα. Συνολικά συλλέχθηκαν δεδομένα μηνιαίων πωλήσεων για 31 διαφορετικά φαρμακευτικά σκευάσματα στο χρονικό διάστημα από 1-12-2018 έως 28-02-2020. Για τα διάφορα σκευάσματα έγινε κανονικοποίηση του αριθμού των δισκίων που περιέχουν για να μπορεί να γίνει η σύγκριση των πωλήσεων μηνιαία. Τα σκευάσματα που δόθηκαν την χρονική αυτή περίοδο στα συγκεκριμένα φαρμακεία είναι συνολικά 8.989. Από αυτά, τα 2.675 (29,75%) αφορούν σκευάσματα με δραστική ουσία την εξετιμίμπη. Τα υπόλοιπα αφορούν τον συνδυασμό αυτής με σιμβαστατίνη (33,26%), με ατορβαστατίνη (35,02%) και με ροσουβαστατίνη (1,95%).

## ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΑΝΑΛΥΘΗΚΑΝ

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Δραστική ουσία: Εζετιμίμη

Όνομα σκευάσματος(mg)	Αριθμός δισκίων	Συμμετοχή ασφαλισμένου(ευρώ)
<b>Ezetrol®</b>	14	4,80
<b>Erezel</b>	30	5,98
<b>Delipid</b>	30	5,98
<b>Mibezet</b>	30	5,98
<b>Ezetimibe Mylan</b>	30	5,98
<b>Ezetimibe Sandoz</b>	30	5,98

Όσον αφορά τη δραστική ουσία εζετιμίμη, όπως εξάγεται από τον Πίνακα 1, η οικονομική επιβάρυνση του ασθενούς μηνιαίως είναι σχεδόν διπλάσια εάν επιλέξει θεραπεία με το πρωτότυπο σκεύασμα ezetrol σε σχέση με οποιοδήποτε γενόσημο σκεύασμα. Σημειώνεται ότι τα γενόσημα φάρμακα (5 συνολικά) κυκλοφορούν ήδη κάποια χρόνια στην αγορά και αναμένεται μια σχετική ισορροπία και σταθερότητα στις πωλήσεις.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Δραστική ουσία: Εζετιμίμη και Συμβαστατίνη

Όνομα σκευάσματος(mg)	Αριθμός δισκίων	Συμμετοχή ασφαλισμένου
<b>Inegy(10/10)®</b>	28	11.35
<b>Inegy(10/20)®</b>	28	8.26
<b>Inegy(10/40)®</b>	28	8.95
<b>Zesimvia(10/10)</b>	30	7.60
<b>Zesimvia(10/20)</b>	30	7.29
<b>Zesimvia(10/40)</b>	30	7.70
<b>Cildar plus(10/10)</b>	28	7.10
<b>Cildar plus(10/20)</b>	28	7.03
<b>Cildar plus(10/40)</b>	28	7.42
<b>Ezet-Sim Mylan(10/10)</b>	28	5.68
<b>Ezet-Sim Mylan(10/20)</b>	28	5.93
<b>Ezet-Sim Mylan(10/40)</b>	28	5.94
<b>Ezet-Sim Sandoz(10/10)</b>	30	7.60

<b>Ezet-Sim Sandoz(10/20)</b>	30	7.29
<b>Ezet-Sim Sandoz(10/40)</b>	30	7.70
<b>Javipren(10/10)</b>	30	7.60
<b>Javipren(10/20)</b>	30	7.29
<b>Javipren (10/40)</b>	30	7.70

Όπως εξάγεται από τον Πίνακα 2, η οικονομική διαφορά πρωτότυπου και γενόσημου σκευάσματος για τα σκευάσματα με τον συνδυασμό εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης είναι πολύ μικρότερη κατά μέσο όρο σε σχέση με τα σκευάσματα της εξετιμίμπης. Παρόλα αυτά, η επιλογή γενόσημου σκευάσματος από τον ασθενή είναι μηνιαίως οικονομικά συμφέρουσα. Σημειώνεται ότι η εισαγωγή όλων των γενόσημων φαρμάκων (5 συνολικά) έλαβε χώρα σταδιακά μεταξύ Μαρτίου και Απριλίου 2019.

### **ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Δραστική ουσία: Εξετιμίμπη και Ατορβαστατίνη**

Όνομα σκευάσματος(mg)	Αριθμός δισκίων	Συμμετοχή ασφαλισμένου
<b>Liptruzet(10/10)®</b>	30	12.39
<b>Liptruzet(10/20)®</b>	30	12.06
<b>Liptruzet(10/40)®</b>	30	11.16

Το σκεύασμα Liptruzet είναι το μοναδικό σκεύασμα που είναι διαθέσιμο στην αγορά με τον συνδυασμό ατορβαστατίνης και εξετιμίμπης.

### **ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Δραστική ουσία: Εξετιμίμπη και Ροσουβαστατίνη**

Όνομα σκευάσματος(mg)	Αριθμός δισκίων	Συμμετοχή ασφαλισμένου
<b>Lipocomb(10/10)</b>	30	6.69
<b>Lipocomb(10/20)</b>	30	7.60

Το σκεύασμα Lipocomb (πίνακας 4) είναι το μοναδικό σκεύασμα που περιέχει το συνδυασμό ροσουβαστατίνης και εξετιμίμπης και εισήχθη στην ελληνική αγορά τον Ιούνιο του 2019.

Οι τιμές των φαρμάκων που καταγράφονται στους πίνακες 1,2,3,4 είναι ενδεικτικές, καθώς κατά το χρονικό διάστημα που διεξήχθη η παρούσα μελέτη συνέβησαν ανατιμήσεις και υποτιμήσεις στις τιμές

των διάφορων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Μικρές αλλαγές στην τιμή ενός σκευάσματος συμβαίνουν σχεδόν μηνιαίως στην ελληνική αγορά.

