

# Uloga farmakogenomike i interakcija lijekova u varijabilnosti učinkovitosti i sigurnosti primjene direktnih oralnih antikoagulansa

---

Šandrk, Marina

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:706790>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marina Šandrk

ULOGA FARMAKOGENOMIKE I INTERAKCIJA LIJEKOVA U VARIJABILNOSTI UČINKOVITOSTI I  
SIGURNOSTI PRIMJENE DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANSA

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marina Šandrk

ULOGA FARMAKOGENOMIKE I INTERAKCIJA LIJEKOVA U VARIJABILNOSTI UČINKOVITOSTI I  
SIGURNOSTI PRIMJENE DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANSA

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS: Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Nada Božina, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 24.02.2023. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu,  
pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Karmela Barišić
2. izv. prof. dr. sc. Nada Božina
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 74 lista.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu  
poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom izv. prof.  
dr. sc. Nade Božine, dr. med.

*Zahvaljujem se profesorici Nadi Božini na stručnom vođenju i savjetima pri izradi i pisanju specijalističkog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji na strpljenju i podršci.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je kritički osvrt na literaturne podatke koji se odnose na utjecaj genskih varijanti na učinak i neželjene reakcije direktnih oralnih antikoagulacijskih lijekova.

**Materijali i metode:** Za potrebe istraživanja i pisanja rada, od dostupnih baza podataka, pretražene su baze podataka Medline i Pubmed prema ključnim riječima: direktni oralni antikoagulansi (DOAK), dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, farmakogenetika, genski polimorfizmi *CES1*, *CYP3A4*, *P-glikoprotein*, *MDR1/ABCB1*, *ABCB2*. Odabrani znanstveni članci obuhvaćaju sve dostupne članke iz područja farmakogenetike, farmakogenomike DOAK-a u posljednjih 10 godina, uključujući originalne znanstvene članke kao i pregledne radove koji zadovoljavaju tematiku rada. Također, u radu su prikazani slučajevi iz kliničke prakse iz rutinskog testiranja u okviru obrade pacijenata u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Odjelu za farmakogenomiku i individualizaciju terapije, uz poštivanje svih etičkih načela.

**Rezultati:** Pregledom literature saznajemo da DOAK-i ovisno o metaboličkom putu stupaju u interakcije sa određenim skupinama lijekova. Jednako tako, polimorfizmi prijenosnih proteina i enzima utječu na pojavnost velikih štetnih događaja u vidu krvarenja.

**Zaključak:** Iako su novi oralni antikoagulansi sigurni lijekovi kod većine pacijenata, ipak postoji određeni postotak pacijenata kod kojih je potrebna primjena s oprezom ovisno o farmakogenetičkom profilu.

## SUMMARY

**Objectives:** The aim of this study was to critically review the literature data related to the influence of genetic variants on the effect and adverse reactions of direct oral anticoagulants drugs.

**Material and methods:** For research and writing, from the available databases, Medline and Pubmed databases were searched by keywords: direct oral anticoagulants (DOAC), dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, pharmacogenetics, gene polymorphisms *CES1, CYP3A4, P-glycoprotein MDR1 / ABCB1, ABCB2*. The selection of scientific articles in the search included all available articles in the field of pharmacogenetics, pharmacogenomics of DOAC in the last 10 years, including original scientific articles and review papers that meet the topics and objectives of the research set in the paper. This paper also included cases from routine testing within the treatment of patients at the Clinical Hospital Center Zagreb in the Department of Pharmacogenomics and Individualization of Therapy, in compliance with all ethical principles.

**Results:** A review of the literature reveals that DOAKs interact with certain groups of drugs depending on their metabolic pathway. Likewise, polymorphisms of transport proteins and enzymes affect the occurrence of major adverse events in the form of bleeding.

**Conclusion:** Although new oral anticoagulants are safe drugs in most patients, there is still a certain percentage of patients who require caution depending on the pharmacogenetic profile.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. FARMAKOKINETIKA DABIGATRANA.....	4
1.1.2. DOZIRANJE DABIGATRANA KOD OŠTEĆENE BUBREŽNE I JETRENE FUNKCIJE .....	6
1.2. FARMAKOKINETIKA RIVAROKSABANA .....	6
1.2.1. DOZIRANJE RIVAROKSABANA KOD OŠTEĆENE BUBREŽNE I JETRENE FUNKCIJE .....	8
1.3. FARMAKOKINETIKA APIKSABANA.....	8
1.3.1. DOZIRANJE APIKSABANA KOD OŠTEĆENE BUBREŽNE I JETRENE FUNKCIJE.....	10
1.4. FARMAKOKINETIKA EDOSKABANA .....	11
1.4.1. DOZIRANJE EDOKSABANA KOD OŠTEĆENE BUBREŽNE I JETRENE FUNKCIJE .....	12
1.5. FARMAKOGENETIKA .....	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	17
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI .....	18
3.1. INTERAKCIJE DOAK-a NA RAZINI ENZIMA CITOKROM P450 I PRIJENOSNIKA .....	19
3.1.1. INTERAKCIJE DABIGATRANA.....	20
3.1.2. INTERAKCIJE RIVAROKSABANA .....	21
3.1.3. INTERAKCIJE APIKSABANA.....	22
3.1.4. INTERAKCIJE EDOKSABANA .....	23
3.1.5. PREGLED RADOVA O INTERAKCIJAMA DOAK-A.....	24
3.2. FARMAKOGENETIKA ENZIMA CITOKROM P450 .....	26
3.2.1. CYP2D6 .....	27
3.2.2. CYP2C9 .....	30
3.2.3. CYP2C19 .....	32
3.2.4. CYP3A4/5.....	35
3.3. FARMAKOGENETIKA PRIJENOSNIKA .....	36
3.3.1. P-GLIKOPROTEIN.....	36
3.3.2. PRIJENOSNIK BCRP .....	37
3.3.3. PRIJENOSNIK OATP .....	38
3.4. FARMAKOGENETIKA DOAK-A .....	39
3.4.1. DABIGATRAN .....	40
3.4.2. RIVAROKSABAN .....	42
3.4.3. APIKSABAN .....	43
3.4.4. EDOKSABAN.....	45
3.5. PRIKAZ SLUČAJEVA.....	47



3.5.1. SLUČAJ 1 .....	47
3.5.2. SLUČAJ 2 .....	51
4. RASPRAVA .....	53
5. ZAKLJUČAK .....	58
6. POPIS LITERATURE.....	59
7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA .....	72
8. ŽIVOTOPIS .....	74

## 1. UVOD

Do pojave direktnih oralnih antikoagulansa, varfarin je bio glavni oralni antikoagulans u širokoj upotrebi (1). Antikoagulacijski učinak varfarina temelji se na različitim mehanizmima, uključujući kompetitivnu inhibiciju vitamin-K-epoksid reduktaze što posljedično dovodi do inhibicije karboksilacije protrombinskih faktora VII, IX i X s gama-karboksilnom kiselinom (2).

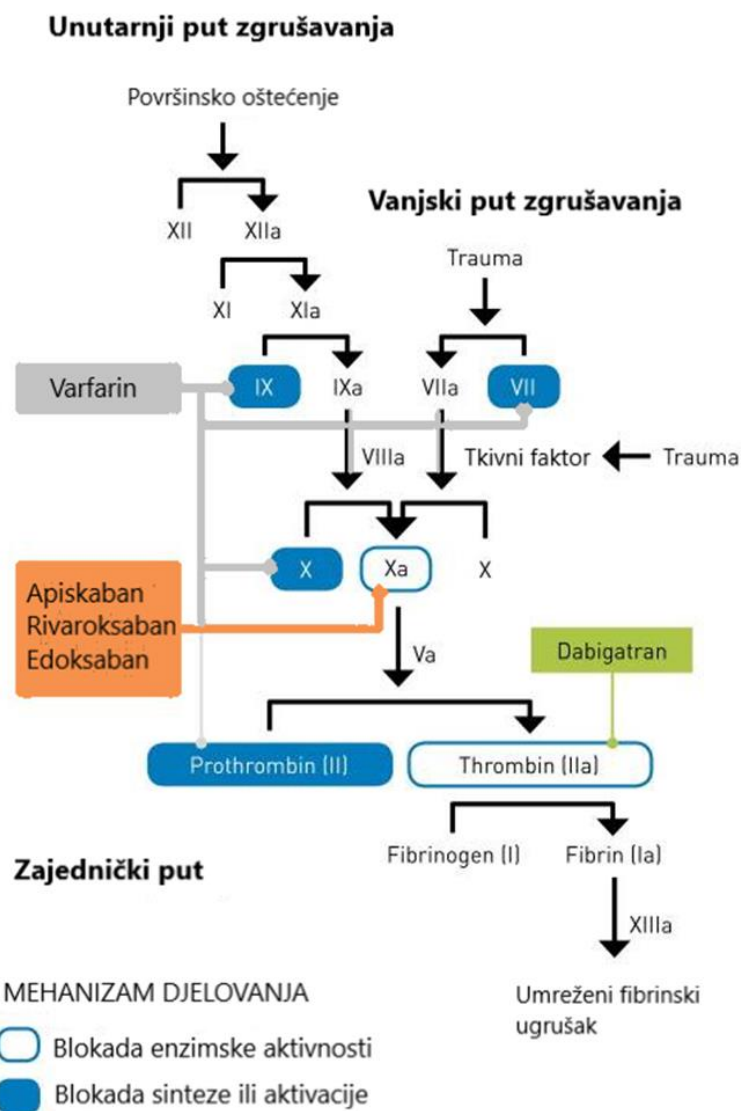
Iako je dugo u širokoj upotrebi, varfarin ima dobro poznata ograničenja kao što su: uska terapijska širina, spor nastup djelovanja, povećani rizik za krvarenje, brojne interakcije s hranom i drugim lijekovima te potreba za čestim laboratorijskim praćenjem (3).

Pristupačnost varfarina s jedne, ali brojna ograničenja s druge strane, potaknula su znanstvenike da pokušaju razviti alternativne terapijske mogućnosti. Prvi u nizu novih oralnih antikoagulansa bio je dabigatran, registriran 2010. godine (4). Danas su u upotrebi još i rivaroksaban, apiksaban i edoksaban. Od trenutka registracije, njihova upotreba s godinama drastično raste (5). Primjerice, upotreba rivaroksabana je porasla s 0,13 % na 13,87 % u razdoblju od 2011. do 2014. godine (6). Direktni oralni antikoagulansi imaju brojne prednosti pred varfarinom koje uključuju: jedinstven mehanizam djelovanja, širok terapijski raspon, brz nastup djelovanja, visoka bioraspoloživost, manji broj interakcija s drugim lijekovima, predvidiva farmakokinetika i farmakodinamika te odsutnost potrebe za čestim laboratorijskim praćenjem (2, 3). Mehanizam djelovanja direktnih oralnih antikoagulansa prikazan je na slici 1. Dodatno, novi oralni antikoagulansi imaju veliku prednost jer se doziraju fiksno te je suradljivost pacijenata time veća (7). Unatoč brojnim prednostima, direktni oralni antikoagulansi imaju određene nedostatke o kojima treba voditi računa u kliničkoj praksi. Potreban je oprez kod oštećenja bubrega i jetre, kontraindicirani su u trudnoći i nisu pokazali kliničku učinkovitost u tromboprofilaksi nakon

ugradnje mehaničkih zalistaka (8). Nedostatak je i visoka cijena u odnosu na varfarin.

Direktni oralni antikoagulansi su trenutno odobreni u sljedećim indikacijama: prevencija venskih tromboembolijskih događaja u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena, prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije te prevencija ponavljajućih dubokih venskih tromboza i plućnih embolija u odraslih (9). Iako pripadaju istoj skupini lijekova, direktni oralni antikoagulansi se međusobno razlikuju po mnogočemu pa tako svaki od njih ima prednost i/ili nedostatak ovisno o specifičnoj situaciji odnosno kliničkoj slici. Dabigatran primjerice, ima prednost kod pacijenata s visokim rizikom od moždanog udara i tromboembolije i niskim rizikom za krvarenje (10, 11). Edoksaban ima prednost kod pacijenata s niskim rizikom od tromboembolije, ali visokim rizikom za krvarenje (10). Apiksaban se pokazao boljim kod starijih pacijenata s visokim rizikom za tromboemboliju, visokim rizikom za krvarenje i kod umjerenog oštećenja bubrežne funkcije (10, 11). Rivaroksaban je, u konačnici, najprikladniji kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom i dispepsijom (10, 11). Obzirom da se dozira jednom dnevno, rivaroksaban je najprikladniji za pacijente s niskom suradljivošću. Po život opasno krvarenje je najteža nuspojava primjene antikoagulansa općenito i stanje u kojem je potrebna hitna intervencija. Antidot kod primjene varfarina je vitamin K. Tek nedavno, registriran je antidot za dabigatran, idarucizumab (monoklonsko protutijelo) te andeksanet alfa (rekombinantni modificirani faktor Xa) za inhibitore faktora Xa (12). Nedavna klinička izvješća o primjeni direktnih oralnih antikoagulansa pokazuju da, unatoč predvidivoj farmakokinetici i farmakodinamici, postoje široke interindividualne razlike u odgovoru na lijek i koncentraciji u plazmi. Poznato je da dob, spol, rasa, pušenje mogu dovesti do interindividualnih varijabilnosti u odgovoru na direktne oralne antikoagulanse, ali novije

studije pokazuju da genetičke razlike kao i interakcije s drugim lijekovima mogu biti u pozadini prethodno spomenutih varijabilnosti (13). U nastavku teksta biti će prikazana glavna obilježja svakog novog oralnog antikoagulansa pojedinačno, s posebnim osvrtom na farmakokinetiku i doziranje kod oštećenja bubrega i jetre.



Slika 1. Koagulacijska kaskada i mehanizam djelovanja DOAK-a (9).

## 1.1. FARMAKOKINETIKA DABIGATRANA

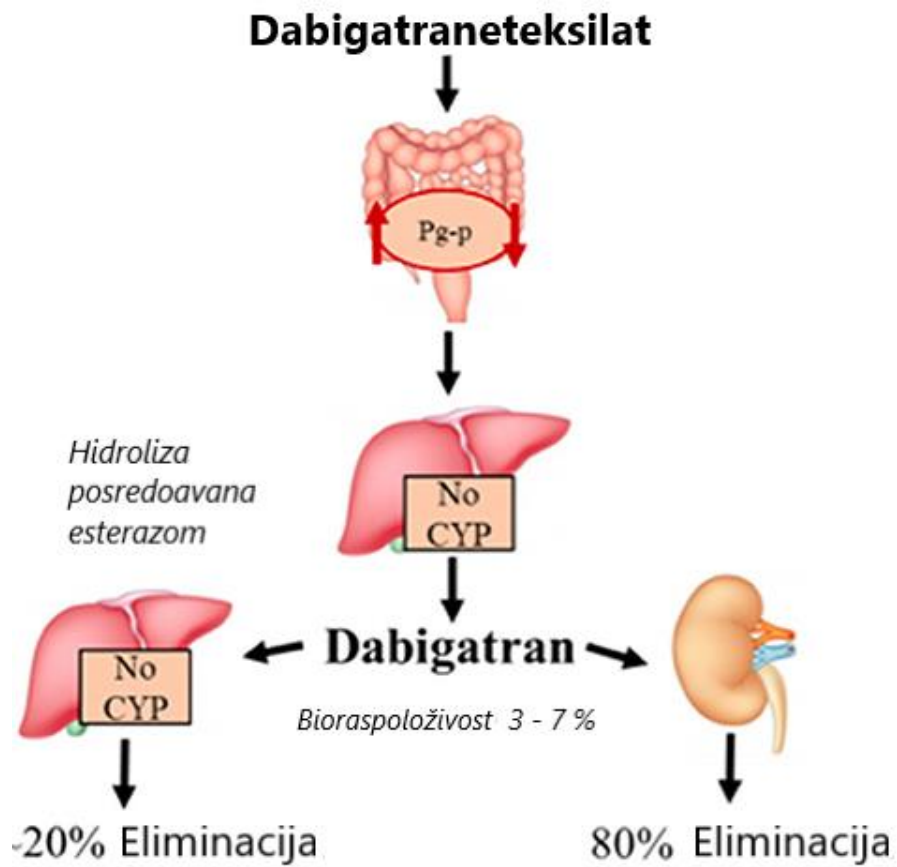
Dabigatran je inicijalno odobren u Europi, a kasnije i u Sjedinjenim Američkim Državama od strane Agencije za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. FDA; Food and Drug Administration) za nevalvularnu atrijsku fibrilaciju (14). Tek kasnije mu je indikacija proširena na prevenciju duboke venske tromboze i plućne tromboembolije kod pacijenata podvrgnutih kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka i koljena (15).

