

# Metabolizam lijekova za liječenje kardiovaskularnih bolesti

---

**Medak, Anamaria**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:915645>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-12**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Anamaria Medak**

**Metabolizam lijekova za liječenje  
kardiovaskularnih bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmaceutsku kemiju pod stručnim vodstvom prof.dr.sc Monike Barbarić.

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. Kardiovaskularni sustav.....	3
1.2. Bolesti kardiovaskularnog sustava.....	5
1.3. Lijekovi i farmakokinetika.....	5
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	6
3. MATERIJALI I METODE.....	7
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	7
4.1. Metabolizam ACE inhibitoria.....	7
4.1.1. Kaptopril.....	8
4.1.2. Ramipril.....	8
4.1.3. Fosinopril.....	10
4.2. Metabolizam angiotenzin II receptor blokatora.....	11
4.2.1. Losartan.....	11
4.2.2. Valsartan.....	12
4.2.3. Telmisartan.....	13
4.2.4. Kandesartan.....	14
4.3. Metabolizam blokatora kalcijevih kanala.....	15
4.3.1. Amlodipin.....	15
4.3.2. Verapamil.....	16
4.3.3. Diltiazem.....	17
4.4. Metabolizam antitrombotika.....	18
4.4.1. Antikoagulansi.....	18
4.4.1.1. Varfarin.....	18
4.4.1.2. Dabigatran.....	20
4.4.1.3. Apiksaban.....	21
4.4.1.4. Rivaroksaban.....	22
4.4.2. Inhibitori agregacije trombocita.....	23
4.4.2.1. Acetilsalicilna kiselina.....	23
4.4.2.2. Klopidoogrel.....	25
4.4.2.3. Tikagrelor.....	26
4.5. Metabolizam antiaritmika.....	28
4.5.1. Klasa I-blokatori natrijevih kanala.....	28

4.5.1.1.	Prokainamid.....	28
4.5.1.2.	Lidokain.....	29
4.5.1.3.	Propafenon.....	31
4.5.2.	Klasa II-beta blokatori.....	32
4.5.2.1.	Metoprolol.....	33
4.5.2.2.	Esmolol.....	34
4.5.2.3.	Propranolol.....	34
4.5.3.	Klasa III-blokatori kalijevih kanala.....	36
4.5.3.1.	Amiodaron.....	36
4.5.3.2.	Dronedaron.....	37
4.5.3.3.	Vernakalant.....	38
4.5.4.	Ostali antiaritmici.....	39
4.5.4.1.	Adenozin.....	39
4.5.4.2.	Digoksin.....	40
4.6.	Metabolizam agonista adrenergičkih receptora.....	42
4.6.1.	$\alpha$ 1-selektivni agonisti adrenergičkih receptora.....	42
4.6.1.1.	Fenilefrin.....	42
4.6.2.	$\alpha$ 2-selektivni agonisti adrenergičkih receptora.....	43
4.6.2.1.	Klonidin.....	44
4.6.2.2.	Metildopa.....	44
4.7.	Metabolizam antagonista adrenergičkih receptora.....	45
4.7.1.	$\alpha$ 1-selektivni antagonisti adrenergičkih receptora.....	46
4.7.1.1.	Doksazosin.....	46
4.7.2.	$\beta$ 1-selektivni antagonisti adrenergičkih receptora.....	47
4.7.2.1.	Nebivolol.....	47
4.8.	Metabolizam diuretika.....	48
4.8.1.	Inhibitori karboanhidraze.....	48
4.8.2.	Diuretici Henleove petlje.....	48
4.8.2.1.	Furosemid.....	49
4.8.2.2.	Torasemid.....	50
4.8.3.	Diuretici distalnog tubula.....	51
4.8.3.1.	Indapamid.....	51
4.8.4.	Kalij štedeći diuretici.....	52
4.8.4.1.	Triamteren.....	52

4.8.4.2.	Spironolakton.....	53
4.8.4.3.	Finerenon.....	54
5.	ZAKLJUČAK.....	56
6.	POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA.....	59
7.	LITERATURA.....	61
8.	SAŽETAK/SUMMARY.....	68
9.	TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA.....	69

# 1. UVOD

## 1.1. Kardiovaskularni sustav

Kardiovaskularni sustav sastoji se od srca, arterija, vena i kapilara. Odgovoran je za opskrbu cijelog tijela krvlju. Srce je glavni organ kardiovaskularnog sustava, sastavljen od četiri komore- dva atrija i dva ventrikula. Između atrija i ventrikula se nalaze valvule/zalisci koji sprječavaju vraćanje krvi iz ventrikula u atrij, zalisci se također nalaze na izlasku iz ventrikula u plućnu arteriju i aortu. Arterije prenose oksigeniranu krv iz srca u različite dijelove tijela, dok vene vraćaju deoksigeniranu krv natrag u srce. Stijenka arterija je čvrsta, građena od elastičnih i mišićnih vlakana. Arteriole opskrbljuju organe krvlju i uglavnom se sastoje od glatkih mišića. Autonomni živčani sustav utječe na promjer i oblik arteriola. Kapilare su žile tankih stijenki sastavljene od jednog endotelnog sloja. Zbog tankih stijenki kapilare, izmjena hranjivih tvari i metabolita odvija se prvenstveno putem difuzije. Vene su žile tankih stijenki i manje su elastične. Venski sustav ima velik kapacitet, može primiti veliki volumen krvi pri relativno niskom tlaku. Venule su najmanje vene i primaju krv iz kapilara. Krv iz lijevog ventrikula odlazi u cijelo tijelo, osim u pluća, što nazivamo velikim (sustavnim) krvotokom, dok krv iz desnog ventrikula cirkulira kroz pluća (mali krvotok) gdje se odvija izmjena kisika i ugljikovog dioksida. Lijeva i desna koronarna arterija su te koje snabdjevaju srčani mišić krvlju, kisikom i hranjivim tvarima. Protok krvi regulira se koordinacijom srca, krvnih žila i živčanog sustava. Srčane mišićne stanice imaju sposobnost generiranja akcijskog potencijala koji dovodi do kontrakcije srčanih mišićnih stanica i posljedično do kontrakcije srčanih komora. Promjene u propusnosti ionskih kanala srčanih stanica ključni su za nastajanje akcijskog potencijala. Akcijski potencijal srca dijeli se u 5 faza. Faza 0 (depolarizacija) započinje sporim ulaskom  $\text{Na}^+$  u stanicu i otvaranjem brzih  $\text{Na}^+$  kanala i brzim ulaskom  $\text{Na}^+$  u stanicu što uzrokuje porast membranskog potencijala. Fazu 1 (početnu repolarizaciju) karakterizira zatvaranje  $\text{Na}^+$  kanala i istovremeno otvaranje  $\text{K}^+$  kanala, a fazu 2 (plato) otvaranje  $\text{Ca}^{2+}$  kanala (L-tip), taj produljeni ulazak  $\text{Ca}^{2+}$  balansira izlazak  $\text{K}^+$ , rezultirajući stabilnim membranskim potencijalom (plato) i održavanjem kontrakcije. U fazi 3 (konačna repolarizacija) spori  $\text{Ca}^{2+}$  kanali se zatvaraju, a dodatni  $\text{K}^+$  kanali se otvaraju što uzrokuje repolarizaciju. Tijekom faze 4 (dijastole) stanice srčanog mišića vraćaju se na osnovni membranski potencijal. Stanica održava stabilni membranski potencijal kroz aktivnost  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpi i priprema stanicu za sljedeći ciklus depolarizacije. If kanali (engl.

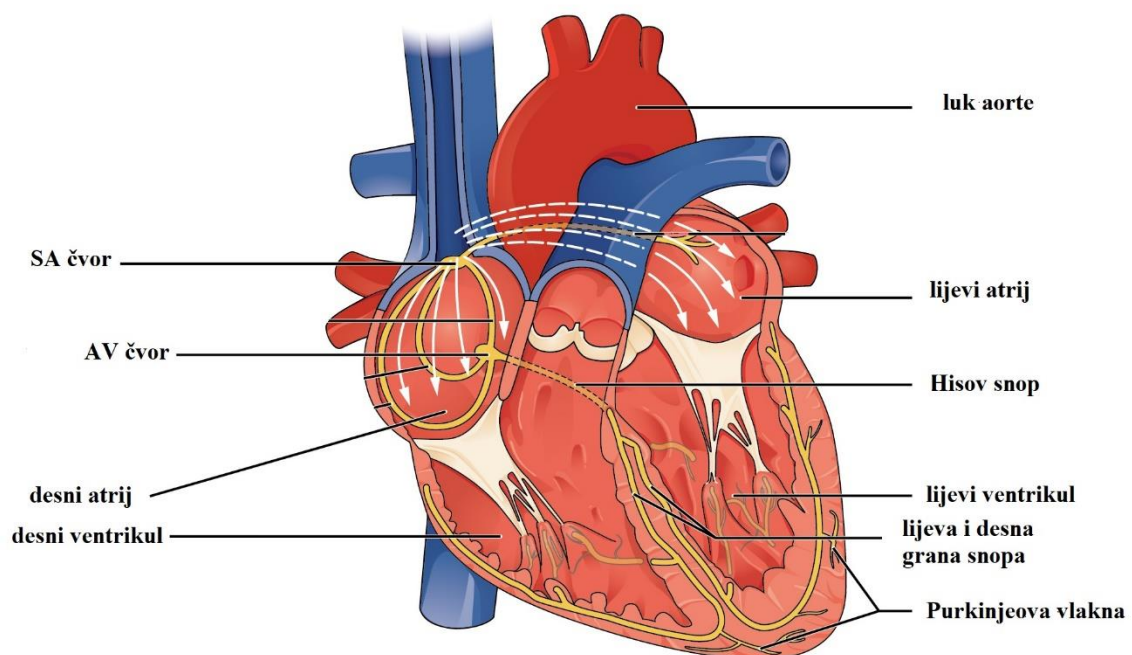
funny current channels) ključni su u automatskoj regulaciji srčanog ritma, u fazi 4 srčanog ciklusa, omogućuju ulazak slabe struje natrija koja pokreće depolarizaciju i novi akcijski potencijal. Navedeni impulsi se stvaraju u desnom atriju, u sinoatrijskom (SA) čvoru (Slika 1.) i mrežom provodnih niti šire atrijima i potiču stvaranja impulsa u atrio-ventrikularnom (AV) čvoru, smještenom u pregradi između dvaju atrija. Električni impuls dalje putuje AV snopom i brzo kroz Purkinjeova vlakna do ventrikula potičući kontrakciju. Brza provodljivost omogućuje koordiniranu kontrakciju ventrikula i učinkovito izbacivanje krvi iz srca. Purkinjeova vlakna igraju važnu ulogu u normalnom funkcioniranju srca i održavanju ritmičnosti kontrakcija, poremećaj provodljivosti ili oštećenje ovih vlakana dovodi do aritmija.

Krvni tlak održava se raznim mehanizmima koji uključuju autonomni živčani sustav, endokrine mehanizme i lokalne tkivne regulatore. Simpatički živčani sustav ključan je u trenutnoj regulaciji krvnog tlaka. Aktivacija simpatičkih živaca ima pozitivni kronotropni učinak (povećanje srčane frekvencije) i pozitivni inotropni učinak (jačanje kontrakcije) te uzrokuje suženje arteriola, što povećava periferni vaskularni otpor i povisuje krvni tlak, parasimpatički živčani sustav ima suprotan učinak. Porastom krvnog tlaka i aktivacijom baroreceptora (rastezanjem mehanoreceptora) dolazi do povećane parasimpatičke aktivnosti i smanjene simpatičke aktivnosti. Endokrini mehanizmi uključuju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) koji je ključan u dugoročnoj regulaciji krvnog tlaka. Smanjenjem krvnog tlaka bubrezi oslobađaju renin, enzim koji pokreće kaskadu reakcija rezultirajući nastajanjem angiotenzina II koji uzrokuje vazokonstrikciju arteriola, sekreciju aldosterona što povećava tubularnu reapsorpciju NaCl, vode i izlučivanje kalija, povećava se sekrecija antidiuretskog hormona (ADH) što povećava apsorpciju vode u sabirnom kanalu. Navedene promjene dovode do povećanog volumena cirkulacije i krvnog tlaka. Natriuretski peptidi poput atrijskog natriuretskog peptida (ANP) i B-tip natriuretskog peptida (BNP) moduliraju krvni tlak. ANP se izlučuje iz atrija srca kao odgovor na istežanje atrija i povećani volumen krvi, potiče natriurezu i diurezu, posljedično dolazi do smanjenja volumena krvi i krvnog tlaka. Također inhibira RAAS i djeluje vazodilatacijski. BNP se izlučuje iz ventrikula srca kao odgovor na istežanje ventrikula i preopterećenje tlakom, a učinak na diurezu i vazodilataciju je sličan učinku ANP-a. Vrijedan je dijagnostički i prognostički biomarker zatajenja srca, čije povišene koncentracije koreliraju sa stupnjem zatajenja srca. Kako bi se održala homeostaza u tijelu brojni regulatori su još uključeni u regulaciju krvnog tlaka, neki od njih su dušikov oksid, endotelini, prostaciklini (PGI<sub>2</sub>), histamin, kinini (bradikinin) i dr.



Srčana frekvencija kontrolira se autonomnim živčanim sustavom, neurotransmiterima poput acetilkolina (vezivanjem na muskarinske receptore, smanjuje se brzina depolarizacije), adrenalina i noradrenalina (vezanjem za  $\beta$ 1-adrenergičke receptore povećava brzinu depolarizacije).

A srčana frekvencija uz udarni volumen određuju minutni volumen srca. Frank-Starlingov mehanizam nalaže da pri povećanom volumenu krvi u ventrikulu, pojačava se kontrakcija ventrikula i time se povećava izbačena količina krvi.



Slika 1. Provodni sustav srca. AV- atrioventrikularni ; SA- sinoatrijski. (Autor: OpenStax College ; [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2018\\_Conduction\\_System\\_of\\_Heart.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2018_Conduction_System_of_Heart.jpg) ; izmijenjeno)

## 1.2. Bolesti kardiovaskularnog sustava

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su jedan od vodećih uzroka smrti i invaliditeta diljem svijeta, samim time predstavljaju značajan globalni zdravstveni izazov. Ateroskleroza je glavni uzrok kardiovaskularnih bolesti, kronično je upalno stanje koje karakterizira nakupljanje plaka u arterijama. Hiperlipidemija, hipertenzija, pušenje i šećerna bolest su glavni faktori rizika.

Taloženje plaka dovodi su smanjenja promjera arterija uzrokujući smanjen protok krvi i smanjenu opskrbu kisikom.

Hipertenziju možemo klasificirati u primarnu (esencijalnu) koja je posljedica kombinacije genetskih predispozicija i životnog stila, i sekundarnu koja je posljedica specifičnog uzroka poput kronične bubrežne bolesti, stenozе renalnih arterija, hiperaldosteronizma, Cushingova sindroma i dr. Hipertenzija uzrokuje hipertrofiju lijeve klijetke povećavajući rizik od zatajenja srca, ubrzava razvoj ateroskleroze i glavni je čimbenik rizika za moždani udar, ishemijski i hemoragijski. Hipertenzija može dovesti do kronične bolesti bubrega oštećivanjem bubrežnih arterija i glomerula smanjujući funkciju bubrega tijekom vremena. Kronično visok krvni tlak uzrokuje strukturne promjene u krvnim žilama, zadebljanje i ukrućenje stijenki arterija i time povećavajućava rizik od aneurizme i bolesti perifernih arterija. Suženje ili začepljenje koronarnih arterija uslijed ateroskleroze uzrokuje smanjenu opskrbu srčanog mišića kisikom, a angina pectoris ili bol u prsima čest je simptom ishemije miokarda. Infarkt miokarda, obično poznat kao srčani udar, događa se kada koronarna arterija postane potpuno blokirana, često zbog puknuća plaka i naknadnog stvaranja krvnog ugruška. Blokada opskrbe kisikom uzrokuje smrt tkiva.

Zatajenje srca je kronično, progresivno stanje u kojem sposobnost srca da pumpa krv nije dovoljna da zadovolji potrebe tijela. Može biti posljedica različitih osnovnih stanja, uključujući infarkt miokarda, hipertenziju i kardiomiopatije. Zatajenje srca može se manifestirati kao lijevo ili desno zatajenje. Lijevostrano zatajenje srca dovodi do plućne kongestije i edema, dok desnostrano zatajenje dovodi do sistemske venske kongestije i perifernog edema. Kompenzacijski mehanizmi zatajenja srca uključuju neurohormonsku aktivaciju, renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) i simpatički živčani sustav. Ovi kompenzacijski mehanizmi u početku pomažu u održavanju minutnog volumena srca, ali na kraju doprinose pogoršanju zatajenja srca kroz zadržavanje tekućine, vazokonstrikciju te povećano opterećenje srca i hipertrofiju.

Aritmije su poremećaji srčanog ritma uzrokovani poremećajem u nastanku ili provođenju podražaja, uzroci mogu biti i hipoksija, poremećaji elektrolita, lijekovi, ožiljkasto tkivo i dr. Mogu varirati od benignih do po život opasnih stanja. Neke od vrsta uključuju fibrilaciju atriya (neregulirane otkucaje), supraventrikularnu tahikardiju (brz, ali reguliran ritam),

ventrikularnu tahikardiju i ventrikularnu fibrilaciju (posebno opasne) i *torsade de pointes* (Hall and Guyton, 2016).

### 1.3. Lijekovi i farmakokinetika

Lijekovi za liječenje kardiovaskularnih bolesti imaju ključnu ulogu u kontroli simptoma, liječenju, usporavanju progresije bolesti, kao i smanjenju rizika od ozbiljnih komplikacija. Lijekove možemo podijeliti u nekoliko kategorija prema ciljevima terapije i mehanizmu djelovanja: antihipertenzivi (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi), blokatori receptora angiotenzina II (ARB)), blokatori adrenergičkih receptora, blokatori kalcijevih kanala, antitrombotici (antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita), antiaritmici, hipolipemici, diuretici. Metabolizam tih lijekova također igra ključnu ulogu u njihovoj djelotvornosti i sigurnosti. Individualne varijacije u metabolizmu mogu rezultirati različitim terapijskim odgovorima i potencijalnim nuspojavama, što naglašava važnost personaliziranog pristupa u odabiru i doziranju kardiovaskularnih lijekova. Farmakodinamika obuhvaća učinak lijeka na organizam, dok farmakokinetika učinak organizma na lijek, apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju. Bioraspoloživost predstavlja udio primjenjenog lijeka koji doprije u sistemsku cirkulaciju. Efluksni transporteri P-gp i BCRP pripadaju superporodici ABC transportera (*ATP-binding cassette*), smješteni u plazmatskoj membrani crijevnog epitela, imaju utjecaj na bioraspoloživost oralno primjenjenih lijekova. Istodobna primjena induktora ili inhibitora efluksnih transportera može dovesti do klinički značajnih interakcija poput interakcije amiodarona i digoksina, amiodaron je inhibitor P-gp i smanjuje efluks digoksina i dovodi do udvostručavanja plazmatske koncentracije digoksina pa se kod istodobne primjene smanjuje doza digoksina. Rifampicin je pak induktor P-gp i istodobna primjena prolijeka dabigatran eteksilata smanjuje bioraspoloživost dabigatrana. Biotransformacijom lijeka stvara se hidrofilniji oblik pogodan izlučivanju, lijekovi koji se ne metaboliziraju značajno pokazuju znatno dulji poluživot u usporedbi s lijekovima koji se brzo metaboliziraju. Biotransformaciju klasificiramo kao reakcije I. i II. faze. Reakcije I.faze obuhvaćaju reakcije funkcionalizacije gdje se uvode ili mijenjaju postojeće funkcionalne skupine, tu pripadaju reakcije oksidacije, redukcije, hidroksilacije, hidrolize, deaminacije, dealkilacije i ciklizacije. Reakcije II.faze obuhvaćaju formiranje konjugata s endogenim molekulama, sa glukuronskom kiselinom, sulfatnom skupinom, metilnom, acetilnom skupinom, aminokiselinama i reduciranim glutationom. Kovalentne veze se stvaraju na postojećim funkcionalnim skupinama lijeka ili na

tek uvedenim funkcionalnim skupinama metabolita I. faze. Obično reakcije I. faze rezultiraju gubitkom farmakološke aktivnosti, ali postoje iznimke gdje dolazi do zadržavanja ili pojačanja aktivnosti. Enzimski sustavi su prvenstveno lokalizirani u jetri potom u tankom i debelom crijevu, bubrezima, plućima, a svako tkivo posjeduje neku vrstu metaboličke aktivnosti. A unutar stanice nalaze se najviše u citosolu i endoplazmatskom retikulumu, ali i staničnoj membrani, membrani jezgre, mitohondriju i Golgijevom aparatu. Najzastupljeniji enzimi reakcija I. faze su enzimi citokroma P450 (CYP), superporodica enzima koju karakterizira nekovalentno vezana molekula hema na polipeptidni lanac. Hem se sastoji od  $\text{Fe}^{3+}$  i protoporfirina IX te vezuje molekulu kisika u aktivno mjesto enzima. Katalitičkim ciklusom troši se molekula kisika formirajući oksidirani produkt i molekulu vode kao nusprodukt. Neke od najčešćih reakcije koje kataliziraju ovi enzimi su hidroksilacije, N-dealkilacije, O-dealkilacije, N-oksidacije, deaminacije i epoksidacije. Iako superporodica CYP enzima u čovjeka broji više od 50 članova, a lijekovi za liječenje kardiovaskularnih bolesti se primarno metaboliziraju enzimima potporodice CYP3A, CYP2C, CYP2D i CYP1A. Interakcije lijekova najčešće proizlaze iz indukcije, inhibicije ili genetskih polimorfizama enzimskih procesa, posljedično može biti promijenjena sustavna izloženost i terapijska učinkovitost (Brunton and Knollmann, 2023).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Metabolizam lijekova za liječenje kardiovaskularnih bolesti ima važnu ulogu u učinkovitosti i sigurnosti terapije kardiovaskularnih bolesti. Ovaj diplomski rad daje pregled metabolizma lijekova za liječenje kardiovaskularnih bolesti s ciljem dubljeg razumijevanja kako se ti lijekovi transformiraju u organizmu i prevode u polarnije oblike pogodnije izlučivanju. Učinkovitost terapije određuje se sustavnom izloženošću lijeka i specifičnošću za cilj. Koncentracija lijeka na ciljnom mjestu ovisi o distribucijskim karakteristikama lijeka i njegovoj koncentraciji u krvi te biotransformacijskim reakcijama.

Ovaj rad će pružiti važan uvid u kompleksnost metabolizma kardiovaskularnih lijekova s potencijalom za maksimiziranje terapijskog učinka i minimiziranje rizika od toksičnosti ili lijek-lijek interakcija.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Literaturu za izradu ovog preglednog diplomskog rada čini stručna i znanstvena literatura u bibliografskim bazama podataka PubMed, ScienceDirect, PubChem, ResearchGate i Mediatelly te druge dostupne stručne knjige i časopisi u elektroničnom obliku. Pretraživanje literature napravljeno je prema ključnim riječima i njihovim kombinacijama. Ključne riječi uključivale su lijek za liječenje kardiovaskularnih bolesti plus pojmovi: metabolism, metabolites, pharmacokinetics, metabolising enzymes, interactions.

U crtanju struktura lijekova korišten je program Marvin JS.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Metabolizam ACE inhibitora

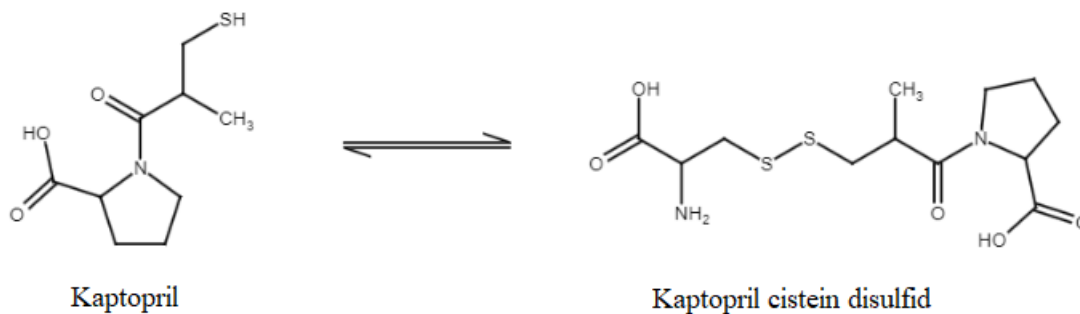
Hipertenzija je najčešća kardiovaskularna bolest, a inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin (engl. *angiotensin-converting enzyme*-ACE) koriste se u liječenju iste. Krvni tlak je pod kontrolom RAAS (renin-angiotenzin-aldosteronski sustav) i on je meta dvaju važnih skupina lijekova za liječenje hipertenzije, ACE inhibitora i angiotenzin II tip 1 receptor blokatora (engl. *angiotensin II (Ang II) type 1(AT1)receptor blockers (ARBs)*). Renin cijepa angiotenzinogen u angiotenzin I, a angiotenzin konvertirajući enzim pretvara angiotenzin I u angiotenzin II. Vežanje angiotenzina II za AT1 receptor inducira sintezu aldosterona što dovodi do reapsorpcije soli i vode, izlučivanja kalija i posljedično povišenog krvnog tlaka.

ACE inhibitore možemo podijeliti u tri grupe prema njihovoj kemijskoj strukturi (i) grupa s dikarboksilnom skupinom (ramipril, enalapril, perindopril, lizinopril, benazepril, kvinapril, moeksipril, spirapril, pentopril, cilazapril), (ii) grupa sa sulfhidrilnom skupinom (kaptopril, fentiapril, pivalopril, zofenopril, alacepril) i (iii) grupa koja sadrži fosfor (fosinopril). Kako bi im se povećala oralna biodostupnost mnogi su u obliku prolijekova. (Anzenbacher and Zanger, 2012).

#### 4.1.1 Kaptopril

Prvi ACE inhibitor koji se pojavio na tržištu za liječenje hipertenzije i kongestivnog srčanog zatajenja bio je kaptopril. Nakon oralne primjene 70-75% doze se apsorbira, a apsolutna oralna bioraspoloživost iznosi 65%. Istovremena primjena antacida, probenecida ili hrane smanjuje bioraspoloživost, ali primjena uz obrok ne utječe značajno na klinički odgovor lijeka. Vršna koncentracija se postiže u krvi 45-60 minuta nakon oralne primjene, a poluživot kaptoprila iznosi u prosjeku 2h. Zbog sulfhidrilne skupine u svojoj strukturi relativno lako se veže na albumin i ostale proteine plazme. Formira disulfidne dimere (Slika 2.) kao i miješane disulfide sa endogenim molekulama koje sadrže tiolne skupine (cistein, glutation). Navedeni disulfidi su inaktivni i veze su reverzibilne prirode pa vezana frakcija služi kao rezervoar aktivnom lijeku. Volumen distribucije iznosi 0.8 L/kg, a izlučuje se primarno urinom, aktivnom tubularnom sekrecijom (Duchin et al., 1988). Neke od nuspojava povezane sa sulfhidrilnim skupinama i predoziranjem su kožni osip, poremećen osjet okusa,

neutropenija, proteinurija, simptomatska hipotenzija i kašalj kao rezultat inhibicije angiotenzin konvertirajućeg enzima (Brogden et al., 1988).