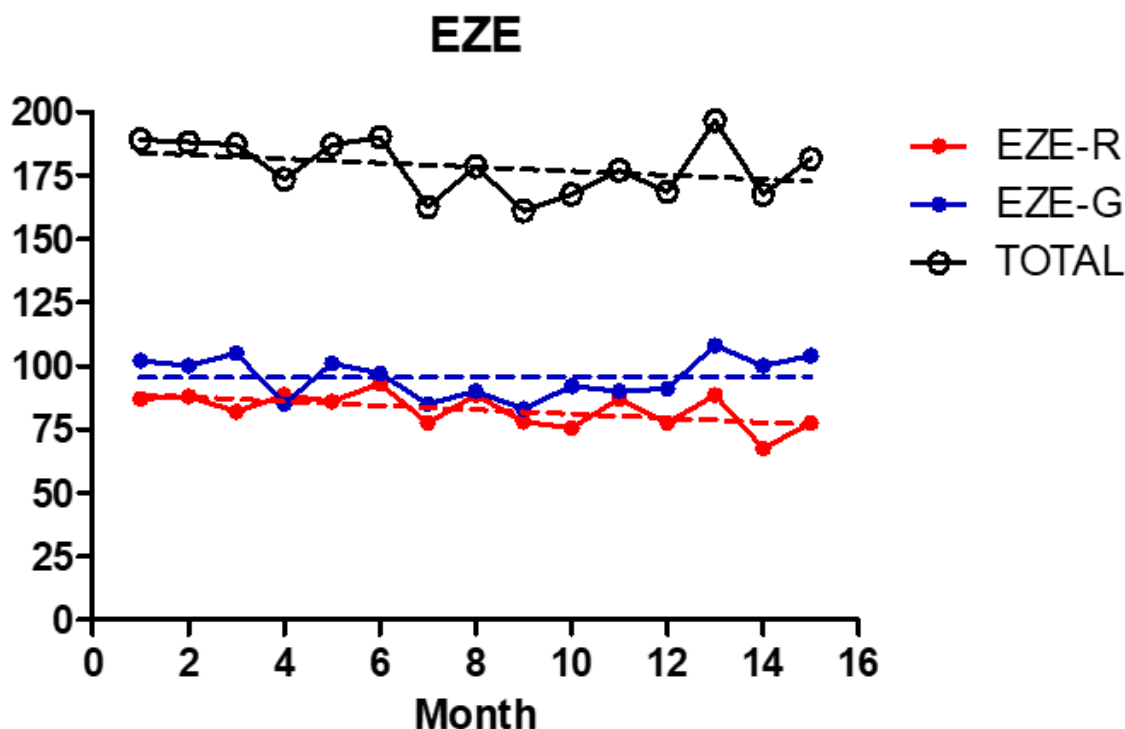
### **6.3. Επεξεργασία δεδομένων:**

Στα διαγράμματα χρησιμοποιήθηκε το σύνολο των σκευασμάτων και όχι ξεχωριστές τιμές για τα διαφορετικά γραμμάρια. Δηλαδή όταν αναφερόμαστε στις πωλήσεις του πρωτότυπου φαρμάκου εξετιμίμπης-σιμβαστατίνης (inegy) αναφερόμαστε στα σκευάσματα inegy 10mg/10mg (εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη), inegy 10mg/20mg και inegy 10mg/40mg συνολικά. Φυσικά αυτή η τακτική ακολουθήθηκε και για τα γενόσημα φάρμακα αντίστοιχα. Σε κάθε φαρμακείο, καταγράφηκαν τα τεμάχια που πωλήθηκαν από το κάθε διαφορετικό σκεύασμα μέσω ηλεκτρονικών συνταγών ασθενών μηνιαίως. Τα δεδομένα ελήφθησαν από 20 ιδιωτικά φαρμακεία του δήμου Ιωαννιτών. Καταγράφηκαν οι πωλήσεις σε 14 διαφορετικά αντιλιπιδαιμικά σκευάσματα για χρονικό διάστημα 15 μηνών (1-12-2018 έως 28-02-2020). Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στην παρούσα εργασία καταχωρήθηκαν σε πίνακες μέσω του προγράμματος Microsoft Excel, και αναλύθηκαν περαιτέρω με το πρόγραμμα Prism GraphPad. Εξήχθησαν οι συνολικές πωλήσεις εξετιμίμπης και συνδυασμού εξετιμίμπης-στατίνης για κάθε μήνα και ξεχωριστά οι πωλήσεις πρωτοτύπων και γενοσήμων. Στα γραφήματα που παρατίθενται στη συνέχεια παρουσιάζονται η χρονική εξέλιξη των πωλήσεων με τους αριθμούς των σκευασμάτων που πωλούνται ανα μήνα. Αυτός ο τρόπος παρουσίασης επιτρέπει και την ανάλυση γραμμικής παλλινδρόμησης ή σιγμοειδούς ανάλυσης τύπου δόσης-απόκρισης με μεταβλητή κλίση, ανάλογα τα γραφήματα, ώστε να διαπιστωθεί αν υφίσταται σταθερότητα ή αυξομείωση των πωλήσεων στο χρονικό διάστημα που μελετήθηκε.