Dabigatraneteksilat je predlijevak koji se, nakon peroralne primjene, brzo apsorbira i pretvara u dabigatran putem hidrolize katalizirane esterazom u plazmi i jetri (14, 16).

Biotransformacija dabigatrana prikazana je na slici 2. Mehanizam djelovanja dabigatrana temelji se na snažnoj, reverzibilnoj inhibiciji trombina (14). Obzirom da trombin omogućava pretvorbu fibrinogena u fibrin tijekom koagulacijske kaskade, njegova inhibicija sprječava razvoj tromba. Dabigatran inhibira slobodni trombin, trombin vezan na fibrin i agregaciju trombocita induciranu trombinom (14). Direktni farmakodinamički učinak dabigatrana je produljenje trombinskog vremena (TV), produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i ekarinskog vremena zgrušavanja krvi (ECT). Apsolutna bioraspodjelivost dabigatrana, nakon hidrolize katalizirane esterazom, iznosi 6.5 % (17).

Maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže u roku od 0.5 i 2 sata nakon primjene (17). Ipak, kod postoperativnih pacijenata apsorpcija je usporena te se vršna koncentracija dostiže tek nakon 6 sati od primjene, vjerojatno radi učinka anestezije, gastrointestinalne pareze i samog zahvata (17). Biotransformacija dabigatrana odvija se u jetri. Dabigatran je podložan konjugaciji kojom nastaju farmakološki aktivni acilglukuronidi (17). Eliminira se primarno u nepromijenjenom obliku urinom. Doziranje nakon ugradnje endoproteze kuka i koljena je

jedna kapsula od 110 mg, dok je doza održavanja 220 mg jedanput dnevno u obliku dvije kapsule od 110 mg (17).



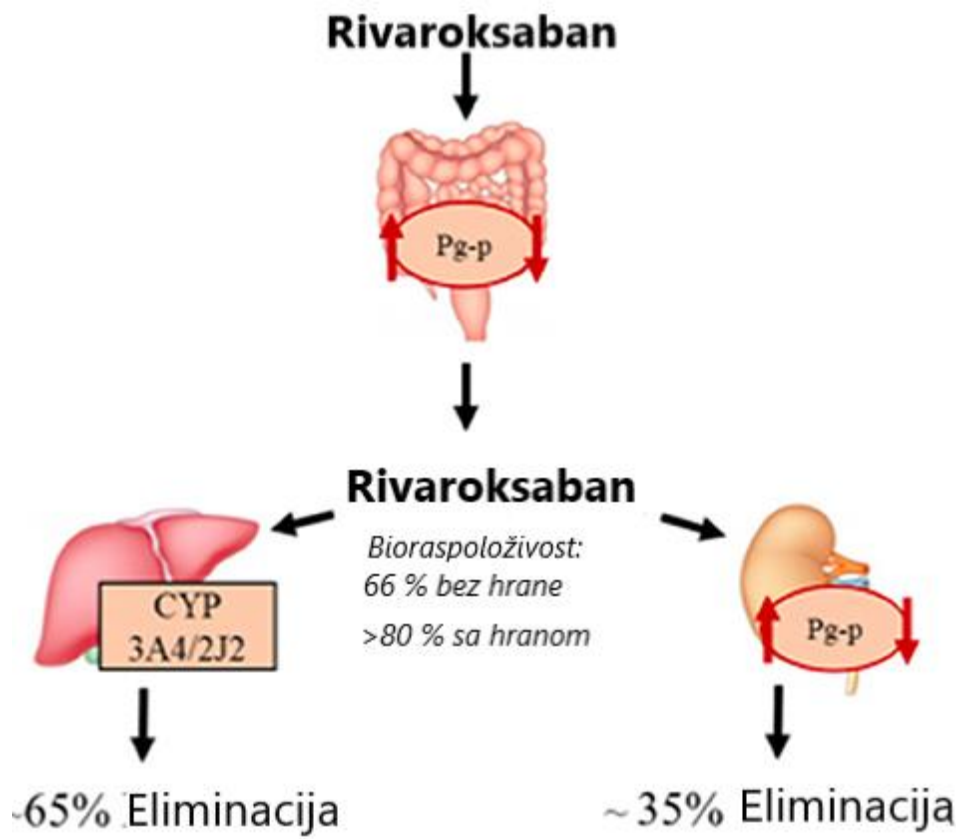
Slika 2. Biotransformacija dabigatrana (17).

### 1.1.2. DOZIRANJE DABIGATRANA KOD OŠTEĆENE BUBREŽNE I JETRENE FUNKCIJE

Prije uvođenja dabigatrana potrebno je, osobito u osoba starijih od 75 godina, procijeniti bubrežnu funkciju. Tako je liječenje dabigatraneteksilatom kontraindicirano kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CrCL <30 ml/min). U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCL 30-50 ml/min) preporučuje se sniženje doze (17). Bolesnici s oštećenjem jetre i s povišenim vrijednostima jetrenih enzima dva puta iznad gornje granice normale bili su isključeni iz glavnih ispitivanja. Stoga se u toj skupini primjena dabigatraneteksilata ne preporučuje (17).

### 1.2. FARMAKOKINETIKA RIVAROKSABANA

Rivaroksaban je odobren za liječenje nevalvularne atrijske fibrilacije, liječenje duboke venske tromboze, plućne embolije, kao i prevenciju tromboembolijskih događaja nakon kirurških zahvata u ortopediji (18). Rivaroksaban je visokoselektivni, direktni inhibitor faktora Xa. On prekida unutarnji i vanjski put kaskade zgrušavanja krvi, inhibira stvaranje trombina i razvoj tromba (19). Najvažnije farmakokinetičke značajke rivaroksabana su brza apsorpcija, 100 %-tna bioraspoloživost, 90 %-tno vezanje na proteine plazme, volumen distribucije od 1.46 L, poluvrijeme eliminacije od 5-9 sati te izlučivanje putem bubrega i fecesa (20). Bioraspoloživost rivaroksabana je nešto veća ukoliko se uzme s hranom (slika 3.) (21). Metabolizam se odvija u jetri pomoću enzima CYP3A4, CYP2J2 i mehanizmima neovisnima o CYP izoformama. Površina ispod krivulje (engl. AUC; Area Under Curve) kao i maksimalna koncentracija u plazmi rastu u slučaju zatajenja bubrega, jetre te kod pacijenata starijih od 75 godina (21).



Slika 3. Biotransformacija rivaroksabana (17).



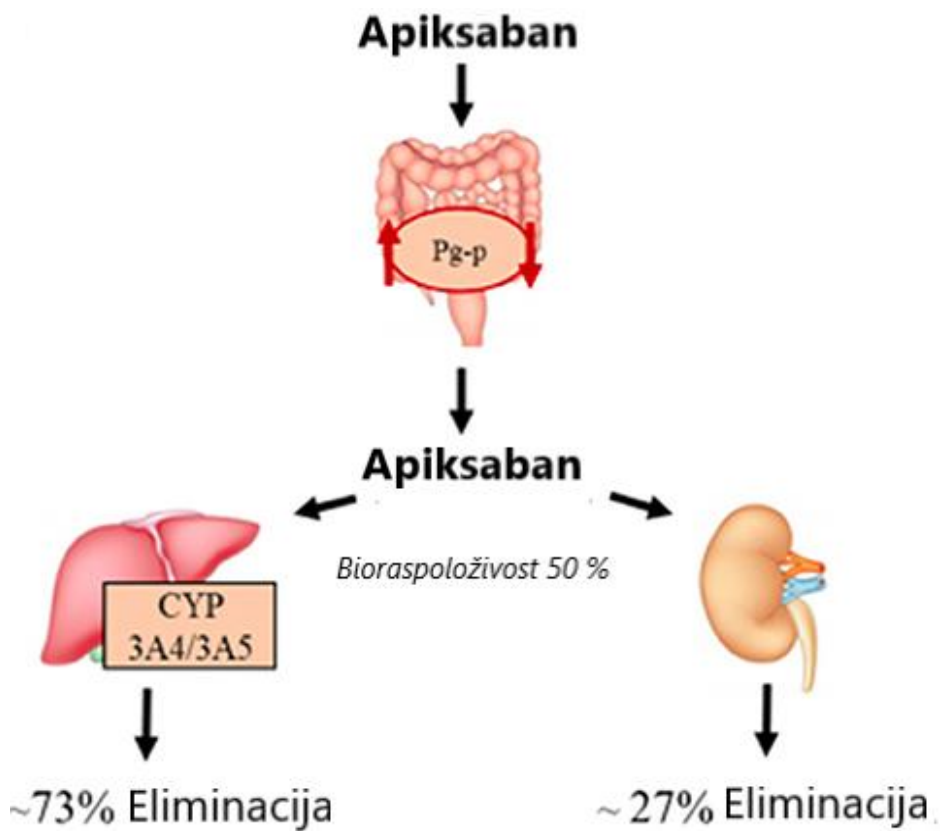
### 1.2.1. DOZIRANJE RIVAROKSABANA KOD OŠTEĆENE BUBREŽNE I JETRENE FUNKCIJE

Rivaroksaban je potrebno primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Blago (CrCl 50-80 ml/min), umjereno (CrCl 30-49 ml/min) i teško ( CrCl 15-29 ml/min ) oštećenje bubrežne funkcije rezultira povećanjem koncentracije rivaroksabana u plazmi i to redom 1.4, 1.5 i 1.6 puta (22). Jednako tako, povećava se i ukupna inhibicijska aktivnost faktora Xa redom za 1.3, 2.2 i 2.4 puta. Zaključno, ne preporučuje se primjena u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 15 ml/min (22). U slučaju blagog oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh A), primjena rivaroksabana nije kontraindicirana jer su uočene samo manje promjene u farmakokinetici (22). U bolesnika s umjereno oštećenom jetrenom funkcijom (Child-Pugh B) srednja vrijednost AUC povećala se za 2 do 3 puta. U tom slučaju, smanjuje se i eliminacija rivaroksabana putem bubrega. Prema tome, rivaroksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i s klinički značajnim rizikom za krvarenje, uključujući bolesnike s cirozom, i stadijem Child-Pugh B i C (22).

### 1.3. FARMAKOKINETIKA APIKSABANA

Apiksaban je indiciran za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya, liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije te za prevenciju ponavljajućih epizoda duboke venske tromboze i plućne embolije u odraslih (23). Apiksaban snažno i reverzibilno inhibira faktor Xa. Inhibicija se odnosi na slobodni faktor Xa, faktor Xa koji je vezan za ugrušak te na aktivnost protrombinaze (24). U konačnici, apiksaban sprječava stvaranje trombina i nastanak tromba. Apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana iznosi otprilike 50 % (24).

Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se 3 do 4 sata nakon uzimanja. Volumen distribucije iznosi 21 L. Nekoliko puteva je uključeno u biotransformaciju i eliminaciju apiksabana. Otprilike 25 % primijenjene doze izlučuje se putem fecesa, dok izlučivanje putem bubrega čini otprilike 27 % ukupnog klirensa (24) (slika 4).



Slika 4. Biotransformacija apiksabana (17).

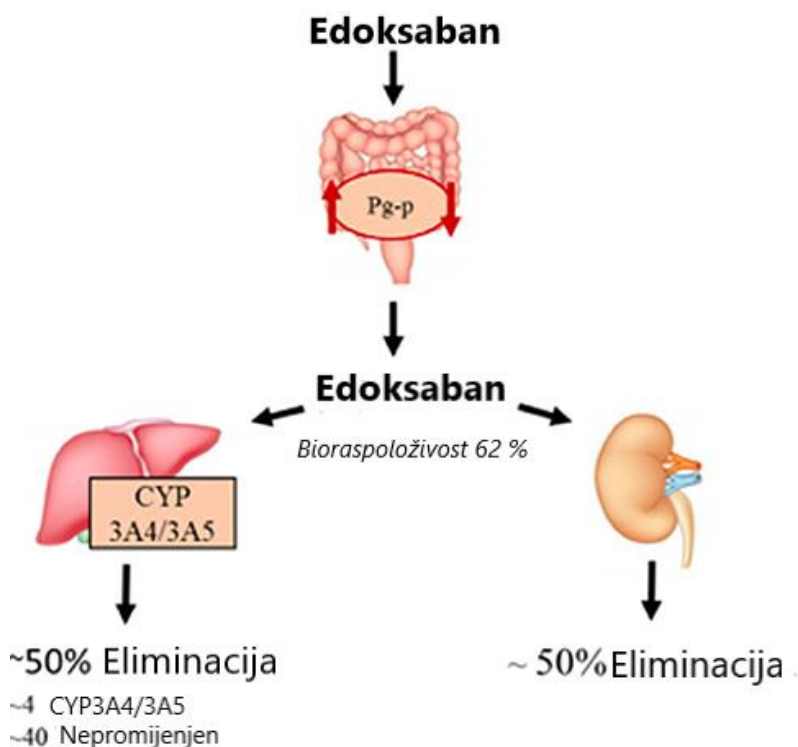
### 1.3.1. DOZIRANJE APIKSABANA KOD OŠTEĆENE BUBREŽNE I JETRENE FUNKCIJE

Metabolizam apiksabana se većinom odvija putem CYP3A4/5, uz manji doprinos CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2J2 (24). U slučaju smanjene bubrežne funkcije zabilježeno je povećanje izloženosti apiksabanu i to za 29 % kod umjerenog (CrCl 30-50 ml/min) zatajenja bubrega i za 49 % kod teškog oštećenja bubrežne funkcije (24). Stoga se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCl 15-29 ml/min) primjenjuju sljedeće preporuke: a) u liječenju duboke venske tromboze, plućne embolije i u prevenciji ponavljajućih dubokih venskih tromboza i plućnih embolija apiksaban treba primjenjivati uz oprez; b) u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya, bolesnici trebaju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno. Ukoliko je klirens kreatinina manji od 15 ml/min primjena apiksabana se ne preporučuje (24).

Teško oštećenje jetrene funkcije je kontraindikacija za primjenu apiksabana. Kod bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A, B) apiksaban treba primjenjivati uz oprez. Prije početka liječenja apiksabanom potrebno je provesti testove jetrene funkcije (24).

#### 1.4. FARMAKOKINETIKA EDOSKABANA

Edoksaban je odobren za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih, liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije kao i ponavljajućih epizoda kod odraslih (2). Mehanizam djelovanja temelji se na snažnoj, visokoselektivnoj inhibiciji faktora Xa (25). Navedeno dovodi do inhibicije stvaranja trombina i nastanka tromba. Nakon oralne primjene vršna koncentracija u plazmi postiže se unutar 1-2 sata. Apsolutna biorasploživost je približno 62 %. Volumen distribucije iznosi 107 L (26). Edoksaban se metabolizira hidrolizom, konjugacijom i oksidacijom pomoću CYP3A4/5 (slika 5). Glavni djelatni metabolit je M4 i nastaje hidrolizom. Bubrežnim klirensom uklanja se približno 35 % primijenjene doze (26).



Slika 5. Biotransformacija edoksabana (17).