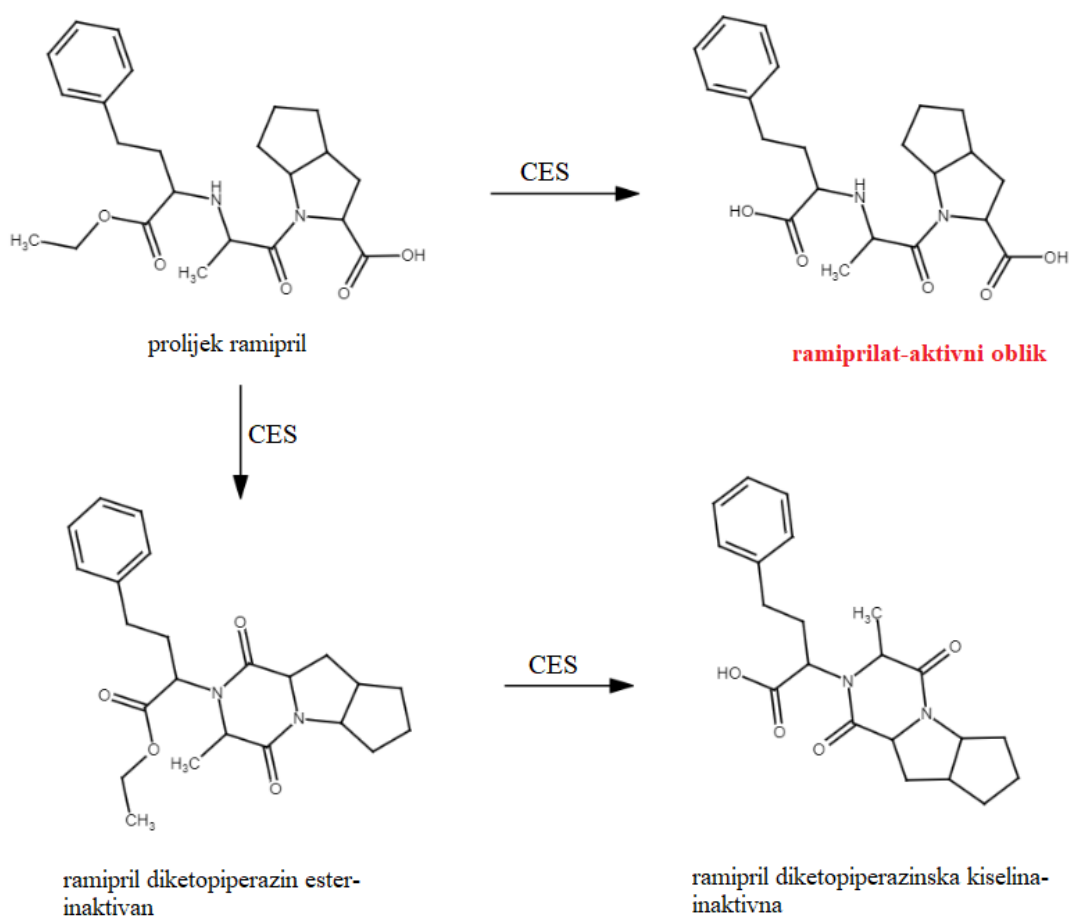
Slika 2. Biotransformacija kaptoprila

#### 4.1.1. Ramipril

Ramipril spada u grupu lijekova s dikarboksilnom skupinom. Svi lijekovi iz ove skupine osim lizinopрила su dizajnirani kao prolijekovi radi poboljšane apsorpcije nakon oralne primjene, a aktivni metaboliti nastaju nakon hidrolize esterazama u jetri i tankom crijevu. CYP enzimi nisu uključeni u metabolizam ACE inhibitora (Lyubimov, 2012). Prolijek ramipril se metabolizira jetrenim esterazama u aktivni oblik dikiselinu ramiprilat i inaktivni oblik diketopiperazinski ester koji cijepanjem dalje daje diketopiperazinsku kiselinu (Slika 3.). Vršne koncentracije postiže 3h nakon primjene, a za razliku od ostalih lijekova ove skupine ramipril je jako lipofilan pa se intenzivno metabolizira. Različiti enzimi kataliziraju reakciju hidrolize u plazmi i tkivima. U plazmi značajne su butirilkolinesteraza (BChE), paraoksonaza (PON1) i albumin esteraza, dok u jetri karboksilesteraza (CES1, CES2 i CES4) te paraoksonaza (PON1, PON2 i PON3). (Anzenbacher and Zanger, 2012). Ramipril se brzo distribuira u sva tkiva, a značajno veće koncentracije postiže u jetri, bubrezima i plućima. U terapijskim koncentracijama 73% ramiprila, odnosno 56% ramiprilata se veže na proteine plazme. Ramiprilat se visokim afinitetom veže na ACE i sporo uspostavlja ravnotežu (Meisel et al., 1994). Samo mali dio apsorbirane frakcije se izlučuje nepromijenjen. Jedna trećina cirkulirajućeg ramiprila i ramiprilata se izlučuje putem žući, a ostatak putem bubrega. Proporcionalno smanjenju bubrežne funkcije, smanjeno je i izlučivanje ramiprilata. U transport su uključeni transporter PEPT1/2 (Anzenbacher and Zanger, 2012). Glavni metaboliti nađeni u urinu su diketopiperazinska kiselina i ramiprilat, a u žući



diketopiperazinska kiselina, ramiprilat glukuronid i diketopiperazin (Verho et al., 1995). Farmakokinetička svojstva poput apsorpcije i eliminacije i odnos farmakokinetike/farmakodinamike za ACE inhibitore poput ramiprila, enalaprila, benazeprila ne ovisi samo o farmakokinetičkim konstantama apsorpcije i eliminacije, već i o kapacitetu vezanja enzima i afinitetu lijeka, dok eliminacija ovisi o disocijaciji s enzima. Enzim ACE nalazimo slobodan u plazmi i tu frakciju možemo mjeriti analitičkim metodama, dok ACE vezan za endotel krvnih žila je nemjerljiv. Zbog navedenog proizlaze razlike u odnosu FK/FD. Koncentracije u plazmi smanjuju se polifazično, ramiprilat pokazuje jako saturabilno vezanje za enzim i sporu disocijaciju (Toutain and Lefèbvre, 2004).

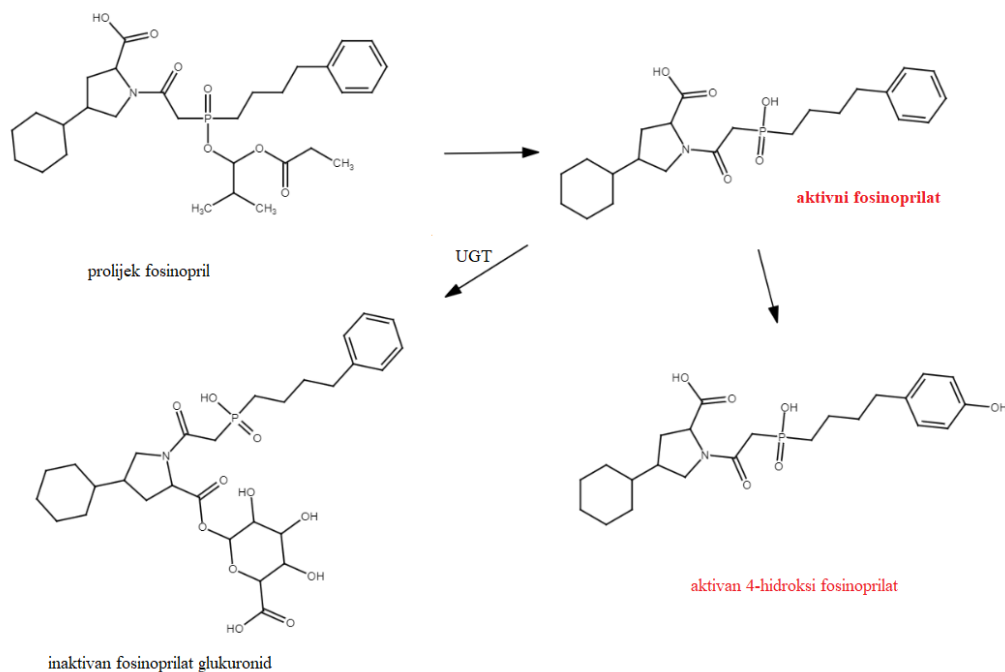


Slika 3. Biotransformacija ramiprila

#### 4.1.2. Fosinopril

Predstavnik grupe koja sadrži fosfor je fosinopril, esterski prolijek čiji je aktivni metabolit fosinoprilat (Slika 4). Nakon oralne primjene apsorbira se 30% do 40% doze, a hrana može

smanjiti brzinu apsorpcije, ali ne i opseg. U gastrointestinalnoj sluznici i jetri hidrolizom nastaje aktivni oblik dikiselina fosinoprilat. U visokom postotku se veže za proteine plazme (>95%), a volumen distribucije je zanemarivo mali. Nakon peroralne primjene 99% apsorbirane frakcije se metabolizira; 75% u oblik aktivnog fosinoprilata, 15-20% lijeka je u inaktivnom obliku fosinoprilat glukuronida i ostatak kao aktivni hidroksi metabolit fosinoprilata (Slika 3.). Izlučuje se putem urina i žuči pa kod bubrežnih bolesnika nije potrebna korekcija doze ovisno o stupnju zatajenja. Ukupni klirens se ne mijenja kod bubrežnih bolesnika jer smanjenjem eliminacije bubrežima dolazi do porasta hepatobilijarne eliminacije. (Shionoiri et al., 1997).



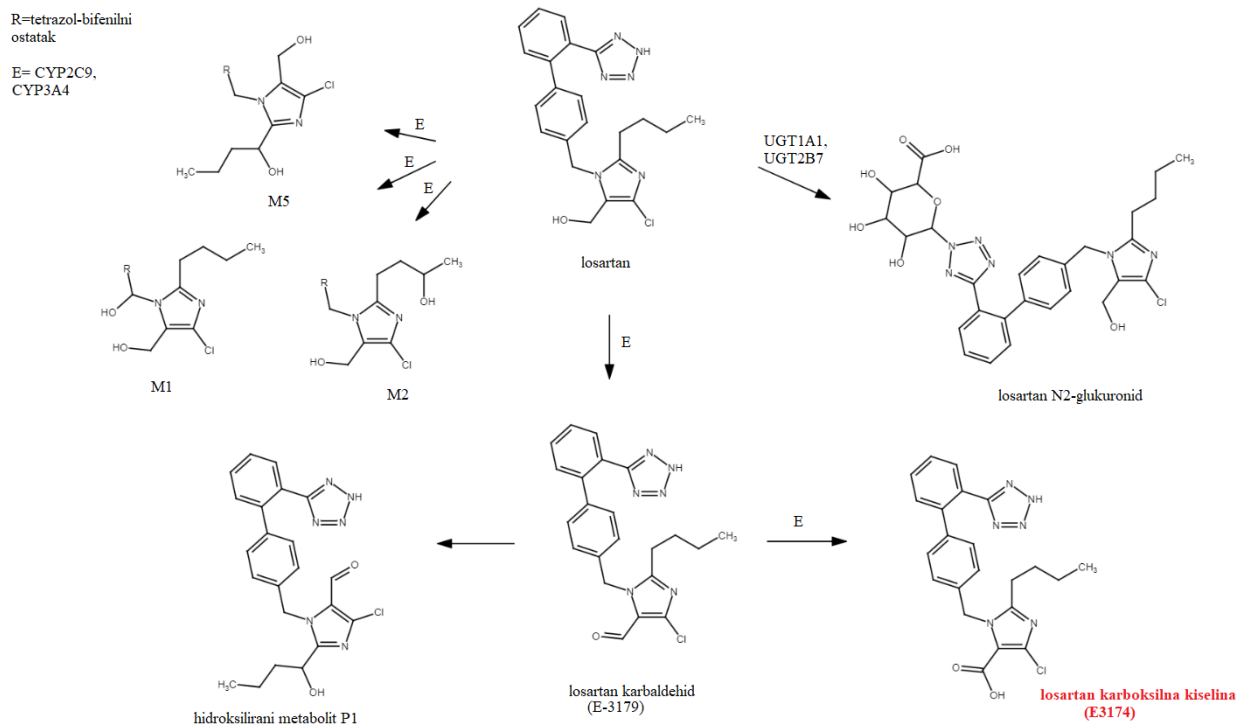
Slika 4. Biotransformacija fosinoprila

#### 4.2. Metabolizam angiotenzin II receptor blokatora (ARB)

Antagonisti receptora angiotenzina II (tip AT1), skupina su antihipertenzivnih lijekova koji blokiraju djelovanje angiotenzina II (Ang II). U usporedbi s ACE inhibitorima bolje se podnose i pokazuju manju incidenciju nuspojava kao što su kašalj i angioedem (See, 2001).

### 4.2.1. Losartan

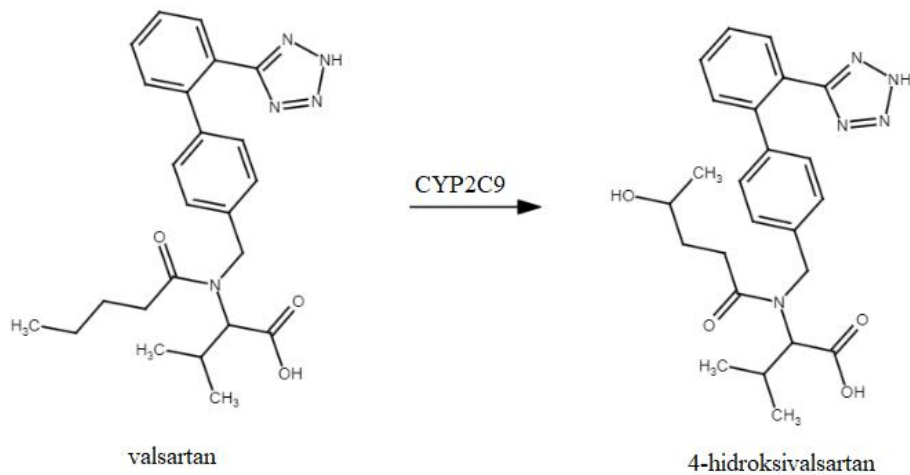
Losartan je prvi oralno biodostupan antagonist angiotenzin receptora, apsorpcija mu je brza i potpuna, a vršne koncentracije u plazmi postiže 1-2h nakon primjene. Biotransformacija losartana (Slika 5.) uključuje oksidaciju, hidroksilaciju i glukuronidaciju. Izlučuje se putem urina i žuči. Glavni metabolički put uključuje nastajanje aldehidnog intermedijera (E-3179) i njegovu oksidaciju u najzastupljeniji i ujedno aktivan metabolit karboksilnu kiselinu (E-3174) ili hidroksilaciju do P1 (Slika 4.). Aktivni metabolit nastaje biotransformacijom 14% doze lijeka. Manje zastupljeni metaboliti nastaju hidroksilacijom losartana (M1, M2 i M5). Losartan i glavni metabolit E-3174 formiraju N-glukuronide na tetrazolnom prstenu. Metabolizam I. faze, oksidacija i hidroksilacija odvijaju se enzimima superporodice citokroma P450; CYP2C9 i CYP3A4, gdje je CYP2C9 dominantan u metabolizmu, a CYP3A4 pri visokim koncentracijama lijeka. Reakcije II.faze uključuju nastajanje N-glukuronida na tetrazolnom prstenu primarno na poziciji N2 i nešto manje zastupljeni N1-glukuronidi. Losartan formira glukuronide na obje pozicije N1 i N2, dok aktivni metabolit E-3174 samo na N2 poziciji. UDP-glukuronoziltransferaze (UGT) uključene u nastajanje N2-glukuronida su UGT1A1 i UGT2B7, a manjim dijelom i UGT1A3, UGT1A10 i UGT2B17. N1-glukuronid nastaje djelovanjem UGT1A10 enzima. Losartan je i supstrat P-glikoproteina (Anzenbacher and Zanger, 2012; Lyubimov, 2012; Sica et al., 2005). Interindividualne razlike u oksidaciji i aktivaciji losartana rezultat su polimorfizma gena CYP2C9 (Li et al., 2009). Inluksni transporteri OATP1B1 i OATP1B3 sudjeluju u hepatobilijarnoj eliminaciji kao i efluksni MRP2 (Yamashiro et al., 2006). Inhibitori CYP2C9 kao što su fluvastatin, fluvoksamin, fluoksetin, metronidazol, ritonavir, kao i inhibitori CYP3A4 mogu smanjit pretvorbu u aktivni oblik pa samim time i djelotvornost lijeka (Mozayani and Raymon, 2004).



Slika 5. Biotransformacija losartana

#### 4.2.2. Valsartan

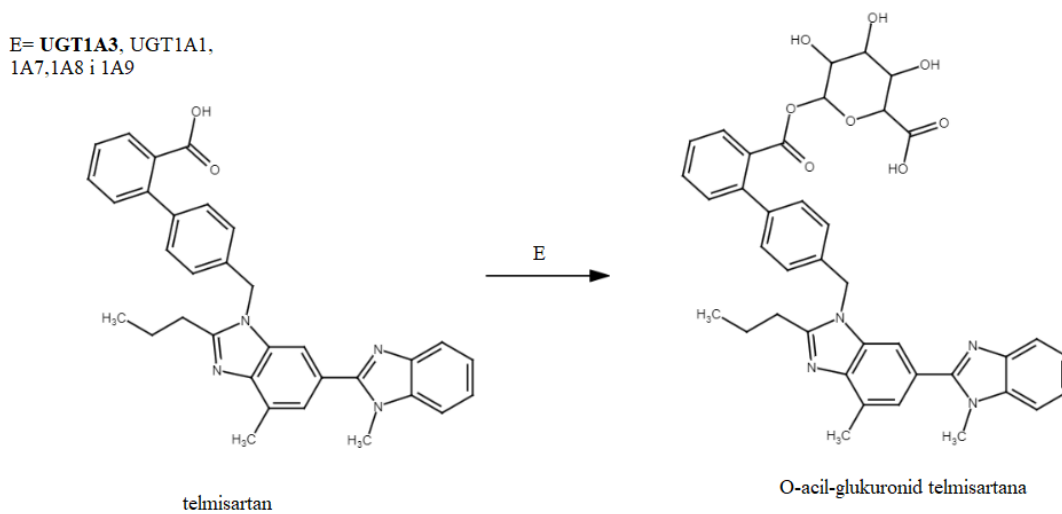
Valsartan ne zahtjeva enzimsku pretvorbu u aktivni oblik i minimalno se metabolizira (Slika 6.). Samo 20% doze je pronađeno u obliku metabolita od čega 9% čini 4-hidroksivalsartan koji nije farmakološki aktivan. Hidroksilacija se odvija pomoću CYP2C9 enzima, a eliminacija primarno putem žuči i bubrega. Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. Kao i losartan, valsartan je supstrat influksnih transportera OATP1B1 i OATP1B3 te efluksnog MRP2 (Mozayani and Raymon, 2004 ; <https://mediately.co/hr>).



Slika 6. Valsartan i 4-hidroksi metabolit

### 4.2.3. Telmisartan

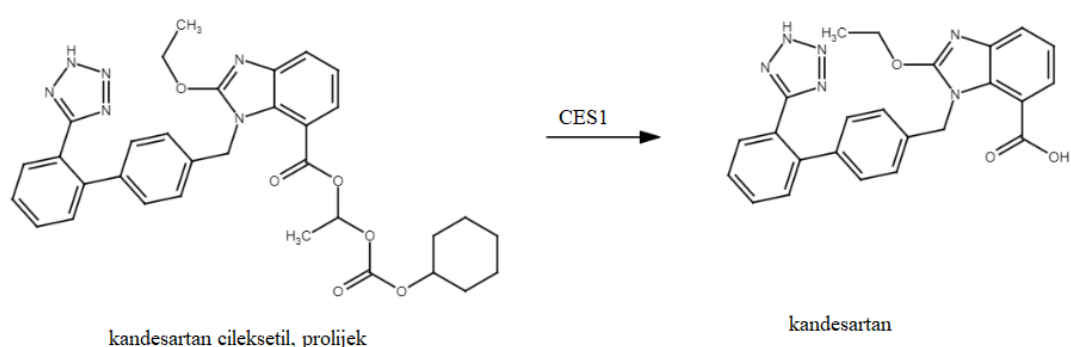
Telmisartan je jako lipofilan lijek, visoke membranske permeabilnosti i velikog volumena distribucije. U visokom postotku (99.5%) se veže na proteine plazme (albumin i  $\alpha$ 1-kiseli glikoprotein). Ne podliježe metabolizmu I.faze, već formira konjugate sa glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 1-O-acilglukuronid (Slika 7.). Više od 98% doze izluči se nepromijenjeno fecesom. Manje od 1% doze izluči se urinom gdje je acil-glukuronid dominantan metabolit. Ne metabolizira se enzimima citokroma P450 pa ima nizak potencijal stupanja u interakcije s drugim lijekovima (Wienen et al., 2000).



Slika 7. Biotransformacija telmisartana

#### 4.2.4. Kandesartan

Kandesartan cileksetin je prolijek kandesartana, racemični prolijek koji se esterazama u gastrointestinalnom traktu cijepa do aktivnog kandesartana, pretežno jetrenim CES1 (Slika 8.). Više od 99% se veže za proteine plazme. Izlučuje se pretežno nepromijenjen fecesom i urinom, a manji dio se O-deetilira do inaktivnog metabolita putem CYP2C9 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (Ishizuka et al., 2013).



Slika 8. Hidroliza kandesartana cileksetila do kandesartana

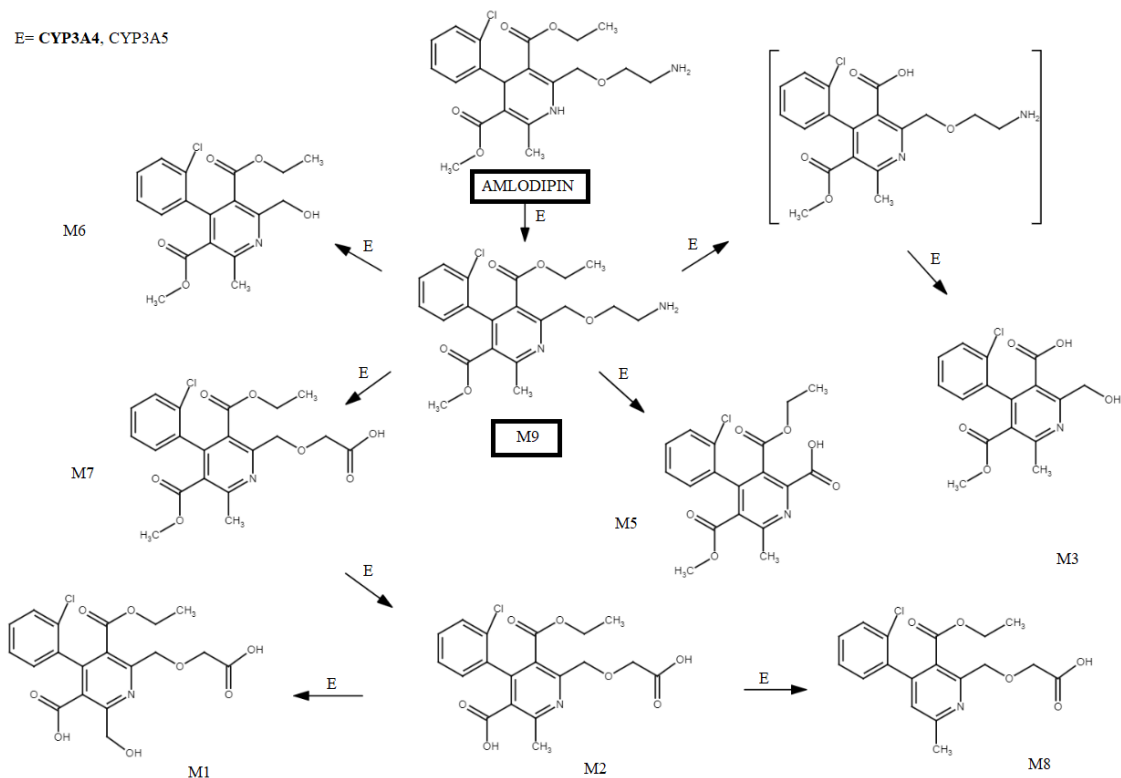
#### 4.3. Metabolizam blokatora kalcijevih kanala

Blokatori kalcijevih kanala smanjuju influks kalcija u stanice srčanog mišića, glatkih mišića koronarnih arterija i perifernih kapilara. Posljedično dolazi do dilatacije perifernih krvnih žila i koronarnih arterija, smanjenog perifernog otpora i tlačnog opterećenja srca, povećanog protoka krvi kroz srce pa smanjene potrebe i povećane opskrbe srca kisikom. Također smanjena potreba srca za kisikom izravna je posljedica smanjene kontraktilnosti i frekvencije. Možemo ih podijeliti u 2 kategorije, dihidropiridinski ne-dihidropiridinski derivati. Dihidropiridini obuhvaćaju amlodipin, nifedipin, felodipin, nikardipin i dr. Ne-dihidropiridinski obuhvaćaju fenilalkilamine (verapamil) i benzotiazepine (diltiazem). Dihidropiridini imaju primarno vazodilatatorni učinak, dok verapamil i diltiazem djelujući na

SA i AV čvor smanjuju kontraktilnost i provodljivost, koriste se i kao antiaritmici, a svrstavaju se u klasu IV antiaritmika (Godfraind, 2014; McKeever and Hamilton, 2023).

### 4.3.1. Amlodipin

Amlodipin se sporo i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, procijenjena biodostupnost je 64-90%. Hrana ne utječe na apsorpciju. Eliminacija je bifazična sa terminalnim poluživotom 30-50 sati. U jetri se 90% amlodipina inaktivira u metabolite (Slika 9.), a 60% metabolita skupa s 10% nepromijenjenog lijeka se izluči urinom. Iz urina je izolirano 18 metabolita, derivata piridina. Ključni enzim u metabolizmu je CYP3A4 i CYP3A5. Slika 7. prikazuje metabolite izolirane u urinu čovjeka. Najzastupljeniji metabolit je M9 koji prolazi daljnju O-demetilaciju, O-dealkilaciju i oksidativnu deaminaciju do brojnih piridinskih derivata. Selektivni inhibitori CYP3A4/5 (ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, verapamil, diltiazem i dr.) blokiraju nastajanje M9, što nam govori o važnosti tih enzima u metabolizmu amlodipina (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Primjena antibiotika tijekom terapije amlodipinom može povećati sistemsku izloženost amlodipinu. Antibiotici djelovanjem na gastrointestinalnu mikrobiotu inhibiraju metabolizam amlodipina (Yoo et al., 2016).

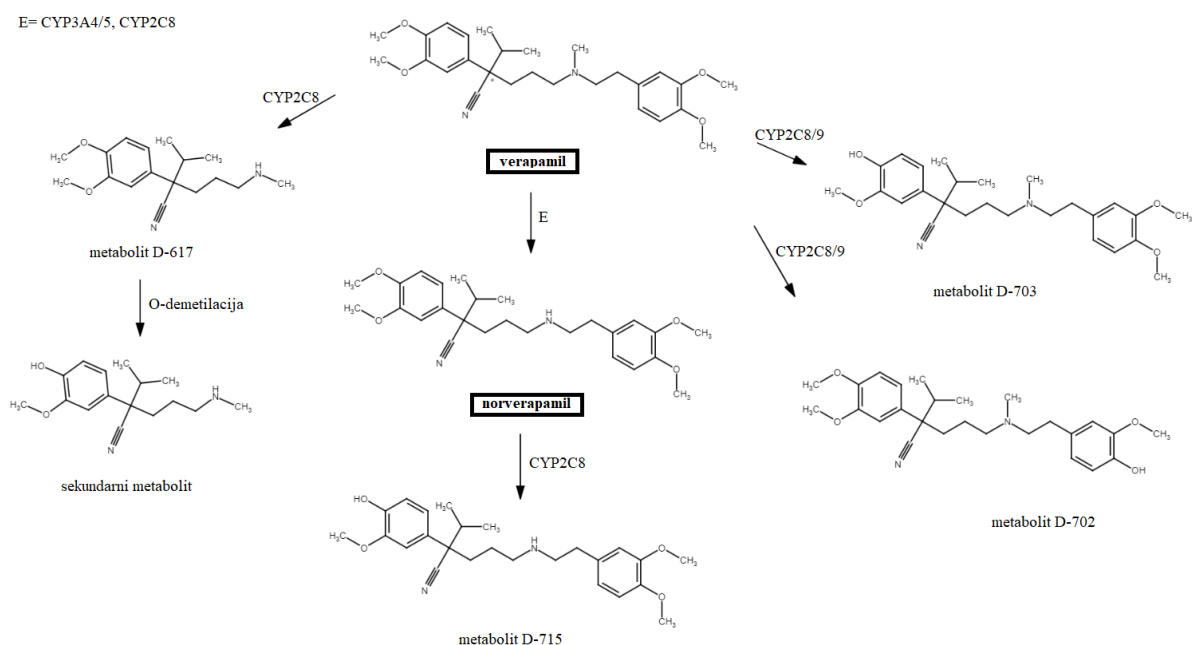


Slika 9. Biotransformacija amlodipina

### 4.3.2. Verapamil

Verapamil posjeduje antiaritmičku, antianginalnu i antihipertenzivnu aktivnost, primjenjuje se kao racemična smjesa jednakih udjela (+)-R-verapamila i (-)-S-verapamila. S-enantiomer je 20 puta potentniji, ali se opsežnije metabolizira. Iako se više od 90% oralno primijenjenog lijeka apsorbira, biodostupnost mu je samo 20% do 30% zbog intenzivnog metabolizma tijekom prvog prolaska kroz jetru (Slika 10.). U urinu se u obliku metabolita izluči 70%, 3-4% nepromijenjen i 16% fecesom. Identificirano je 12 metabolita, a najzastupljeniji metabolit (30%) koji je ujedno i aktivan je norverapamil, a ostali metaboliti su različiti N- i O-dealkilirani metaboliti. Norverapamil nastaje N-demetilacijom putem CYP3A4/5 i CYP2C9/8. O-demetilacijom nastaje metabolit D-703 (20%), a N-dealkilacijom metabolit D-617 (20%). D-702 nastaje O-demetilacijom i podložan je daljnjom N-dealkilacijom do sve hidrofilnijih metabolita. Norverapamil i D-617 O-demetilacijom tvore sekundarne metabolite koji se dalje izlučuju u obliku konjugata s glukuronskom kiselinom. Stereoselektivnost osim kod metabolizma, izražena je i kod inhibitornog efekta na CYP3A potporodicu. N-dealkilirani metaboliti su dobri supstrati P-gp, a verapamil, norverapamil i D-703 su potentni inhibitori P-gp.