## 7. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 7.1 Εξέλιξη πωλήσεων σκευασμάτων Εξετιμίμπης



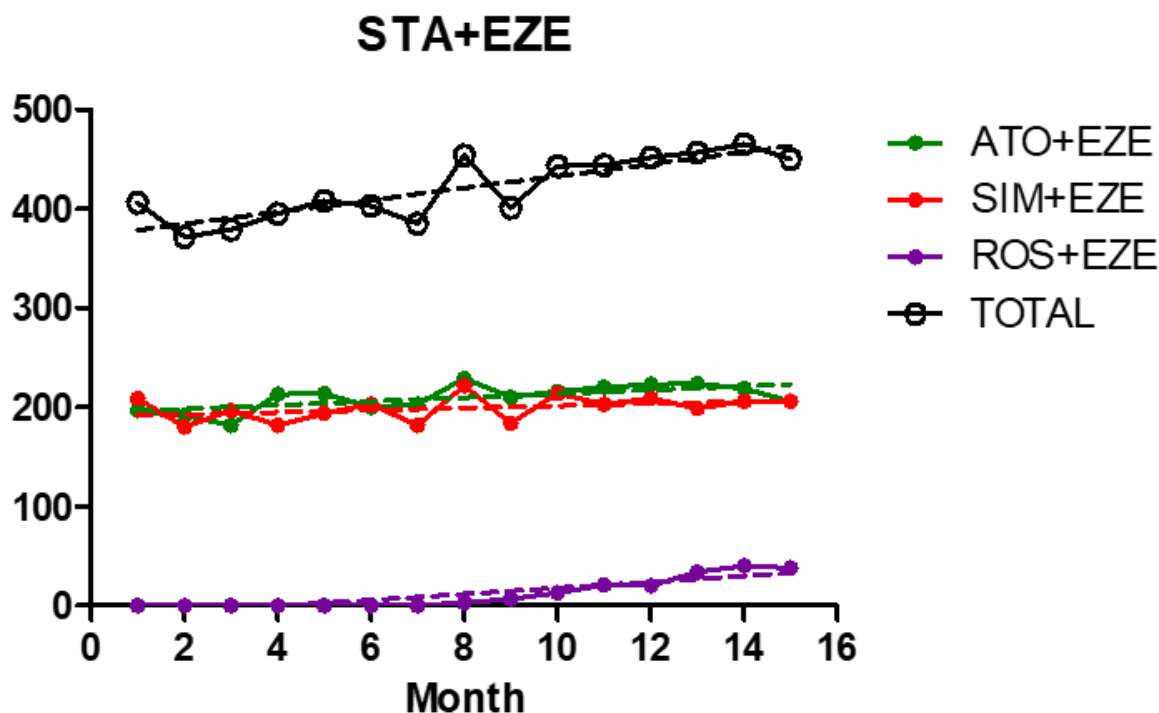
**Γράφημα 1.** Εξέλιξη πωλήσεων σκευασμάτων εξετιμίμπης (EZE) για χρονική περίοδο 15 μηνών (1-12-2018 έως 28-02-2020). Οι καμπύλες αντιστοιχούν στο σύνολο των σκευασμάτων εξετιμίμπης (TOTAL), στο πρωτότυπο σκεύασμα (EZE-R) και στο σύνολο των γενοσήμων (EZE-G). Οι διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στην καμπύλη ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης για τα δεδομένα κάθε σειράς.

Όπως εξάγεται από ο Γράφημα 1, όσον αφορά τα σκευάσματα που περιέχουν ως μόνη δραστική ουσία την εξετιμίμπη, συνολικά πωλήθηκαν 2675 τεμάχια για το χρονικό διάστημα 1-12-2018 έως 28-02-2020, τα οποία αντιστοιχούν σε 1242 τεμάχια του πρωτότυπου σκευάσματος και 1433 τεμάχια από γενόσημα σκευάσματα εξετιμίμπης. Κατά μέσο όρο αντιστοιχούν κατά προσέγγιση 82 και 95 τεμάχια μηνιαίως για πρωτότυπο και γενόσημα σκευάσματα αντιστοίχως.

Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η εξέλιξη των πωλήσεων του συνόλου των σκευασμάτων εξετιμίμπης, καθώς και των γενοσήμων εξετιμίμπης, παραμένει στάσιμη στο μελετώμενο διάστημα. Σε αντίθεση, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική προοδευτική μείωση των πωλήσεων του πρωτότυπου σκευάσματος εξετιμίμπης στο μελετώμενο διάστημα ( $F=5.269$ ;  $DFn$ ,

DFd =1.000, 13.00; p=0.039) (95%CI slope, -1.612 to -0.04898). Γενικά ωστόσο, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι δεν υφίστανται σημαντικές μεταβολές στην εξέλιξη των πωλήσεων κάτι που υποδηλώνει ότι έχει επέλθει σχετική ισορροπία.

## 7.2 Εξέλιξη πωλήσεων σκευασμάτων συνδυασμού Στατινών με Εξετιμίμπη



**Γράφημα 2.** Εξέλιξη πωλήσεων σκευασμάτων συνδυασμού στατινών με εξετιμίμπης (STA+EZE) για χρονική περίοδο 15 μηνών (1-12-2018 έως 28-02-2020). Οι καμπύλες αντιστοιχούν στο σύνολο των σκευασμάτων στατινής με εξετιμίμπη (TOTAL), στο σύνολο των σκευασμάτων ατορβαστατινής με εξετιμίμπη (ATO+EZE), στο σύνολο των σκευασμάτων συμβαστατινής με εξετιμίμπη (SIM+EZE) και στο σύνολο των σκευασμάτων ροσουβαστατινής με εξετιμίμπη (ROS+EZE). Οι διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στην καμπύλη ανάλυσης γραμμικής παλλινδρόμησης για τα δεδομένα κάθε σειράς.