#### 1.4.1. DOZIRANJE EDOKSABANA KOD OŠTEĆENE BUBREŽNE I JETRENE FUNKCIJE

Oštećenje funkcije bubrega i jetre iziskuje pažljivo doziranje i dodatni oprez. Površina ispod krivulje (AUC) u plazmi ispitanika s blagim (CrCl 50-80 ml/min), umjerenim (CrCl 30-50 ml/min) i teškim (CrCl <30 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije bio je povećan za 32 %, 74 % i 72 % u odnosu na zdrave ispitanike (26).

Prema tome, ispravna doza edoksabana u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije iznosi 60 mg jedanput na dan. Za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije, preporučena doza edoksabana je 30 mg jedanput na dan (26). U završnom stadiju bubrežne bolesti ili na dijalizi, primjena edoksabana se ne preporučuje (26). Teško oštećenje jetrene funkcije kontraindikacija je za primjenu edoksabana. Preporučena doza edoksabana kod blagog i umjerenog oštećenja jetrene funkcije iznosi 60 mg jedanput na dan (26).

#### 1.5. FARMAKOGENETIKA

Činjenica da pojedinci različito reagiraju na lijekove već je dobro poznata. Učinkovite doze kod nekih pacijenata bit će neučinkovite kod drugih ili će izazvati neželjene reakcije.

Neželjeni učinci lijekova veliki su javnozdravstveni problem. Istraživanje provedeno 90-tih godina prošlog stoljeća pokazalo je da su neželjeni učinci lijekova četvrti uzrok smrti u bolnicama u Sjedinjenim Američkim Državama (49). Nastavak spomenutog istraživanja iz 2010. godine ne pokazuje značajno poboljšanje.

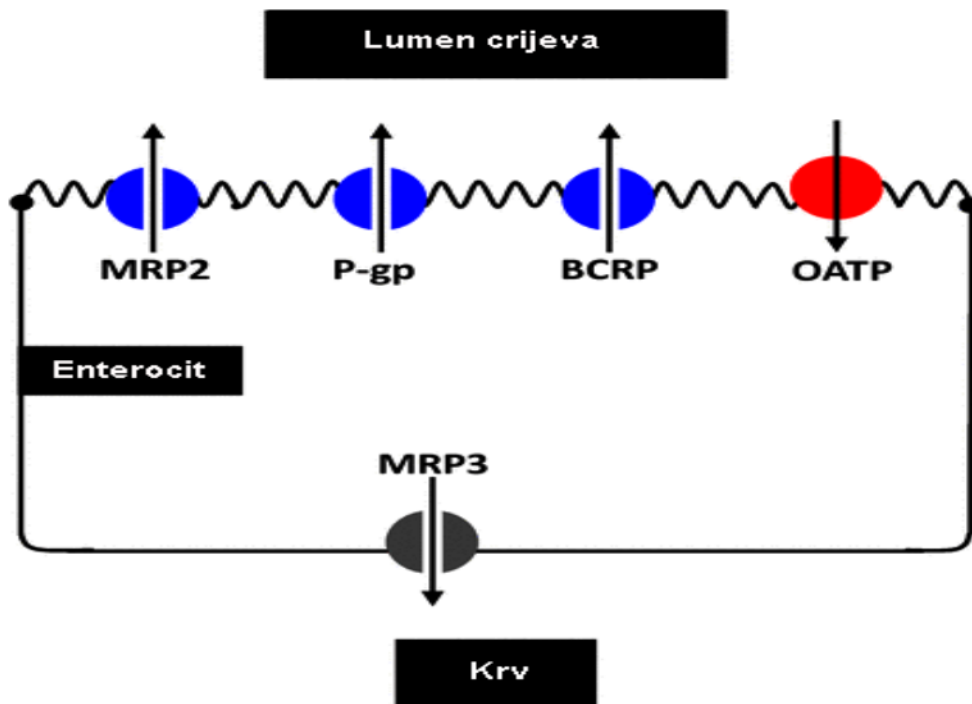
Uzroci različitog odgovora na isti lijek su brojni. Neki od njih su: interakcije, promjene koncentracije lijeka radi prisutne bolesti, slaba suradljivost, medikacijske pogreške, etničke razlike i drugo. Farmakogenetika je područje medicine koje se bavi nasljeđem odnosno

genima kao podlogom različitog odgovora na lijek. Zadatak farmakogenetike je definirati genetske promjene, odnosno mutacije koje su u podlozi različitog odgovora na lijek, implementirati genetička testiranja te povećati učinkovitost i sigurnost lijekova i smanjiti toksičnost, moguće nuspojave kao i nedjelotvornost. Takav pristup podrazumijeva odabir pravog lijeka za pravog pacijenta i u ispravnoj dozi što se još naziva i personalizirana medicina. Ona predstavlja budućnost liječenja jer objedinjuje i sagledava svakog pacijenta zasebno imajući na umu njegovo genetsko nasljeđe, okolišne čimbenike i potrebu za liječenjem. Predmet istraživanja farmakogenetike su genski polimorfizmi enzima koji sudjeluju u metabolizmu lijekova, genski polimorfizmi prijenosnika, receptora i ciljnih molekula. Ovisno o sposobnosti metaboliziranja nekog lijeka, genski polimorfizam se povezuje s nekoliko metaboličkih fenotipova. To su: normalni ili brzi metabolički fenotip (engl. extensive metabolizer, EM), spori ili slabi (engl. poor metabolizer, PM) te fenotip izrazito brzog metabolizatora (engl. ultra extensive metabolizer, UEM). Fenotip normalnog metabolizatora označava fiziološki normalnu biotransformaciju i djelovanje lijeka. Fenotip sporog metabolizatora označava defektan enzim što dovodi do nagomilavanja lijeka u organizmu. Takav metabolički fenotip posljedica je mutacije i/ili delecije obaju alela odgovornih za fenotipsku ekspresiju. Fenotip izrazito brzog metabolizatora rezultira vrlo brzom razgradnjom lijeka ili supstrata. Riječ je o autosomno dominantnom svojstvu koje je posljedica amplifikacije ili umnažanja gena. Obzirom na vrlo brzu razgradnju lijeka, posljedica može biti njegova nedjelotvornost. U populaciji još postoji i intermedijarni metabolički fenotip (engl. intermediate metabolizer, IM) (50).

## 1.6. PRIJENOSNICI

Terapijski ili toksični učinak lijeka u velikoj mjeri ovisi o procesima apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije. U tim procesima sudjeluju prijenosni proteini ili transporteri koji kontroliraju ulazak i izlazak lijeka iz stanice i u stanicu. Stoga, polimorfizmi gena koji kodiraju prijenosne proteine utječu na sigurnost i učinkovitost lijekova.

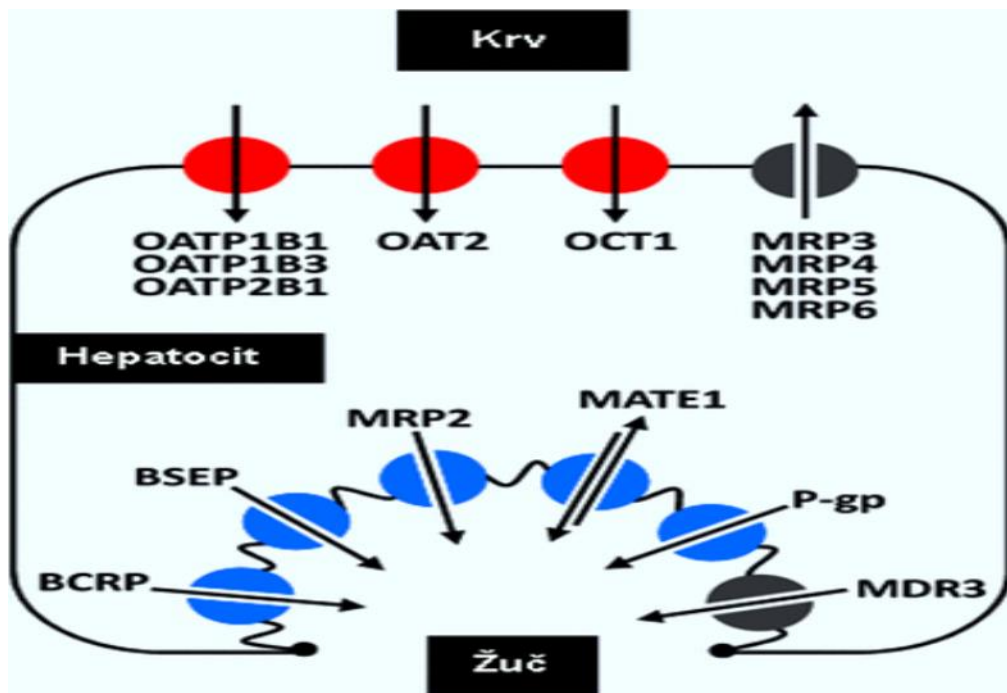
Prijenosnici se, prema funkciji, mogu podijeliti na one koji posreduju ulazak lijekova u stanice i na one koji omogućuju izlazak lijekova i metabolita van stanica. Većina prijenosnika je tkivno specifična. Tako su prijenosnici smješteni u tankom crijevu, jetri i bubrezima od osobitog značaja za bioraspoloživost i interakcije lijekova. Za razliku od njih, prijenosnici smješteni u krvno-moždanoj i placentarnoj barijeri štite tkiva od potencijalno toksičnih tvari. Efluksni prijenosnici kao što su P-gp (gen *ABCB1*), BRCP (gen *ABCG2*), MRP2 (gen *ABCC2*) smješteni su na apikalnoj membrani enterocita i ograničavaju bioraspoloživost oralno unesenih lijekova (slika 6). Inhibicija navedenih prijenosnika rezultirat će povećanom bioraspoloživosti zahvaćenog lijeka, dok će njihova indukcija dovesti do smanjene bioraspoloživosti i smanjene učinkovitosti zahvaćenog lijeka (62).



Slika 6. Prijenosnici prisutni na membrani enterocita (62).

Nakon apsorpcije i prolaska kroz portalnu cirkulaciju lijekovi i njihovi metaboliti prolaze kroz bazolateralnu membranu hepatocita gdje se nalaze prijenosnici koji unose lijekove i metabolite u hepatocit. To su primjerice prijenosnik organskih aniona, OATP1B1 (gen *SLCO1B1*) i prijenosnik organskih kationa, OCT1 (gen *SLC22A1*). To su važni prijenosnici jer omogućuju ulazak lijekova, primjerice statina, u jetru gdje se odvija glavina metaboličkih procesa. S druge strane, na kanalikularnoj membrani hepatocita nalaze se prijenosnici koji izbacuju lijekove i metabolite iz hepatocita u žuč. To su već prethodno spomenuti P-gp, BCRP, MATE1 (gen *SLC47A1*), MRP2, BSEP (gen *ABCB11*) (slika 7) (62).





Slika 7. Prijenosnici smješteni na membrani hepatocita (62).

Prijenosnici smješteni na membrani proksimalnih tubula u bubrezima omogućuju izlučivanje lijekova i njihovih metabolita u urin. To su prijenosnici organskih kationa i aniona kao i MATE1 prijenosnik.

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Iako su direktni oralni antikoagulansi sigurni lijekovi kod većine pacijenata, ipak postoji određeni postotak pacijenata kod kojih je potreban dodatan oprez ovisno o njihovom farmakogenetičkom profilu. Dosadašnja istraživanja pokazuju da farmakogenetički profil pojedinca, uz interakcije lijekova, može utjecati na bioraspoloživost, a time i sigurnost primjene DOAK-a. Prema tome, cilj ovog istraživanja je kritički osvrt na literaturne podatke koji se odnose na utjecaj genskih varijanti na učinkovitost, sigurnost i neželjene reakcije direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova.

Kod primjene ovih lijekova rutinska se farmakogenetička testiranja još ne preporučuju, ali klinička praksa potvrđuje da su takva testiranja kod određenog broja pacijenata poželjna i nužna. To su pacijenti kod kojih se utvrdi smanjena učinkovitost ili krvarenje kao i oni koji u terapiji imaju lijekove koji mogu stupiti u ozbiljne interakcije s DOAK-ima. Zbog toga će ovaj rad prikazati nekoliko slučajeva iz kliničke prakse koji pokazuju profil pacijenata kojima je učinjeno farmakogenetičko testiranje s posebnim naglaskom na tumačenje dobivenog nalaza te obrazloženje odluka koje su donesene o nastavku liječenja.

### 3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Za potrebe istraživanja i pisanja rada, od dostupnih baza podataka, pretražene su baze podataka Medline i Pubmed prema ključnim riječima: direktni oralni antikoagulansi (DOAK), dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, farmakogenetika, genski polimorfizmi *CES1*, *CYP3A4*, *P-glikoprotein*, *MDR1/ABCB1*, *ABCB2*. Odabrani znanstveni članci obuhvaćaju sve dostupne članke iz područja farmakogenetike, farmakogenomike DOAK-a u posljednjih 10 godina, uključujući originalne znanstvene članke kao i pregledne radove koji zadovoljavaju tematiku rada. Također, u radu su prikazani slučajevi iz kliničke prakse iz rutinskog testiranja u okviru obrade pacijenata u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Odjelu za farmakogenomiku i individualizaciju terapije, uz poštivanje svih etičkih načela.

### 3.1. INTERAKCIJE DOAK-a NA RAZINI ENZIMA CITOKROM P450 I PRIJENOSNIKA

Noviji izvještaji iz kliničke prakse pokazuju da, iako po mnogočemu bolji od starih, novi oralni antikoagulansi mogu stupiti u brojne farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije s drugim lijekovima, hranom i dodacima prehrani. Farmakokinetičke interakcije DOAK-a su prikazane zbirno u tablici 1 (27).

Tablica 1. Farmakokinetičke interakcije DOAK-a (27)

<b>Utjecaj na plazmatsku koncentraciju nakon istodobne primjene lijekova navedenih u lijevom stupcu</b>					
<b>Lijek</b>	<b>Inhibitor</b>	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroksaban</b>	<b>Apiksaban</b>	<b>Edoksaban</b>
<b>Ciklosporin</b>	P-gp				
<b>Digoksin</b>	P-gp	↑			
<b>Amiodaron</b>	P-gp	↑			↑
<b>Dronedaron</b>	P-gp	↑			↑
<b>Verapamil</b>	P-gp	↑			↑
<b>Ritonavir</b>	P-gp i CYP3A4	↑	↑	↑	↑
<b>Ketokonazol</b>	P-gp i CYP3A4	↑	↑		↑
<b>Itrakonazol</b>	P-gp i CYP3A4	↑	↑		↑
<b>Vorikonazol</b>	P-gp i CYP3A4		↑	↑	
<b>Azitromicin</b>	P-gp i CYP450				↑
<b>Eritromicin</b>	P-gp i CYP450	↑			↑
<b>Klaritromicin</b>	P-gp i CYP450	↑			↑
<b>Lijek</b>	<b>Induktor</b>				
<b>Rifampicin</b>	P-gp i CYP3A4	↓	↓	↓	
<b>Fenitoin</b>	P-gp i CYP3A4	↓	↓	↓	
<b>Karbamazepin</b>	P-gp i CYP3A4	↓	↓	↓	
<b>Fenobarbiton</b>	P-gp i CYP3A4		↓	↓	

### 3.1.1. INTERAKCIJE DABIGATRANA

Dabigatran se ne metabolizira putem enzima citokrom P450 pa stoga ima nizak potencijal ulaska u interakcije s lijekovima supstratima navedenog enzimskog sustava. No, dabigatraneteksilat je supstrat efluksnog prijenosnika P-glikoproteina pa je potreban poman klinički nadzor pri istodobnoj primjeni jakih inhibitora P-gp (primjerice ketokonazol, verapamil) ili P-gp induktora (primjerice rifampicin, karbamazepin, fenitoin i gospina trava) (28). Kod istodobne primjene amiodarona, koji je P-gp inhibitor, nije potrebna prilagodba doze dabigatrana. No, doza se kod istodobne primjene verapamila treba smanjiti s uobičajene od 150 mg na 110 mg dabigatrana (29). Dronedaron povećava ukupnu vrijednost AUC i vršnu koncentraciju dabigatrana u plazmi za otprilike 2.4 puta pa se njihova zajednička primjena ne preporučuje. Ukupno gledajući, dabigatraneteksilat ne bi trebalo primjenjivati unutar dva sata od primjene bilo kojeg inhibitora P-gp (30).