(Anzenbacher and Zanger, 2012 ; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)



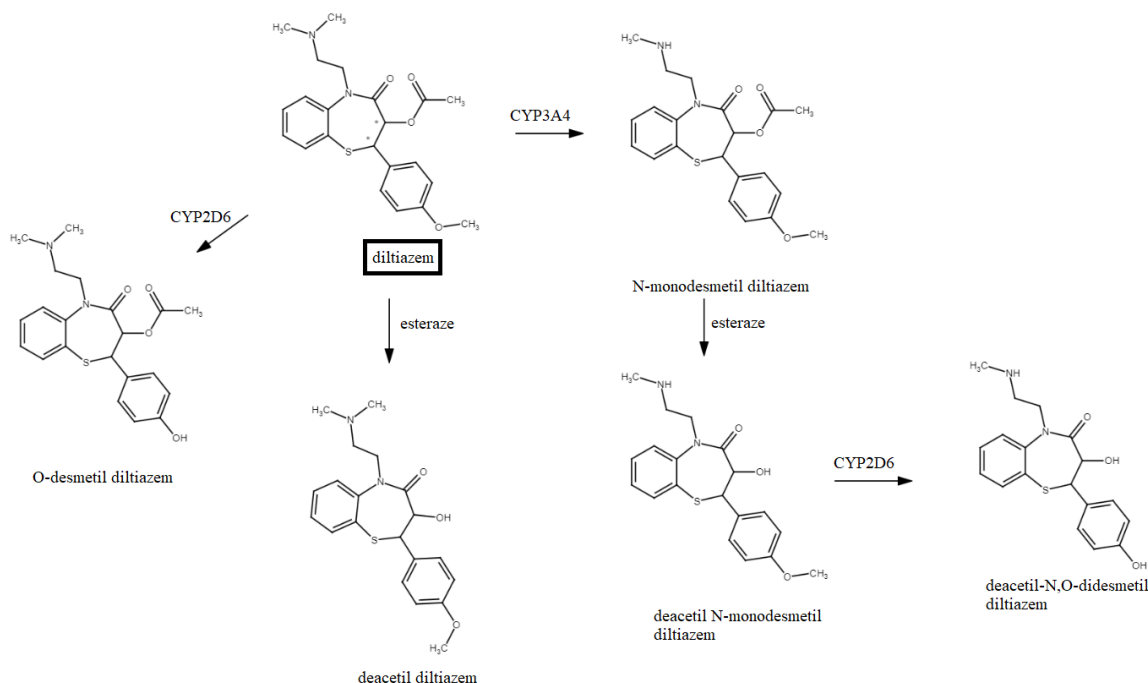
Slika 10. Biotransformacija verapamila, nastajanje primarnih i sekundarnih metabolita putem odgovarajućih CYP enzima.



### 4.3.3. Diltiazem

Diltiazem je benzotiazepinski blokator kalcijevih kanala korišten kod esencijalne hipertenzije i angine pectoris. U potpunosti se apsorbira, a zbog ekstenzivnog metabolizma u jetri (Slika 11.) apsolutna bioraspodjeljivost je oko 40%, a vrijednosti variraju od 24% do 74% zbog interindividualnih razlika prvog prolaska kroz jetru. Najzastupljeniji metaboliti u urinu su N-monodesmetil diltiazem, deacetil-N,O-didesmetil diltiazem, deacetil N-monodesmetil diltiazem i deacetil diltiazem u promjenjivim udjelima zbog interindividualnih razlika. Samo 2% do 4% nepromijenjenog lijeka je pronađeno u urinu. N-demetilacija se odvija preko CYP3A4, O-demetilacija preko CYP2D6, a deacetilacija djelovanjem esteraza. Značajniju farmakološku aktivnost posjeduju N-monodesmetil diltiazem, deacetil diltiazem i deacetil N-monodesmetil diltiazem. Deacetil diltiazem posjeduje 50% aktivnosti ishodišnog lijeka, podliježe transformaciji u deacetil diltiazem N-oksid ili deacetil O-desmetil diltiazem. N-monodesmetil diltiazem je prekursor N,O-didesmetil diltiazema. Tako se i deacetil N-monodesmetil diltiazem može demetilirati do deacetil N,O-didesmetil diltiazema. Dalje je moguća glukuronidacija i sulfatacija hidrofilnijih metabolita.

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).



Slika 11. Biotransformacija diltiazema, deacetilacija esterazama, N- i O-demetilacija CYP enzimima.

## **4.4. Metabolizam antitrombotika**

### **4.4.1. Antikoagulansi**

Antikoagulansi su lijekovi koji sprječavaju koagulaciju i stvaranje tromba djelovanjem na koagulacijsku kaskadu. Dijelimo ih na antagoniste vitamina K (varfarin), heparinsku grupu (heparin, heparini niske relativne molekulske mase(Mr), fondaparinuks, idaparinuks, i dr.) direktne oralne antikoagulanse (izravne inhibitore trombina (dabigatran i dr.) i izravne inhibitore faktora Xa (apiksaban, edoksaban, rivaroksaban)). (Morales-Vidal et al., 2012).

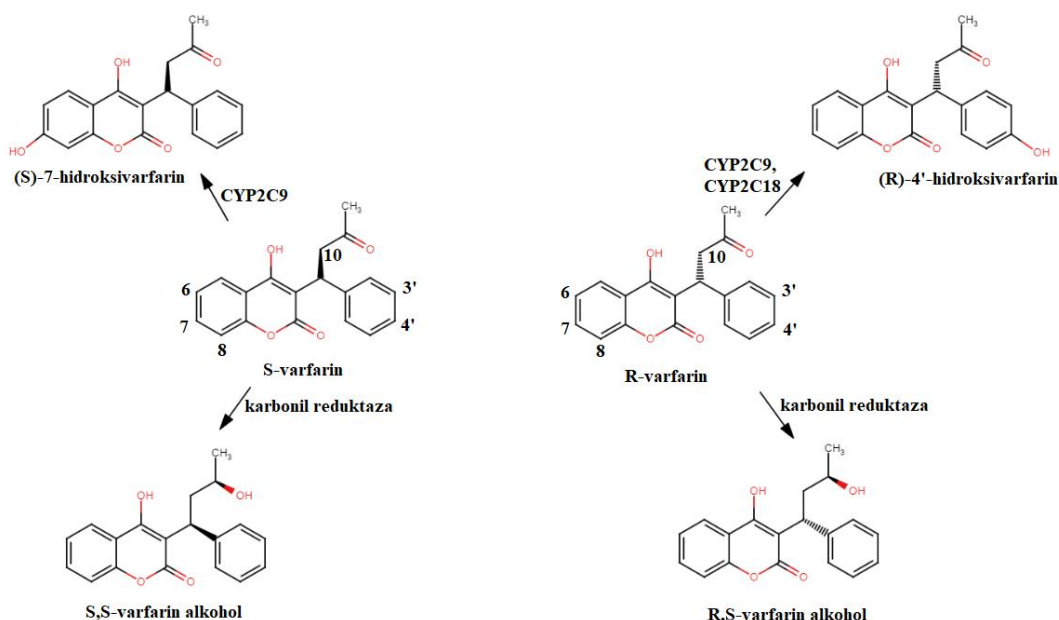
#### **4.4.1.1. Varfarin**

Varfarin je oralni antikoagulans koji inhibicijom VKORC1 inhibira redukciju vitamina K koji je potreban za karboksilaciju koagulacijskih proteina (faktora II, VII, XI, X) s gama glutamatnom kiselinom i samim time njihovu aktivaciju. Varfarin inhibira i vitamin K-ovisnu gama-karboksilaciju proteina C i njegovog kofaktora proteina S, a aktivirani protein C u prisutnosti proteina S inhibira aktivnost faktora VIII i faktora V. Navedeno nazivamo biokemijskim paradoksom jer antikoagulantni faktori protein C i S imaju kraći poluživot od koagulacijskih faktora pa su inaktivirani i prije eliminirani iz cirkulacije rezultirajući protrombotskim stanjem prvih par dana terapije. Varfarin ima usporeno početno djelovanje (1-3 dana) sve dok se koagulacijski faktori ne eliminiraju iz cirkulacije.

Varfarin dolazi u obliku racemične smjese jednakih omjera R- i S-izomera. S-varfarin posjeduje 3 do 5 puta jači antikoagulacijski učinak i 60-70% aktivnosti varfarina, a poluvrijeme života mu je kraće. U potpunosti se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, većinom se eliminira u obliku inaktivnih metabolita; 80% doze eliminira se urinom, dok preostalih 20% fesecima i samo mali dio se eliminira nepromijenjen. Glavnim metaboličkim putem hidroksilacijom nastaju inaktivni metaboliti (80-85%), dok reducirani metaboliti (varfarin alkoholi) nastali djelovanjem reduktaza posjeduju minimalnu aktivnost.

Metabolizam varfarina je regio- i stereoselektivan (Slika 12.). 6- i 7-hidroksilaciju S-varfarina katalizira CYP2C9, dok 4'-hidroksilaciju CYP2C18 i manjim dijelom CYP2C19. CYP2C9 i manje CYP2C18 metabolizira R-varfarin do 4'-hidroksivarfarina, a CYP1A1, CYP1A2 i manje CYP2C19 do 6- i 8-hidroksivarfarina. CYP1A2 i CYP2C8 7-hidroksivarfarin i CYP3A4 10-hidroksivarfarin. Hidroksilirani metaboliti se mogu dalje konjugirati s glukuronskom kiselinom pomoću enzima UGT1A (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> ;

Lyubimov, 2012). Manje zastupljen metabolički put je redukcija karbonila u alkohol. Redukcija ketona karbonil reduktazom formira novi kiralni centar, a redukcija je preferirana za R-enantiomer. Novi kiralni centar ima pretežno S-konfiguraciju (Malátková et al., 2016). Učinak varfarina pokazuje interindividualne razlike zbog utjecaja farmakokinetičkih i farmakodinamičkih faktora. Prehrambene navike i njihova promjena utječu na količine vitamina K i samim time učinak lijeka. Kolestiramin i kolestipol smanjuju apsorpciju i ubrzavaju eliminaciju varfarina pa su potrebne više doze (Mozayani and Raymon, 2004). Genetske varijante CYP2C9 i VKORC1 gena utječu na odgovor i potrebne doze. Moguća je prilagodba doze ovisno o genotipu. Lijekovi koji inhibiraju citokrome ili su im supstrati mogu povećati koncentraciju varfarina u plazmi i povećati rizik od krvarenja, induktori enzima mogu smanjiti koncentraciju varfarina i dovesti do poddoziranosti (<https://mediately.co/hr/>).

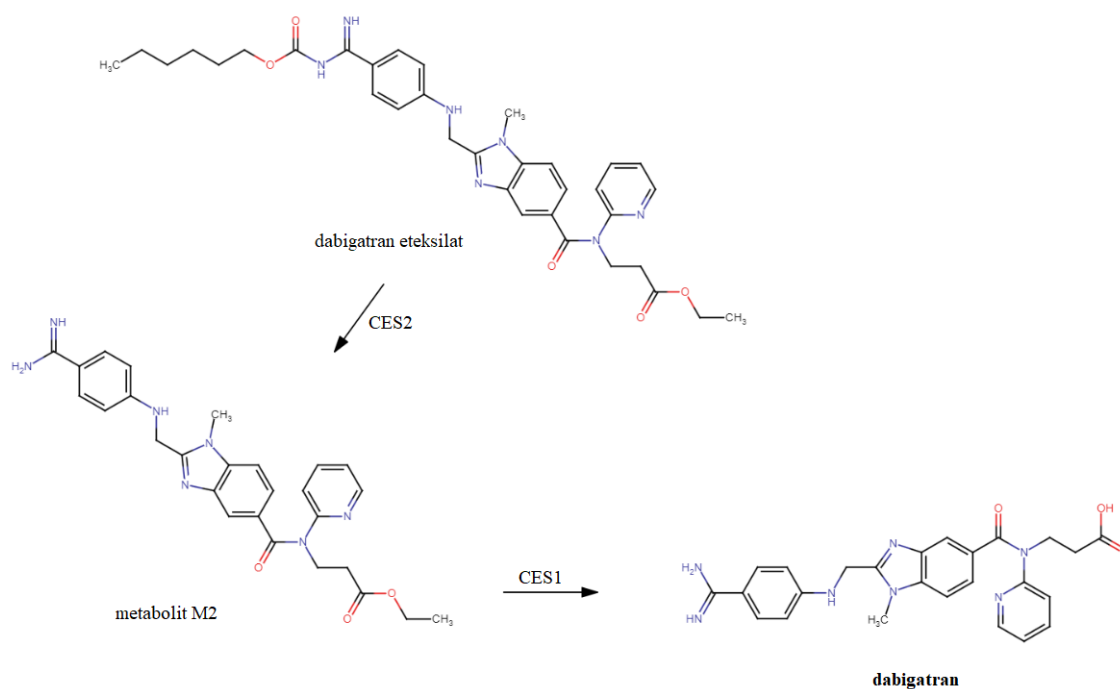


Slika 12. Mjesta hidroksilacije R- i S-varfarina katalizirana različitim CYP enzimima. Najzastupljeniji metaboliti S-varfarina su 6- i 7-hidroksivarfarin, dok R-varfarina 6-,8- i 10-hidroksivarfarin

#### 4.4.1.2. Dabigatran

Dabigatran eteksilat je prolijek aktivnog dabigatrana, hidrolizira se u crijevima i jetri karboksilesterazama, on je reverzibilni kompetitivni inhibitor trombina, inhibira konverziju

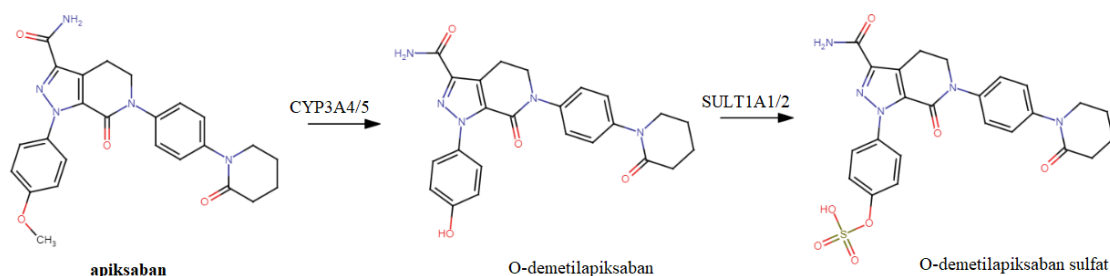
fibrinogena u fibrin. Hrana mu ne smanjuje bioraspoloživost, ali utječe na vrijeme postizanja vršnih koncentracija. Supstrat je P-glikoproteina, nije supstrat enzima citokroma P450. Istodobna primjena snažnih inhibitora P-gp poput kinidina, amiodarona, ketokonazola i verapamil mogu povećati njegovu koncentraciju u plazmi, a induktori poput rifampicina smanjiti (Hankey and Eikelboom, 2011). Dabigatran eteksilat se prolaskom kroz crijeva hidrolizira intestinalnim CES2 do M2, a potom jetrenim CES1 do dabigatrana (Slika 13.). Također je moguć put gdje prvo nastaje M1 hidrolizom dabigatran eteksilata CES1, a potom dabigatran hidrolizom CES2. Dabigatran se može podvrgnuti 1-O-acil-glukuronidaciji pomoću UGT1A9, UGT2B7 i UGT2B15, a zatim acilnoj migraciji formirajući 2-O-, 3-O- i 4-O-glukuronide od kojih su svi farmakološki aktivni (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Dominantan put eliminacije nepromijenjenog dabigatrana i glukuronida je putem bubrega, posljedično smanjena funkcija bubrega rezultira povišenim koncentracijama u plazmi produljenim poluživotom lijeka (Hankey and Eikelboom, 2011).



Slika 13. Prolijek dabigatran eteksilat i aktivan spoj dabigatran nastao hidrolizom.

### 4.4.1.3. Apiksaban

Apiksaban je selektivni, reverzibilni inhibitor slobodnog i vezanog faktora Xa. Nakon oralne primjene maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže nakon 3-4h, a apsolutna bioraspoloživost mu je 50% zbog nepotpune apsorpcije i metabolizma prvog prolaska kroz crijeva i jetru. Hrana nema klinički značajan utjecaj na biodostupnost. Eliminacija apiksabana uključuje više puteva, 50% doze izluči se nepromijenjeno, a 25% u obliku metabolita putem fecesa i urina. Manje zastupljen put eliminacije je putem žuči i izravno putem crijeva. Biotransformacija apiksabana uključuje O-demetilaciju, hidrosilaciju i sulfataciju metabolita apiksabana (Slika 14.). Reakcija se odvija primarno putem CYP3A4/5, a manje zastupljeni enzimi su CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2J2. Sulfatacija se primarno odvija preko SULT1A1 i SULT1A2, a manju katalitičku aktivnost pokazuju i SULT1A3, SULT1E1 i SULT2A1. Nijedan metabolit nije pokazao farmakološku aktivnost. O-demetilapiksaban sulfat je najzastupljeniji cirkulirajući metabolit u čovjeka. Apiksaban je supstrat transportnih proteina P-gp i BCRP (*engl. breast cancer resistance protein*), a primjena uz snažne inhibitore ili P-gp i CYP3A4 se ne preporuča, a primjena uz snažne induktore zahtjeva dodatan oprez u prevenciji VTE (Byon et al., 2019 ; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

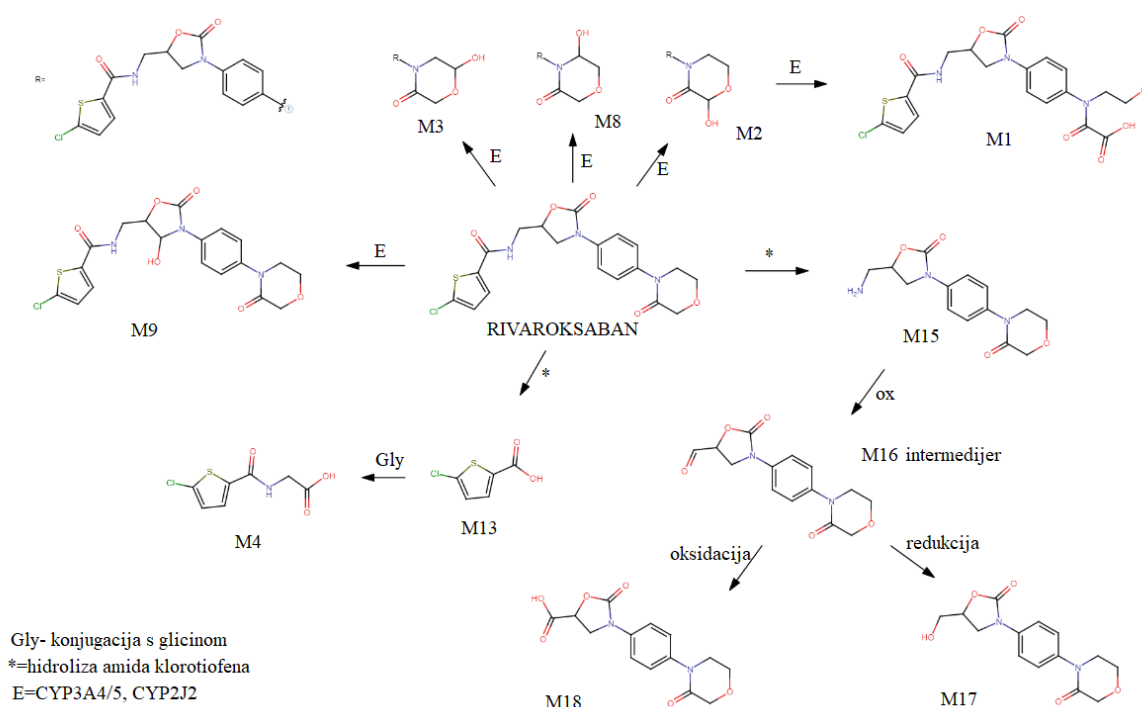


Slika 14. Apiksaban i njegov najzastupljeniji metabolit O-demetilapiksaban sulfat

### 4.4.1.4. Rivaroksaban

Rivaroksaban je selektivni, reverzibilni inhibitor slobodnog i vezanog faktora Xa. Apsorpcija mu je brza, a vršne koncentracije u plazmi postiže nakon 2-4h. Hrana ne utječe na AUC i  $C_{max}$  kod doze od 10mg, ali pokazalo se da primjena doza od 15mg i 20mg uz hranu povećava AUC i  $C_{max}$ . Jedna trećina apsorbiranog lijeka se eliminira nepromijenjeno bubrežima primarno aktivnom bubrežnom sekrecijom koristeći transportere P-gp i BCRP (ABCG2), dok

se preostale dvije trećine metaboliziraju do inaktivnih metabolita (Slika 15.). Metabolička razgradnja posredovana je enzimima CYP3A4, CYP3A5 i CYP2J2 (Mueck et al., 2014). Hidroksilacija se primarno odvija na morfolinonskom prstenu (M2, M3 i M8), ali i na oksazolidinonskom (M9). M1 nastaje daljnom oksidacijom M2 i otvaranjem morfolinonskog prstena. Ostali metabolički putevi neovisni o CYP enzimima uključuju hidrolizu amida morfolinonskog prstena (M7) i klorotiofena (M13 i M15). M4 nastaje konjugacijom M13 s glicinom, a M15 se oksidira do aldehidnog intermedijara (M16) i zatim reducira do alkoholnog derivata (M17) ili oksidira do derivata karboksilne kiseline (M18) (Lang et al., 2009). Istovremena primjena rivaroksabana s jakim inhibitorima CYP3A4 i P-gp (ketokonazol i ritonavir) povećava AUC i  $C_{max}$  što dovodi do povećanog rizika od krvarenja pa se istovremena primjena ne preporuča (Mueck et al., 2014).



Slika 15. Biotransformacija rivaroksabana

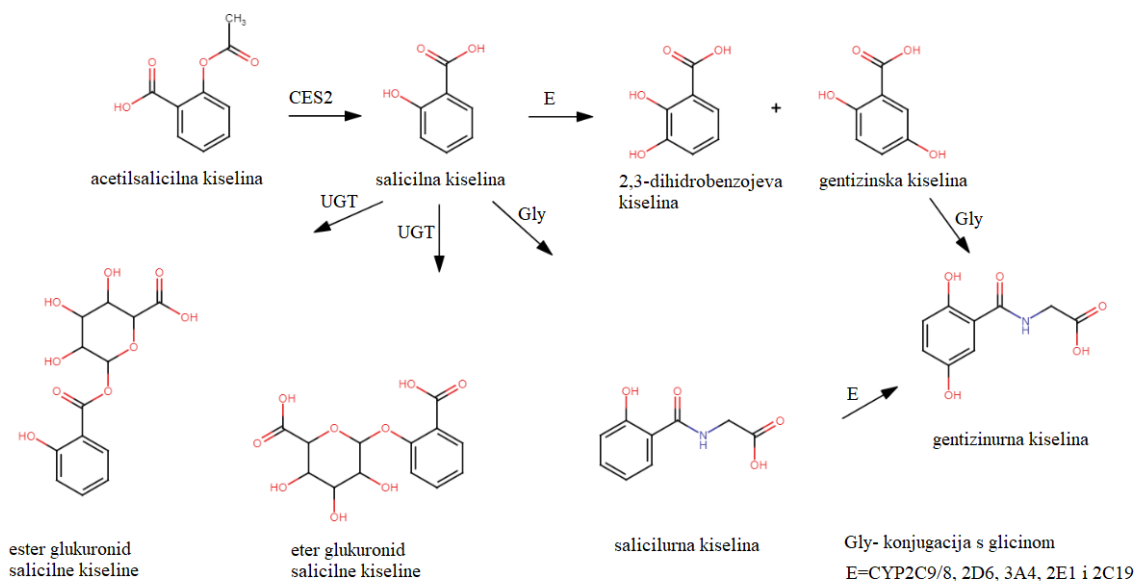
#### 4.4.2. Metabolizam inhibitora agregacije trombocita

Inhibitori agregacije trombocita djeluju izravnom inhibicijom funkcije trombocita, a s obzirom na mehanizam djelovanja mogu se podijeliti u više kategorija: COX inhibitori (acetilsalicilna kiselina i dr.), ADP receptor/ P2Y<sub>12</sub> antagonisti (klopidogrel, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, kangrelor), antagonisti glikoproteinskih GP<sub>I**II**a</sub> receptora (eptifibatid,

tirofiban, abciksimab), antagonisti PAR-1 receptora (vorapaksar) i inhibitori fosfodiesteraze (dipiridamol i cilostazol) (Nguyen et al., 2016).

#### **4.4.2.1. Acetilsalicilna kiselina**

U trombocitima glavni produkt ciklooksigenaze je tromboksan A<sub>2</sub>, induktor aktivacije i agregacije trombocita i snažan vazokonstriktor. Acetilsalicilna kiselina blokira produkciju TXA<sub>2</sub> acetilirajući serinski ostatak pored aktivnog mjesta COX-1. Učinak je trajan jer trombociti ne mogu sintetizirati novi enzim (Brunton and Knollmann, 2023). Apsorpcija je brza i potpuna nakon oralne primjene, odvija se u želucu i proksimalnom dijelu tankog crijeva. Neionizirana acetilsalicilna kiselina prolazi sluznicu želuca pasivnom difuzijom, a idealan pH raspon za apsorpciju salicilata u zelucu je 2.15-4.10. Apsorpcija u tankom crijevu je mnogo brža nego u želucu (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Acetilsalicilna kiselina se hidrolizira enzimski (esterazama) ili neenzimski u salicilnu kiselinu. Najzastupljeniji metaboliti osim salicilne kiseline su salicilurna kiselina nastala konjugacijom s glicinom katalizirana acil-CoA N-aciltransferazom i konjugati s glukuronskom kiselinom (eteri i esteri) (Slika 16.). Glukuronidacija uključuje širok spektar izoformi UDP-glukuronoziltransferaza poput: UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B4, 2B7, 2B15 i 2B17 enzima. Oksidacija salicilne kiseline odvija se enzimski (primarno CYP2C9, a manje zastupljeni enzimi CYP2D6, 2C8, 3A4, 2E1 i 2C19) ili neenzimski (Fentonski tip reakcije), nastali metaboliti manje su zastupljeni i uključuju 2,3-dihidrobenzojevu kiselinu i 2,5-dihidrobenzojevu kiselinu (gentizinsku kiselinu). Daljnja konjugacija s glicinom daje gentizinsku kiselinu koja može nastati i hidroksilacijom salicilurne kiseline. Doprinos raznih izoformi enzima citokroma i UGT metabolizmu acetilsalicilne kiselin je razlog izostanku problema u vezi s enzimskim polimorfizmima (Bojić et al., 2015).