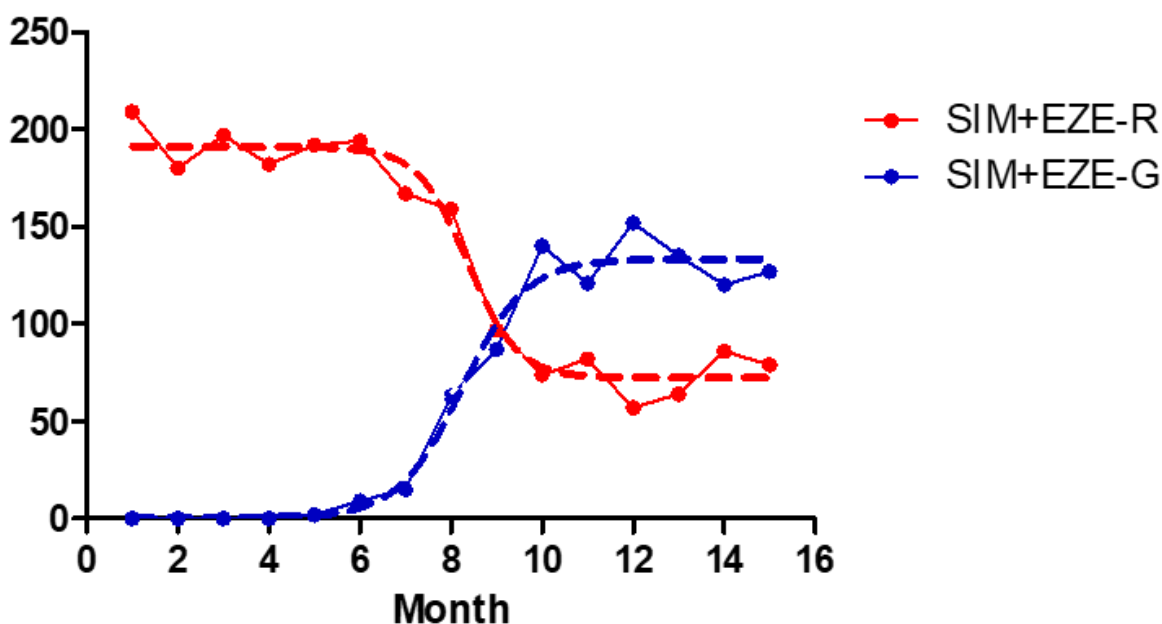
Όπως εξάγεται από το Γράφημα 2, όσον αφορά τα σκευάσματα που περιέχουν συνδυασμό στατινής με εξετιμίμπη συνολικά πωλήθηκαν 6314 τεμάχια, εκ των οποίων 2990 είναι συνδυασμός συμβαστατινής-εξετιμίμπης, 3148 συνδυασμός ατορβαστατινής-εξετιμίμπης και 176 συνδυασμός ροσουβαστατινής-εξετιμίμπης. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι συνδυασμοί ατορβαστατινής-εξετιμίμπης και ροσουβαστατινής-εξετιμίμπης είναι μοναδικά σκευάσματα, καθώς δεν κυκλοφορεί κάποιος

γενόσημο σκεύασμα στην ελληνική αγορά. Επιπλέον, ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης-εξετιμίμπης εισήχθη στην ελληνική αγορά τον Ιούνιο του 2019 για αυτό και παρατηρείται περιορισμένος αριθμός σκευασμάτων στο Γράφημα 2.

Κατά μέσο όρο αντιστοιχούν κατά προσέγγιση 210, 200 και 12 τεμάχια μηνιαίως για τους συνδυασμούς εξετιμίμπης με ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη και ροσουβαστατίνη, αντιστοίχως.

Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η εξέλιξη των πωλήσεων του συνόλου των σκευασμάτων στατίνης-εξετιμίμπης ( $F=31.39$ ;  $DFn, DFd = 1.000, 13.00$ ;  $p < 0.0001$ ), καθώς και των συνδυασμών ατορβαστατίνης-εξετιμίμπης ( $F=9.393$ ;  $DFn, DFd = 1.000, 13.00$ ;  $p=0.0090$ ) και ροσουβαστατίνης-εξετιμίμπης ( $F=55.21$ ;  $DFn, DFd = 1.000, 13.00$ ;  $p < 0.0001$ ) χαρακτηρίζεται από στατιστικά σημαντική ανοδική τάση αύξησης στο μελετώμενο χρονικό διάστημα. Η σχετική αύξηση που προκύπτει για το σύνολο προφανώς οφείλεται στην εισαγωγή του συνδυασμού ροσουβαστατίνης-εξετιμίμπης και την μικρή αύξηση του συνδυασμού ατορβαστατίνης-εξετιμίμπης. Σε αντίθεση, η εξέλιξη των πωλήσεων σιμβαστατίνης-εξετιμίμπης παραμένει στάσιμη και σταθερή στο μελετώμενο χρονικό διάστημα. Αυτό υποδηλώνει ότι έχει επέλθει σχετική ισορροπία στην αγορά για τα σκευάσματα σιμβαστατίνης-εξετιμίμπης που είναι σημαντικό γιατί μας επιτρέπει να μελετήσουμε με εμπιστοσύνη τις αλλαγές και διακυμάνσεις στα υποσύνολα των πρωτοτύπων και γενοσήμων αυτού του συνδυασμού.