Supstrati enzimskog sustava CYP, atorvastatin (CYP3A4), diklofenak (CYP2C9) kao i digoksin (inhibitor P-gp) nemaju značajan utjecaj na kliničku učinkovitost i sigurnost dabigatrana (31).

Apsorpcija dabigatrana može biti smanjena kod istodobne primjene s inhibitorima protonske pumpe, ali bez kliničke značajnosti. Ketokonazol povećava bioraspoloživost dabigatrana, dok je kod istodobne primjene rifampicina ona smanjena (32, 33).

Farmakodinamičke interakcije dabigatrana s drugim lijekovima najviše se očituju u povećanom riziku za krvarenje. Tako primjerice istodobna primjena dabigatrana i klopidogrela povećava AUC i vršnu koncentraciju dabigatrana u plazmi za 30 % do 40 % (34).

Nadalje, istodobna primjena dabigatrana i acetilsalicilatne kiseline ili diklofenaka zahtjeva pojačan oprez zbog povećanog rizika za krvarenje. Zaključno, istodobna primjena

dabigatrana i nekog drugog antikoagulansa ili antiagregacijskog lijeka može biti opravdana, ali je najčešće vremenski ograničena i unaprijed definirana.

### 3.1.2. INTERAKCIJE RIVAROKSABANA

Rivaroksaban se metabolizira pomoću CYP3A4, CYP2J2 i mehanizmima neovisnima o CYP izoformama. In vitro istraživanja pokazala su da je rivaroksaban supstrat prijenosnih proteina P-gp i BCRP (engl. Breast Cancer Resistance Protein). Prema tome, za očekivati je da će rivaroksaban stupati u interakcije s lijekovima koji su snažni inhibitori ili induktori CYP3A4 kao i sa inhibitorima i induktorima P-gp. Istodobna primjena rivaroksabana sa snažnim induktorom CYP3A4 rifampicinom dovodi do približno 50 %-tnog smanjenja vrijednosti AUC rivaroksabana (29). Jednako tako, smanjenje plazmatske koncentracije rivaroksabana očekuje se kod njegove istodobne primjene sa snažnim CYP3A4 induktorima kao što su: fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i gospina trava. Prijenosnik P-gp povećava plazmatsku koncentraciju rivaroksabana povećavajući njegovo izlučivanje u crijevima (35). Zanimljivo je da lijekovi koji utječu na samo jedan od eliminacijskih puteva rivaroksabana, neće značajno mijenjati njegovu plazmatsku koncentraciju. Tako primjerice, istodobna primjena klaritromicina koji je snažni CYP3A4 inhibitor ali i umjereni P-gp inhibitor, neće klinički značajno mijenjati koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

Suprotno tome, snažni CYP3A4 i P-gp inhibitori ketokonazol i ritonavir mogu povećati vrijednost AUC rivaroksabana za 2.6 odnosno 2.5 puta te dovesti do povećanja vršne koncentracije rivaroksabana što se očituje povećanim rizikom za krvarenje (36). Zaključno, zajednička primjena rivaroksabana sa snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp je kontraindicirana.

Kao i kod dabigatrana, farmakodinamičke interakcije rivaroksabana rezultiraju povećanim rizikom za krvarenje ako se istodobno primjenjuje s drugim lijekovima koji djeluju na zgrušavanje krvi. Klopido­grel značajno produljuje vrijeme krvarenja kada se primjenjuje zajedno s rivaroksabanom (37). Nakon istodobne primjene 15 mg rivaroksabana s naproksenom u dozi od 500 mg nije uočeno klinički značajno produljenje vremena krvarenja (38). Ipak, moguće je da ima osoba u kojih će farmakodinamički odgovor biti izraženiji.

### 3.1.3. INTERAKCIJE APIKSABANA

Istodobna primjena apiksabana sa snažnim CYP3A4 i P-gp induktorima (primjerice karbamazepin, fenobarbital, gospina trava) može dovesti do smanjenja plazmatske koncentracije apiksabana. U takvim situacijama potreban je poseban oprez (39). Ukoliko se apiksaban istodobno primjenjuje sa snažnim CYP3A4 ili P-gp inhibitorima, kao što su ritonavir i ketokonazol, može doći do značajnog porasta koncentracije apiksabana u plazmi (40, 41, 42). Umjereni i slabi inhibitori CYP3A4 ili P-gp dovode do malog porasta vrijednosti AUC i vršne koncentracije apiksabana u plazmi, te ne utječu značajno na ukupnu farmakokinetiku. Zaključno, ukoliko se apiksaban istodobno primjenjuje sa slabim inhibitorima CYP3A4 ili P-gp nije potrebna prilagodba doze. Apiksaban se može sigurno kombinirati s acetilsalicilatnom kiselinom i klopido­grelom kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom, ali ne i kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom (43). Istodobnu primjenu apiksabana s niskomolekularnim heparinima treba izbjegavati.

### 3.1.4. INTERAKCIJE EDOKSABANA

Istodobna primjena edoksabana sa ciklosporinom, ritonaviro, azitromicinom, klaritromicinom, ketokonazolom i itrakonazolom je kontraindicirana. Navedeni lijekovi povećavaju ravnotežnu koncentraciju edoksabana u plazmi (44). Potreban je poseban oprez kod primjene edoksabana s P-gp inhibitorima i induktorima. Određeni inhibitori P-gp mogu povećati izloženost edoksabanu i više od 1.5 puta. Prilagodba doze edoksabana nije potrebna kod istodobne primjene s amiodaronom (45).

Interakcije edoksabana na razini farmakodinamike moguće su kod istodobne primjene s antibioticima (primjerice klaritromicin, eritromicin, rifampicin), antikoagulansima (enoksaparin, varfarin), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (ketoprofen, naproksen) i inhibitorima agregacije trombocita (klopidogrel, acetilsalicilatna kiselina) (46, 47, 48). Ipak, čini se da farmakodinamičke interakcije edoksabana s niskim i visokim dozama acetilsalicilatne kiseline (100 mg i 325 mg) te naproksenom (500 mg) nisu klinički relevantne.

Nakon svega navedenoga, može se zaključiti da su novi oralni antikoagulansi općenito sigurni lijekovi koji se dobro podnose i mogu se upotrebljavati u specifičnim populacijama pacijenata. Ipak, postoje određene situacije u kojima je potreban oprez radi mogućih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija. Tako se novi oralni antikoagulansi trebaju s oprezom primjenjivati s induktorima i inhibitorima CYP3A4 i P-gp. Takvi lijekovi su primjerice ketokonazol, karbamazepin i feniton.



### 3.1.5. PREGLED RADOVA O INTERAKCIJAMA DOAK-A

Pacijenti liječeni DOAK-ima često boluju i od drugih kroničnih bolesti, uslijed čega je nužna politerapija. S vremenom se profil lijekova kod kojih je zabilježena interakcija s DOAK-ima promijenio. U početku su to bili većinom lijekovi za kardiovaskularne bolesti, ali danas su to lijekovi za liječenje bolesti gotovo svih organskih sustava, primjerice antidepresivi (94). Tako je retrospektivna kohortna studija iz Tajvana pokazala da istodobna primjena bupropiona sa DOAK-ima kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom povećava rizik od velikih krvarenja (ARR: 1.49, 95% CI: 1.02–2.16) i povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja (ARR: 1.57, 95% CI: 1.04–2.33). Rizik od intracerebralnog krvarenja bio je povećan u skupini pacijenata koji su uzimali DOAK-e i selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRIs, ARR: 1.38, 95 % CI: 1.08–1.76), poglavito paroksetin (ARR: 2.11, 95 % CI: 1.17–3.81) i tricikličke antidepresive (TCAs, ARR: 1.34, 95 % CI: 1.01–1.78). Uspoređujući DOAK-e, studijom je utvrđeno da je rizik od gastrointestinalnog krvarenja nešto veći u kombinaciji selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina s dabigatranom. Nadalje, kombinacija apiksabana i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina povezana je sa većim rizikom za sva velika krvarenja (95). Istodobna primjena tricikličkih antidepresiva mogla bi biti najsigurnija opcija za pacijente sa atrijskom fibrilacijom koji se liječe DOAK-ima (95). Znanstvenici iz Australije su 2020. godine objavili istraživanje gdje su promatrali petogodišnji trend potencijalnih interakcija DOAK-a kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom. Zaključili su da se broj interakcija smanjio sa 45.9 % (95% CI 44.6 %–47.4 %) u 2014. godini, na 39.9 % (95 % CI 39.2 %–40.6 %) u 2018. godini ( $p < 0.001$ ) (96). U tom razdoblju, najčešće propisivani lijekovi koji su stupali u interakcije s DOAK-ima bili su antidepresivi (SSRI i SNRI), zatim nesteroidni protuupalni lijekovi, inhibitori kalcijevih kanala i amiodaron (96).

U još jednoj retrospektivnoj opservacijskoj studiji iz Australije promatrane su moguće interakcije DOAK-a kod starijih hospitaliziranih pacijenata. Studija je uključila 122 pacijenta sa prosječnom dobi od 82 godine. Od ukupnog broja pacijenata, kod njih 35 utvrđene su potencijalne farmakodinamičke interakcije sa antidepresivima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima i antitromboticima. Moguće farmakokinetičke interakcije utvrđene su kod 19 pacijenata. Njih 68 % odnosilo se na lijekove koji povećavaju plazmatsku koncentraciju DOAK-a poput amiodarona, eritromicina, diltiazema i verapamila, a 32 % na lijekove koji snižavaju plazmatsku koncentraciju DOAK-a poput karbamazepina i fenitoina (97).

Rizik od krvarenja povezan sa istodobnom primjenom DOAK-a i sistemskog flukonazola kao i topikalnih azola promatran je u danskoj studiji iz 2021. godine. Prosječna dob pacijenata na apiksabanu je bila veća (medijan 77) u odnosu na one liječene rivaroksabanom i dabigatranom. U skupini pacijenata liječenih apiksabanom uočen je statistički značajno povećan rizik od krvarenja kod istodobne primjene sistemskog flukonazola (engl. odds ratio (OR) 3.5; 95 % confidence interval (CI), 1.4-10.6). Rizik nije bio povećan među korisnicima rivaroksabana i dabigatrana. Također, nije pronađen povećani rizik od krvarenja kod istodobne primjene topikalnih azola i DOAK-a (98).

Interakcije DOAK-a sa dodacima prehrani nedovoljno su istražene. Dodaci prehrani su koncentrirani izvori hranjivih tvari, vitamina, minerala, tvari iz biljnih izvora i drugih molekula koje obogaćuju svakodnevnu prehranu. Obzirom da veliki broj pacijenata uzima dodatke prehrani, potencijalne interakcije predstavljaju ozbiljan sigurnosni problem. Navedene tvari, pogotovo biljnog podrijetla, supstrati su enzima CYP3A4 i P-gp pa je kod istodobne primjene s DOAK-ima moguće očekivati interakcije.

Literaturni podaci navode brojne primjere mogućih interakcija DOAK-a i dodataka prehrani među kojima se ističu Ginko (*Ginko biloba*) i Gospina trava (*H. perforatum*). Kemijske sastavnice ginka inhibitori su enzima citokroma P450 i P-gp što može povećati plazmatske koncentracije svih DOAK-a. Gospina trava snažan je induktor citokroma P450 i P-gp pa se kod istodobne primjene s DOAK-ima mogu očekivati snižene plazmatske koncentracije svih direktnih antikoagulansa. Istodobnu primjenu gospine trave sa rivaroksabanom i dabigatranom potrebno je izbjegavati. Edoksaban i apiksaban se mogu primjenjivati sa gospinom travom, ali s oprezom (99).

### 3.2. FARMAKOGENETIKA ENZIMA CITOKROM P450

Najvažniji enzimi koji sudjeluju u metabolizmu lijekova pripadaju superporodici enzima citokroma P450 (CYP). Neki od najznačajnijih su: CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Genetski polimorfizmi enzima CYP mogu biti posljedica mutacija, delecija, insercija ili zamjene mjesta jedne baze drugom na istom mjestu u genu što se naziva točkastom mutacijom (engl. single nucleotide polymorphism, SNP). Upravo je taj polimorfizam najčešći u populaciji. Općenito se polimorfizmom označava varijacija čija je frekvencija u populaciji veća od 1 % (50).

U nastavku slijedi pregled farmakogenetike najvažnijih enzima iz porodice citokrom P450 koji sudjeluju u metabolizmu velikog broja lijekova.

### 3.2.1. CYP2D6

Gen koji kodira enzim CYP2D6 lokaliziran je na kromosomu 22q13.1. Enzim CYP2D6 sudjeluje u biotransformaciji 20-25 % lijekova koji se danas koriste u kliničkoj praksi. Endogeni supstrati enzima CYP2D6 su neurotransmiteri i endogeni steroidi kao što su serotonin, progesteron i hidrokspirogesteron (51). Lijekovi supstrati ovog enzima su antidepresivi, neuroleptici, neki antiaritmici, blokatori beta adrenergičnih receptora i opioidi (52).

Trenutno postoje CPIC (engl. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) smjernice za doziranje kodeina, tamoksifena, tricikličkih antidepresiva, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina ovisno o genotipu/fenotipu CYP2D6. Prema fenotipu razlikujemo vrlo brze metabolizatore (UM; engl. Ultrarapid Metabolizers), normalne metabolizatore (NM; engl. Normal Metabolizers), intermedijarne metabolizatore (IM; engl. Intermediate Metabolizers) i slabe/spore metabolizatore (PM; engl. Poor Metabolizers).

Ovisno o fenotipu potrebno je prilagoditi dozu navedenih lijekova, a u nekim slučajevima odabrati alternativni lijek. Vjerojatni fenotipovi CYP2D6 na osnovi genotipa prikazani su u tablici 2 (53).

Tablica 2. Vjerojatni fenotipovi CYP2D6 na osnovi genotipa (53).

Očekivani fenotip	Genotip	Učestali diplotipovi
<b>Vrlo brzi metabolizator</b>	Više od dvije kopije funkcionalnih alela	*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN
<b>Brzi metabolizator</b>	Dva alela s potpunom ili smanjenom funkcijom.  Jedan funkcionalni alel i jedan nefunkcionalni alel ili alel sa smanjenom funkcijom	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*4, *1/*5, *1/*9, *1/*41, *2/*2, *41/*41
<b>Intermedijarni metabolizator</b>	Jedan nefunkcionalan alel i jedan alel sa smanjenom funkcijom	*4/*10, *5/*41 *4/*10, *4/*41, *5/*9
<b>Spori metabolizator</b>	Dva nefunkcionalna alela	*3/*4, *4/*4, *4/*5, *4/*6, *5/*5, *5/*6

Dosad je opisano više od 60 potpuno nefunkcionalnih alela enzima CYP2D6 od kojih su najčešći, a time i dijagnostički najvažniji: \*3, \*4, \*5 te dodatne dvije varijante \*17, \*41, najčešće udružene s IM fenotipom. Među fenotipima PM najčešći je alel \*4 (70 %), zatim alel \*5 (26 %), te alel \*3 (3 %) (53). Ukoliko je bolesnik na terapiji lijekom koji je supstrat enzima CYP2D6 preporučuje se probiranje na fenotip UEM s pomoću alela *CYP2D6\*2X2*, koji

ima 99 %-tnu osjetljivost, te na fenotip PM s pomoću alela \*3, \*4 i \*5. Farmakogenetičko testiranje alela \*3, \*4 i \*5 ima 75 %-tnu osjetljivost u otkrivanju fenotipa lošeg metabolizatora (PM). Prema tome, preporuka je da se osobe koje su heterozigotne za te alele genotipiziraju i na ostale alele, čime se postiže 99 %-tna osjetljivost (53).