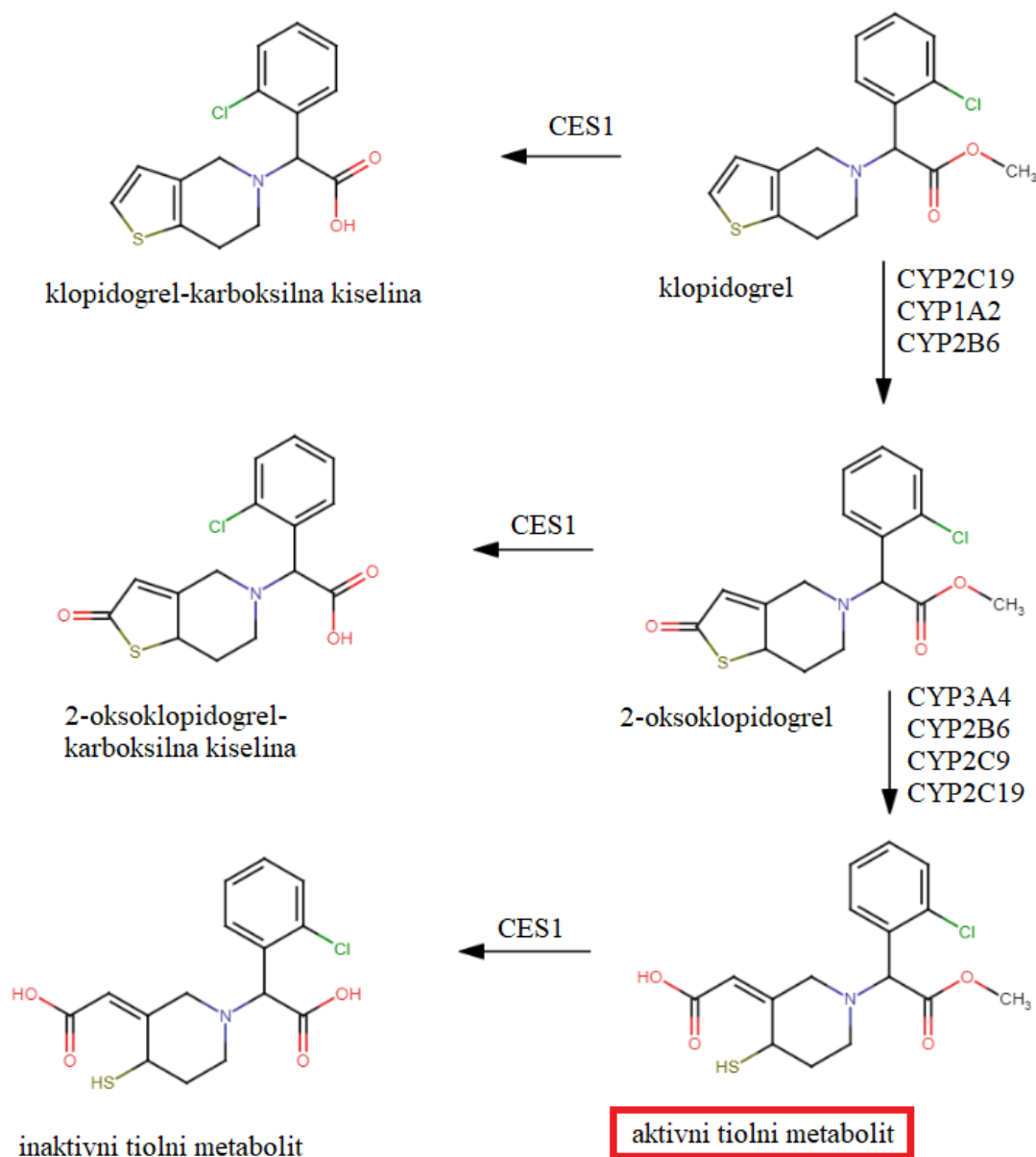
Slika 16. Biotransformacija acetilsalicilne kiseline

#### 4.4.2.2. Klopidogrel

Klopidogrel kao i prasugrel i tiklopidin pripada skupini tetrahidrotienopiridina. Oni su prolijekovi koji zahtjevaju biotransformaciju do aktivnih metabolita (Anzenbacher and Zanger, 2012). Klopidogrel se nakon jednokratne oralne doze od 75mg brzo apsorbira, apsorpcija u crijevima iznosi najmanje 50%. Metabolizam klopidogrela sastoji se od 2 glavna metabolička puta (Slika 17.), prvi koji čini 85% cirkulirajućih metabolita nastalih hidrolizom CES1 esterazom do inaktivnog derivata karboksilne kiseline koji se konjugira enzimom UGT2B7 do klopidogrel acil glukuronida (Loer et al., 2022). Drugi metabolički put obuhvaća nastajanje aktivnog metabolita kroz 2 koraka biotransformacije posredovano enzimima CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 i CYP3A4. Prvo nastaje 2-oksoklopidogrel, inaktivni tiolaktonski intermedijer, a zatim aktivni tiolni metabolit klopidogrela. Esteraza CES1 hidrolizira i 2-oksoklopidogrel i aktivni tiol, a samo 2% primijenjene doze se metabolizira u aktivni tiol i dopijeva u sistemsku cirkulaciju te ireverzibilno veže za receptore na trombocitima (Jiang et al., 2015). CYP2C19 je jedan od češćih polimorfnih gena i uključen je u nastajanje aktivnog metabolita i 2-oksoklopidogrela. CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 su aleli odgovorni za smanjenu aktivnost enzima i u kombinaciji čine više od 90% gubitka funkcije CYP2C19, za razliku od divljeg tipa CYP2C19\*1 alela. Kod sporih metabolizatora nastaje manja količina aktivnog metabolita te je manji učinak na agregaciju



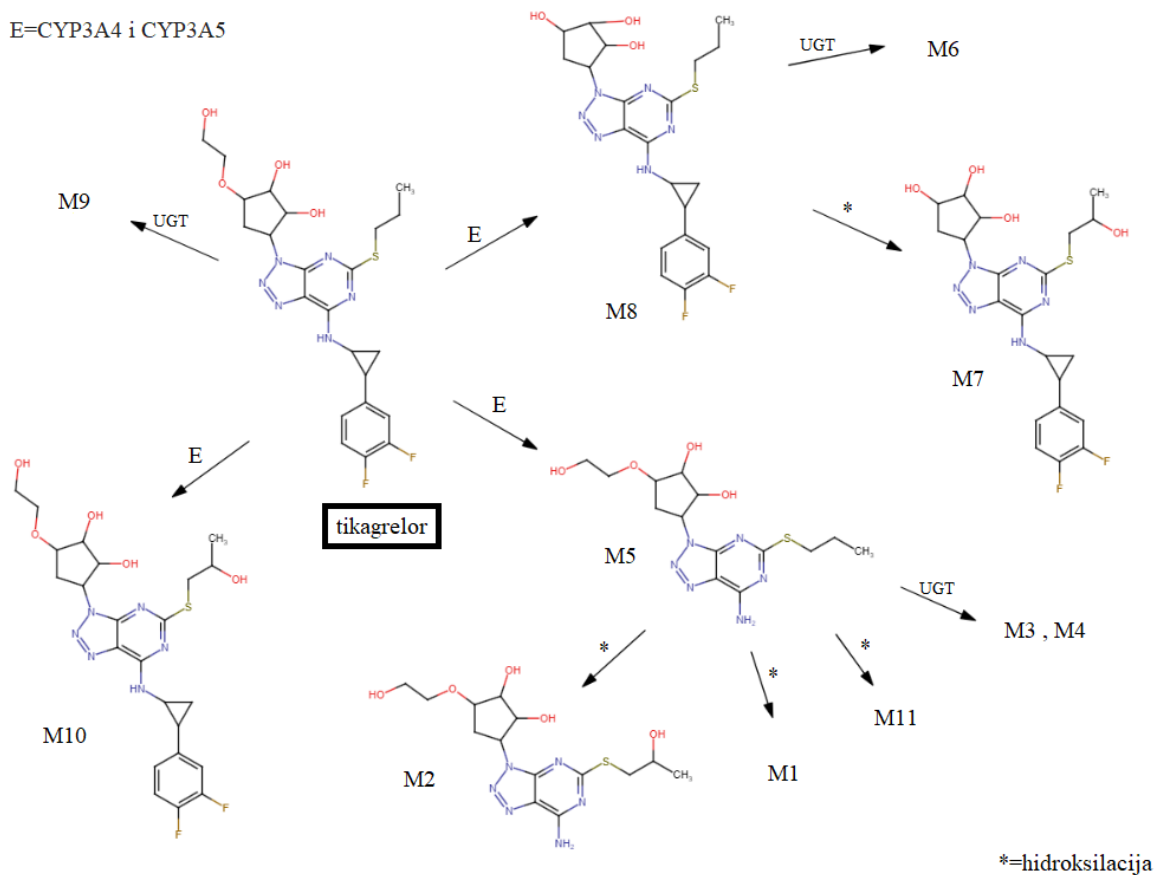
trombocita i veća mogućnost nastanka kardiovaskularnog događaja. Također lijekovi koji su inhibitori ili induktori CYP2C19 mogu negativno utjecati na klinički ishod liječenja jer je farmakološki učinak blisko povezan s biotransformacijom. Istovremena primjena inhibitora protonske pumpe koji su inhibitori CYP2C19 (omeprazol/esomeprazol) dovodi do smanjenog učinka lijeka. Iako CYP3A4 sudjeluje u metaboličkoj aktivaciji, polimorfizam tog enzima ne utječe na klinički odgovor terapije. Zbog svega navedenog farmakogenetičko profiliranje je koristan alat u otkrivanju rezistencije na klopido­grel (Brunton and Knollmann, 2023).



Slika 17. Biotransformacija klopido­grela (preuzeto iz: (Zhu et al., 2013))

### 4.4.2.3 Tikagrelor

Tikagrelor i kangrelor pripadaju novoj generaciji antagonista P2Y<sub>12</sub> receptora, vežu se reverzibilno i nisu prolijekovi. Svojom strukturom pripadaju skupini triazolopirimidina, izosteri adenozina gdje je ciklopentanski prsten sličan ribози (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Tikagrelor za razliku od svojih prethodnika ne zahtjeva metaboličku aktivaciju, pokazuje linearnu farmakokinetiku, a apsolutna bioraspoloživost iznosi 36%. Identificirano je više metabolita (Slika 18.), a najzastupljeniji su AR-C124910XX (M8) i AR-C133913XX (M5). AR-C124910XX je metabolit jednake aktivnosti kao ishodni lijek, nastaje O-dealkilacijom enzimom CYP3A4 i CYP3A5 na poziciji 5 ciklopentanskog prstena, a daljnji metabolizam uključuje glukuronidaciju (M6) ili hidroksilaciju alkilnog lanca vezanog za sumpor(M7). N-dealkilacijom tikagrelora enzimom CYP3A5 i manje CYP3A4 nastaje C133913XX (M5), hidroksilacija M5 formira metabolite M1, M2 i M11, a glukuronidacija M4 i M3. Također hidroksilacija i glukuronidacija se odvijaju i na ishodnom lijeku tvoreći metabolite M9 i M10. Primarni put eliminacije je metabolizmom u jetri. Tikagrelor je slabi inhibitor CYP3A pa primjenu lijekova uske terapijske širine koji se metaboliziraju tim enzimima kao što su ergot alkaloidi i cisaprid bi trebalo izbjeći kao i primjenu simvastatina i lovastatina u dozama većim od 40mg. Primjena tikagrelora uz jake inhibitore CYP3A4 (pr. ketokonazol) je kontraindicirana, a primjena uz jake induktore CYP3A4 se ne preporuča zbog smanjene djelotvornosti (Teng, 2015; Zhong et al., 2016).



Slika 18. Biotransformacija tikagrelora

## 4.5. Metabolizam antiaritmika

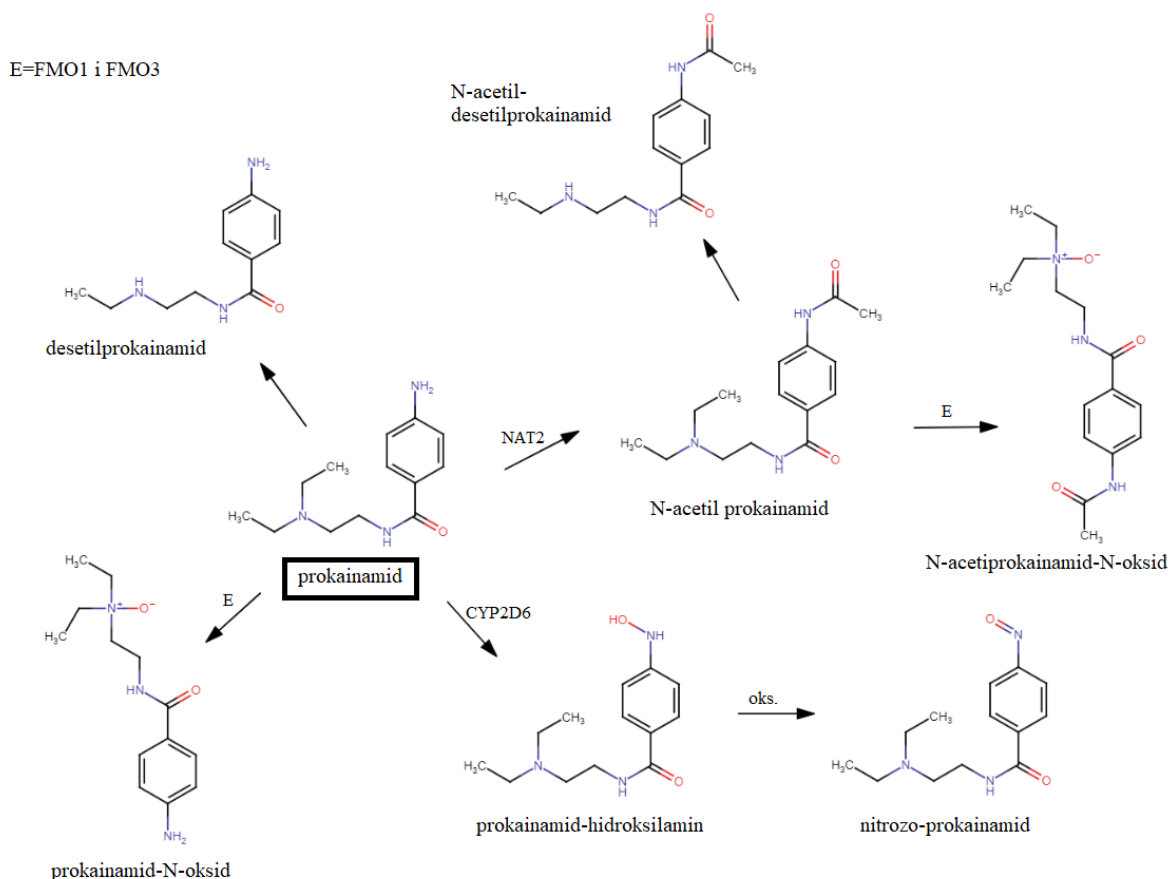
Antiaritmici su skupina lijekova koji se koriste za regulaciju srčanog ritma, djeluju na različite načine mijenjajući brzinu provođenja impulsa kroz srce kako bi uspostavili stabilan srčani ritam. Iako pojedini antiaritmik može imati više mehanizama djelovanja, prema Vaughan Williamsovoj podjeli antiaritmici su svrstani u 4 glavne klase prema elektrofiziološkim svojstvima i dominantnom djelovanju, osim toga postoje i drugi antiaritmici s posebnim mehanizmima djelovanja. Glavne klase su: klasa I (blokatori natrijevih kanala) s podklasama IA, IB i IC, klasa II (beta blokatori), klasa III (blokatori kalijevih kanala), klasa IV (blokatori kalcijevih kanala) i klasa V (ostali antiaritmici) (Brunton and Knollmann, 2023).

### **4.5.1. Klasa I antiaritmika**

Ova skupina antiaritmika blokira brze natrijske kanale u depolariziranim stanicama, ali razlikuju se po učinku na akcijski potencijal i refraktorni period. (Mozayani and Raymon, 2004).

#### **4.5.1.1 Prokainamid**

Prokainamid je antiaritmik klase IA, svojim djelovanjem produljuje akcijski potencijal (produljuje QT interval), produljuje refraktorni period i ima negativno inotropno djelovanje kao i ostali predstavnici skupine (kinidin i dizopiramid) (Mozayani and Raymon, 2004). Nakon oralnog uzimanja brzo se apsorbira. Najzastupljeniji metaboliti nastaju N-acetilacijom i oksidacijom, a manje hidrosilacijom (Slika 19.). N-acetil prokainamid zadržava 70% antiaritmičke aktivnosti prokainamida, a nastaje djelovanjem citosolnog polimorfnog enzima N-acetiltransferaze 2 (NAT2). Prokainamid, kao i N-acetilprokainamid mogu se dalje dealkilirati formirajući desetilprokainamid i N-acetil-desetilprokainamid. N-hidrosilacija i N-oksidacija povezuju se s nuspojavama prokainamida (Li et al., 2012). N-hidrosilacijom primarnog aromatskog amina djelovanjem enzima CYP2D6 nastaje prokainamid-hidroksilamin, daljnom oksidacijom tog metabolita nastaje nitrozo-prokainamid koji se kovalentno veže za makromolekule i dovodi do lijekom uzrokovanog sistemskog eritemskog lupusa (Lyubimov, 2012). Uočeno je da brzi acetilatori sporije obolijevaju od lupusa nego spori acetilatori te tijekom liječenja N-acetilprokainamidom nije došlo do razvoja istoga, stoga navode da je N-acetilacija protektivan metabolički put. Kod ljudi N-oksidacija je posredovana enzimima FMO1 i FMO3, a nastaje prokainamid-N-oksid i N-acetilprokainamid-N-oksid. Eliminacija se odvija tubularnom sekrecijom metabolita bubrezima, pa funkcija bubrega može utjecati na farmakokinetiku (Li et al., 2012).

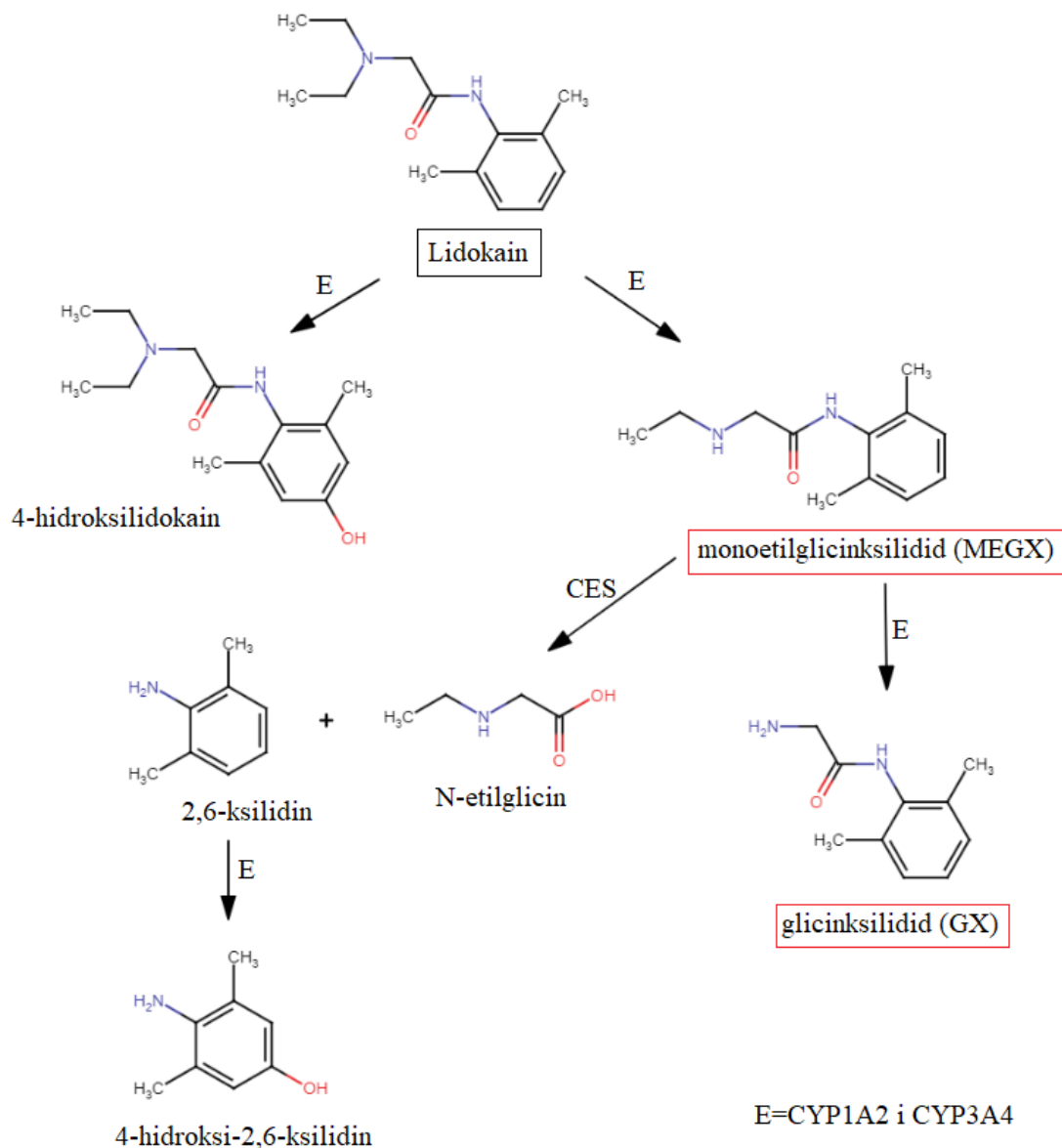


Slika 19. Biotransformacija prokainamida

#### 4.5.1.2. Lidokain

Lidokain je široko korišten amidni lokalni i regionalni anestetik kao i antiaritmik klase IB. Primijenjen intravenski veže se na proteine plazme 60-80%, primarno na  $\alpha$ 1-kiseli glikoprotein, pasivnom difuzijom prolazi krvno moždanu barijeru. Lidokain je slaba baza ( $pK_a=7.7$ ) i pri fiziološkom pH 25% je u neioniziranom obliku. Lidokain se lako apsorbira kroz sluznice, oštećenu kožu, gornje dišne putove te gastrointestinalni trakt. Oralna bioraspodjivost je 35% zbog snažnog metabolizma prvog prolaza. U tkivima se brzo apsorbira nakon ubrizgavanja, pri čemu prokrvljenost i prisutnost tkiva i masti sposobnih za vezanje lidokaina utječu na stopu apsorpcije. Lidokain prolazi dvofaznu eliminaciju, nakon intravenske primjene brzo se raspodjeljuje iz centralnog odjeljka u tkiva ( $\alpha$ -faza distribucije) s poluživotom 4-8 minuta. Zatim slijedi redistribucija u skeletne mišiće i masno tkivo unutar 15 minuta. Biotransformacija uključuje oksidativnu N-dealkilaciju, hidroksilaciju prstena, cijepanje amidne veze i konjugaciju (Slika 20.). Glavni metaboliti monoetilglicinksilidid (MEGX, N-(N-etilglicil)-2,6-ksilidin) i glicinksilidid (GX, N-glicil-2,6-ksilidin) nastaju

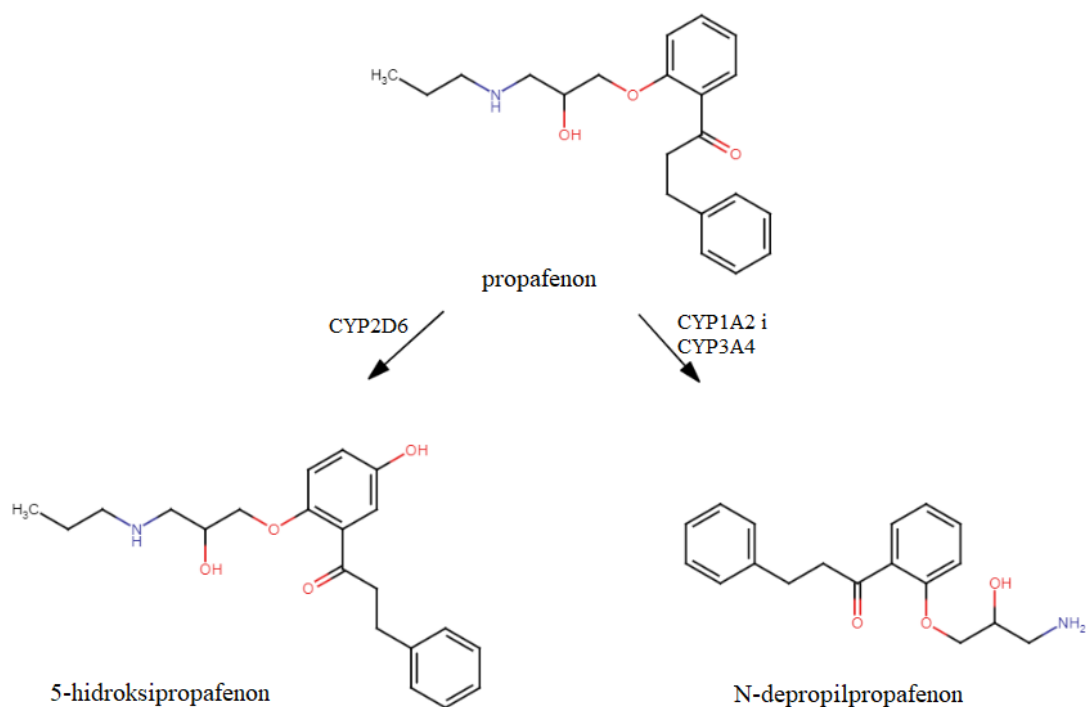
oksidativnom N-deetilacijom lidokaina djelovanjem enzima CYP1A2 i CYP3A4 te zadržavaju sličnu aktivnost lidokainu pa može djelovati sinergistički na učinkovitost i toksičnost lidokaina (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). MEGX se hidrolizira amidazama dajući N-etilglicin i 2,6-ksilidin, a 2,6-ksilidin aromatskom hidroksilacijom enzimima CYP1A2 i CYP3A4 daje 4-hidroksi-2,6-ksilidin čiji su konjugati najzastupljeniji metaboliti u urinu. Manje od 10% lijeka se izluči nepromijenjeno u urinu, a najmanje zastupljeni metaboliti su oni nastali aromatskom hidroksilacijom na položaju 4 aromatskog prstena (Lauder, 2017; Lyubimov, 2012).