### 7.3 Εξέλιξη πωλήσεων συνδυασμού Σιμβαστατίνης με Εζετιμίμπη. Σύγκριση πρωτότυπου με γενόσημα σκευάσματα



*Γράφημα 3. Εξέλιξη πωλήσεων σκευασμάτων συνδυασμού σιμβαστατίνης-εζετιμίμπης για χρονική περίοδο 15 μηνών (1-12-2018 έως 28-02-2020). Οι καμπύλες αντιστοιχούν στο πρωτότυπο σκεύασμα (SIM+EZE-R) και στο σύνολο των γενόσημων σκευασμάτων (SIM+EZE-G). Οι διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στην καμπύλη σιγμοειδούς ανάλυσης τύπου δόσης-απόκρισης με μεταβλητή κλίση (sigmoidal dose-response with variable slope) για τα δεδομένα κάθε σειράς.*

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως (Γράφημα 2) φαίνεται να έχει επέλθει σχετική ισορροπία στην αγορά για το σύνολο των σκευασμάτων σιμβαστατίνης-εζετιμίμπης. Αυτό επιτρέπει να μελετηθεί με μεγαλύτερη αξιοπιστία η δυναμική εξέλιξη των πωλήσεων του πρωτότυπου σκευάσματος σε σχέση με τα γενόσημα σκευάσματα. Όπως εξάγεται από το Γράφημα 3 από τα σκευάσματα που περιέχουν συνδυασμό σιμβαστατίνης-εζετιμίμπης τα 971 αφορούν γενόσημα σκευάσματα και τα υπόλοιπα 2.019 τις πωλήσεις του πρωτότυπου φαρμάκου (inegy). Επίσης, είναι εμφανής στο Γράφημα 3 η διακύμανση όσον αφορά την επιλογή πρωτότυπου ή γενόσημου φαρμάκου, αφού οι πωλήσεις του πρωτότυπου σκευάσματος μειώνονται ενώ οι πωλήσεις των γενόσημων σκευασμάτων συνολικά αυξάνονται την χρονική περίοδο της μελέτης. Ειδικότερα, παρατηρείται πως μόλις καθίστανται διαθέσιμα στην αγορά τα γενόσημα σκευάσματα υπάρχει σαφής μείωση της πώλησης του πρωτότυπου. Φαίνεται επίσης πως μέσα σε 2-3 μήνες επέρχεται μια ισορροπία ξανά στην αγορά με μόνιμα αυξημένη ζήτηση των γενόσημων σκευασμάτων συγκριτικά με το πρωτότυπο. Η τελική ισορροπία που φαίνεται να

επέρχεται μέσα σε 3 μήνες αντιστοιχεί σε ένα ποσοστό περίπου 65% της αγοράς να καλύπτεται από τα γενόσημα με το υπόλοιπο ποσοστό, περίπου 35% να καλύπτεται πλέον από το πρωτότυπο. Οι καμπύλες σιγμοειδούς ανάλυσης με μεταβλητή κλίση για την εξέλιξη πωλήσεων του πρωτότυπου και των γενόσημων εμφανίζουν βέλτιστη κανονικότητα (τιμές  $R^2=0.9673$  και  $0.9779$ , αντίστοιχα). Παράλληλα, η τιμή στον άξονα του χρόνου (σε μήνες) που αντιστοιχεί στο 50% της διαπιστωμένης μεταβολής είναι  $8.367\pm 0.2045$  (πρωτότυπο) και  $8.241\pm 0.1911$  (γενόσημα).

#### **7.4 Συζήτηση**

Αναφορικά με τους συνδυασμούς της εξετιμίμπης με τις στατίνες ατορβαστατίνη και σιμβαστατίνη παρατηρείται μια σταθερότητα στις πωλήσεις των σκευασμάτων. Οι πωλήσεις του συνδυασμού με ατορβαστατίνη είναι ελάχιστα περισσότερες σε σχέση με αυτές του συνδυασμού με σιμβαστατίνη. Ο συνδυασμός εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης κυκλοφορεί στην Ελλάδα σε ένα μόνο φαρμακευτικό σκεύασμα (Iipruzet), χωρίς να υπάρχει στην αγορά διαθέσιμο γενόσημο σκεύασμα στη λίστα συνταγογράφησης. Κατά τη χρονική διάρκεια της μελέτης κυκλοφόρησε στην Ελλάδα για πρώτη φορά σκεύασμα που περιέχει τον συνδυασμό εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη. Από όταν εισήλθε στην αγορά παρατηρούμε μια διαρκή αύξηση των πωλήσεων του.

Στο χρονικό διάστημα που πραγματοποιήθηκε η μελέτη, παρατηρείται μια σταθερότητα στις πωλήσεις της εξετιμίμπης καθώς και του συνδυασμού της με τη σιμβαστατίνη συνολικά.

Αναφορικά με την εξετιμίμπη, φαίνεται πως υπάρχει ισορροπία στις πωλήσεις πρωτότυπου (ezetrol) και γενόσημων σκευασμάτων, με τον αριθμό πωλήσεων του συνόλου των γενόσημων να είναι ελάχιστα μεγαλύτερος από την πώληση του μοναδικού πρωτότυπου σκευάσματος.

Αναφορικά με τον συνδυασμό εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης, παρατηρείται ότι υπάρχει διακύμανση όσον αφορά την επιλογή πρωτότυπου ή γενόσημου φαρμάκου, αφού οι πωλήσεις του ipegy (πρωτότυπο σκεύασμα) μειώνονται και αντίστοιχα οι πωλήσεις των γενόσημων σκευασμάτων συνολικά αυξάνονται την χρονική περίοδο της μελέτης. Ειδικότερα, παρατηρείται πως μόλις καθίστανται διαθέσιμα στην αγορά τα γενόσημα σκευάσματα υπάρχει σαφής μείωση της πώλησης του πρωτότυπου. Φαίνεται επίσης πως με την πάροδο 2-3 μηνών επέρχεται μια ισορροπία ξανά στην αγορά με μόνιμα αυξημένη ζήτηση των γενόσημων σκευασμάτων συγκριτικά με το πρωτότυπο. Σημειώνεται ότι αυτή η χρονική περίοδος είναι αρκετά γρήγορη συνυπολογίζοντας ότι πρόκειται για φάρμακα που χορηγούνται με μηνιαίες συνταγές, αλλά και το ότι η εισαγωγή των 5 γενόσημων ολοκληρώθηκε σε ένα διάστημα περίπου 2 μηνών (Μάρτιος - Απρίλιος 2019, τιμές στον άξονα

Time=5-6). Τον Ιούλιο του 2019 η αγορά ήταν σε δυναμική αλλαγή της ισορροπίας στις πωλήσεις (τιμή  $Time_{50}=8,2-8,3$ ), και η ισορροπία επιτεύχθηκε τον Σεπτέμβριο 2019 (τιμή στον άξονα Time=10).