Prema smjernicama CPIC-a, preporuka je odrediti farmakogenetski fenotip pacijenticama koje se liječe od karcinoma dojke tamoksifenom (razina preporuke IA). U slučaju nalaza sporog metaboličkog fenotipa, preporučuje se promijeniti lijek (54).

Amitriptilin je antidepresiv koji se metabolizira s čak dva polimorfna enzima, CYP2D6 i CYP2C19. Kod intermedijarnog metaboličkog fenotipa za CYP2D6 preporuča se smanjenje početne doze amitriptilina za 25 % (razina preporuke IA), dok se kod sporog metaboličkog fenotipa preporuča zamijeniti amitriptilin drugim lijekom koji koristi druge puteve biotransformacije (55).

Za paroksetin, također supstrat enzima CYP2D6, postoje kliničke preporuke ovisno o metaboličkom fenotipu. Tako će spori metabolizatori zahtijevati promjenu lijeka radi nakupljanja paroksetina i mogućeg razvoja ozbiljnih nuspojava (razina preporuke IA).

Ukoliko je neophodno primijeniti paroksetin onda je potrebno sniziti početnu dozu za 50 % (55).

U konačnici, triciklički antidepresivi su također lijekovi koji su supstrati enzima CYP2D6 pa ih je potrebno s oprezom primjenjivati kod bolesnika koji su intermedijarni metabolizatori i sniziti početnu dozu za 25 %, a u slučaju fenotipa lošeg metabolizatora, odabrati alternativni lijek. Kod vrlo brzih metabolizatora postoji mogućnost izostanka učinka pa je potrebno razmisliti o promjeni lijeka (55).

### 3.2.2. CYP2C9

Enzim CYP2C9 ima vrlo važnu ulogu u fazama I metabolizma brojnih lijekova i endogenih supstrata. Navedeni enzim sudjeluje u otprilike 15-20 % metaboličkih procesa svih lijekova koji podliježu fazi I metabolizma. Važniji supstrati enzima CYP2C9 su varfarin, fenitoin, nesteroidni protuupalni lijekovi (diklofenak, ibuprofen, naproksen, indometacin), blokatori receptora za angiotenzin II, određeni antidijabetici te antimikrobni lijekovi (metronidazol, sulfometoksazol). Dosada poznati aleli CYP2C9 posljedica su točkastih nukleotidnih mutacija. Uz alel divljeg tipa *CYP2C9\*1*, opisani su još i aleli \*2 i \*3 koji kodiraju enzim s aktivnošću od samo 5 do 12 % (53). Homozigotni nosioci alela divljeg tipa (*\*1/\*1*) ne trebaju prilagodbu doze lijekova supstrata CYP2C9. Heterozigotni nosioci mutiranih alela (*\*1/\*2* i *\*1/\*3*) su intermedijarni metabolizatori i zahtijevat će niže doze lijekova supstrata CYP2C9 koje ovise i o drugim čimbenicima kao što su prisutne bolesti, drugi lijekovi i sl. Homozigotni nosioci mutiranih alela su slabi metabolizatori, a ovisno o genotipu potrebna je prilagodba doze. Genotip *\*2/\*2* zahtijeva niže doze lijekova supstrata ili promjenu terapije zbog mogućih nuspojava. Genotipovi *\*2/\*3* i *\*3/\*3* rezultiraju slabom aktivnošću enzima i potrebne su značajno niže doze lijekova supstrata ovog enzima ili promjena terapije (56) (tablica 3).

Tablica 3. Vjerojatni fenotipovi CYP2C9 na osnovi genotipa (56).

Očekivani fenotip	Genotip	Učestali diplotipovi
<b>Normalni metabolizator</b>	Dva alela normalne funkcije	<i>*1/*1</i>
<b>Intermedijarni metabolizator</b>	Jedan funkcionalni alel i jedan alel sa smanjenom funkcijom ili jedan funkcionalni alel i drugi nefunkcionalni alel ili oba alela sa smanjenom funkcijom	<i>*1/*2</i> <i>*1/*3, *2/*2</i>
<b>Spori metabolizator</b>	Jedan nefunkcionalni alel i jedan sa smanjenom funkcijom ili oba nefunkcionalna alela	<i>*2/*3</i> <i>*3/*3</i>
<b>Neodređeni</b>	Kombinacije alela sa neodređenom ili nepoznatom funkcijom	<i>*1/*7, *1/*10</i> <i>*7/*10, *1/*57</i>

Aleli *CYP2C9\*2* i *CYP2C9\*3* pojavljuju se u 8 – 19 % bijelaca i u 6 – 7,4 % crnačke populacije, a alel *\*3* samo u azijata. Zbog toga je nužno u farmakogenetički profil bijelaca i crnaca uključiti oba alela, a u azijata samo alel *\*3* (50).

Polimorfizam CYP2C9 može značajno utjecati na metabolizam lijekova s uskom terapijskom širinom kao što su fenitoin i varfarin. Fenitoin je antiepileptik koji se metabolizira u jetri putem enzima CYP2C9. Dokazano je da polimorfizmi CYP2C9 i HLA-B\*15:02 utječu na koncentracije fenitoina kao i na pojavnost kožnih nuspojava kao što su: toksična epidermalna nekroliza i Stevens – Johnson sindrom. Prilikom uvođenja fenitoina u terapiju



preporuka je provesti testiranje farmakogenetičkog profila (razina preporuke IA). Za intermedijarni metabolički fenotip preporuka je smanjenje početne doze za 25 %, a u pacijenata s fenotipom sporog metabolizatora preporuka je početnu dozu fenitoina smanjiti za 50 % (50).

Različit odgovor na terapiju varfarinom dijelom se može objasniti polimorfizmom gena za enzim CYP2C9 i VKORC1. Nositelji kombinacije polimorfizama CYP2C9 i VKORC1 imaju povećan rizik od izraženog antikoagulacijskog učinka u usporedbi s osobama koji nisu nositelji navedenih polimorfizama.

### 3.2.3. CYP2C19

Enzim CYP2C19 jedan je od enzima s najvećim brojem polimorfizama (57). Važniji supstrati ovog enzima su antikonvulzivi (barbiturati, fenitoin, valproat), inhibitori protonske pumpe (omeprazol, pantoprazol), psihofarmaci (citalopram, fluoksetin, sertralin i dr.) te klopidogrel, propranolol, tolbutamid i drugi. Genetski polimorfizmi ovog enzima rezultiraju interindividualnim razlikama u njegovoj metaboličkoj aktivnosti, a time i odgovorom na lijekove supstrate. Ovaj enzim ima jako važnu ulogu u metabolizmu klopidogrela.

Klopidogrel se iz inaktivnog predlijeka pretvara u aktivni metabolit pomoću enzima CYP2C19. Prema tome, spori metabolizatori (alel *CYP2C19/\*2*) imati će smanjenu konverziju klopidogrela u njegov aktivni oblik te će izostati terapijski učinak. U tom slučaju potrebna je promjena lijeka. Preporuka je prasugrel ili druga alternativna terapija ukoliko nema kontraindikacija. S druge pak strane, vrlo brzi metabolizatori (alel *CYP2C19/\*17*) mogu biti u povećanom riziku za krvarenje (tablica 4) (58). Zaključno, preporuka je da ultrabrzi i normalni metabolizatori mogu primiti standardne doze ovog lijeka, dok se intermedijarnim i

sporim preporuča prasugrel ili druga alternativna terapija (58). Smjernice CPIC (engl. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) za doziranje inhibitora protonske pumpe ovisno o genotipu CYP2C19 podrazumijevaju: prepoznavanje pacijenata s nižom plazmatskom koncentracijom ovih lijekova te posljedično propisivanje više doze kako bi se postigla učinkovitost; prepoznavanje pacijenata izloženih većim koncentracijama te posljedično snižavanje doze kako bi se izbjegla toksičnost (59).

Tablica 4. Preporuke za doziranje klopidogrela ovisno o metaboličkom fenotipu (58)

	<b>Implikacija za klopidogrel</b>	<b>Terapijske preporuke</b>	<b>Klasifikacija preporuke</b>
<b>Vrlo brzi metabolizatori (UM) (*1/*17, *17/*17)  normalni metabolizatori (NM) (*1/*1)</b>	Normalna (NM) ili povećana (UM)  inhibicija trombocita;  normalna (NM) ili smanjena (UM)  rezidualna agregacija  trombocita	Uputa za  klopidogrel-  preporuka za  doziranje i primjenu	Jaka-važna (Strong)
<b>Intermedijarni metabolizatori (IM) (*1/*2)</b>	Smanjena inhibicija trombocita;  povećana rezidualna agregacija  trombocita; povećan  rizik za štetne  kardiovaskularne  učinke	Prasugrel ili druga  alternativna terapija  (ako nema  kontraindikacija)	Umjerena  (Moderate)
<b>Spori metabolizatori (PM)</b>	Značajna redukcija inhibicije	Prasugrel ili druga  alternativna terapija	Jaka-važna (Strong)

(*2/*2)	trombocita; povećana rezidualna agregacija trombocita; povećan rizik za štetne kardiovaskularne učinke	(ako nema kontraindikacija)	
---------	--	--------------------------------	--

### 3.2.4. CYP3A4/5

Enzimi CYP3A4 i CYP3A5 sudjeluju u metabolizmu otprilike 50 % lijekova. Navedeni enzimi, osim što dijele iste supstrate, pokazuju i vrlo visoku varijabilnost u aktivnosti. Spomenuta varijabilnost je, osim genetičke predispozicije, pod snažnim utjecajem okolišnih čimbenika poput hrane, pušenja i drugih lijekova (60). U kliničkom smislu značajni su genotipovi *CYP3A4\*22* i *CYP3A5\*3*. U ovisnosti o genotipu/fenotipu CYP3A5 dozira se lijek takrolimus. Brzim metabolizatorima potrebno je povećati standardnu početnu dozu 1.5 do 2 puta. Sporim metabolizatorima potrebno je započeti terapiju standardnim dozama te pratiti i po potrebi prilagoditi dozu prema koncentraciji lijeka u plazmi (61). Prema smjernicama CPIC-a, s ocjenom najviše kliničke evidencijske razine (A) i stupnja PharmGKB dokaza (1A) bolesnike na imunosupresivnom liječenju takrolimusom treba farmakogenetski testirati na točkastu mutaciju *CYP3A5\*3*, prije početka terapije.

### 3.3. FARMAKOGENETIKA PRIJENOSNIKA

#### 3.3.1. P-GLIKOPROTEIN

P-glikoprotein je član obitelji prijenosnih proteina ABC. Otkriven je 1976. godine u kulturi stanica raka ovarija. Stanice u navedenoj kulturi bile su otporne na veliki broj lijekova i zbog toga se P-gp definirao kao posrednik rezistencije na različite lijekove. Danas znamo da se P-gp nalazi u mnogim životinjskim i ljudskim tkivima i organima kao što su crijeva, jetra, bubrezi, posteljica, krvno-moždana barijera te da ima funkciju izbacivanja tvari iz stanice. Supstrati P-gp su različiti antitumorski lijekovi, blokatori kalcijevih kanala, antiepileptici, imunosupresivi, kortikosteroidi, antibiotici i dr. U ljudi, P-gp je produkt gena *ABCB1* ili *MDR1*. Navedeni gen je visoko polimorfan s raznim varijantama alela pronađenih u različitim populacijama diljem svijeta. Prema dosadašnjim istraživanjima čini se da je raspodjela varijanti alela ovisna o pripadnosti određenoj rasi. Tako je primjerice polimorfizam jednog nukleotida *SNP3435C>T* puno češći u azijata (60-72 %) nego u bijelaca (34-42 %) (63). Navedeni polimorfizam rijetko se javlja u afričkoj populaciji pa se pretpostavlja da je takva niska prisutnost alela *MDR13435T* povezana sa smanjenom incidencijom raka bubrega u afričkoj populaciji (64). S druge pak strane, alel *MDR13435C* moguće je da ima zaštitni učinak u pacijenata s Parkinsonovom bolešću s poznatom izloženosti pesticidima u mladosti (65).

### 3.3.2. PRIJENOSNIK BCRP

Prijenosnik BCRP (od engl. Breast Cancer Resistance Protein) je produkt gena *ABCG2*.

Prisutan je u epitelnim stanicama tankog crijeva, pluća, bubrega, žlijezda znojnice i posteljice (66). Jako je važan za apsorpciju i bubrežno izlučivanje brojnih lijekova i njihovih metabolita te ksenobiotika. Pronađeno je preko 80 polimorfizama gena *ABCG2* (67). Među njima se ističe polimorfizam jednog nukleotida *SNP C421A* koji se povezuje sa smanjenom funkcijom i izmijenjenim afinitetom za pojedine supstrate (67). Učestalost polimorfizama *C421A* je od 27-35 % u azijata, 9-14 % u bijelaca i 1-5 % u afrikanaca (68). U kliničkoj praksi ovaj polimorfizam ima poseban značaj kod primjene lijeka gefitinib. Gefitinib je inhibitor receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR) i supstrat prijenosnika *ABCG2*. Kod pacijenata liječenih gefitinibom, prisutnost polimorfizma *C421A* bila je povezana s povećanom akumulacijom lijeka i većom učestalošću nuspojava kao što je lijekom inducirani proljev u usporedbi s pacijentima s divljim tipom alela (69). Također veliki je utjecaj polimorfizma *C421A* na farmakokinetiku i terapijski učinak rosuvastatina (70). Zaključno, potrebna su dodatna istraživanja polimorfizama prijenosnika ABC kako bismo bolje razumjeli njihov utjecaj na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova supstrata.

### 3.3.3. PRIJENOSNIK OATP

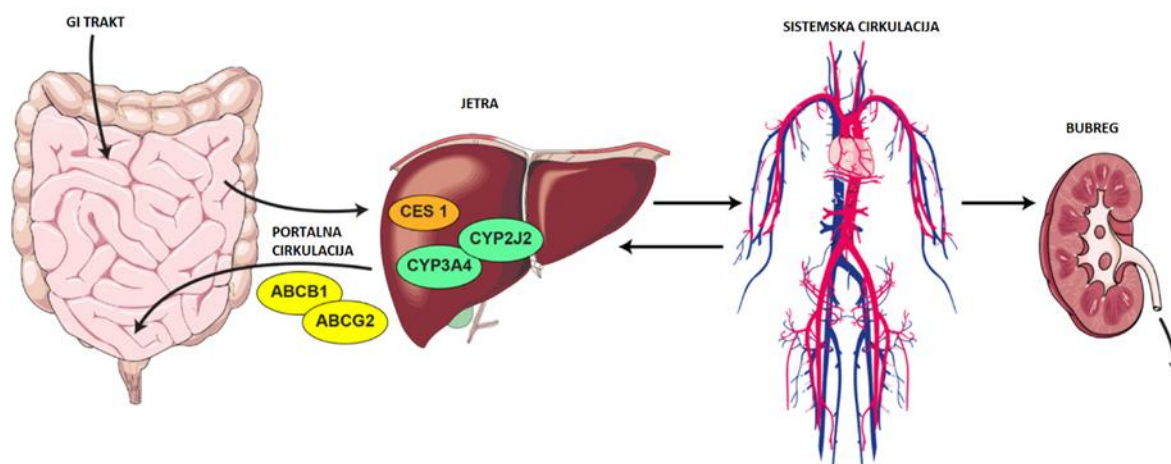
Organski anionski transportni proteini (OATP) su glavni prijenosnici lijekova u stanicu.