Slika 20. Biotransformacija lidokaina

### 4.5.1.3. Propafenon

Propafenon je antiaritmik skupine IC sa blagim lokalnim anestetskim djelovanjem i blagim  $\beta$  blokirajućim učinkom. Karakterizira ga dobra per os apsorpcija, a sistemska bioraspoloživost varira od 5% do 50% zbog snažnog metabolizma prvog prolaska (Slika 21.) i prisutnosti hrane koja pospješuje apsorpciju i doze (veće doze rezultiraju većom bioraspoloživošću) (Lyubimov, 2012 ; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Primjenjuje se u obliku racemata S(+)- i R(-)-enantiomera, u plazmi se dominantno veže na  $\alpha$ 1-kiseli glikoprotein te ih odlikuje stereoselektivna raspodjela gdje se R(-)-enantiomer brže eliminira. Jetreni metabolizam propafenona je polimorfan i genetski uvjetovan, s približno 10% bijelaca koji pokazuju smanjenju sposobnost hidroksilacije. Navedeno doprinosi izrazitoj interindividualnosti u odnosima doze, koncentracije i farmakodinamičkih učinaka. Oba enantiomera, kao i 5-OH metabolit imaju sličan učinak na natrijeve kanale, a S-enantiomer pokazuje jači  $\beta$ -agonistički učinak od R-enantiomera (Hii et al., 1991). Osim 5-OH propafenona, aktivan je i metabolit N-depropilpropafenon, nastaju hidroksilacijom (CYP2D6) i N-dealkilacijom (CYP1A2 i CYP3A4) propafenona. A razlike u metabolizmu R- i S-propafenona povezane su sa stereoselektivnim interakcijama s enzimom CYP2D6 gdje se R-propafenon intenzivnije hidroksilira. Ekstenzivne metabolizatore (90% bijelaca) karakterizira nastajanje 5-hidroksipropafenona i zasićenje tog oksidativnog puta što dovodi do nelinearne farmakokinetike. S druge strane kod sporih metabolizatora ne nastaju značajne količine 5-hidroksipropafenona i farmakokinetika tj. odnos doze i koncentracije propafenona je linearan. Također spori metabolizatori zbog viših koncentracija propafenona skloniji su nuspojavama povezanim s blokadom  $\beta$ -adrenergičkih receptora, bradikardija i bronhospazam (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Propafenon se izlučuje bubrezima u obliku konjugata s glukuronskom kiselinom kao što su propafenon glukuronid i 5-hidroksipropafenon glukuronid (Neidlein et al., 1988)



Slika 21. Biotransformacija propafenona

#### 4.5.2. Klasa II antiaritmika-beta blokatori

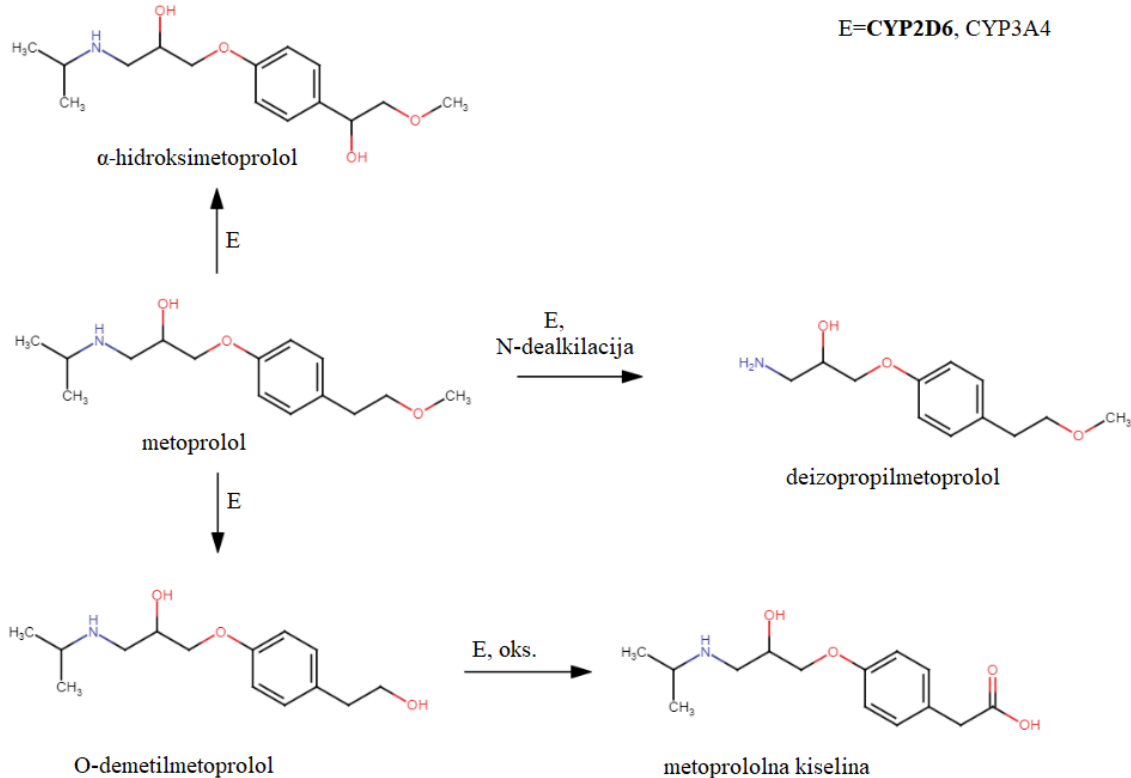
Antagonisti  $\beta$ -adrenoreceptora koriste se u liječenju hipertenzije, ishemijskih blesti srca, kongestivnog srčanog zatajenja i nekih aritmija. Djelimo ih s obzirom na afiniteta za  $\beta_1/\beta_2$ -receptore, učincima na  $\alpha$  receptore, topljivosti u mastima, farmakokinetским karakteristikama i stupnju vazodilatacije. Prvu generaciju čine neselektivni beta blokatori kao što su nadolol, propranolol, timolol, pindolol i penbutolol. Drugu čine  $\beta_1$ -selektivni antagonisti, acebutolol, atenolol, bisoprolol, esmolol i metoprolol. A treću generaciju karakteriziraju dodatna djelovanja i dijelimo ih na neselektivne (karvedilol, labetalol i karteolol) te  $\beta_1$ -selektivne nebivolol, betaksolol i celiprolol.

Beta blokatori djeluju negativno inotropno i kronotropno na srce. Selektivni najčešće korišteni kao antiaritmici su metoprolol i esmolol, a od neselektivnih propranolol i sotalol (Brunton and Knollmann, 2023).



### 4.5.2.1. Metoprolol

Nakon oralne primjene metoprolola, njegova apsorpcija je potpuna. Bioraspoloživost ovisi o obliku, za derivat tartarata iznosi 50% (hrana pospješuje apsorpciju), a sukcinatni derivat 40% (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Metoprolol se opsežno metabolizira u jetri (Slika 22.) i manje od 5% se izlučuje nepromijenjeno urinom. Tri glavna metabolička puta uključuju O-demetilaciju (65% lijeka), dealkilaciju (10%) i  $\alpha$ -hidroksilaciju (10%) (Lyubimov, 2012). Biotransformacija se odvija primarno putem enzima CYP2D6 i manje CYP3A4. Nakon O-demetilaciju slijedi brza oksidacija do metoprololne kiseline (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Jedini metabolit koji je pokazao  $\beta$ 1-blokirajuću aktivnost je  $\alpha$ -hidroksimetoprolol. Fenotip CYP2D6 ima utjecaj na koncentraciju metoprolola u plazmi, pri čemu spori metabolizatori imaju povećane koncentracije u plazmi u usporedbi s brzim metabolizatorima i veću šansu razvoja nuspojava (bradikardije). Moguće su i interakcije s CYP2D6 inhibitorima (fluoksetin, paroksetin, propafenon) koje dovode do povećanja plazmatskih koncentracija metoprolola. Potrebna je prilagodba doze s obzirom na srčanu frekvenciju. Također povećane koncentracije u plazmi smanjuju kardioselektivnost (blokiraju i  $\beta$ 2-receptore) (Dean, 2012).

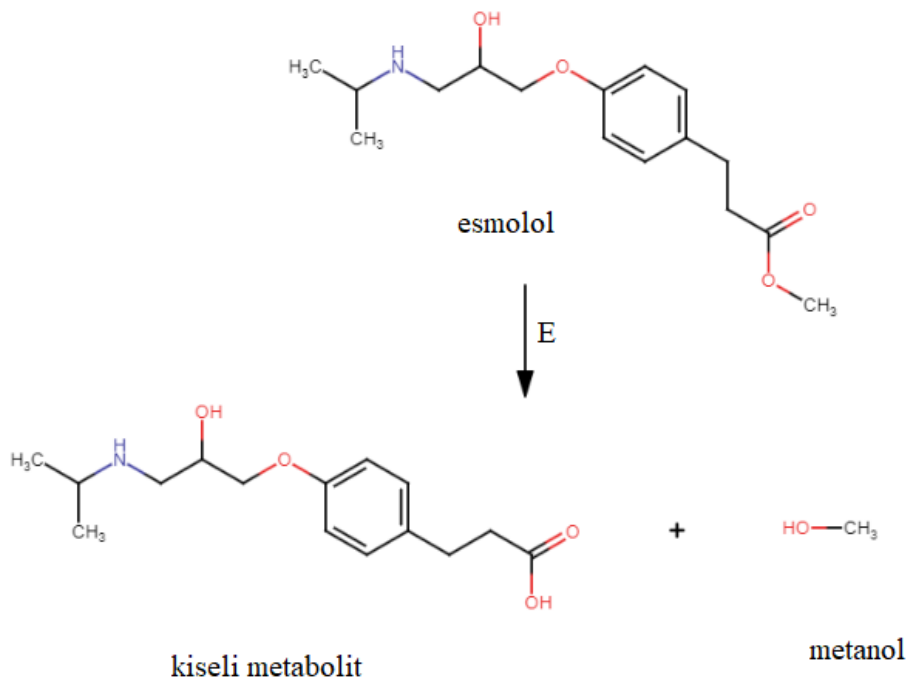


Slika 22. Biotransformacija metoprolola

#### 4.5.2.2. Esmolol

Esmolol se u obliku esmolol hidroklorida primjenjuje intravenski za brzu kontrolu perioperativne i postoperativne tahikardije i hipertenzije. Kratkodjelujući je kardioselektivni betablokator, a djelovanje mu nastupa unutar 60 sekundi. Stanje ravnoteže nastupa nakon 2 minute ako se primjeni udarna doza od 500mcg/kg/min tijekom 1min pa doza održavanja. Djelotvorne su doze od 50 do 200mcg/kg/min, a poluživot je 9 minuta. Esmolol je ester koji se brzo hidrolizira esterazama eritrocita do metanola i kiselog metabolita koji posjeduje 0.6% aktivnosti esmolola (Slika 23.). Metabolit ima poluživot od 3.7h i izlučuje se bubrezima. Eliminacija metabolita je ovisna o funkciji bubrega i kod bubrežnih bolesnika ovisno o stupnju zatajenja poluvijek eliminacije može biti i do 10 puta veći sa znatno povišenim koncentracijama metabolita u plazmi (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Esmolol>).

E=esteraze eritrocita

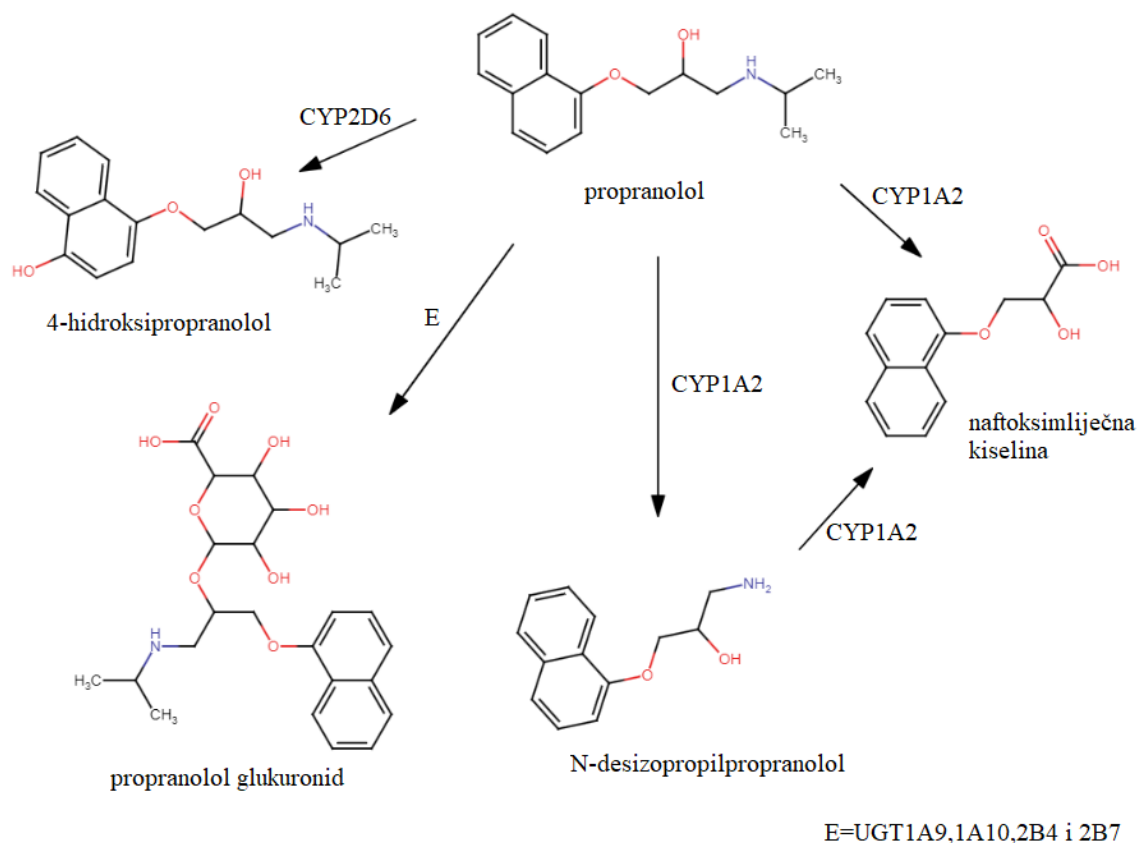


Slika 23. Biotransformacija esmolola.

#### 4.5.2.3. Propranolol

Propranolol posjeduje jednak afinitet za  $\beta_1$  i  $\beta_2$  receptore, jako je lipofilan i gotovo u potpunosti se apsorbira nakon oralne primjene, ali zbog snažnog metabolizma prvog prolaska kroz jetru (Slika 24.), samo 25% dopijeva u sistemsku cirkulaciju. Širok interval doziranja

posljedica je interindividualnih varijacija u presistenskom klirensu i velikim razlikama u plazmatskim koncentracijama. Bioraspoloživost propranolola se povećava istodobnom konzumacijom hrane i dugotrajnom primjenom lijeka, a povećanjem doze smanjuje se stupanj jetrenog metabolizma. S-(-)-enantiomer je aktivna forma lijeka, a od metabolita 4-hidroksipropranolol posjeduje antagonističku aktivnost na  $\beta$ -adrenergičke receptore (Brunton and Knollmann, 2023). N-dealkilacijom tercijarnog amina propranolola enzimom CYP1A2 nastaje N-desizopropilpropranolol, a hidrosilacijom pretežno enzimom CYP2D6 metaboliti 4-, 5- i 7-hidroksipropranolol (Anzenbacher and Zanger, 2012). O-glukuronidacija se odvija izoenzimima UGT1A9, 1A10, 2B4 i 2B7. (Lyubimov, 2012). Oksidativnom deaminacijom propranolola i N-desizopropilpropranolola preko intermedijarnog aldehida naftoksilaktaldehida nastaje naftoksimliječna kiselina (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naphthoxylactic-acid>).



Slika 24. Biotransformacija propranolola.

### 4.5.3. Klasa III antiaritmika- blokatori kalijevih kanala

U blokatore kalijevih kanala svrstavamo amiodaron, dronedaron, sotalol, ibutilid, dofetilid i vernakalant. Ovi lijekovi produžuju trajanje akcijskog potencijala, QT-intervalu i refraktorni period. Dofetilid se najvećim dijelom izlučuje nepromijenjen u urin, a u plazmi nema mjerljivih cirkulirajućih metabolita. Blago do umjereno bubrežno zatajenje zahtijeva redukciju doze kako bi se spriječile po život opasne *torsade de pointes* (specifičan oblik polimorfne ventrikularne tahikardije kod bolesnika sa dugim QT-intervalom). Sotalol se izlučuje bubrežima kao nepromijenjen lijek pa kod bubrežnog zatajenja postoji isti rizik po život opasnih ventrikularnih tahiaritmija. (Bilušić i sur., 2010. ; Brunton and Knollmann, 2023). Ibutilid podliježe snažnom metabolizmu prvog prolaska pa se ne primjenjuje per os već intravenski. Osam metabolita je pronađeno u urinu, smatra se da nastaju prvenstveno  $\omega$ -oksidacijom nakon koje slijedi sekvencijalna  $\beta$ -oksidacija heptilnog bočnog lanca (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibutilide>).

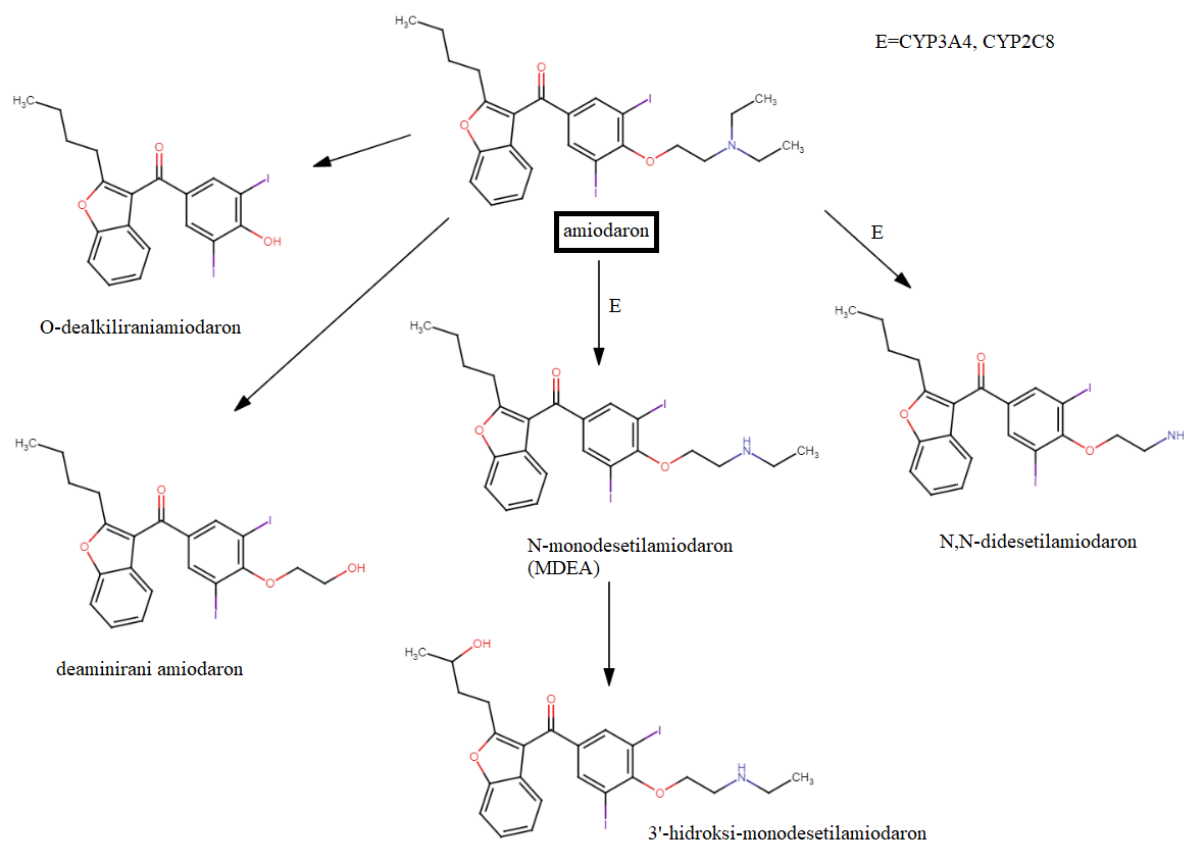
#### 4.5.3.1. Amiodaron

Amiodaron je strukturni analog tiroksina, njegovo antiaritmčko djelovanje, kao i toksičnost se povezuje s interakcijom s nuklearnim receptorom hormona štitnjače. Posjeduje djelovanje sve 4 klase, jako je lipofilan i odlaže se u brojnim tkivima pa se jako sporo eliminira iz organizma. Primjenjuje se per os kao i intravenski (Brunton and Knollmann, 2023).

Apsorpcija amiodarona je povećana uz konzumaciju hrane visokog sadržaja masti te se pretežno odlaže u adipozno tkivo, kao i visoko prokrvljene organe jetru, pluća i kožu.

Poluživot mu iznosi 100 dana pa učinak može ustrajati mjesecima nakon prestanka primjene.

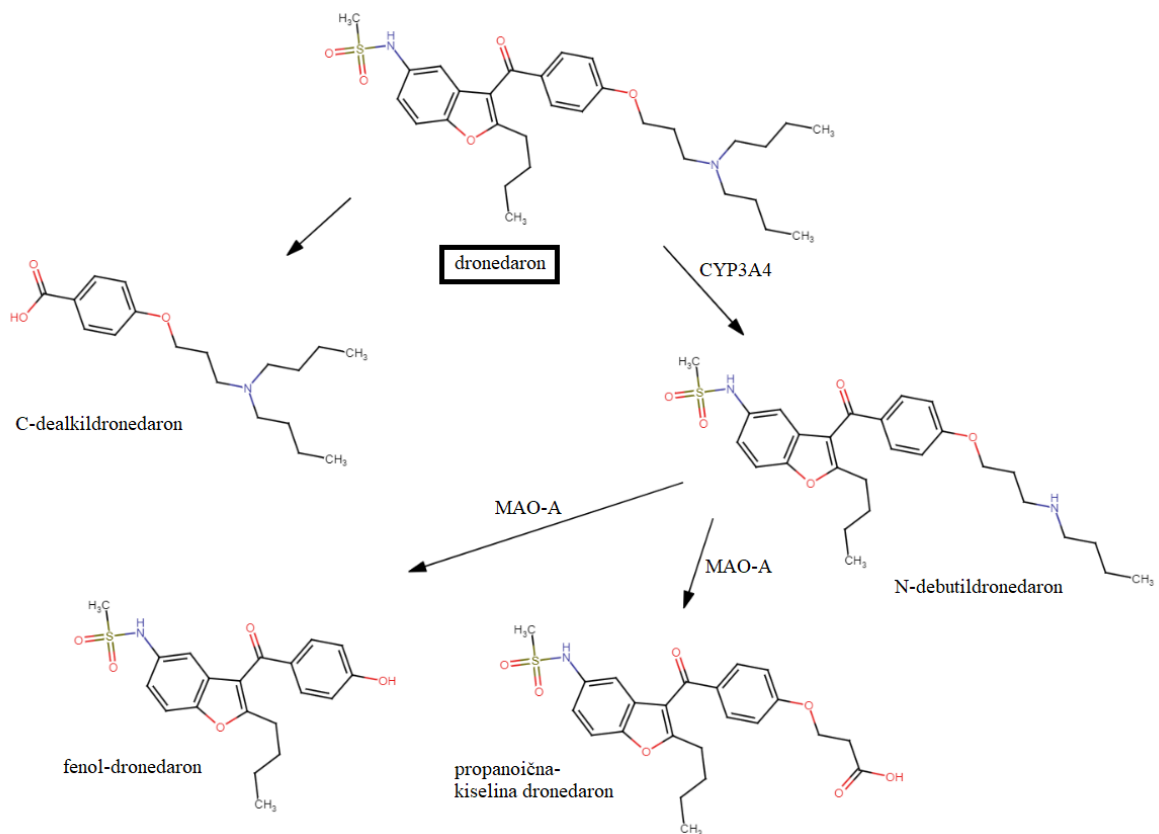
Izlučuje se putem žuči i minimalno bubrežima. N-dealkilaciju kataliziraju primarno enzimi CYP3A4 i CYP2C8 (Slika 25.), glavni metabolit je desetil-amiodaron koji posjeduje blaži antiaritmčki učinak. Amiodaron je inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 i P-gp, stupa u klinički značajne interakcije s digoksinom i varfarinom čiji metabolizam inhibira i povećava koncentracije u plazmi. (Colunga i sur., 2019.)



Slika 25. Metaboliti amiodarona u ljudskoj plazmi.

#### 4.5.3.2. Dronedaron

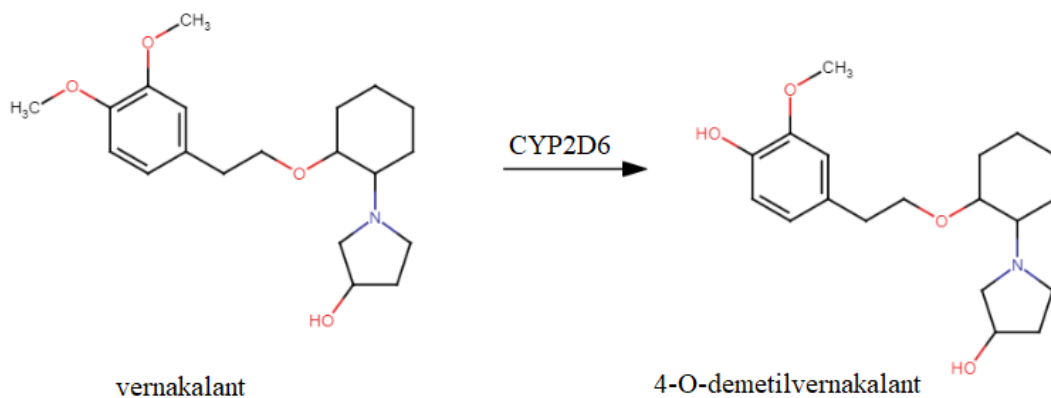
Dronedaron je analog amiodarona, derivat benzofurana bez atoma joda. Manje je učinkovit od amiodarona i manje se nakuplja u tkivima, posjeduje spekar djelovanja kao i amiodaron. Metabolizira se enzimima potporodice CYP3A i umjereno inhibira CYP3A, CYP2D6 i P-gp (Brunton and Knollmann, 2023). Biotransformacija dronedarona (Slika 26.) uključuje N-dealkilaciju enzimima CYP3A4 formirajući N-debutildronedaron koji zadržava 1/10 do 1/3 farmakološke aktivnosti ishodnog spoja. O-dealkilacijom N-debutildronedarona nastaje fenol-dronedaron i propanoična kiselina oksidativnom deaminacijom, navedene puteve katalizira enzim MAO-A. Propanoična kiselina-dronedaron kao i N-debutildronedaron se dalje hidrosiliraju enzimima CYP2C8 i CYP1A1. Fenol-dronedaron podliježe glukuronidaciji. Dronedaron se također može metabolizirati putem CYP2D6 u benzofuran-hidroksil-dronedaron. Ostali detektibilni metaboliti uključuju C-dealkil-dronedaron i dibutilamin-hidroksil-dronedaron (Klieber et al., 2014).



Slika 26. Metaboliti dronedarona.

### 4.5.3.3. Vernakalant

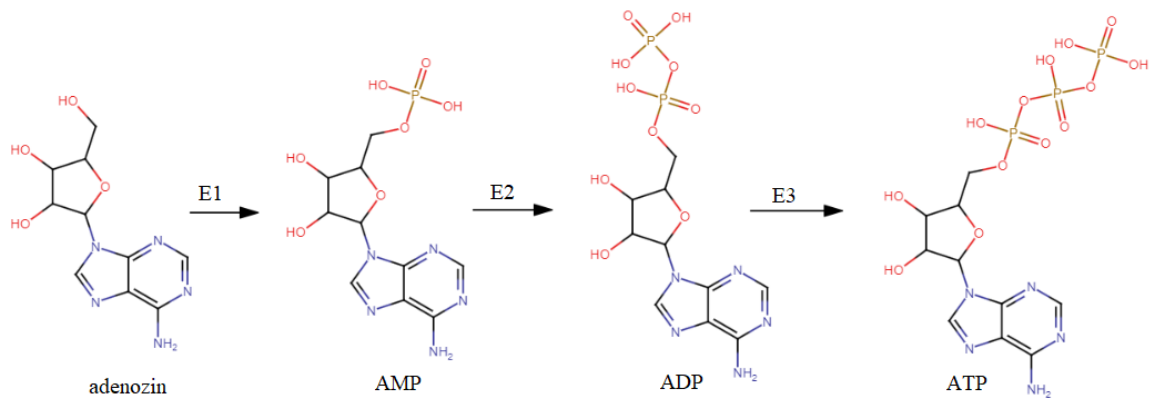
Vernakalant blokira brojne ionske kanale eksprimirane u atriju, selektivan je za atrij i nema proaritmicko djelovanje, primjenjuje se kao 10-minutna infuzija, nakon koje po potrebi 15 minuta kasnije može slijediti i druga infuzija. Brzo se metabolizira 4-O-demetilacijom kataliziranom enzimom CYP2D6 do glavnog i inaktivnog metabolita RSD1385 koji se dalje konjugira s glukuronskom kiselinom (Slika 27.). Kod sporih CYP2D6 metabolizatora prevladava glukuronidacija (Mao et al., 2009).