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν τα δεδομένα των πωλήσεων στα ιδιωτικά φαρμακεία και την προτίμηση από τον ασφαλισμένο πρωτότυπου ή γενόσημου σκευάσματος. Αρχικά, η τιμή των διάφορων σκευασμάτων και κατά επέκταση και η συμμετοχή του ασφαλισμένου παρουσιάζει άλλοτε μικρές και άλλοτε μεγαλύτερες αυξομειώσεις. Επιπλέον είναι συχνή η παροδική έλλειψη διαθεσιμότητας στο φαρμακείο κάποιων σκευασμάτων, λόγω κάποιου κωλύματος στην παραγωγή και διάθεση των φαρμακευτικών σκευασμάτων στην αγορά. Η συνθήκη αυτή μπορεί να οδηγήσει τον ασφαλισμένο να αλλάξει την μέχρι πρότινος επιλογή του και να προμηθευτεί κάποιο άλλο σκεύασμα που θα υπάρχει διαθέσιμο στο φαρμακείο εκείνη την χρονική περίοδο. Επίσης, παρότι στην ηλεκτρονική συνταγή προτείνεται μόνο η δραστική φαρμακευτική ουσία και όχι συγκεκριμένο σκεύασμα και συστήνεται από το κράτος η χορήγηση γενόσημου φαρμάκου, ο θεράπων ιατρός μπορεί φυσικά να προτείνει προφορικά στον ασφαλισμένο σκεύασμα συγκεκριμένης εταιρίας. Επιπρόσθετα, ο φαρμακοποιός είναι υποχρεωμένος να δώσει σκεύασμα με αριθμό δισκίων που αναγράφεται στην συνταγή, και όπως καταγράφεται στους πίνακες 1 και 2 τα πρωτότυπα φάρμακα και τα διάφορα γενόσημα σκεύασματα έχουν συχνά διαφορετικό αριθμό δισκίων. Αυτοί οι παράγοντες πιθανώς επηρεάζουν την επιλογή πρωτότυπου ή γενόσημου φαρμάκου από τον ασθενή.

Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε πως για τη χρονική περίοδο που εξετάστηκε, για τον συνδυασμό εξετιμίμπης-σιμβαστατίνης υπήρξε προτίμηση των ασφαλισμένων για τα νέα γενόσημα φάρμακα που εισήλθαν στην αγορά. Επίσης το σύνολο των πωλήσεων των γενόσημων σκευασμάτων με δραστική ουσία εξετιμίμπη υπερείχε του αριθμού πωλήσεων του πρωτότυπου σκευάσματος. Τα γενόσημα φάρμακα φαίνεται να κατέχουν ολοένα μεγαλύτερο μερίδιο στην αγορά των φαρμάκων στην Ελλάδα τα τελευταία χρόνια (Chatzigogoy, 2016, Xanthopoulou et al, 2013).

## Περίληψη

Οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων (LDL, χυλομικρά, HDL, VLDL) που μεταφέρουν τα λιπίδια στον οργανισμό καλούνται δυσλιπιδαιμίες. Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FH) είναι η πιο συχνά απαντώμενη δυσλιπιδαιμία στον άνθρωπο.

Οι στατίνες είναι το φάρμακο επιλογής για τη ρύθμιση της υπερχοληστεριναιμίας. Στην Ελλάδα διατίθενται σκευάσματα με τις στατίνες ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη και πιταβαστατίνη. Ο κύριος μηχανισμός δράσης τους εδράζεται στην ικανότητά τους να αναστέλλουν την ενζυμική δράση της αναγωγάσης του 3-ύδροξυ-γλουτάρυλο-συνενζύμου Α (HMG-CoA).

Άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών είναι οι φιβράτες, η νιασίνη, οι ρητίνες δέσμησης χολικών οξέων και η εξετιμίμπη, η δράση της οποίας οφείλεται κυρίως στην αναστολή της δραστηριότητας της πρωτεΐνης Niemann-Pick C1-like (NPC1L1).

Νεότερα φάρμακα που στοχεύουν στη ρύθμιση της χοληστερόλης είναι τα δυο ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα εβολοκουμάμπη και αλιροκουμάμπη που αναστέλλουν την πρωτεάση PCSK9, μειώνουν εξαιρετικά την τιμή της LDL-C και χορηγούνται υποδορίως. Επιπλέον ένα νέο φάρμακο είναι η ινκλισιράνη, ένα μακράς δράσης συνθετικό siRNA στοχευμένο ενάντια στην PCSK9.

Στην παρούσα εργασία διεξήχθη μια μελέτη που σκοπό έχει να ανιχνεύσει το πώς εξελίσσεται δυναμικά η αγορά στον χώρο του φαρμάκου, όταν εισέρχεται στην αγορά ένα νέο γενόσημο φαρμακευτικό σκεύασμα.

Τον Μάρτιο του 2020 συλλέχθηκαν δεδομένα πωλήσεων 31 φαρμακευτικών σκευασμάτων από 20 φαρμακεία του Δήμου Ιωαννιτών για χρονικό διάστημα 15 μηνών (1-12-2018 έως 28-02-2020).