Prijenosnik OATP1B1 kodiran je genom *SLCO1B1*, a nalazi se na sinusoidalnoj membrani hepatocita gdje omogućava prolazak različitih endogenih supstrata i lijekova u jetra (71). On je ujedno i jedini prijenosnik za kojeg postoje smjernice u kliničkoj praksi. Otkriveno je nekoliko značajnijih polimorfizama gena *SLCO1B1* među kojima je najznačajniji *SLCO1B1*\*5 (c. 521T>C) kojeg se povezuje sa smanjenom aktivnosti prijenosnika, a rezultira povećanom koncentracijom nekih lijekova, primjerice statina u plazmi. Prisutnost polimorfizma c. 521T>C povezuje se s povećanim rizikom od miopatije uzrokovane statinima kao i rabdomiolize, klinički najozbiljnije nuspojave statina. Spomenuti polimorfizam ima najznačajniji učinak na farmakokinetiku simvastatina (72). Prema tome, ukoliko se dijagnosticira intermedijarna aktivnost prijenosnika OATP1B1 onda je potrebno razmotriti nižu dozu simvastatina ili odabrati alternativni. U slučaju niske aktivnosti prijenosnika, postoji visoki rizik za miopatiju te je potrebno propisati nižu dozu simvastatina ili odabrati alternativni. Također, preporučuje se redovito pratiti vrijednosti kreatin kinaze (CK). Nadalje, polimorfizam *OATP1B1*\*15 povezuje se s povećanim plazmatskim koncentracijama pravastatina i aktivnog metabolita irinotekana, dok se varijanta *OATP1B1*\*17 povezuje s povećanom sintezom kolesterola posredovanom pravastatinom (73-75).

### 3.4. FARMAKOGENETIKA DOAK-A

Farmakogenetika DOAK-a prvenstveno se odnosi na moguće varijante gena koji kodiraju najvažnije enzime u njihovom metabolizmu (slika 8) (76). Većina DOAK-a dijeli isti metabolički put. On započinje ulaskom u portalnu cirkulaciju uz prethodnu apsorpciju kroz gastrointestinalni trakt aktivnim i pasivnim transportom kroz enterocite. Dolaskom u jetra slijedi konverzija u aktivne metabolite, primjerice dabigatraneteksilat se pretvara u aktivni oblik dabigatran pomoću enzima CES1 (77). Aktivni metaboliti potom ili ulaze u sistemsku cirkulaciju ili se izlučuju putem efluksnih proteina kao što su P-gp (kodiran genom *ABCB1*), i BCRP (kodiran genom *ABCG2*). Dodatno, važno je spomenuti i prijenosnike koji omogućuju ulazak DOAK-a u jetra. To je, primjerice za edoksaban, prijenosnik organskih aniona OATP1B1 (kodiran genom *SLCO1B1*) (78). Farmakološki učinak potom ovisi o specifičnom DOAK-u koji je primijenjen. Tako su rivaroksaban, apiksaban i edoksaban direktni inhibitori faktora Xa, dok je dabigatran inhibitor trombina. U konačnici, DOAK-i se izlučuju putem jetre i bubrega. Dabigatran se pretežito izlučuje putem bubrega (85 %) (79). Inhibitori faktora Xa se pretežito metaboliziraju u jetri pomoću CYP3A4, a rivaroksaban dodatno pomoću CYP2J2. Preostali dio inhibitora faktora Xa koji se ne metabolizira u jetri, izlučuje se putem bubrega (76).



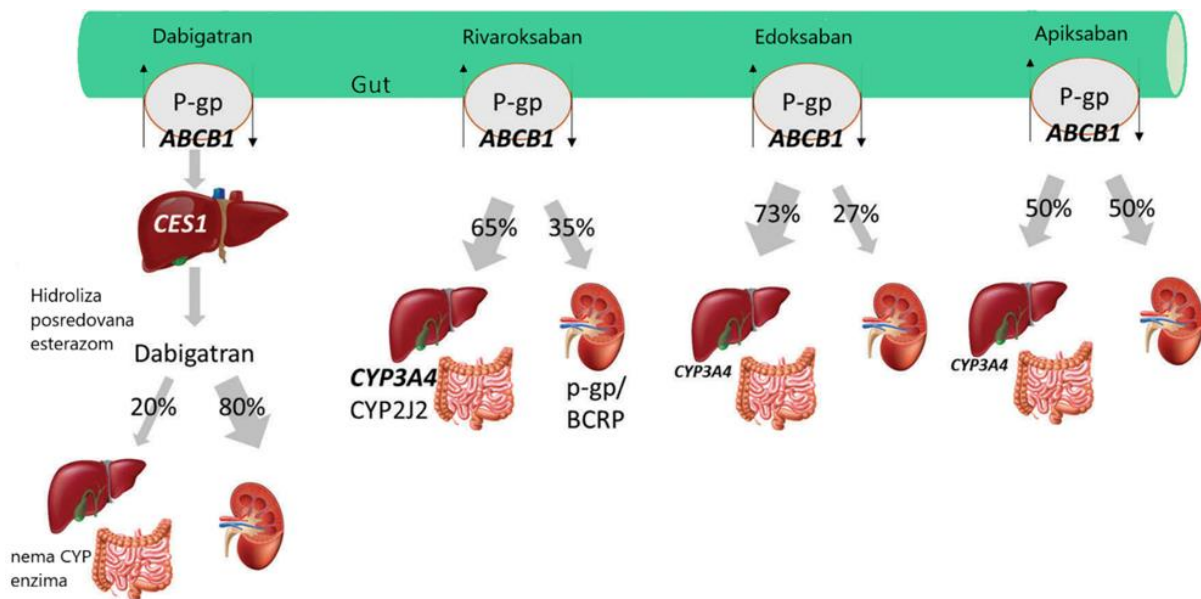


Slika 8. Shematski prikaz metabolizma DOAK-a s naglaskom na gene koji kodiraju najvažnije enzime (76).

### 3.4.1. DABIGATRAN

Dabigatraneteksilat je predlijeak koji se, nakon peroralne primjene, metabolizira u svoj intermedijarni metabolit dabigatran etil ester (M2) pomoću karboksilesteraze 2 (CES2) u tankom crijevu. Navedeni metabolit se dalje konvertira u aktivni metabolit dabigatran pomoću karboksilesteraze 1 (CES1) u jetri (slika 9) (84). Plazmatske koncentracije dabigatrana mogu biti značajno različite među pojedincima što je posljedica interindividualne varijabilnosti u odgovoru na lijek. Značaj genetskih odrednica na serumsku koncentraciju dabigatrana proučavan je u jednoj od niza cjelogenomskih asocijacijskih studija (GWAS; engl. Genomic Wide Assotiation Study). Navedena studija skrenula je pozornost na tri jednonukleotidna polimorfizma (SNPs), *rs2244613* i *rs8192935* u genu *CES1* koji kodiraju jetreni enzim esterazu, a koji sudjeluje u pretvorbi dabigatraneteksilata u aktivni oblik. Treći polimorfizam je *rs4148738* u genu *ABCB1* koji kodira P-gp (80). Nosioci varijante alela *rs2244613* postizali su niže plazmatske koncentracije dabigatrana i imali su

smanjeni rizik za krvarenje. Nosioци *rs8192935* mutiranog alela postizali su nižu vršnu koncentraciju dabigatrana, ali klinički utjecaj nije bio značajan (80). Primjena inhibitora P-gp povećala je bioraspoloživost dabigatrana za 10-20 % (81). Nadalje, in vitro studija na stanicama hepatocita pokazala je da je varijanta *rs71647871* na genu *CES1* povezana sa smanjenim metabolizmom dabigatraneksetilata, smanjenom pretvorbom iz predlijeka u intermedijarne metabolite M1 i M4 in vitro (77). Iako neke studije nisu pokazale klinički značajnu povezanost između koncentracije dabigatrana i spomenutih polimorfizama, otkriven je značajan broj interakcija između CYP3A4 inhibitora i dabigatrana (82). Prema PharmGKB bazi podataka varijanta *rs1045642* gena *ABCB1* povezana je sa utjecajem na metabolizam odnosno farmakokinetiku dabigatrana. Genotipovi AA i AG rezultiraju mogućom povećanom izloženosti dabigatranu, u usporedbi s genotipom GG. Suprotno tome, ljudi s GG genotipom mogu imati smanjene koncentracije dabigatrana u plazmi. Varijantu *rs2244613* gena *CES1* povezujemo s mogućnom toksičnošću dabigatrana odnosno povećanim rizikom za krvarenje kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom. Tako pacijenti s genotipom GG i atrijskom fibrilacijom, a koji su liječeni dabigatranom mogu imati: 1) smanjenu koncentraciju dabigatrana; 2) smanjen, ali ne i isključen rizik od krvarenja, u usporedbi s TT genotipom. Jednako vrijedi i za genotip GT. Pacijenti s TT genotipom i atrijskom fibrilacijom, a koji su liječeni dabigatranom mogu imati povećan rizik za krvarenje. Smanjeni klirens dabigatrana pripisuje se sporim metabolizatorima enzima CYP2D6 (83).



Slika 9. Metabolizam i utjecaj farmakogenomike na DOAK-e (84).

### 3.4.2. RIVAROKSABAN

Metabolizam rivaroksabana odvija se u jetri pretežno posredstvom CYP enzima. Zahvaljujući in vitro studijama poznato je da je rivaroksaban supstrat prijenosnih proteina P-gp i BCRP koji je kodiran genom *ABCG2*. Zbog navedenog se ne preporučuje istodobna primjena CYP3A4 i P-gp inhibitora (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i inhibitori HIV proteaze: ritonavir) sa rivaroksabanom. Jednako vrijedi i za induktore (rifampicin, fenitoin, karbamazepin, gospina trava i sl). Klinički je značajno smanjeno ne-bubrežno izlučivanje rivaroksabana kada se primjenjuje zajedno s jakim inhibitorima CYP3A4 (84). GWA studija za rivaroksaban još nije provedena. Istraživanje na rekombinantnim staničnim linijama pokazalo je da je P-gp prijenosnik rivaroksabana, ali prisutni polimorfizmi *ABCB1* gena nisu značajno utjecali na farmakokinetiku lijeka (85). U jednom prikazu slučaja prezentiran je

pacijent s gastrointestinalnim krvarenjem koji je farmakogenetičkim testiranjem bio homozigot za obje varijante alela *ABCB1* (*rs2032582* i *rs1045642*) i imao je smanjenu aktivnost enzima CYP3A4 (86). Povećane koncentracije rivaroksabana uočene su kod istodobne primjene s CYP3A4 inhibitorom, klaritromicinom (82). Varijanta gena *ABCB1*, *rs1045642*, povezuje se sa određenim kliničkim napomenama. Tako za ljude koji su nositelji alela AA postoji mogućnost da budu izloženi većim koncentracijama rivaroksabana u plazmi. Suprotno tome, nosioci alela GG mogu biti izloženi nešto nižim koncentracijama rivaroksabana u plazmi i posljedično tome, izostanku farmakološkog učinka. Također, nositelji alela GG povezuju se i sa većim rizikom od nastanka tromboembolije prilikom liječenja rivaroksabanom, za razliku od nositelja alela AA i AG. Varijante *CYP2C19\*1* i *CYP2C19\*17* se, prema istraživanjima, povezuju sa smanjenom mogućnošću zgrušavanja krvi kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom i akutnim koronarnim sindromom a koji su liječeni rivaroksabanom i klopidoogrelom (83).

### 3.4.3. APIKSABAN

Oralna bioraspoloživost apiksabana iznosi 50 %. Metabolizam se odvija u jetri posredstvom CYP3A4. Izlučivanje je pretežno putem fecesa (približno 75 %). Apiksaban je supstrat prijenosnika P-gp i enzima CYP3A4, CYP1A2 i CYP2J2. Potencijal interakcija lijek-lijek je vrlo malen (41). Ipak, istodobna primjena apiksabana i jakih inhibitora CYP3A4 i P-gp može dvostruko povećati plazmatsku koncentraciju apiksabana (24).

Trenutno ne postoji GWA studija koja bi pokazala utjecaj genetičkih varijabilnosti na plazmatsku koncentraciju apiksabana. Farmakokinetička studija na 44 pacijenta u Japanu nije pokazala povezanost između *ABCB1* *rs1128503*, *rs2032582* ili *rs1045642* sa

plazmatskom koncentracijom apiksabana. Ipak, koncentracija apiksabana je bila povećana u prisustvu polimorfizma *ABCG2 rs2231142* i *CYP3A5 rs776746\*3* (87). Druga studija provedena na 80 pacijenata s atrijskom fibrilacijom pokazala je smanjenje vršne koncentracije apiksabana u prisustvu varijante alela za *ABCB1 rs4148738* (88). Treća manja studija na 17 pacijenata sa atrijskom fibrilacijom nije otkrila utjecaj jednonukleotidnih polimorfizama *ABCB1 rs1045642* i *rs4148738*, kao i *CYP3A5 rs776746* na farmakokinetiku apiksabana (89).

Gen *SULT1A1* kodira enzim sulfotransferazu koji je važan u konjugaciji o-demetilapiksabana. Genetski polimorfizam navedenog gena, pokazalo se, utječe na metabolizam apiksabana (90). Varijanta gena *ABCB1, rs4148738*, povezuje se sa mogućim nuspojavama kod primjene apiksabana. Tako se nositelji alela CC povezuju s mogućim povećanim rizikom od krvarenja u usporedbi sa nosiocima alela CT i TT. Nositelji alela TT imaju manji rizik za nastanak krvarenja kod liječenja apiksabanom. Kliničke napomene postoje i za varijantu *rs776746* gena *CYP3A5*. Naime, pacijenti s atrijskom fibrilacijom i genotipom CC mogu imati povećanu koncentraciju apiksabana u usporedbi s nositeljima genotipa TT. Suprotno tome, postoji istraživanje kojim je utvrđeno da nositelji genotipa CC imaju veći klirens apiksabana u odnosu na nositelje genotipa CT i TT. Pacijenti s atrijskom fibrilacijom i genotipom TT mogu imati smanjene koncentracije apiksabana u krvi u odnosu na nositelje alela CC i CT i također povećani klirens apiksabana u odnosu na CC genotip (83).

#### 3.4.4. EDOKSABAN

Edoksaban se nakon oralne primjene metabolizira procesima hidrolize posredstvom CES1, oksidacije i konjugacije pomoću CYP3A4/5 (<10 %). Edoksaban i njegov aktivni metabolit M4 supstrati su P-gp i organskog anionskog prijenosnog proteina 1B1 (OATP1B1). Stoga je potreban oprez kod istodobne primjene s farmakološkim inhibitorima P-gp i OATP1B1 (26).

Edoksaban je najslabije istražen antikoagulans u smislu utjecaja farmakogenomike na njegovu farmakokinetiku i farmakodinamiku. Ne postoji GWA studija, samo dvije manje studije koje su promatrale utjecaj farmakogenetike na farmakologiju edoksabana. Prva studija rađena je na ljudskim embrionalnim stanicama bubrega. Mutacije na genu koji kodira faktor zgrušavanja krvi X nisu pokazale utjecaj na vrijeme zgrušavanja, katalitičku aktivnost faktora Xa kao ni učinkovitost edoksabana (91). Druga studija nije pokazala utjecaj polimorfizama gena *SLCO1B1* (*rs4149056*) i gena *ABCB1* (*rs1045642*) na farmakokinetiku edoksabana niti klinički značajne rezultate (78). Polimorfizmi gena za CYP2C9 i VKORC1 nisu pokazali utjecaj na klinički odgovor pacijenata na edoksabanu, pokazala je studija ENGAGE-TIMI 48 na 14 348 pacijenata (92, 93). Prema bazi podataka PharmGKB, za edoksaban postoje napomene za varijante gena *ABCB1* i gena *SLCO1B1*. Nositelji genotipa AA gena *ABCB1* se ne povezuju sa izloženošću većim koncentracijama edoksabana, za razliku od genotipova AG i GG. Varijanta gena *SLCO1B1*, *rs4149056* sadržava napomenu da se nositelji genotipova CC i CT ne povezuju s većom izloženošću većim koncentracijama edoksabana u odnosu na genotip TT. Obje navedene napomene nisu značajne za kliničku primjenu edoksabana (83).