## 4.5.4. Ostali antiaritmici

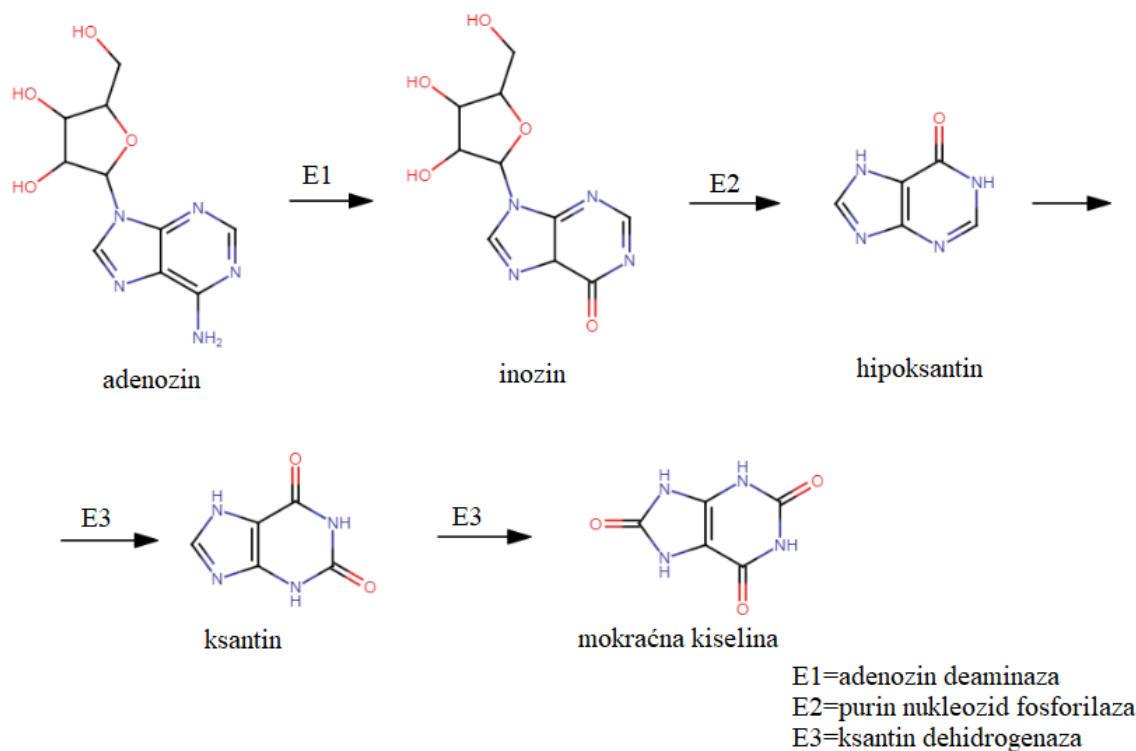
### 4.5.4.1. Adenozin

Adenozin se primjenjuje kod hitnih stanja kao i.v. bolus za akutno zaustavljanje supraventrikularne tahikardije. Intravenozno primijenjen adenozin brzo se uklanja iz cirkulacije staničnim unosom, eritrocitima i vaskularnim endotelnim stanicama. Taj proces uključuje specifični transmembranski sustav nosača nukleozida koji je reverzibilan i dvosmjernan. Unutarstaničnom fosforilacijom adenozina adenozin kinazom nastaje inaktivni metabolit adenozin monofosfat, dalje se može fosforilirati adenilat kinazom (AMP fosfotransferazom) do adenozin difosfata i nukleozid difosfat kinazom do adenozin trifosfata (Slika 28.). Alternativni put (Slika 29.) uključuje deaminaciju adenozin deaminazom do inaktivnog inozina koji se fosforilira purin nukleozid fosforilazom u hipoksantin. Hipoksantin se podvrgava oksidaciji ksantin dehidrogenazom dva puta da bi se formirali metaboliti ksantin pa mokraćna kiselina. Adenozin se uglavnom eliminira urinom u obliku mokraćne kiseline (Brunton and Knollmann, 2023 ; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Adenosine>).



E1= adenozin kinaza  
E2=adenilat kinaza (AMP fosfotransferaza)  
E3=nukleozid difosfat kinaza

Slika 28. Glavni put biotransformacije adenozina.



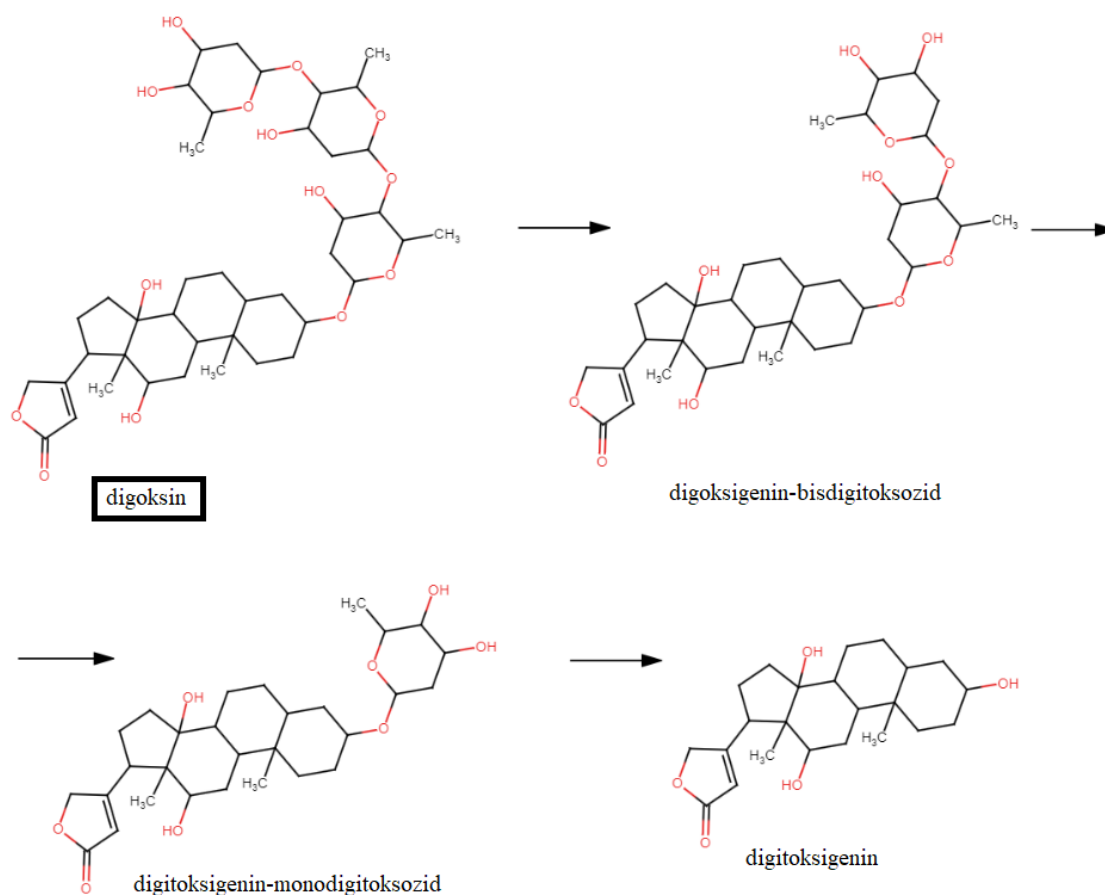
Slika 29. Alternativni put biotransformacije adenzina.

#### 4.5.4.2. Digoksin

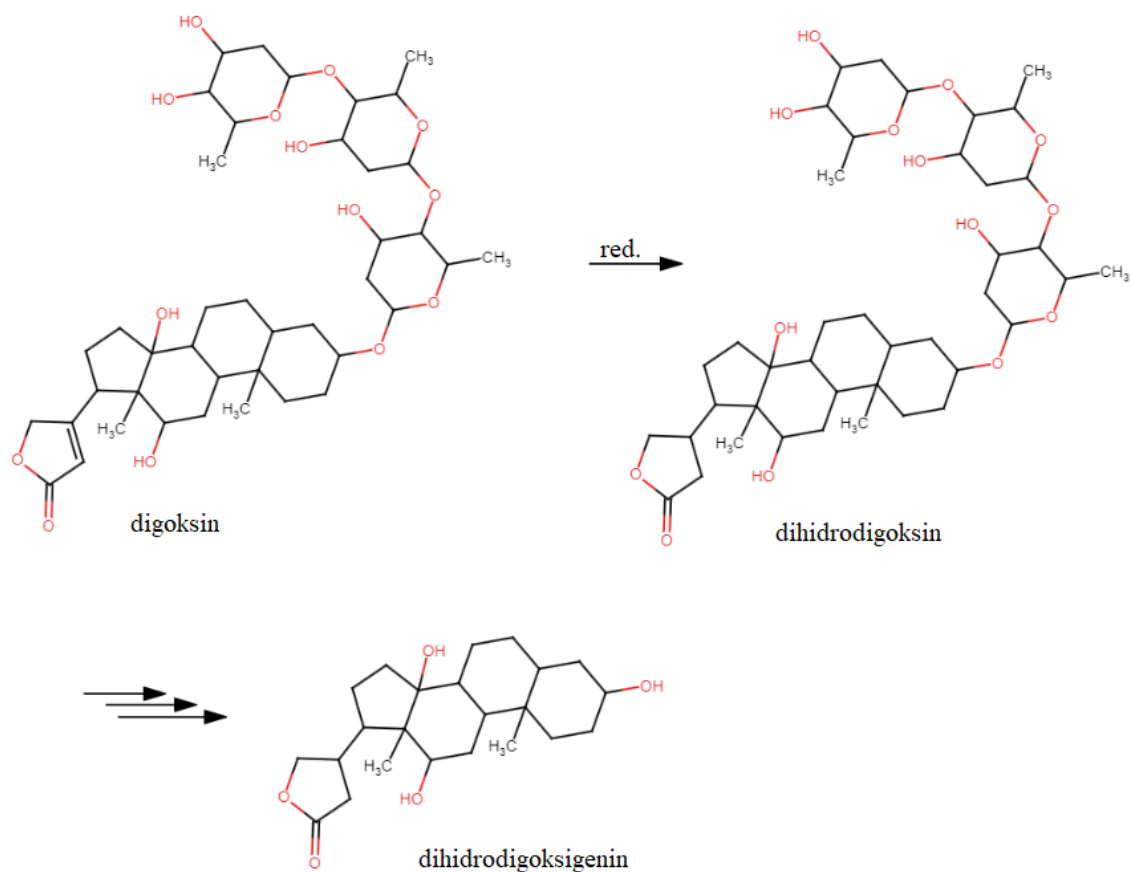
Glikozidi digitalisa djeluju pozitivno inotropno na srce inhibirajući  $\text{Na}^+\text{K}^+$  ATPazu, zbog čega su bili izbor kod srčanog zatajenja. Stimulirajući parasimpatički sustav, usporava električnu vodljivost u AV čvoru pa smanjuje broj otkucaja srca zbog čega su primjenu našli kod atrijske fibrilacije (Brunton and Knollmann, 2023). Digoksin se primjenjuje intravenski i per os. Prilikom per os primjene u proksimalnom dijelu tankog crijeva apsorbira se 70-80% lijeka. Studije su pokazale da će kod 10% pacijenata crijevne bakterije razgraditi do 40% digoksina u inaktivne reducirane metabolite, zato antibiotici djelovanjem na crijevnu mikrofloru mogu povećati bioraspodivnost digoksina. Supstrat je efluksnih transportera, P-gp, pa induktori P-gp mogu smanjiti učinkovitost povećanjem efluksa u crijevima. Kod i.v. primjene, 50-70% lijeka se izluči u urinu nepromijenjeno, a 25-28% se izluči putem žuči. Digoksin se opsežno distribuira u skeletne mišiće, srce i bubrege, osobe starije životne dobi a zbog smanjenja mišićne mase imaju manji volumen distribucije. Djelovanjem crijevnih bakterija i cijepanjem šećernih podjedinica digoksina nastaju metaboliti digoksigenin-bisdigitoksozid, digitoksigenin-monodigitoksozid i digitoksigenin te im progresivno opada kardioaktivnost (Slika 30.). Digitoksigenin se zatim epimerizira i/ili konjugura formirajući inaktivne



metabolite. Digoksin također podliježe redukciji laktonskog prstena formirajući inaktivni dihidrodigoksin (Slika 31.). Cijepanjem šećernih dijelova nastaju dihidrodigoksigenin-bisdigitoksozid, dihidrodigoksigenin-monodigitoksozid i dihidrodigoksigenin. Jetreni metabolizam neovisan o sustavu citokroma P450 uključuje hidrolizu, oksidaciju i konjugaciju formirajući 3- $\beta$ -digoksigenin, 3-ketodigoksigenin i njihove glukuronide i sulfatne konjugate (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Digoxin>).



Slika 30. Put biotransformacije digoksina koji uključuje nastajanje kardioaktivnih metabolita.



Slika 31. Put biotransformacije digoksina koji uključuje nastaje inaktivnih metabolita.

## 4.6. Metabolizam agonista adrenergičkih receptora

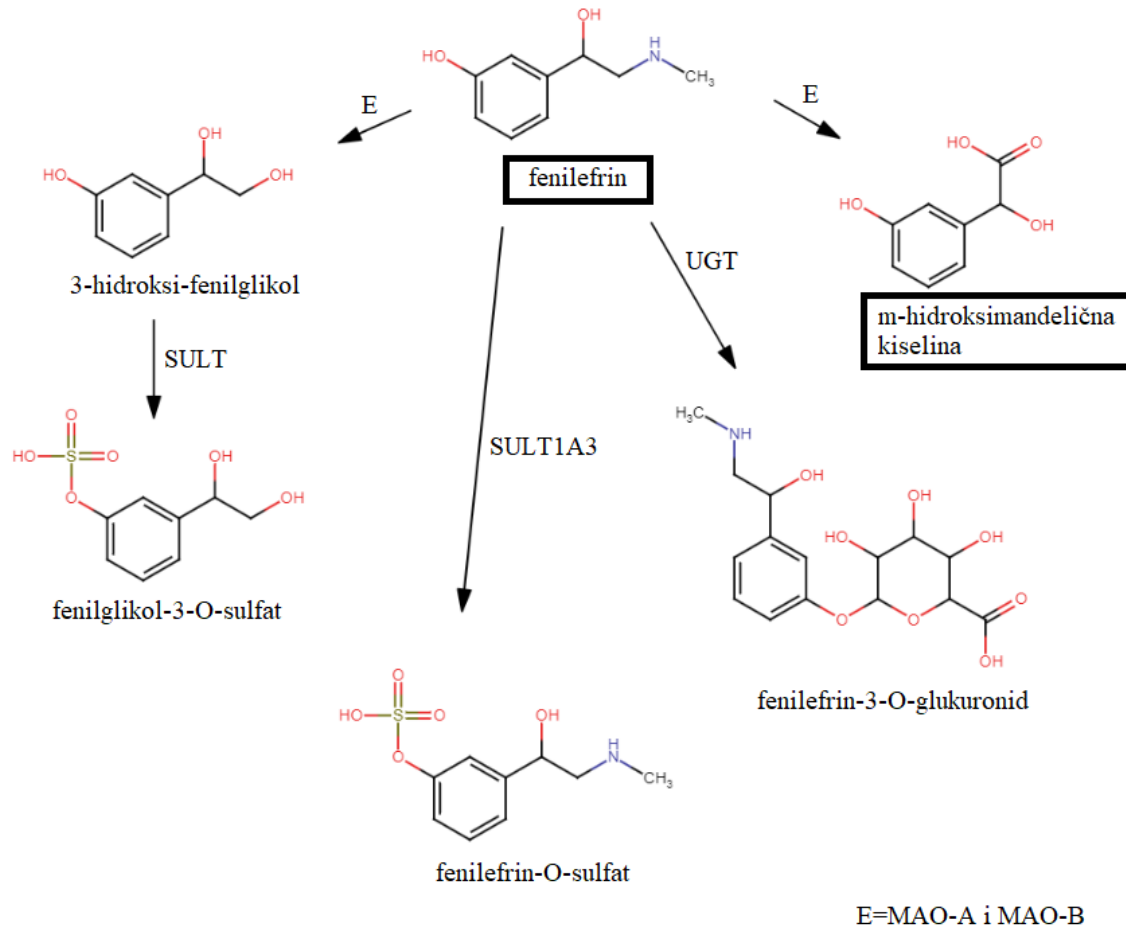
Sintetski agonisti adrenergičkih receptora su strukturni analozi kateholamina (epinefrina, norepinefrina i dopamina) pa posjeduju terapijske prednosti u usporedbi s kateholaminima (Anzenbacher and Zanger, 2012).

### 4.6.1. $\alpha$ 1-selektivni agonisti adrenergičkih receptora

#### 4.6.1.1. Fenilefrin

Fenilefrin se razlikuje od epinefrina samo po izostanku hidroksilne skupine na poziciji 3 benzenskog prstena. Pri visokim koncentracijama gubi se selektivnost i aktivira i  $\beta$ -receptore. Primijenjen kao i.v. infuzija uzrokuje arterijsku vazokonstrikciju pa se koristi kod hipotenzije,

ali i kao nazalni dekongestiv i midrijatik (Brunton and Knollmann, 2023). Glavni metaboliti su meta-hidroksimandelična kiselina nastala oksidativnom deaminacijom enzimima MAO A i B te 3-hidroksi-fenilglikol, kao i sulfatni konjugat fenilefrin-O-sulfat kataliziran sulfotransferazom SULT1A3 (Slika 32.). Manje zastupljen metabolit je fenilefrin-3-O-glukuronid i fenilglikol-3-O-sulfat (Anzenbacher and Zanger, 2012).



Slika 32. Biotransformacija fenilefrina

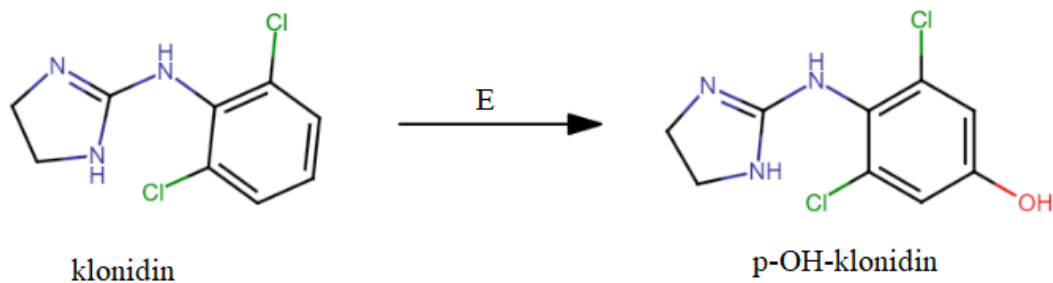
#### 4.6.2. $\alpha_2$ -selektivni agonisti adrenergičkih receptora

Klonidin, gvanfacin, gvanabenz i metildopa antihipertenzivi su središnjeg djelovanja. Gvanfacin je danas indiciran u liječenju poremećaja s deficitom pažnje i hiperaktivnošću (ADHD) (Brunton and Knollmann, 2023).

#### 4.6.2.1. Klonidin

Klonidin je imidazolinski antihipertenziv koji osim na  $\alpha_2$  djeluje i na imidazolinske receptore, dobre je apsorpcije nakon per os primjene i biodostupnosti blizu 100%. Pola primijenjene doze izluči se nepromijenjeno u urinu, a poluživot lijeka dulji je kod zatajenja bubrega (Brunton and Knollmann, 2023). Metabolizam klonidina (Slika 33.) uključuje nastajanje inaktivnog p-OH-klonidina primarno enzimom CYP2D6, ali i CYP1A1/2 i CYP3A4/5. Supstrat je P-glikoproteina i inhibitor transportera organskih kationa OCT1, OCT2 i OCT3 (Anzenbacher and Zanger, 2012).

E=CYP2D6, CYP1A1/2, CYP3A4/5

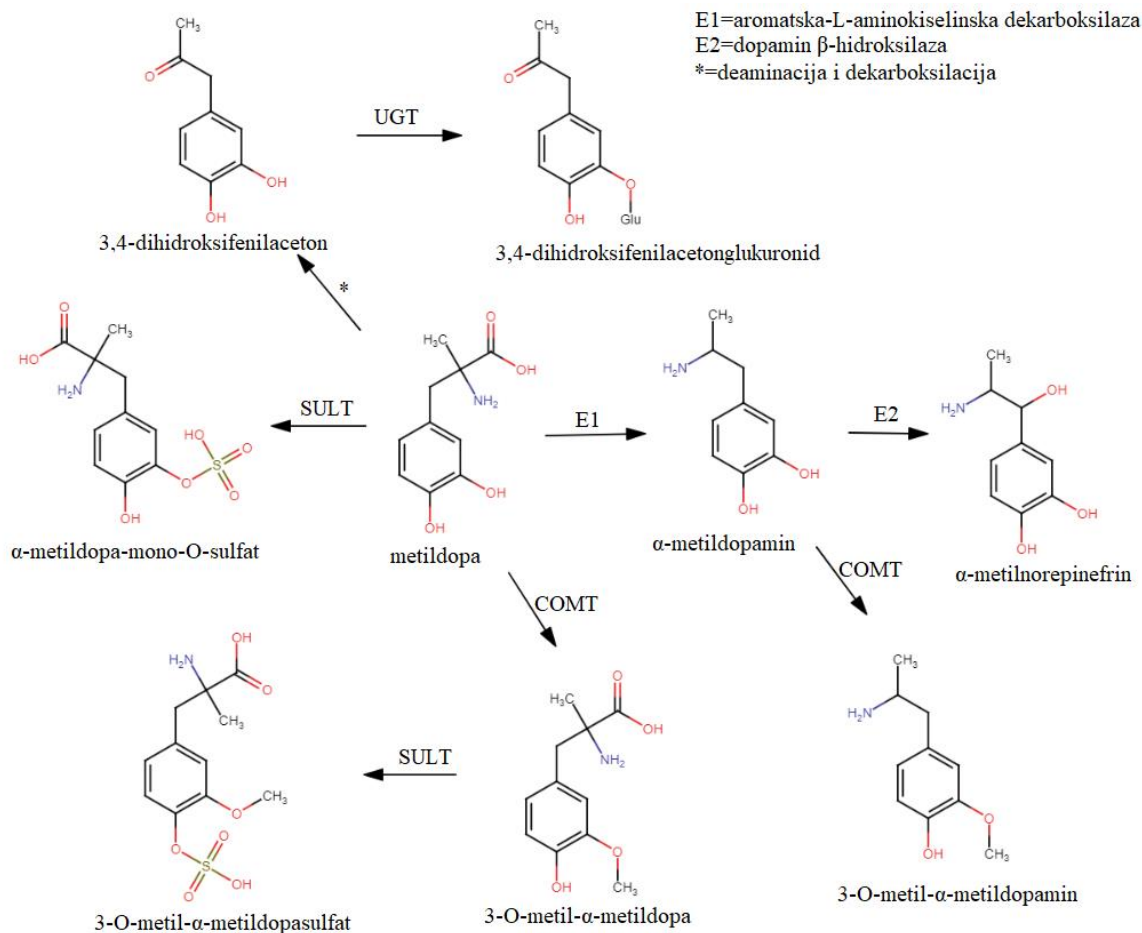


Slika 33. Biotransformacija klonidina.

#### 4.6.2.2. Metildopa

Metildopa analog je 3,4-hidroksifenilalanina (DOPA-e) i prolijek je. Postoji u obliku 2 izomera D- $\alpha$ -metildopa i L- $\alpha$ -metildopa koja je aktivni oblik, izomeri prolaze kroz različite metaboličke puteve. L- $\alpha$ -metildopa se biotransformira u svoj farmakološki aktivni metabolit,  $\alpha$ -metilnorepinefrin u 2 koraka, prvo dekarboksilacijom aromatskom-L-aminokiselinskom dekarboksilazom do  $\alpha$ -metildopamina pa hidrosilacijom dopamin  $\beta$ -hidrosilazom do  $\alpha$ -metilnorepinefrina (Slika 34.). Alternativni put je metilacija  $\alpha$ -metildopamina katehol-O-metiltransferazom (COMT) do 3-O-metil- $\alpha$ -metildopamina. Ostali metaboliti uključuju 3-O-metil- $\alpha$ -metildopu nastalu metilacijom metildope COMT enzimom pa dalje sulfatacija sulfotransferazom do 3-O-metil- $\alpha$ -metildopasulfata. Dolazi i do direktne sulfokonjugacije metildope pri čemu nastaje  $\alpha$ -metildopa-mono-O-sulfat. Deaminacijom i dekarboksilacijom metildope nastaje 3,4-dihidroksifenilaceton koji je također inaktivan, dalje slijedi glukuronidacija do 3,4-dihidroksifenilacetonglukuronida. Nakon intravenske primjene

najzastupljeniji metaboliti su  $\alpha$ -metildopamin i 3,4-dihidroksifenilacetonglukuronid. Inaktivni izomer D- $\alpha$ -metildopa ne podliježe nastanku amina,  $\alpha$ -metildopamina i ostalih, već se minimalno metabolizira do 3-O-metil- $\alpha$ -metildope i 3,4-dihidroksifenilacetona. Izlučuje se primarno urinom pa kod zatajenja bubrega postoji mogućnost nakupljanja lijeka i metabolita pa i produljenog hipotenzivnog učinka (<https://go.drugbank.com/drugs>).



Slika 34. Biotransformacija metildope

#### 4.7. Metabolizam antagonista adenergičkih receptora

Antagonisti adrenergičkih receptora inhibiraju interferenciju norepinefrina, epinefrina i drugih simpatomimetičkih lijekova s  $\alpha$ - ili  $\beta$ -adrenergičkim receptorima. Većina ovih lijekova djeluju kao kompetitivni antagonisti, iznimka je fenoksibenzamin, neselektivni ireverzibilni antagonist  $\alpha$ -receptora korišten kod feokromocitoma (Brunton and Knollmann, 2023).

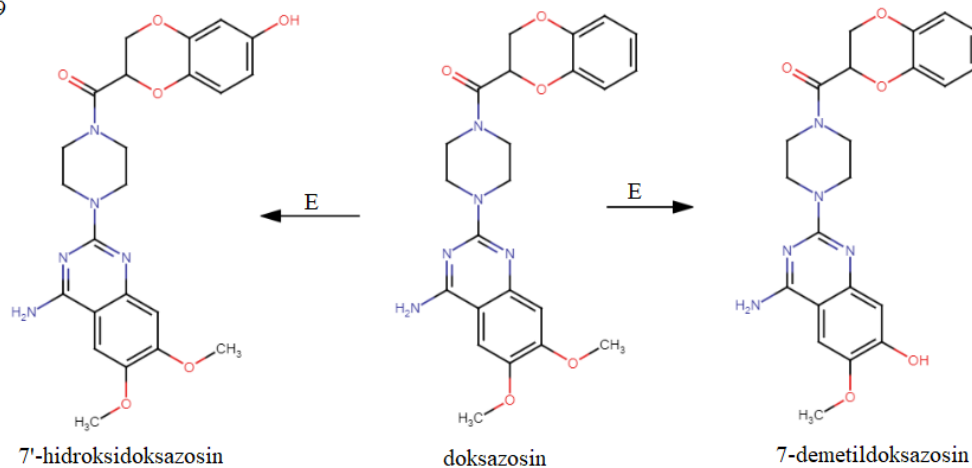
## 4.7.1. $\alpha$ 1-selektivni antagonisti adrenergičkih receptora

Blokada  $\alpha$ 1-adrenergičkih receptora inhibira vazokonstrikciju izazvanu endogenim kateholaminima, što rezultira padom krvnog tlaka zbog smanjenog perifernog otpora. Najznačajniji antagonisti ove skupine su doksazosin, prazosin, terazosin, tamsulozin i alfuzosin, osim u liječenju hipertenzije koriste se i kod benigne hiperplazije prostate (Brunton and Knollmann, 2023).