Η επεξεργασία των δεδομένων οδήγησε στις εξής παρατηρήσεις:

Αναφορικά με τους συνδυασμούς της εξετιμίμπης με τις στατίνες ατορβαστατίνη και σιμβαστατίνη παρατηρείται μια σταθερότητα στις πωλήσεις των σκευασμάτων. Από όταν εισήλθε στην αγορά νέο σκεύασμα που περιέχει τον συνδυασμό εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη παρατηρούμε μια διαρκή αύξηση των πωλήσεων του.

Αναφορικά με τον συνδυασμό εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης, παρατηρείται ότι υπάρχει διακύμανση όσον αφορά την επιλογή πρωτότυπου ή γενόσημου φαρμάκου. Μόλις καθίστανται διαθέσιμα στην αγορά τα γενόσημα σκευάσματα υπάρχει σαφής μείωση της πώλησης του πρωτότυπου. Αναφορικά με την εξετιμίμπη, φαίνεται πως υπάρχει ισορροπία στις πωλήσεις πρωτότυπου και γενόσημων σκευασμάτων, με τον αριθμό πωλήσεων του συνόλου των γενόσημων να είναι ελάχιστα μεγαλύτερος από την πώληση του μοναδικού πρωτότυπου σκευάσματος.

## Abstract

Disorders of the metabolism of lipoprotein particles (LDL, chylomicrons, HDL, VLDL) that transport lipids in the body are called dyslipidemias. Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common dyslipidemia in humans.

Statins are the drug of choice for regulating hypercholesterolemia. In Greece, the available statins are atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin and pitavastatin. Their main mechanism of action is based on their ability to inhibit the enzymatic activity of 3-hydroxy-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase. Other drugs for the treatment of dyslipidemias include fibrates, niacin, bile acid-binding resins, and ezetimibe. Ezetimibe acts primarily by inhibiting the activity of Niemann-Pick C1-like protein (NPC1L1). (Garcia-Calvo M. et al, 2005) and works synergistically with statins to lower cholesterol, as the former reduces the absorption of cholesterol from the intestine and the latter reduces its endogenous biosynthesis.

Newer cholesterol-regulating drugs are the two human monoclonal antibodies, evolocumab and alirocumab, which inhibit PCSK9 protease, dramatically lower LDL-C, and are administered subcutaneously. In addition, a new drug is inclisiran, a long-acting synthetic siRNA targeted against PCSK9.

In the present report, a study was conducted that aims to detect how the market is dynamically evolving in the field of medicine, when a new generic drug enters the market.

In March 2020, sales data of 31 drugs were collected from 20 pharmacies in the Municipality of Ioannina for a period of 15 months (1-12-2018 to 28-02-2020). The processing of the data led to the following observations:

Regarding the combinations of ezetimibe with atorvastatin and simvastatin, there is a stability in the sales. Since the introduction of a new drug containing the combination of ezetimibe with rosuvastatin, we have seen a steady increase in its sale.

Regarding the combination of ezetimibe and simvastatin, it is observed that there is variation in the choice of original or generic drug. Once generics are available on the market there is a clear reduction in sales of the original. Regarding ezetimibe, it seems that there is a balance in the sales of original and generic drugs, with the number of sales of all generic drugs being slightly higher than the sale of the unique original.



## 8. Βιβλιογραφία

*Cerqueira NM et al, 2016* Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview, *Biochemistry*, doi: 10.1021/acs.biochem.6b00342.

*Vicente et al, 2018* Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease *Int J Mol Sci.* 2018 Nov; 19(11): 3426. doi: 10.3390/ijms19113426

*David Nes et al, 2011* Biosynthesis of cholesterol and other sterols, *Chem Rev*, doi: 10.1021/cr200021m.

*Maxfield FR, Tabas I. Nature. 2005* Role of cholesterol and lipid organization in disease, *Nature*, doi: 10.1038/nature04399.

*Sih and Whitlock, 1968* Biochemistry of steroids, *Annual reviews of Biochemistry*, doi: 10.1146/annurev.bi.37.070168.003305

*Engelking, 2015* Textbook of Veterinary Physiological Chemistry, Pages 340-344

*Janapala US et al, 2020* Low Cholesterol Diet. StatPearls Publishing; definition/introduction

*Benito-Vicente A et al, 2018* Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease, *Int J Mol Sci*, doi: 10.3390/ijms19113426.

*Χ.Πίτσαβος, Μ.Ελισάφ 2014*, Κατευθυντήριες οδηγίες για τις δυσλιπιδαιμίες: Διάγνωση και αντιμετώπιση Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 5(3):151–163

*Schachter M, 2005* Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update, *SFPT*, doi: 10.1111/j.1472-8206.2004.00299

*Adam Oesterle, 2017* Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System, *Circ. Res*, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537

*Corabi et al, 2019* Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications, *J Clin Med*, doi: 10.3390/jcm8122051

*Peter Libby, Paul M Ridker, 2010* Inflammation in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Practice, *J Am Coll cardiol.*, doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009

*Peter Libby, Paul M Ridker, 2004* Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment, *Front Immunol*, doi 10.1016/j.amjmed.2004.02.006

*Antonopoulos et al, 2012* Statins as Anti-Inflammatory Agents in Atherogenesis: Molecular Mechanisms and Lessons from the Recent Clinical Trials. *Curr Pharm Des*, doi: 10.2174/138161212799504803

*Prueksaritanont et al, 2002* Glucuronidation of Statins in Animals and Humans: A Novel Mechanism of Statin Lactonization, *Drug Metabolism and Disposition*, doi: 10.1124/dmd.30.5.505

*Bellosta et al., 2018* Statin drug interactions and related adverse reactions: an update, *Expert opinion and drug safety*, doi:10.1080/14740338.2018.1394455

*Steven Kheloussi 2018*, Considerations in the Approach to Appropriate Statin Selection, US Pharm. 2018;43(7):22-26.