Na temelju prikazanog vidljivo je da nedostaju opširnije kliničke studije o utjecaju farmakogenomike na farmakologiju DOAK-a. Većina ih ne posjeduje GWA studije i potrebno je u budućnosti uključiti veći broj ispitanika kako bi se omogućio bolji uvid u utjecaj genetičkih polimorfizama na direktne oralne antikoagulanse.

### 3.5. PRIKAZ SLUČAJEVA

#### 3.5.1. SLUČAJ 1

*Ponovno uvođenje antikoagulacijske terapije nakon intrakranijskog krvarenja – uloga farmakogenetike u izboru i doziranju lijeka*

Intrakranijsko krvarenje (ICH; od engl. intracranial hemorrhage) je jedna od najopasnijih nuspojava liječenja antikoagulansima. U dotičnom slučaju, posebno zahtjevan zadatak je ponovno uvođenje antikoagulacijske terapije nakon takvog incidenta. Ukoliko se uspoređuje rizik od ICH kod bolesnika koji se liječe od venske tromboembolije, DOAK-i imaju puno bolji sigurnosni profil od varfarina. U ovom slučaju pokazat ćemo kako nam u izboru optimalnog lijeka i optimalnog doziranja mogu pomoći farmakogenetički alati.

Bolesnik u dobi od 76 godina operiran je zbog meningeoma, a mjesec dana nakon operacije razvio je proksimalnu duboku vensku trombozu lijeve noge. U liječenje je uveden dalteparin, no bolesnik je razvio intrakranijsko krvarenje kao nuspojavu liječenja te je isto prekinuto. Kako bi se spriječio razvitak plućne embolije, pacijentu je ugrađen filter u donju šuplju venu. Bolesnik se nakon neurološke rehabilitacije i dalje žalio na otok i bolove u nozi, a pregledom je utvrđeno napredovanje tromboze.

Slučaj je raspravio multidisciplinarni tim.

Bolesniku je oprezno uvedena niža doza enoksaparina te je uslijed zadovoljavajućeg odgovora ekstrahiran filter iz donje šuplje vene. U nastavku liječenja, pacijent je bio skloniji prelasku na jedan od DOAK-a te su učinjena potrebna farmakogenetička testiranja kako bi se izbjegle moguće interakcije s postojećom farmakoterapijom i kako bi se rizik od krvarenja i/ili izostanka učinka sveo na najmanju moguću razinu.



Prva farmakogenetička analiza obuhvatila je analizu enzima i prijenosnika kako bi se izbjegle moguće interakcije između lijekova, pogotovo fenobarbitona kojeg bolesnik ima u terapiji.

Rezultati analize prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Rezultati farmakogenetičke analize

Gen - alel	Genotip	Fenotip
CYP2C9 *2, *3	*1/*2	Intermedijarni metabolizator (IM)
CYP2C19 *2, *17	*1/*17	Brzi metabolizator (RM)
CYP2D6 *2, *3, *4, *5, *6, *41	*1/*4	Intermedijarni metabolizator (IM)
CYP3A4 *22	*1/*22	Intermedijarni metabolizator (IM)
MDR1 (ABCB1) 3435C>T	C/T	Intermedijarna transportna funkcija
ABCG2 421C>A	C/C	Normalna transportna funkcija
UGT2B7 -161C>T	C/C	Normalni metabolizator (NM)

Drugo farmakogenetičko testiranje obuhvatilo je lijekove koje bolesnik ima u terapiji s obzirom na njihovu farmakokinetiku.

Rezultati testiranja prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Rezultati farmakogenetičke analize

Lijek	Enzim	Transporter
dabigatran	CES1	P-gp ( <i>MDR1</i> , <i>ABCB1</i> ) – supstrat
diazepam	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5	P-gp ( <i>MDR1</i> , <i>ABCB1</i> ) – supstrat
metoprolol	CYP2C19, CYP2D6	P-gp ( <i>MDR1</i> , <i>ABCB1</i> ) – supstrat
fenobarbiton	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5	P-gp ( <i>MDR1</i> , <i>ABCB1</i> )*, <i>ABCC2</i> ( <i>MRP2</i> ) – supstrat i induktor* - u ovom slučaju indukcija je poželjna osobina fenobarbitona koja pospješuje funkciju P- gp-a!
ramipril	-	-

Iz nalaza je vidljiva intermedijarna transportna funkcija P-glikoproteina, a četiri prateća lijeka su njegovi supstrati. Posljedično dolazi do natjecanja za prijenos putem P-gp-a i moguće produljene bioraspoloživosti te povećane koncentracije u plazmi lijekova supstrata jer prijenosnik ima umjereno smanjenu aktivnost. Nastavno na to, predloženo je uvođenje niže doze dabigatrana uz praćenje (2x110 mg). Laboratorijskom analizom nakon tjedan dana potvrđene su optimalne plazmatske koncentracije dabigatrana. U narednom periodu bolesnik je bez epizoda krvarenja, simptomi s lijevom nogom su se povukli, a ultrazvukom je potvrđena vrlo dobra rekanalizacija duboke venske tromboze.

### 3.5.2. SLUČAJ 2

#### *Ponovno uvođenje antikoagulacijske terapije nakon ginekološkog krvarenja– uloga farmakogenetike u izboru i doziranju lijeka*

Pacijentica u dobi od 61 godinu zaprimljena je u siječnju 2019. u hematološku ambulantu zbog obilnog ginekološkog krvarenja. Svi ginekološki nalazi bili su uredni. Pacijentica je u to vrijeme bila na terapiji rivaroksabanom.

Nakon detaljnog uzimanja anamneze saznajemo da je otac pacijentice umro od generalizirane ateroskleroze. Stric joj je umro uslijed venske tromboze.

Tijek liječenja pacijentice započinje 2010. godine kada je operirala vratnu kralježnicu nakon koje se dogodila duboka venska tromboza desne potkoljenice. Uvedena je terapija varfarinom tijekom 6 mjeseci, a nakon toga samo acetilsalicilatna kiselina naredne dvije godine. Pacijentici je ponovno uveden varfarin kada se 2014. godine pojavio površinski tromboflebitis desne noge. Na kontrolnom pregledu 2017. godine pacijentica je i dalje uzimala varfarin. Učinjeno je i testiranje na mutacije: mutacija gena faktora II nije nađena, a analizom gena za FV Leiden, *MTHFR* i *PAI-1* utvrđen je heterozigotni status. Prema tome, zaključak je da se radilo o jednoj akutnoj epizodi duboke venske tromboze i jednoj epizodi površinskog tromboflebitisa uz nasljednu trombofiliju. Obzirom da je pacijentica u visokom riziku od ponavljanja epizode duboke venske tromboze, preporučeno je uvođenje trombopofilakse, ali je upitan nastavak terapije varfarinom.

2018. godine započeto je liječenje rivaroksabanom.

U siječnju 2019. pacijentica se javlja zbog obilnog ginekološkog krvarenja. Obzirom da su svi ginekološki nalazi bili uredni, hematolog je preporučio prekid terapije rivaroksabanom i

zatražio farmakogenetičko testiranje. Farmakogenetički nalaz pokazao je da je pacijentica slabi/spori metabolizator lijekova supstrata enzima CYP3A4 (homozigotni nositelj polimorfnog alela *CYP3A4* \*22/\*22) te je DOAK izbora samo onaj koji se ne metabolizira tim putem, primjerice dabigatran. Također potreban je oprez pri mogućoj budućoj primjeni lijekova koji su supstrati/ inhibitori istog enzima.

#### 4. RASPRAVA

Prvotna premisa da DOAK-i imaju bolji sigurnosni profil od varfarina pokazala se načelno točnom. Pregled literature dao nam je uvid da ipak postoje slučajevi u kojima DOAK-i ulaze u interakcije sa postojećom terapijom ili su kontraindicirani obzirom na farmakogenetički profil pacijenta. Tako primjerice dabigatran ima potencijal ulaska u interakcije sa P-gp inhibitorima i P-gp induktorima. Riječ je o lijekovima kao što su ketokonazol, verapamil, rifampicin, karbamazepin i dr. Prilagodba doze dabigatrana načelno nije potrebna, osim ukoliko se ustanovi da je vršna koncentracija dabigatrana u plazmi povišena ili smanjena. Općenita preporuka je da dabigatran ne bi trebalo primjenjivati unutar 2 sata od primjene bilo kojeg P-gp inhibitora ili induktora. Dabigatran se ne metabolizira putem CYP enzima što mu daje prednost u slučajevima kada pacijent u postojećoj terapiji ima lijekove koji se metaboliziraju tim putem ili ukoliko je neki od CYP enzima zahvaćen polimorfizmom. Rivaroksaban je supstrat prijenosnika P-gp i metabolizira se putem enzima CYP3A4. Prema tome, preporuka je izbjegavati istodobnu primjenu rivaroksabana sa snažnim inhibitorima i induktorima P-gp i CYP enzima. U kontekstu kliničke prakse važno je naglasiti da je primjena rivaroksabana sa snažnim inhibitorima P-gp i inhibitorima CYP enzima kontraindicirana radi mogućeg krvarenja. Apiksaban i edoksaban imaju sličan farmakokinetički profil rivaroksabanu jer su supstrati prijenosnika P-gp kao i enzima CYP. Stoga, sve navedeno što vrijedi za rivaroksaban, a tiče se interakcija, može se preslikati i na posljednja dva DOAK-a. Farmakodinamičke interakcije DOAK-a očituju se u povećanom riziku za krvarenje, no taj rizik je puno manji u odnosu na varfarin.

Ukoliko se promatraju interakcije skupina lijekova za liječenje kroničnih bolesti s DOAK-ima, tu se situacija s godinama mijenja. Danas gotovo da i nema skupine lijekova koja

potencijalno ne ulazi u interakcije s DOAK-ima. Studija iz Australije pokazala je kako se s godinama broj interakcija DOAK-a kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom smanjuje, ali se mijenja profil lijekova koji ulaze u interakcije. Danas su to najčešće antidepresivi (SSRI i SNRI), nesteroidni protuupalni lijekovi, inhibitori kalcijevih kanala i amiodaron. Antidepresivi su heterogena skupina lijekova koji su farmakokinetički i farmakodinamički jako složeni, a u kombinaciji sa DOAK-ima mogu izazvati ozbiljne interakcije. U kliničkoj praksi posebno se ističu slučajevi interakcija koji rezultiraju velikim krvarenjima kao što su gastrointestinalno i intracerebralno krvarenje. Prikazana studija iz Tajvana pokazala je da primjena antidepresiva i DOAK-a može rezultirati velikim krvarenjima. Rezultati te studije ukazuju kako je rizik od intracerebralnog krvarenja povećan u skupini pacijenata koji su uzimali inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) kao što je paroksetin. Rizik od gastrointestinalnog krvarenja bio je nešto veći kod istodobne primjene SSRI i dabigatrana. Iz te studije razvidno je da bi primjena tricikličkih antidepresiva bila najsigurnija opcija za pacijente s atrijskom fibrilacijom koji se liječe DOAK-ima. Još jedna opservacijska studija iz Australije promatrala je interakcije DOAK-a kod starijih hospitaliziranih pacijenata. Potencijalne farmakodinamičke interakcije utvrđene su kod istodobne primjene DOAK-a s antidepresivima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima i antitromboticima. Najčešći lijekovi koji su snižavali plazmatsku koncentraciju DOAK-a bili su karbamazepin i fenitoin, a lijekovi koji su je povećavali bili su amiodaron, eritromicin, diltiazem i verapamil.

Sistemske lijekove za liječenje gljivičnih infekcija jaki su inhibitori enzima CYP stoga je potreban poseban oprez kod pacijenata koji se paralelno liječe DOAK-ima. U jednoj danskoj studiji iz 2021. godine pokazano je da je rizik od krvarenja statistički značajno veći kod istodobnog liječenja apiksabanom i sistemskim flukonazolom. Rizik nije bio povećan među

korisnicima rivaroksabana i dabigatrana. Također, nije pronađen povećani rizik od krvarenja kod istodobne primjene topikalnih azola i DOAK-a.

Interakcije DOAK-a i dodataka prehrani nisu dovoljno istražene. Najviše su proučavani biljni pripravci na bazi ginka i gospine trave. Sastavnice biljke *Gingko biloba* snažni su inhibitori enzima CYP što može rezultirati krvarenjem kod istodobne primjene s DOAK-ima. Gospina trava koristila se kao prirodni antidepresiv, no obzirom da je snažni induktor CYP enzima predstavljala je veliki sigurnosni problem u liječenju. Stoga se danas ne mogu naći koncentrirani pripravci gospine trave u najvećem broju zemalja EU.

Razvojem novih laboratorijskih metoda imamo uvid u moguću genetičku podlogu lošeg odgovora na lijek. Naime, genetičkim testovima kliničarima je omogućeno da razumiju što je u podlozi promijenjenog odgovora na lijek i preciziraju koji protein (enzim ili prijenosnik) je zahvaćen polimorfizmom i u kolikoj mjeri. Za DOAK-e značajni polimorfizmi su polimorfizmi enzima CYP3A4 i polimorfizmi prijenosnika koji sudjeluju u metabolizmu DOAK-a. Svi DOAK-i se metaboliziraju pomoću enzima CYP3A4 u jetri, osim dabigatrana. U slučaju krvarenja ili izostanka učinka, a isključene su druge mogućnosti, poželjno je napraviti farmakogenetičko testiranje na polimorfizam enzima CYP3A4.

U metabolizmu dabigatrana značajnu ulogu imaju dva enzima: karboksilesteraza 1 (CES1) i karboksilesteraza 2 (CES2). Enzim CES1 zadužen je za konverziju intermedijarnog metabolita u aktivni oblik dabigatrana u jetri. Navedeni enzim podložan je polimorfizmima što je i pokazano u GWA studiji gdje su nosioci polimorfizma *rs2244613* u genu *CES1* postizali niže plazmatske koncentracije dabigatrana i imali smanjeni rizik za krvarenje. No tu istu varijantu *rs2244613* gena *CES1* povezujemo s mogućnom toksičnošću dabigatrana odnosno povećanim rizikom za krvarenje kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom. Tako pacijenti s



genotipom GG i atrijskom fibrilacijom, a koji su liječeni dabigatranom mogu imati: 1) smanjenu koncentraciju dabigatrana; 2) smanjen, ali ne i isključen rizik od krvarenja, u usporedbi s TT genotipom. Jednako vrijedi i za genotip GT. Pacijenti s TT genotipom i atrijskom fibrilacijom, a koji su liječeni dabigatranom mogu imati povećan rizik za krvarenje. In vitro studija na stanicama hepatocita zaključuje da je varijanta rs71647871 na genu *CES1* povezana sa smanjenim metabolizmom dabigatraneteksilata u aktivne metabolite. Prema PharmGKB bazi podataka varijanta rs1045642 gena *ABCB1* koji kodira prijenosnik P-gp povezana je s utjecajem na metabolizam odnosno farmakokinetiku dabigatrana. Genotipovi AA i AG rezultiraju mogućom povećanom izloženosti dabigatranu, u usporedbi s genotipom GG. Suprotno tome, ljudi s GG genotipom mogu imati smanjene koncentracije dabigatrana u plazmi.

GWA studija za rivaroksaban još nije provedena. Istraživanje na rekombinantnim staničnim linijama pokazalo je da je P-gp prijenosnik rivaroksabana, ali prisutni polimorfizmi *ABCB1* gena nisu značajno utjecali na farmakokinetiku lijeka. Zanimljiv je prikaz slučaja pacijenta koji je razvio gastrointestinalno krvarenje na terapiju rivaroksabanom, a prema farmakogenetičkom testiranju bio je homozigot za obje varijante alela *ABCB1* (rs2032582 i rs1045642) i imao je smanjenu aktivnost enzima CYP3A4. Spomenuta varijanta gena *ABCB1*, rs1045642, povezuje se sa određenim kliničkim rizicima. Tako za ljude koji su nositelji alela AA postoji mogućnost da budu izloženi većim koncentracijama rivaroksabana u plazmi. Suprotno tome, nositelji genotipa GG mogu biti izloženi nešto nižim koncentracijama rivaroksabana u plazmi i posljedično tome, izostanku farmakološkog učinka.