### 4.7.1.1. Doksazosin

Doksazosin se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a vršne koncentracije u plazmi postiže nakon 2-3h od primjene, biodostupnost mu iznosi 65%, veže se na proteine plazme,  $\alpha$ 1-kiseli glikoprotein. Jetrenim metabolizmom (Slika 35.) nastaju inaktivni O-demetilirani i C-hidroksilirani metaboliti, biotransformacija se odvija enzimima CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19. O-demetilacija se odvija na pozicijama 6 i 7 kinazolinskog prstena, a C-hidroksilacija na pozicijama 6 i 7 benzodioksanskog prstena. Primarno se izlučuje putem žuči i manjim dijelom bubrezima (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Doxazosin>).

E=CYP3A4, CYP2D6 i  
CYP2C19

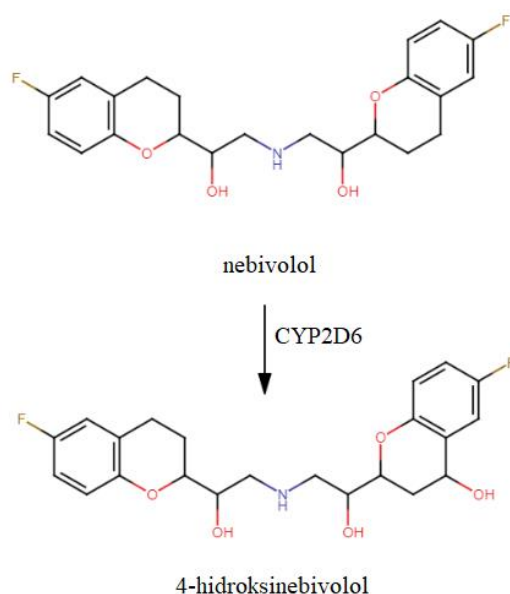


Slika 35. Biotransformacija doksazosina

## 4.7.2. $\beta$ 1-selektivni antagonisti adrenergičkih receptora

### 4.7.2.1. Nebivolol

Nebivolol je selektivni blokator beta receptora treće generacije s dodatnim mehanizmima vazodilatacije posredovanim endotelnim dušikovim oksidom i antioksidativnim djelovanjem. Primjenjuje se kao racemat jednakih udjela d i l-enantiomera. D-izomer je aktivna beta blokirajuća komponenta, a l-izomer potiče proizvodnju NO (Brunton and Knollmann, 2023). Biodostupnost nebivolola varira od 12% do 96% ovisno o fenotipu CYP2D6 metabolizatora (brzi ili spori metabolizatori). Apsorpcija je brza nakon per os primjene i hrana ne utječe na istu. Kod sporih metabolizatora veći udio lijeka se izluči urinom, a manje fecesom, dok kod brzih metabolizatora suprotno. Nebivolol se primarno metabolizira hidroksilacijom posredovanom enzimom CYP2D6 i glukuronidacijom. Glavni metabolit je 4-hidroksinebivolol (Slika 36.). Osim alicikličke mono- i di-hidroksilacije, nastaju i aromatski hidroksi metaboliti. Aliciklički mono- i di-hidroksi metaboliti mogu se dalje oksidirati do 4-ketonebivolola. Aliciklički oksidi i aromatski hidroksilirani metaboliti su farmakološki aktivni. Primarni amin koji nastaje N-dealkilacijom je inaktivan kao i glukuronidi. (Trawiński et al., 2022).



Slika 36. Biotransformacija nebivolola

## 4.8. Metabolizam diuretika

Diuretici su važan dio terapije kardiovaskularnih bolesti utječući na ravnotežu tekućine i elektrolita u tijelu. Smanjuju reapsorpciju natrija na različitim mjestima u nefronu te time potiču izlučivanje tekućine. Ključna im je uloga u simptomatskoj terapiji kroničnog srčanog zatajenja tj. edema i hipertenzije. Diuretike dijelimo s obzirom na mehanizam i mjesto djelovanja: inhibitori karboanhidraze (proksimalni tubul), osmotski diuretici, diuretici Henleove petlje, diuretici distalnog tubula (tiazidi i tiazidima slični) i kalij štedeći diuretici (Brunton and Knollmann, 2023).

### 4.8.1. Inhibitori karboanhidraze

Ovu skupinu diuretika čine acetazolamid, dorzolamid, brinzolamid, metazolamid i dr. Inhibitori karboanhidraze blokiraju membranski vezani i citoplazmatski enzim što dovodi do povećane ekskrecije bikarbonata i natrija. U sabirnom tubulu inhibiraju ekskreciju amonijaka rezultirajući povećanim pH urina i metaboličkom acidozom. Karboanhidrazu nalazimo i u ostalim tkivima, oku, gušterači, eritrocitima, SŽS. Brinzolamid i dorzolamid se koriste u kapima za oči i indicirani su kod glaukoma zbog djelovanja na smanjenje intraokularnog tlaka. Ovi lijekovi su derivati sulfonamida i kao i drugi sulfonamidi mogu uzrokovati depresiju koštane srži i alergijske reakcije. Najveće koncentracije ovih lijekova nalazimo u tkivima bogatim enzimom karboanhidrazom pa su neke od nuspojava u SŽS parestezije i pospanost. Učinkovitost ove skupine kao diuretika nije značajna, ali su svoje mjesto pronašli u liječenju glaukoma otvorenog kuta, epilepsije (acetazolamid) i korekcije metaboličke alkaloze. Acetazolamid ima biodostupnost 100%, ne metabolizira se te se eliminira bubrezima. Dorzolamid i brinzolamid se nakupljaju u eritrocitima, imaju aktivne metabolite te se eliminiraju bubrezima (Brunton and Knollmann, 2023).

### 4.8.2. Diuretici Henleove petlje

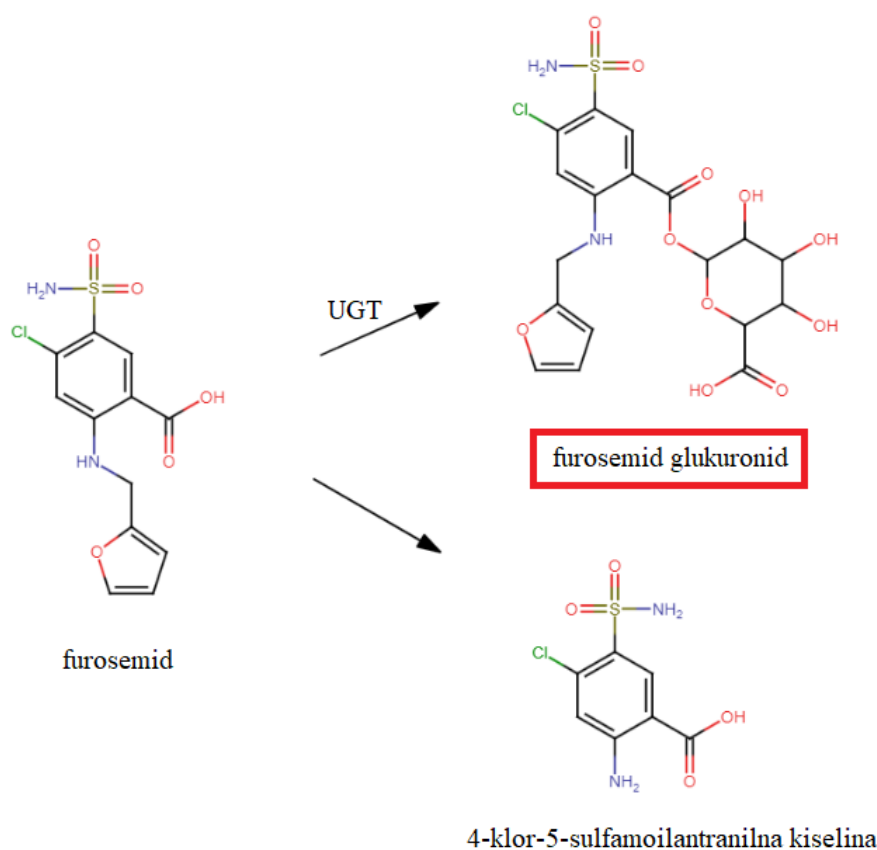
Ova skupina diuretika inhibira  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  suprijenosnik u uzlaznom kraku Henleove petlje uzrokujući pojačano izlučivanje  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  i  $\text{Mg}^{2+}$ . Iznimna diuretska učinkovitost posljedica je kombinacije dvaju faktora: 25% filtriranog  $\text{Na}^+$  se reapsorbira u debelom uzlaznom kraku



petlje, a naredni segmenti nefrona nemaju takav kapacitet resorpcije. Pripadnici skupine su furosemid, torasemid, bumetanid i etakrinska kiselina.

#### 4.8.2.1. Furosemid

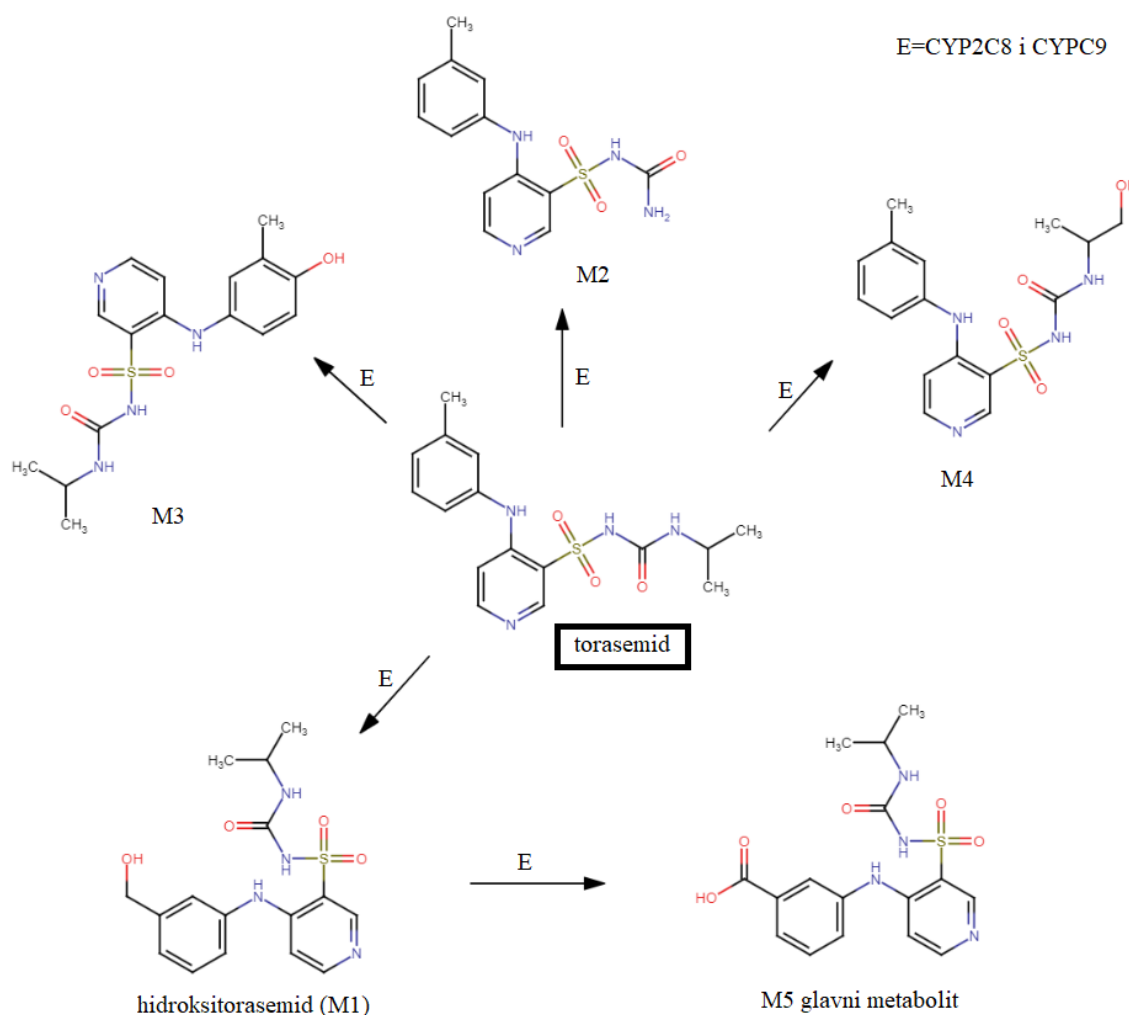
Furosemid se primjenjuje per os ili intravenski, biodostupnost oralno primijenjenog je približno 60%. Kod intravenske primjene diureza se javlja nakon 5 minuta, a učinak traje 2h, dok kod per os primjene diureza kreće u prvom satu, a učinak traje 6-8 sati. Više od 90% furosemida se veže na proteine plazme. Metabolizam furosemida (Slika 37.) odvija se primarno u bubrezima i u manjoj mjeri u jetri, bubrezi su odgovorni za 85% klirensa furosemida od čega 40% uključuje biotransformaciju. Glavni metabolit furosemida je furosemid glukuronid koji je ujedno i aktivan metabolit, dok metabolit 4-klor-5-sulfamoilantranilna kiselina nije aktivan i nađen je u mokraći kod primjene velikih doza (<https://mediately.co/hr/drugs/>; <https://go.drugbank.com/drugs/>).



Slika 37. Biotransformacija furosemida

#### 4.8.2.2. Torasemid

Torasemid se nakon per os primjene gotovo u potpunosti apsorbira, biodostupnost mu iznosi 80%. Više od 99% se veže na proteine plazme, značajno se metabolizira u jetri (Slika 38.) te samo 20% lijeka se nepromijenjeno izluči urinom. Metabolizam se odvija enzimima CYP2C8 i CYP2C9, reakcijama hidroksilacije, oksidacije i redukcije. Glavni metabolit M5 nije aktivan i nastaje reakcijom karboksilacije hidroksitorasemida (M1). Hidroksilacijom metilne skupine na aromatskom prstenu nastaje M1. Najmanje zastupljeni metaboliti su M1 i M3 (nastao hidroksilacijom torasemida), M1 pojeđuje 1/10 aktivnosti torasemida, dok je M3 podjednak u aktivnosti izvornom lijeku torasemidu. Ostali metaboliti M2 i M4 su aktivni, nastaju redukcijom (M2) i hidroksilacijom (M4). Klinički značajnih interakcija posredovanih CYP enzimima nema (<https://go.drugbank.com/drugs/>).



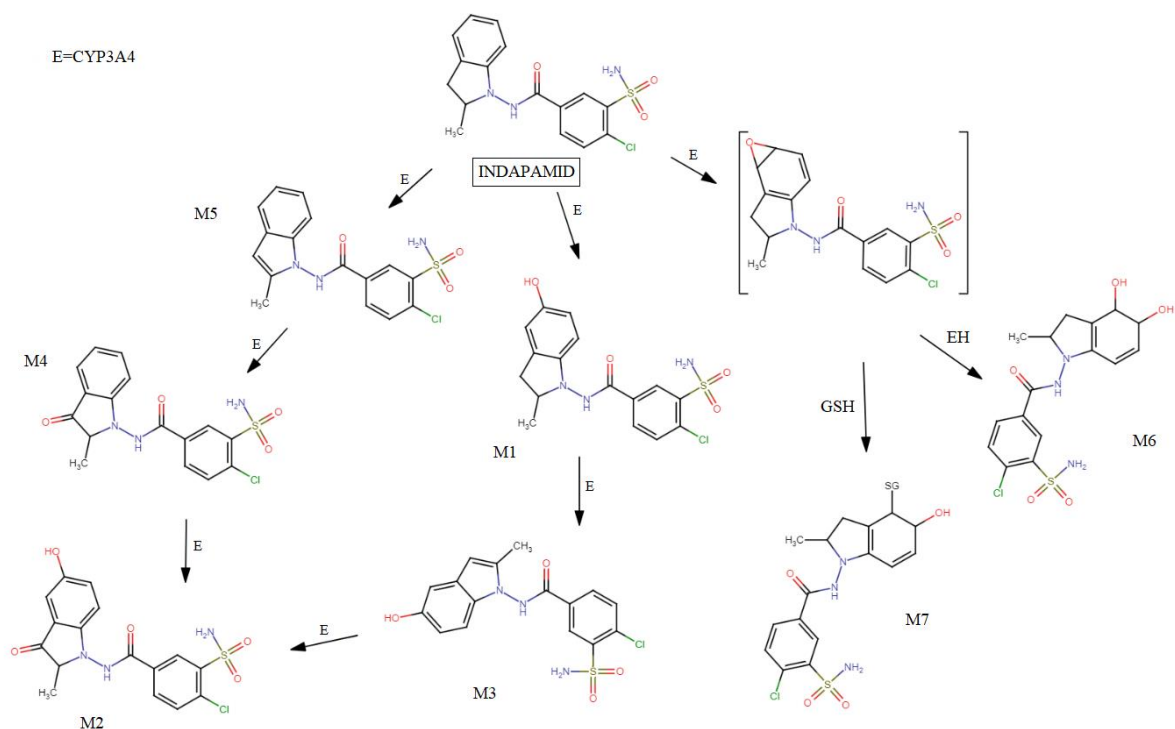
Slika 38. Biotransformacija torasemida

### 4.8.3. Diuretici distalnog tubula

Hidroklorotiazid, indapamid i klortalidon dijele isti mehanizam djelovanja iako se strukturno dosta razlikuju, indapamid i klortalidon su sulfonamidi, dok je hidroklorotiazid benzotiadiazin. Iako inhibiraju  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  suprijenosnik i pojačavaju ekskreciju tih iona, srednje su djelotvorni jer se 90% filtriranog  $\text{Na}^+$  reapsorbira prije nego stigne do distalnog tubula. Hidroklorotiazid se ne metabolizira kod ljudi te se izlučuje nepromijenjen urinom (Brunton and Knollmann, 2023).

#### 4.8.3.1. Indapamid

Indapamid se u potpunosti apsorbira u gastrointestinalnom traktu, zbog indolinskog prstena je dobro topljiv u mastima. Veže se značajno za  $\alpha$ 1-kiseli glikoprotein i eritrocite. Opsežno se metabolizira u jetri (Slika 39.) i većinski se izlučuje u obliku metabolita, dok se samo 7% lijeka izluči nepromijenjeno. Glavni enzim odgovoran za hidroksilaciju, karboksilaciju i dehidrogenaciju je CYP3A4. Dehidrogenacijom indapamida nastaje M5 koji dalje prolazi oksidaciju formirajući M4 pa hidroksilaciju indolskog prstena do M2. Drugi put metabolizma uključuje nastajanje glavnog metabolita i ujedno aktivnog M1 hidroksilacijom, dalje slijedi dehidrogenaciju M1 tvoreći M3 te oksidacija do M2. Treći mogući put je epoksidacija putem CYP3A4. Nestabilni epoksidni intermedijer može formirati konjugat s glutationom ili dihidroksilacijom epoksid hidrolazom formirati M6. Indapamid karakterizira bifazična eliminacija (<https://go.drugbank.com/drugs/>).



Slika 39. Biotransformacija indapamida

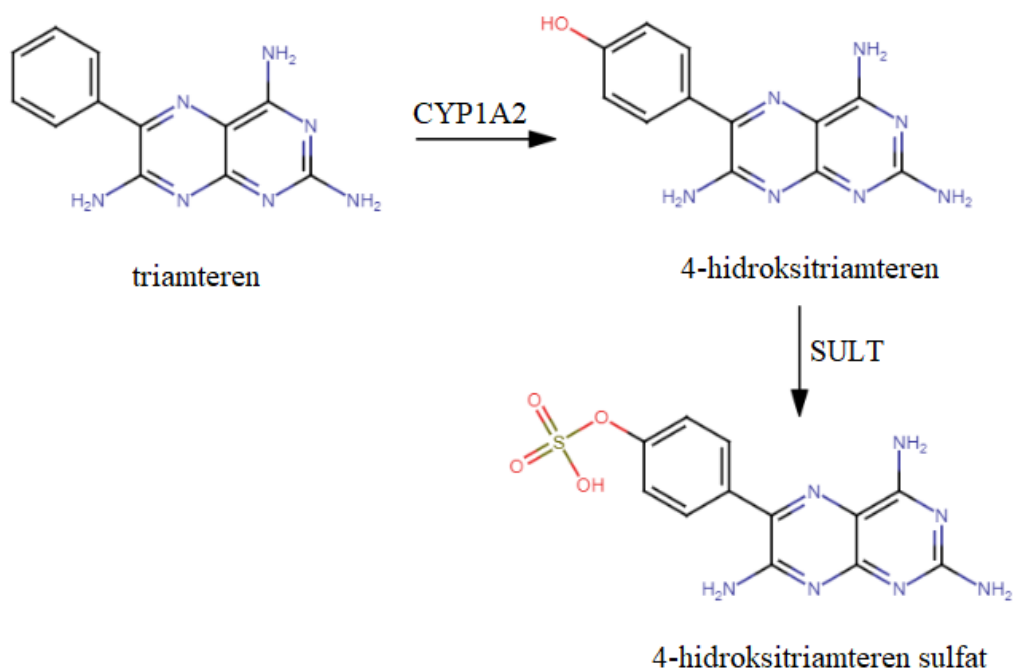
#### 4.8.4. Kalij štedeći diuretici

Triamteren i amilorid su lijekovi ove skupine koji djeluju inhibicijom  $\text{Na}^+$  kanala u epitelnim stanicama sabirnog kanala, dok su spironolakton, eplerenon finerenon antagonisti aldosteronskih/mineralokortikoidnih receptora. Amilorid se ne metabolizira u jetri i izlučuje se nepromijenjen bubrezima. Eplerenon se metabolizira putem CYP3A4 do inaktivnih metabolita 21-hidroksieplerenona i 6- $\beta$ -hidroksieplerenona (Brunton and Knollmann, 2023).

##### 4.8.4.1. Triamteren

Triamteren se opsežno metabolizira u jetri (Slika 40.), 4-hidroksitriamteren nastaje aromatskom hidroksilacijom djelovanjem enzima CYP1A2. Faza II metabolizma uključuje nastajanje glavnog i ujedno aktivnog metabolita 4-hidroksitriamteren sulfata konjugacijom enzimom SULT. Triamteren i metaboliti se izlučuju bubrezima tubularnom sekrecijom i filtracijom. Nakon oralne primjene 50% lijeka nađeno je u urinu, od čega 20% nepromijenjenog, 70% kao sulfatni ester hidroksitriamterena i 10% kao hidroksitriamteren ili triamteren glukuronid.

Pušenje cigareta i kava snažni su induktori CYP1A2, enzima odgovornog za metabolizam I faze triamterena. P-gp i BCRP su uključeni u transport triamterena (Anzenbacher and Zanger, 2012 ; <https://go.drugbank.com/drugs>).

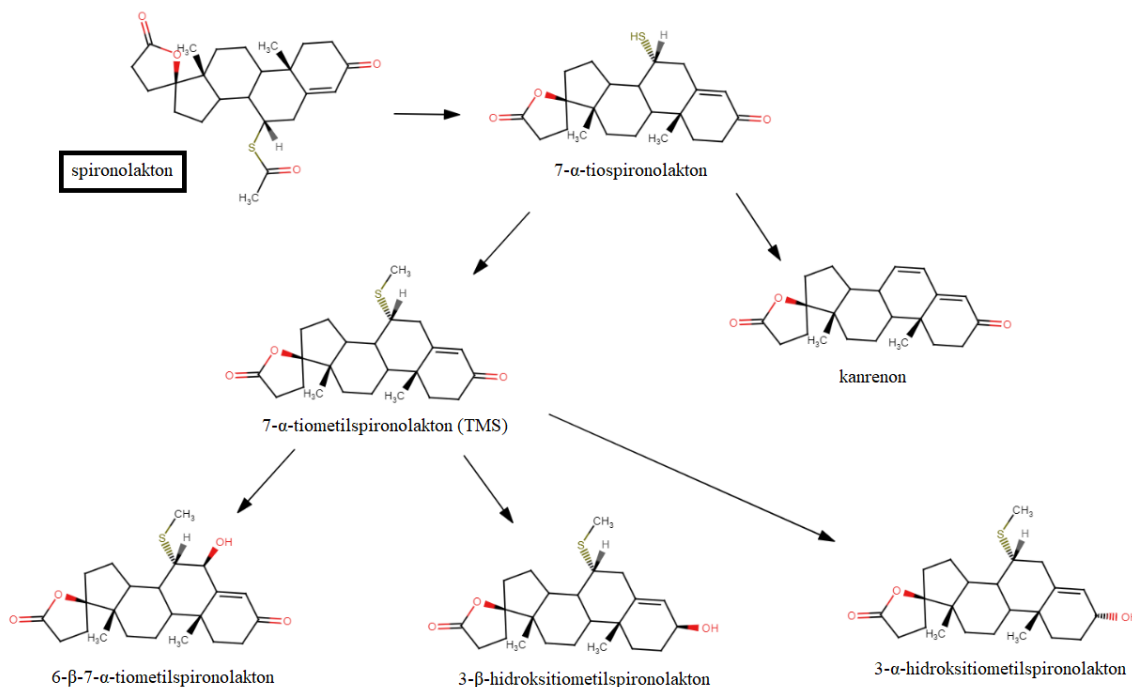


Slika 40. Biotransformacija triamterena

#### 4.8.4.2. Spironolakton

Nakon peroralne primjene spironolakton se brzo apsorbira, a vršne koncentracije lijeka i metabolita kanrenona u plazmi se postižu nakon približno 3h. Hrana povoljno utječe na bioraspoloživost. Opsežno se metabolizira (Slika 41.), prvi korak uključuje deacetilaciju spironolaktona formirajući aktivni 7- $\alpha$ -tiospironolakton. Daljnji metabolički put je ili S-metilacija ili detioacetilacija. S-metilacijom nastaje glavni i aktivni metabolit 7- $\alpha$ -tiometilspironolakton (TMS), dok detioacetilacijom aktivni kanrenon. Hidroksilacijom TMS nastaje 6- $\beta$ -7- $\alpha$ -tiometilspironolakton, a redukcijom TMS 3- $\beta$ -hidroksitiometilspironolakton ili 3- $\alpha$ -hidroksitiometilspironolakton. Kanrenon prolazi 3 metabolička puta, ili hidrolizom gama-laktonskog prstena kanrenona nastaje kanrenoat koji se izlučuje urinom kao glukuronski ester, ili hidroksilacijom formira 15 $\alpha$ -hidroksikanrenon ili redukcijom formira

nekoliko di-, tetra- i heksa- derivata. Kanrenon i kanrenoat su u međusobnoj ravnoteži. Izlučuje se primarno urinom u obliku metabolita, bez tragova nepromijenjenog lijeka i sekundarno putem žuči (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Spirolactone>).