*Souich et al, 2017* Myotoxicity of statins: Mechanism of action. Pharmacol Ther, doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.029

*Maria Apostolopoulou,2015* The role of mitochondria in statin-induced myopathy, ESCI, doi: 10.1111/eci.12461.

*Kim Ek, 2010* Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases, Biochim Biophys Acta, doi: 10.1016/j.bbadis.2009.12.009.

*Michael Jones et al 2013* Role of Colesevelam in Combination Lipid-Lowering Therapy, American Journal of Cardiovascular Drugs 13, pages315–323 doi: 10.1007/s40256-013-0037-0

*Hagiwara et al, 2017* Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial, Eur Heart J, doi:10.1093/eurheartj/ehx162

*Tenenbaum et al, 2012* Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction, Cardiovascular Diabetology, doi: 10.1186/1475-2840-11-125

*Strauss et al, 2012* Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus, Drugs, doi: 10.2165/00003495-200767010-00013

*Keating GM et al, 2007* Effect of fibrates on glycemic parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials ,Pharmacol Res, doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.030

*Tsiftsogloy A. 2010* Μοριακή Και Κλινική Φαρμακολογία Ι-Βασικές Αρχές της Δράσης των Φαρμάκων, κεφάλαιο 21 University Studio Press

*Chaozer Er 2016* Cholestyramine as monotherapy for Graves' hyperthyroidism Nov; 57(11): 644–645, Singapore Med I. doi: 10.11622/smedj.2016177

*Hansen et al,2012* Effect of bile acid sequestrants on glycaemic control: protocol for a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials, BMJopen, doi: 10.1136/bmjopen-2012-001803

*Takebayashi,2015* Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes, World Journal of Diabetes, doi: 10.4239/wjd. V 1.i5.146

*Ruparelia et al,2015* Effects of niacin on atherosclerosis and vascular function, Europe PMC, doi: 10.1097/HCO.0b013e3283410c16

*Ganji et al, 2004* Niacin noncompetitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells1 Shobha H. Ganji, J Lipid Res, doi: 10.1194/jlr.M300403-JLR200

*Scott W. Altmann et al,2004* Niemann-Pick C1 Like 1 Protein Is Critical for Intestinal Cholesterol Absorption, Science, doi: 10.1126/science.1093131

*Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al.2005* The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Proc Natl Acad Sci U S A. 2005, 102: 8132-8137. doi: 10.1073/pnas.0500269102

*Kostapanos M. et al, 2012* Adding ezetimibe to statin treatment: Is LDL-C lowering the only benefit?, *Future Cardiol*, doi:10.2217/fca.12.64

*Filippo Crea et al, 2015* Ezetimibe and Plaque Regression\* Cholesterol Lowering or Pleiotropic Effects? *JACC journal*, doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.064

*Kosoglou T et al, 2005*, Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*, doi 10.2165/00003088-200544050-00002

*Bergman AJ et al, 2006* Effects of ezetimibe on cyclosporine pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2006, 46: 321-327 doi.org/10.1177/0091270005284851

*Florentin M. et al, 2009* Drug Combinations for Dyslipidemia and Obesity Treatment in Metabolic Syndrome *Current Pharmaceutical Design* doi: 10.2174/138161209789105054

*Allahyari A. et al, 2020* Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study, *European Heart Journal* doi 10.1093/eurheartj/ehaa034

*Nussbaumer et al, 2016* Ezetimibe-Statin Combination Therapy Efficacy and Safety as Compared With Statin Monotherapy- a Systematic Review, *Dtsch Arztebl*, doi: 10.3238/arztebl.2016.0445

*Firas Ghanem, 2017* Cholesterol crystal embolization following plaque rupture: a systemic disease with unusual features, *J Biomed Res*, doi: 10.7555/JBR.31.20160100.

*Vavlukis, 2018* Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications, *Drugs Context*, doi: 10.7573/dic.212534.

*Kim E et al, 2018* Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases, *MDPI*, doi: 10.1016/j.bbdis.2009.12.009

*Xiao J, 2018* Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)., *Circulation*, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950

*Koren, Michael J et al, 2019* Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia, *JACC*, doi 10.1016/j.jacc.2019.08.1024

*Ahmed Zaid 2008* Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): Hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration, *AASLD*, doi 10.1002/hep.22354

*Rahul Chaudhary et al, 2017* PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy, *World J Cardiol*, doi: 10.4330/wjc v9.i2.76

*Anderson et al, 2019* Inclisiran—New hope in the management of lipid disorders? *Journal of clinical lipidology*, doi: 10.1016/j.jacl.2019.11.001

*Kosmas C. et al, 2018* Inclisiran: A New Promising Agent in the Management of Hypercholesterolemia, *MDPI*, doi: 10.3390/diseases6030063

*Xiao J et al, 2019* PCSK9: A new participant in lipophagy in regulating atherosclerosis? *Clinica Chimica Acta*, doi: 10.1016/j.cca.2019.05.005

*Xanthopoulou, Katsaliaki, 2016* “Evaluation of generic drug use in the Greek market during the financial crisis Theageneio” Anticancer Hospital, Thessaloniki, 2 School of Economics, Business Administration and Legal Studies, International Hellenic University, Thessaloniki, Greece *Archives of Hellenic Medicine* 2016, 33(5):583–595

*C Magno , 2019* Drug price sensitivity among physicians in a developing healthcare system: Evidence from the Philippine market for statins and beta blockers, *RRS Guzman - Economic Analysis and Policy* doi 10.1016/j.eap.2019.04.005

*Xanthopoulou et al, 2016* Evaluation of generic drug use in the Greek market during the financial crisis, *Archives of Hellenic Medicine* 2016, 33(5):583–595

*Chatzigogoy, 2013* The generics market in Greece and other OECD countries, Master Thesis submitted to the Department of Economics of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements for the degree of M.Sc. in Health Management