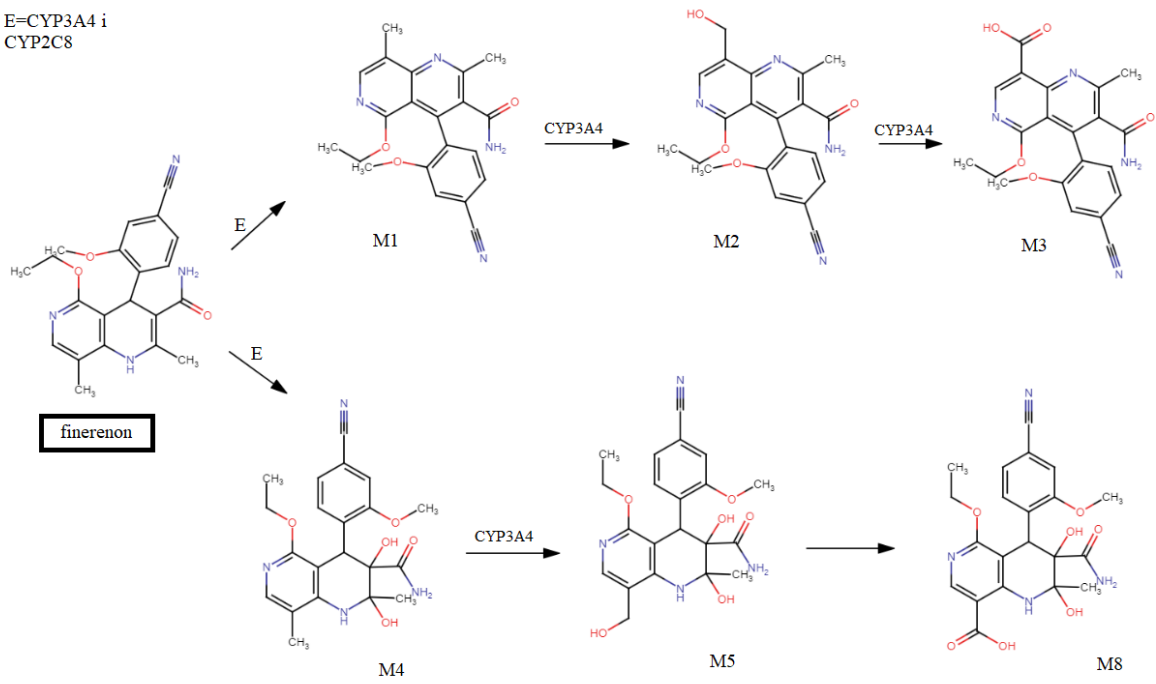


Slika 41. Biotransformacija spironolaktona

#### 4.8.4.3. Finerenon

Finerenon je selektivni, nesteroidni antagonist mineralokortikoidnih receptora, bez značajnog afiniteta za androgene, estrogene, progesteronske i glukokortikoidne receptore. Metabolizira se 90% putem CYP3A4 te 10% putem CYP2C8, nema aktivnih metabolita (Slika 42.). Glavni metabolički put uključuje aromatizaciju do M1 posredovanu enzimima CYP3A4 i CYP2C8, a potom hidroksilaciju M1 putem CYP3A4 do M2 pa oksidaciju do M3 posredovanu istim enzimom. Alternativni put uključuje epoksidaciju i hidrolizu enzimima CYP3A4 i CYP2C8 formirajući M4 pa hidroksilaciju enzimom CYP3A4 do M5 koji se oksidira do M8. Demetilacijom i oksidacijom finerenona nastaje M10, a M13 nastaje O-demetilacijom putem CYP1A1. Metabolit M14 nastaje posredstvom CYP3A4 i CYP2C8 u više trenutno nedefiniranih koraka. M1 je najzastupljeniji cirkulirajući metabolit, a u urinu prevladavaju M2, M3 i M4, dok u fecesu M5 (<https://go.drugbank.com/drugs>).

E=CYP3A4 i  
CYP2C8



Slika 42. Biotransformacija finerenona.

## 5. ZAKLJUČAK

ACE inhibitori zauzeli su važnu ulogu u liječenju kardiovaskularnih oboljenja zbog svoje sposobnosti inhibicije renin-angiotenzin-aldosteron sustava. Dijelegu istu osnovnu strukturu, a podijeljeni su u tri skupine s obzirom na funkcionalnu skupinu koju posjeduju: dikarboksilnu, sulfhidrilnu ili fosfor. Farmakokinetičke razlike proizlaze iz razlika u funkcionalnim skupinama. Kaptopril i lizinopril su jedini lijekovi ove skupine koji nisu prolijekovi i ne zahtjevaju aktivaciju jetrenim esterazama, ostali hidrolizom tvore aktivne metabolite –prilate. Metabolizam kaptoprila je specifičan i uključuje formiranje disulfida, a ramipril, kao i trandolapril tvore diketopiperazinsku kiselinu. Većina se eliminira bubrezima u obliku glukuronida i u manjem postotku jetrom, trandolapril se jedini izlučuje primarno jetrom, a u manjoj mjeri bubrezima. ARB su još jedna farmakološka mogućnost djelovanja na RAAS. Kandesartan, olmesartan i azilsartan se koriste kao inaktivni esterski prolijekovi. Svi se značajno vežu za proteine plazme i primarno se eliminiraju putem fecesa. Telmisartan kao i irbesartan formiraju glukuronide koji se izlučuju fecesom, ne podliježu I. fazi biotransformacije. Iznimka ove skupine lijekova je losartan sa svojim intenzivnim metabolizmom opisanim u ovome radu.

Blokatore kalcijevih kanala karakterizira niska oralna bioraspoloživost te intenzivan metabolizam prvog prolaska. Biotransformacija je najčešće posredovana CYP3A4 izoenzimom uz sudjelovanje CYP2C9 kod verapamila i CYP2D6 kod diltiazema. Metaboliti dihidropiridina su uglavnom dehidro derivati-piridini, karboksilne kiseline piridina i samog lijeka. U usporedbi s dihidropiridinima, metaboliti verapamila i diltiazema posjeduju određeni stupanj farmakološke aktivnosti ishodnog lijeka i nastaju najčešće N- i O-demetilacijom. Inhibicijom CYP3A potporodice i P-gp ovi lijekovi mogu stupati u klinički značajne interakcije pa je razumijevanjem farmakokinetike blokatora kalcijevih kanala moguće je minimizirati rizike i nuspojave terapije te povećati učinkovitost liječenja.

Varfarin je tradicionalni oralni antikoagulans koji stupa u brojne interakcije s lijekovima i hranom. Opsežno se veže za proteine plazme, uske je terapijske širine, ima spor nastup djelovanja i svaki izomer prolazi različiti metabolički put, a biotransformacija uključuje oksidativan put preko enzima citokroma (primarno CYP2C9) i reduktivan put karbonil reduktazama. Polimorfizmi VKORC1 i CYP2C9 značajno utječu na doziranje i terapijski



odgovor. Sve navedeno rezultira potrebom za redovitim praćenje INR (International Normalized Ratio) kako bi se izbjegli rizici krvarenja ili tromboze. Iako je varfarin dugo godina u primjeni, prednosti novih oralnih antikoagulanasa zasjenile su varfarin, ali varfarin drži svoje mjesto kao antikoagulantna terapija u slučajevima teškog zatajenja bubrega i  $ClCr < 15$  ml/min. Nove oralne antikoagulanse karakterizira širok terapijski indeks, male interindividualne razlike i brži početak djelovanja, ali potencijal za farmakokinetičke interakcije sa supstratima P-gp i CYP3A4. Metabolizam rivaroksabana i apiksabana je primarno posredovan enzimom CYP3A4 pa se često istovremena primjena jakih inhibitora ne preporuča. S druge strane heparini se metaboliziraju depolimerizacijom i desulfatacijom u jetri bez posredstva enzima citokroma što smanjuje rizik od interakcija.

Acetilsalicilna kiselina (ASK), poznata kao aspirin, najstariji je i najkorišteniji antitrombotik. Metabolizam ASK uključuje širok spektar enzima, razne izoforme UDP-glukuronoziltransferaza i citokrom P450 enzime, čime je rizik od problema povezanih s enzimskim polimorfizmima sveden na minimum. S druge strane, klopidogrel, antagonist P2Y12 receptora je prolijek čiji metabolizam uključuje dva puta i dvostupanjsku biotransformaciju do aktivnog tiolnog metabolita. Polimorfizmi CYP2C19 gena znatno utječu na njegovu učinkovitost pa je farmakogenetičko profiliranje korisno za identifikaciju pacijenata s rezistencijom na klopidogrel. Tikagrelor i kangrelor, pripadnici nove generacije antagonista P2Y12 receptora, djeluju neovisno o metaboličkoj aktivaciji. Tikagrelor se metabolizira enzimima CYP3A4/5 pri čemu nastaje metabolit jednake aktivnosti kao ishodni lijek i slabi je inhibitor tih enzima pa istodobna primjena sa supstratima CYP3A4/5 povećava rizik interakcija. Kangrelor se primjenjuje i.v. i brzo hidrolizira u plazmi do inaktivnih metabolita, to omogućuje brz početak i prestanak djelovanja pa je pogodan za perioperativnu upotrebu kod perkutane koronarne intervencije.

Metabolizam antiaritmika uključuje složeno međudjelovanje više enzimskih putova gdje prevladava metabolizam I.faze, posebice enzimi citokroma P450 poput CYP2D6, CYP3A4 i CYP1A2 i reakcije N-dealkilacije, oksidacije, hidrokilacije i hidrolize. Mnoge karakterizira nastajanje aktivnih metabolita koji doprinose farmakološkom učinku lijeka kao što su N-acetilprokainamid, monoetilglicinsilidid (MEGX), N-depropilpropafenon. 5-hidroksipropafenon, 4-hidroksipropranolol, desetilamiodaron i N-debutildronedaron. Iako nailazimo na neke sličnosti u njihovim putevima biotransformacije, ipak postoje značajne

razlike u specifičnim uključenim enzimima, potencijalu za interakcije između lijekova i podložnosti utjecaju genetskih polimorfizama.

I adrenergički agonisti i antagonisti se uvelike metaboliziraju enzimima superporodice CYP, prevladavaju enzimi CYP2D6 i CYP3A4. Reakcije oksidacije su jako zastupljene kao primarni korak, povećavajući topljivost lijeka olakšavaju daljnje izlučivanje u obliku sulfatnih konjugata i konjugata s glukuronskom kiselinom.

Diuretici pak nemaju svi jako zastupljen jetreni metabolizam, izlučuju se bubrezima, bilo glomerularnom filtracijom ili tubularnom sekrecijom, neki se izluče nepromijenjeni poput acetazolamida, hidroklorotiazida i amilorida. Ako je biotransformacija u jetri zastupljena, ona uglavnom obuhvaća reakcije oksidacije i hidrolizu nakon čega slijedi glukuronidacija ili sulfatacija. Iznimke uz opsežni metabolizam su indapamid, triamteren, spironolakton i finerenon, svi opisani u ovome radu. Navedene razlike u putevima izlučivanja i biotransformacije od iznimne su važnosti za prilagodbu terapije prema komorbiditetima i specifičnosti pacijenta.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

ABC *ATP-binding cassette*

ACE angiotenzin konvertirajući enzim, engl. *angiotensin-converting enzyme*

ADP adenzin difosfat

AMP adenzin monofosfat

Ang angiotenzin

ARB angiotenzin II tip 1 receptor blokatori

ASK acetilsalicilna kiselina

AT1 angiotenzin II tip 1

ATP adenzin trifosfat

AUC površina ispod krivulje, engl. *area under curve*

AV atrioventrikularni

BChE butirilkolinesteraza, engl. *butyrylcholinesterase*

BCRP *breast cancer resistance protein*

CES karboksilesteraza, engl. *carboxylesterase*

COMT katehol-O-metiltransferaza, engl. *catechol O-methyltransferase*

COX ciklooksigenaza, engl. *cyclooxygenase*

FD farmakodinamika

FK farmakokinetika

FMO flavin-monooksigenaza

GX glicinksilidid

INR međunarodni normalizirani omjer, engl. *international normalized ratio*

KVB kardiovaskularne bolesti

MAO monoamin-oksidge

MEGX monoetilglicinksilidid

MRP *multidrug resistance-associated protein*

OATP polipeptidni transporter organskih aniona, engl. *organic-anion-transporting polypeptide*

OCT transporter organskih kationa, engl. *organic cation transport protein*

P2Y<sub>12</sub> purinergički receptor P2Y, engl. *purinergic receptor P2Y*

PAR1 proteazama aktiviran receptor 1, engl. *protease-activated receptor 1*

PEPT peptidni transporter, engl. *peptide transporter*

P-gp P-glikoprotein, engl. *permeability-glycoprotein*

PON paraoksonaze, engl. *paraoxonase*

RAAS renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

SA sinoatrijski

SULT sulfotransferaza

SŽS središnji živčani sustav

TMS tiometilspironolakton

TxA2 tromboksan A2

UGT uridin-difosfat-glukuronoziltransferaza

VKORC1 vitamin K epoksid reduktaza kompleks podjedinica 1, engl. *vitamin K epoxide reductase complex subunit 1*

## 7. Literatura:

Adenosine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Adenosine>. pristupljeno: 1.2. 2024.

Amlodipine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amlodipine> Pristupljeno: 18.1.2024.

Anzenbacher, P., Zanger, U.M. (Eds.), *Metabolism of drugs and other xenobiotics*. Wiley-VCH, Weinheim, 2012.

Apixaban. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apixaban>. Pristupljeno: 21.1.2024.

Aspirin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aspirin>. pristupljeno: 23.1. 2024.

Bilušić Marinko, n.d. Principi farmakoterapije kardiovaskularnih bolesti, Antiaritmici. *Med.* 2010, 19, 197–202.

Bojić, M., Sedgeman, C.A., Nagy, L.D., Guengerich, F.P., Aromatic hydroxylation of salicylic acid and aspirin by human cytochromes P450. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015, 73, 49–56.

Brogden, R.N., Todd, P.A., Sorkin, E.M., Captopril: An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1988, 36, 540–600.

Brunton, L.L., Knollmann, B.C. (Eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, Fourteenth edition. ed. McGraw Hill, New York Chicago San Francisco, 2023.

Byon, W., Garonzik, S., Boyd, R.A., Frost, C.E., Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin. Pharmacokinet.* 2019, 58, 1265–1279.

Candesartan. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Candesartan>. pristupljeno 17.1. 2024.

Dabigatran Etexilate. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dabigatran-Etexilate> Pristupljeno: 21.1. 2024.

Dean, L., Metoprolol Therapy and CYP2D6 Genotype, in: Pratt, V.M., Scott, S.A., Pirmohamed, M., Esquivel, B., Kattman, B.L., Malheiro, A.J. (Eds.), Medical Genetics Summaries. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD), 2012.

Digoxin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Digoxin>. Pristupljeno: 1.2.2024.

Diltiazem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diltiazem>. Pristupljeno: 18.1. 2024.

Doxazosin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Doxazosin>. pristupljeno: 15.2. 2024.

Duchin, K.L., McKinstry, D.N., Cohen, A.I., Migdalof, B.H. Pharmacokinetics of Captopril in Healthy Subjects and in Patients with Cardiovascular Diseases: *Clin. Pharmacokinet* 1988, . 14, 241–259.

Esmolol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Esmolol>. Pristupljeno: 29.1. 2024.

Finerenone, 2024., <https://go.drugbank.com/drugs>, pristupljeno: 18.4.2024.

Fosinoprilnatrij, Sažetak opisa svojstava lijeka (2024.), <https://mediately.co/hr> , pristupljeno 16.1.2024.

Furosemide, 2024., <https://go.drugbank.com/drugs/> pristupljeno: 6.4.2024.

Furosemid, 2024., <https://mediately.co/hr/drugs/> pristupljeno: 6.4.2024.

Godfraind, T., Calcium Channel Blockers in Cardiovascular Pharmacotherapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2014, 19, 501–515.

Hall, J.E., Guyton, A.C., Guyton and Hall textbook of medical physiology, 13th edition. ed, Student consult. Elsevier, Philadelphia, Pa. 2016.

Hankey, G.J., Eikelboom, J.W., Dabigatran Etxilate: A New Oral Thrombin Inhibitor. *Circulation* 2011, 123, 1436–1450.

Hii, J.T.Y., Duff, H.J., Burgess, E.D., Clinical Pharmacokinetics of Propafenone: *Clin. Pharmacokinet.* 1991, 21, 1–10.

Ibutilide. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibutilide>. pristupljeno: 31.1. 2024.

Indapamide, 2024., <https://go.drugbank.com/drugs/>, pristupljeno:7.4.2024.

Ishizuka, T., Yoshigae, Y., Murayama, N., Izumi, T., Different Hydrolases Involved in Bioactivation of Prodrug-Type Angiotensin Receptor Blockers: Carboxymethylenebutenolidase and Carboxylesterase 1. *Drug Metab. Dispos.* 2013, 41, 1888–1895.

Jiang, X.-L., Samant, S., Lesko, L.J., Schmidt, S., Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel. *Clin. Pharmacokinet.* 2015, 54, 147–166.

Klieber, S., Arabeyre-Fabre, C., Moliner, P., Marti, E., Mandray, M., Ngo, R., Ollier, C., Brun, P., Fabre, G. Identification of metabolic pathways and enzyme systems involved in the in vitro human hepatic metabolism of dronedarone, a potent new oral antiarrhythmic drug. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2014, 2(3).

Lang, D., Freudenberger, C., Weinz, C., 2009. In Vitro Metabolism of Rivaroxaban, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, in Liver Microsomes and Hepatocytes of Rats, Dogs, and Humans. *Drug Metab. Dispos.* 2009, 37, 1046–1055.

Lauder, G.R., A Review of Intravenous Lidocaine Infusion Therapy for Paediatric Acute and Chronic Pain Management, in: Maldonado, C. (Ed.), Pain Relief. IntechOpen, Rijeka, 2017.

Lidocaine, Source: Hazardous Substances Data Bank (HSDB). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> ; pristupljeno: 26.1. 2024.

Li, F., Patterson, A.D., Krausz, K.W., Dick, B., Frey, F.J., Gonzalez, F.J., Idle, J.R., Metabolomics reveals the metabolic map of procainamide in humans and mice. *Biochem. Pharmacol.* 2012, 83, 1435–1444.

Li, Z., Wang, G., Wang, L.-S., Zhang, W., Tan, Z.-R., Fan, L., Chen, B.-L., Li, Q., Liu, J., Tu, J.-H., Hu, D.-L., Liu, Z.-Q., Zhou, H.-H., Effects of the *CYP2C9\*13* allele on the pharmacokinetics of losartan in healthy male subjects. *Xenobiotica* 2009, 39, 788–793.

Loer, H.L.H., Türk, D., Gómez-Mantilla, J.D., Selzer, D., Lehr, T., Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling of Clopidogrel and Its Four Relevant Metabolites for CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, and CYP3A4 Drug–Drug–Gene Interaction Predictions. *Pharmaceutics* 2022, 14, 915.

Lyubimov, A. (Ed.), Encyclopedia of drug metabolism and interactions. Wiley, Hoboken, N.J. 2012.

Malátková, P., Sokolová, S., Chocholoušová Havlíková, L., Wsól, V., Carbonyl reduction of warfarin: Identification and characterization of human warfarin reductases. *Biochem. Pharmacol.* 2016, 109, 83–90.

Mao, Z.L., Wheeler, J.J., Clohs, L., Beatch, G.N., Keirns, J., Pharmacokinetics of Novel Atrial-Selective Antiarrhythmic Agent Vernakalant Hydrochloride Injection (RSD1235): *Influence of CYP2D6 Expression and Other Factors*. *J. Clin. Pharmacol.* 2009, 49, 17–29.

McKeever, R.G., Hamilton, R.J., Calcium Channel Blockers, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2023.

McKeever RG, Hamilton RJ. Calcium Channel Blockers  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482473> ; pristupljeno 18.1.2024.

Meisel, S., Shamiss, A., Rosenthal, T., Clinical Pharmacokinetics of Ramipril: *Clin. Pharmacokinet.* 1994, 26, 7–15.

Methyldopa ; <https://go.drugbank.com/drugs>, pristupljeno 12.2.2024.



Morales-Vidal, S., Schneck, M.J., Flaster, M., Biller, J., Direct thrombin inhibitors and factor Xa inhibitors in patients with cerebrovascular disease. *Expert Rev. Neurother.* 2012, 12, 179–190.

Metoprolol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metoprolol>. pristupljeno: 29.1. 2024.

Mozayani, A., Raymon, L.P., *Handbook of drug interactions: A clinical and forensic guide.* Humana Press, Totowa, N.J., 2004.

Mueck, W., Stampfuss, J., Kubitza, D., Becka, M., Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clin. Pharmacokinet.* 2014, 53, 1–16.

Naphthoxylactic acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naphthoxylactic-acid>. pristupljeno: 30.1. 2024

Neidlein, R., Wu, M., Hege, H.G., Synthesis of glucuronides of propafenone and 5-hydroxypropafenone by Sepharose-bound uridine 5'-diphosphoglucuronyltransferase. *Arzneimittelforschung.* 1988, 38, 1257–1262.

Nguyen, A., Dasgupta, A. and Wahed, A. (2016) *Management of Hemostasis and Coagulopathies for Surgical and Critically Ill Patients.* [edition unavailable]. Elsevier Science. Available at: <https://www.perlego.com/book/1813874/management-of-hemostasis-and-coagulopathies-for-surgical-and-critically-ill-patients-an-evidencebased-approach-pdf>. 39–72. pristupljeno 22.1.2024

Propafenone. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Propafenone>. pristupljeno 27.1.2024.

See, S., Angiotensin II receptor blockers for the treatment of hypertension. *Expert Opin. Pharmacother.* 2001, 2, 1795–1804.

Shionoiri, H., Naruse, M., Minamisawa, K., Ueda, S., Himeno, H., Hiroto, S., Takasaki, I.,  
Fosinopril: Clinical Pharmacokinetics and Clinical Potential. *Clin. Pharmacokinet.* 1997, 32, 460–480.

Sica, D.A., Gehr, T.W.B., Ghosh, S., Clinical Pharmacokinetics of Losartan: *Clin. Pharmacokinet.* 2005, 44, 797–814.

Spironolactone, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Spironolactone>, pristupljeno: 9.4.2024

Teng, R., Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin. Pharmacokinet.* 2015, 54, 1125–1138.

Ticagrelor. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ticagrelor>. pristupljeno 24.1. 2024.

Torasemide, 2024., <https://go.drugbank.com/drugs/> pristupljeno: 7.4.2024.

Toutain, P.L., Lefèbvre, H.P., Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships for angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2004, 27, 515–525.

Trawiński, J., Wroński, M., Gawlik, M., Skibiński, R., Identification of the New Metabolite of Nebivolol Using Liquid Chromatography Coupled with High-Resolution Mass Spectrometry and Chemometrics. *Molecules* 2022, 27, 763.

Triamterene, 2024., <https://go.drugbank.com/drugs/>, pristupljeno: 8.4.2024.

Valsartan, Sažetak opisa svojstava lijeka (2024.), <https://mediately.co/hr> , pristupljeno 16.1.2024.

Varfarin, Sažetak opisa svojstava lijeka (2024.), <https://mediately.co/hr> , pristupljeno 19.1.2024.

Verapamil. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Verapamil>. Pristupljeno: 18.1.2024.

Verho, M., Luck, C., Stelter, W.J., Rangoonwala, B., Bender, N., Pharmacokinetics, metabolism and biliary and urinary excretion of oral ramipril in man. *Curr. Med. Res. Opin.* 1995, 13, 264–273.

Warfarin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Warfarin>. Pristupljno: 19.1.2024.

Wienen, W., Entzeroth, M., Van Meel, J.C.A., Stangier, J., Busch, U., Ebner, T., Schmid, J., Lehmann, H., Matzek, K., Kempthorne-Rawson, J., Gladigau, V., Huel, N.H., A Review on Telmisartan: A Novel, Long-Acting Angiotensin II-Receptor Antagonist. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2000, 18, 127–154.

Yamashiro, W., Maeda, K., Hirouchi, M., Adachi, Y., Hu, Z., Sugiyama, Y., Involvement of transporters in the hepatic uptake and biliary excretion of Valsartan, A selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor, In humans. *Drug Metab. Dispos.*, 2006, 34, 1247–1254.

Yoo, H.H., Kim, I.S., Yoo, D.-H., Kim, D.-H., Effects of orally administered antibiotics on the bioavailability of amlodipine: gut microbiota-mediated drug interaction. *J. Hypertens.* 2016, 34, 156–162.

Zhong, W., Wang, X., Tang, L., Mai, L., Chen, X.-P., He, G., Zheng, Z., Zhong, S., Simultaneous Determination of Ticagrelor and Its Metabolites in Human Plasma and Urine Using Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 2016, 40, 445–453.

Zhu, H.-J., Wang, X., Gawronski, B.E., Brinda, B.J., Angiolillo, D.J., Markowitz, J.S. Carboxylesterase 1 as a Determinant of Clopidogrel Metabolism and Activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013, 344, 665–672.

## 8. SAŽETAK/SUMMARY

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok mortaliteta, a lijekovi koji se koriste u terapiji pripadaju najkorištenijim lijekovima na svijetu. Imaju ključnu ulogu u kontroli simptoma, liječenju, usporavanju progresije bolesti, kao i smanjenju rizika od ozbiljnih komplikacija. Lijekove možemo podijeliti u nekoliko kategorija prema ciljevima terapije i mehanizmu djelovanja: antihipertenzivi (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi), blokatori receptora angiotenzina II (ARB), blokatori adrenergičkih receptora, blokatori kalcijevih kanala, antitrombotici (antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita), antiaritmiци, hipolipemici i diuretici.

Cilj diplomskog rada bio je prikazati metabolizam navedenih skupina lijekova koji se koriste u terapiji kardiovaskularnih bolesti s naglaskom na reakcije biotransformacije, svojstva metabolita i enzime uključene u biotransformaciju. Navedeni su i čimbenici koji mogu utjecati na varijabilnost u odgovoru na terapiju poput genetskih polimorfizama enzima i interakcija lijek-lijek.

Rezultati pregleda literature naglašavaju važnost razumijevanja metabolizma lijekova i individualizirani pristup terapiji u skladu s postojećim komorbiditetima i specifičnostima pacijenta.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu

Diplomski rad

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Studij: Farmacija

Zavod za biokemiju lijekova

A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

### Metabolizam lijekova za liječenje kardiovaskularnih bolesti

Anamaria Medak

#### SAŽETAK

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok mortaliteta, a lijekovi koji se koriste u terapiji pripadaju najkorištenijim lijekovima na svijetu. Imaju ključnu ulogu u kontroli simptoma, liječenju, usporavanju progresije bolesti, kao i smanjenju rizika od ozbiljnih komplikacija. Lijekove možemo podijeliti u nekoliko kategorija prema ciljevima terapije i mehanizmu djelovanja: antihipertenzivi (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi), blokatori receptora angiotenzina II (ARB), blokatori adrenergičkih receptora, blokatori kalcijevih kanala, antitrombotici (antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita), antiaritmici, hipolipemici i diuretici.

Cilj diplomskog rada bio je prikazati metabolizam navedenih skupina lijekova koji se koriste u terapiji kardiovaskularnih bolesti s naglaskom na reakcije biotransformacije, svojstva metabolita i enzime uključene u biotransformaciju. Navedeni su i čimbenici koji mogu utjecati na varijabilnost u odgovoru na terapiju poput genetskih polimorfizama enzima i interakcija lijek-lijek.

Rezultati pregleda literature naglašavaju važnost razumijevanja metabolizma lijekova i individualizirani pristup terapiji u skladu s postojećim komorbiditetima i specifičnostima pacijenta.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 72 stranica, 42 grafičkih prikaza, 0 tablica i 72 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *Metabolism, metabolites, pharmacokinetics, metabolising enzymes, interactions.*

Mentor: **Dr. sc. Monika Barbarić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Monika Barbarić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Ana Karković Marković**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: Lipanj 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb

Diploma thesis

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Study: Pharmacy

Department of Biochemistry of Drugs

A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

### Metabolism of drugs for the treatment of cardiovascular diseases

Anamaria Medak

#### SUMMARY

---

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality, and the medications used in their therapy are among the most widely used drugs in the world. They play a crucial role in controlling symptoms, treating the disease, slowing its progression, and reducing the risk of serious complications. These medications can be categorized into several groups based on therapeutic goals and mechanisms of action: antihypertensives (angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin II receptor blockers (ARBs), adrenergic receptor blockers, calcium channel blockers), antithrombotics (anticoagulants, platelet aggregation inhibitors), antiarrhythmics, hypolipidemics, and diuretics. The aim of this thesis was to present the metabolism of these groups of drugs used in the treatment of cardiovascular diseases, with a focus on biotransformation reactions, properties of metabolites, and enzymes involved in biotransformation. Factors that may influence variability in therapeutic response, such as genetic polymorphisms of enzymes and drug-drug interactions, were also described. The literature review results emphasize the importance of understanding drug metabolism and the individualized approach to therapy in accordance with existing comorbidities and patient-specific characteristics.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 72 pages, 42 figures, 0 tables and 72 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *Metabolism, metabolites, pharmacokinetics, metabolising enzymes, interactions.*

Mentor: **Monika Barbarić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Monika Barbarić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Ana Karković Marković, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2024.