Za apiksaban također nije provedena GWA studija. Varijanta gena *ABCB1*, rs4148738, povezuje se sa mogućim nuspojavama kod primjene apiksabana. Tako se nositelji alela CC

povezuju s mogućim povećanim rizikom od krvarenja u usporedbi sa nositeljima alela CT i TT. Kliničke napomene postoje i za varijantu *rs776746* gena *CYP3A5*. Naime, pacijenti s atrijskom fibrilacijom i genotipom CC mogu imati povećanu koncentraciju apiksabana u usporedbi s nositeljima genotipa TT.

Edoksaban je najmanje istražen DOAK u pogledu farmakokinetike. Prema bazi podataka PharmGKB, za edoksaban postoje napomene za varijante gena *ABCB1* i *SLCO1B1*. Nositelji genotipa AA gena *ABCB1* se ne povezuju s izloženošću većim koncentracijama edoksabana, za razliku od genotipova AG i GG. Varijanta gena *SLCO1B1*, *rs4149056* sadržava napomenu da se nositelji genotipova CC i CT ne povezuju s većom izloženošću većim koncentracijama edoksabana u odnosu na genotip TT. Obje navedene napomene nisu značajne za kliničku primjenu edoksabana.

Sve navedeno dovodi do zaključka da su enzimi i prijenosnici ključne točke u metabolizmu DOAK-a, s genima koji pokazuju značajni polimorfizam. Potrebne su opširnije studije koje bi obuhvatile sve DOAK-e i iz kojih bismo više mogli saznati o učestalosti i kliničkom značaju pojedinih polimorfizama. Ograničenje ovog istraživanja je što nije obuhvatilo sve radove na navedenu tematiku, već samo odabrane. Naredna slična istraživanja mogla bi obuhvatiti veći broj radova i slučajeva iz kliničke prakse. Obzirom da objavljenih istraživanja ima sve više, sistematski pregled svih radova sigurno bi olakšao svakodnevnu praksu kliničarima. Do tada, važno je voditi računa o poznatim interakcijama DOAK-a s lijekovima, obratiti pozornost na moguće nuspojave i uzeti u obzir važnost određenih genskih polimorfizama, koji mogu biti ključni u određenim slučajevima za dijagnosticiranje problema i personalizirano liječenje pacijenata.

## 5. ZAKLJUČAK

Direktni oralni antikoagulansi su u velikoj mjeri zamijenili varfarin u kliničkoj praksi. Njihova primjena, unutar odobrenih indikacija, sve više raste. S vremenom se pojavljuju novi lijekovi za liječenje drugih kroničnih bolesti, mijenja se i prevalencija kroničnih bolesti u svijetu.

Uzimajući sve to u obzir, potrebno je stalno proučavati i prijavljivati moguće nove interakcije, nuspojave i druge izazove u liječenju s DOAK-ima. Poseban naglasak je stavljen i na moguće polimorfizme gena koji sudjeluju u metabolizmu i prijenosu DOAK-a, a koji mogu biti u podlozi velikih krvarenja tijekom primjene ovih lijekova. Broj takvih slučajeva je zasigurno manji od onih uzrokovanih primjenom varfarina, no to ne umanjuje njihov značaj i težinu. Zaključno, DOAK-i su sigurni lijekovi i predstavljaju veliko olakšanje u liječenju u odnosu na varfarin. Ipak, potrebno je voditi računa i ne isključiti mogućnost štetnih događaja pogotovo kod starijih pacijenata, u slučajevima politerapije te prisutne farmakogenetičke predispozicije u vidu oslabljene funkcije prvenstveno enzima uključenih u metabolizam i transportera važnih u prijenosu DOAK-a u tijelu.

## 6. POPIS LITERATURE

1. Pirmohamed M. Warfarin: Almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62(5):509-11.
2. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:967-77.
3. Lip GY, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1844-55.
4. Burn J, Pirmohamed M. Direct oral anticoagulants versus warfarin: is new always better than the old? *Open Heart.* 2018;5(1):e000712.
5. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National trends in ambulatory oral anticoagulant use. *Am J Med.* 2015;128(12):1300-1305.e2.
6. Alalwan AA, Voils SA, Hartzema AG. Trends in utilization of warfarin and direct oral anticoagulants in older adult patients with atrial fibrillation. *Am J Health-System Pharm.* 2017;74(16):1237-44.
7. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology.* 2013;2013(1):464-70.
8. Cherubini A, Carrieri B, Marinelli P. Advantages and disadvantages of direct oral anticoagulants in older patients. *Geriatr Care [Internet].* 2018. [citirano 08. ožujak 2022.];4(1). Dostupno na: <https://www.pagepressjournals.org/index.php/gc/article/view/7227>

9. Milling TJ, Frontera JA. Exploring Indications for the Use of Direct Oral Anticoagulants and the Associated Risks of Major Bleeding. *Am J Manag Care* 2017;23:67–80.
10. Schaefer JK, McBane RD, Wysokinski WE. How to choose appropriate direct oral anticoagulant for patient with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Hematol.* 2016;95:437–449.
11. Hinojar R, Jiménez-Natcher JJ, Fernández-Golfín C, Zamorano JL. New oral anticoagulants: A practical guide for physicians. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1:134–145.
12. Dager WE, Banares L. Reversing the anticoagulation effects of dabigatran. *Hosp Pract.* 2017;45:29–38.
13. Sweezy T, Mousa SA. Genotype-guided use of oral antithrombotic therapy: A pharmaco-economic perspective. *Pers Med* 2014;11:223–235.
14. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: Review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol.* 2011;7:281–287.
15. Ahmed S, Levin V, Malacoff R, Martinez MW. Dabigatran: A new chapter in anticoagulation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2012;10:116–123.
16. Kyrle PA, Binder K, Eichinger S i sur. Dabigatran: Patient management in specific clinical settings. *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126:503–508.
17. Europska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Dabigatran. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_hr.pdf). Pristupljeno: 15.3.2022.

18. Trujillo T, Dobesh PP. Clinical use of rivaroxaban: Pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing regimens in different indications. *Drugs*. 2014;74:1587–1603.
19. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban—An oral, direct Factor Xa inhibitor—Compared with other anticoagulants. *Thromb. Res.* 2011;127:497–504.
20. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2012;26:27–32.
21. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin. Pharmacokinet.* 2014;53:1–16.
22. Europska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Rivaroksaban. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_hr.pdf). Pristupljeno: 15.3.2022.
23. Deedwania P, Huang GW. An evidence-based review of apixaban and its potential in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Core Evid.* 2012;7:49–59.
24. Europska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Apiksaban. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_hr.pdf). Pristupljeno: 15.3.2022.
25. Hughes GJ, Hilar O. Edoxaban: An Investigational Factor Xa Inhibitor. *Pharm Ther.* 2014;39:686–715.
26. Europska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Edoksaban. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_hr.pdf). Pristupljeno: 15.3.2022.

27. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G i sur. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* 2017;31(4):193-203.
28. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract.* 2010;64(7):956-67.
29. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(1):1-22.
30. Hartter S, Sennewald R, Nehmiz G i sur. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):1053-62.
31. Di Minno A, Spadarella G, Prisco D i sur. Clinical judgment when using coagulation tests during direct oral anticoagulant treatment: a concise review. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(7):840-6.
32. Seiffge D, Nedeltchev K, Lyrer P. The new anticoagulants - their role in secondary prevention of thromboembolism after stroke. *Ther Umsch.* 2012;69(9):517-22.
33. Chin PK, Barclay ML, Begg EJ. Rifampicin and dabigatran etexilate: a place for laboratory coagulation monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(2):554-5.
34. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(3):326-43.
35. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U i sur. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;338(1):372-80.

36. Kubitza D, Roth A, Becka M i sur. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(1):89–98.
37. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D i sur. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(1):1–16.
38. Kubitza D, Becka M, Mueck W i sur. Rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):469–76.
39. Lippi G, Favaloro EJ, Mattiuzzi C. Combined administration of antibiotics and direct oral anticoagulants: a renewed indication for laboratory monitoring? *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(7):756–65.
40. Cabral KP. Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36(2):133–40.
41. Wang L, Zhang D, Raghavan N i sur. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(3):448–58.
42. Carreiro J, Ansell J. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: awaiting the verdict. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(12):1937–45.
43. Committee AS, Alexander JH, Becker RC i sur. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009;119(22):2877–85.



44. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 2014;74(11):1209–31.
45. Bathala MS, Masumoto H, Oguma T i sur. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2012;40(12):2250–5.
46. Harder S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb J.* 2014;12:22.
47. Mendell J, Noveck RJ, ShiM. A randomized trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, following a switch from warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):966–78.
48. Mendell J, Lee F, Chen S i sur. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(2):212–21.
49. Landrigan CP, Parry GJ, Bones CB i sur. Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care. *N Engl J Med.* 2010;363: 2124–34.
50. Topić E, Primorac D: Farmakogenomika: značenje za medicinu u sljedećim desetljećima. Zbornik Sveučilišta Libertas, 2019.
51. Wang X, Li J, Dong G, i sur. The endogenous substrates of brain CYP2D. *Eur J Pharmacol.* 2014;724:211-18.

52. Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P i sur. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:111-22.
53. Topić, E. i sur. Farmakogenetika. Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada.
54. Goetz, MP. i sur. Tamoxifen Pharmacogenomics: The Role of CYP2D6 as a Predictor of Drug Response. *Clin Pharmacol Ther.* 83 (1): 160–66.
55. Spina E, de Leon J. 2015. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry. *J Neural Transm.* 2015;122: 5–28.
56. Theken KN, Lee CR, Gong L i sur. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):191-200.
57. Lee SJ. Clinical application of CYP2C19 pharmacogenetics toward more personalized medicine. *Front Genet.* 2012;3:318.
58. Scott SA .Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: Update 2013. *Clin Pharmacol Ther* 2013.
59. Lima JJ et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2020.
60. Elens et al. CYP3A4\*22: promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy. *Pharmacogenomics* 2013.

61. Birdwell KA et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015.
62. König J, Müller F, Fromm MF. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol Rev.* 2013.;65(3):944–66.
63. Vasiliou V, Vasiliou K, Nebert DW. Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum Genomics* 2009;3:281–90.
64. Conseil G, Cole SP. Two polymorphic variants of ABCC1 selectively alter drug resistance and inhibitor sensitivity of the multidrug and organic anion transporter multidrug resistance protein 1. *Drug Metab Dispos* 2013;41:2187–96.
65. Drożdżik M, Bialecka M, Mysliwiec K i sur. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2003;13:259–63.
66. Gradhand U, Kim RB. Pharmacogenomics of MRP transporters (ABCC1-5) and BCRP (ABCG2). *Drug Metab Rev* 2008;40:317–54.
67. Lida A, Saito S, Sekine A i sur. Catalog of 605 single-nucleotide polymorphisms (snps) among 13 genes encoding human atp-binding cassette transporters: ABCA4, ABCA7, ABCA8, ABCD1, ABCD3, ABCD4, ABCE1, ABCF1, ABCG1, ABCG2, ABCG4, ABCG5, and ABCG8. *J Hum Genet* 2002;47:285–310.
68. Chen P, Zhao L, Zou P, Xu H, Lu A, Zhao P. The contribution of the ABCG2 C421A polymorphism to cancer susceptibility: a meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer.* 2012.;12(1):383.

69. Li J, Cusatis G, Brahmer J i sur. Association of variant ABCG2 and the pharmacokinetics of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients. *Cancer Biol Ther* 2007;6:432–8.
70. Tomlinson B, Hu M, Lee V i sur. ABCG2 polymorphism is associated with the low-density lipoprotein cholesterol response to rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:558–62.
71. Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics* 2007;8:787–802.
72. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:873–9.
73. Xiang X, Jada SR, Li HH i sur. Pharmacogenetics of SLCO1B1 gene and the impact of \*1b and \*15 haplotypes on irinotecan disposition in Asian cancer patients. *Pharmacogene Genomics* 2006;16:683–91.
74. Han JY, Lim HS, Shin ES i sur. Influence of the organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) polymorphisms on irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2008;59:69–75.
75. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S i sur. SLCO1B1 variants and statin induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789–99.
76. Tseng AS, Patel RD, Quist HE i sur. Clinical review of the pharmacogenomics of direct oral anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018.;32(1):121–6.

77. Shi J, Wang X, Nguyen JH i sur. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem Pharmacol.* 2016;119:76–84.
78. Vandell AG, Lee J, Shi M, Rubets I, Brown KS, Walker JR. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure. *Pharmacogenomics J.* 2016.
79. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(2):386–99.
80. Paré G, Eriksson N, Lehr T i sur. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation.* 2013.;127(13):1404–1412.
81. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(1):9S–16S.
82. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A i sur. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):273–283.
83. National Institute of Health Pharmacogenetics Research Network's PharmGKB: The Pharmacogenetics and the Pharmacogenomics Knowledge Base. <https://www.pharmgkb.org/>. Pristupljeno: 12.4.2022.

84. Kampouraki E, Kamali F. Pharmacogenetics of anticoagulants used for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2019.;15(6):449–58.
85. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(7):S24–S33.
86. Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P i sur. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with ABCB1 genetic defect. *Front Pharmacol*. 2016;7:494.
87. Ueshima S, Hira D, Fujii R i sur. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(9):329–336.
88. Dimatteo C, D’Andrea G, Vecchione G, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;145:24–26.
89. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA i sur. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018;11:43–49.
90. O’Connor E, Molgaard C, Michaelsen KF, et al. Vitamin D-vitamin K interaction: effect of vitamin D supplementation on serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, in Danish girls. *Br J Nutr*. 2010;104(8):1091–1095.
91. Noguchi K, Morishima Y, Takahashi S i sur. Impact of nonsynonymous

mutations of factor X on the functions of factor X and anticoagulant activity of edoxaban. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(2):117–122.

92. Vandell AG, Walker J, Brown KS, et al. Genetics and clinical response to warfarin and edoxaban in patients with venous thromboembolism. *Heart*. 2017;103(22):1800.
93. Mega JL, Walker JR, Ruff CT, et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2280–2287.
94. Harskamp RE, Himmelreich JCL, Wong GWM, Teichert M. Prescription patterns of direct oral anticoagulants and concomitant use of interacting medications in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2021.;29(9):451–9.
95. Chang K-H, Chen C-M, Wang C-L i sur. Major bleeding risk in patients with non-valvular atrial fibrillation concurrently taking direct oral anticoagulants and antidepressants. *Front Aging Neurosci*. 2022.;14:791285.
96. Bezabhe WM, Bereznicki LR, Radford J i sur. Five-year trends in potential drug interactions with direct-acting oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: an australian-wide study. *JCM*. 2020.;9(11):3568.
97. Forbes HL, Polasek TM. Potential drug–drug interactions with direct oral anticoagulants in elderly hospitalized patients. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2017.;8(10):319–28.
98. Holt A, Strange JE, Rasmussen PV i sur. Bleeding risk following systemic fluconazole or topical azoles in patients with atrial fibrillation on apixaban, rivaroxaban, or dabigatran. *The American Journal of Medicine*. 2021.;S0002934321007932.

99. Grześk G, Rogowicz D, Wołowicz Ł i sur. The clinical significance of drug–food interactions of direct oral anticoagulants. *IJMS*. 2021.;22(16):8531.



## 7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

AUC – površina ispod krivulje plazmatske koncentracije u vremenu (engl. *Area Under the Plasma Concentration-Time Curve*)

BCRP – protein rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*)

CES1 – karboksilesteraza 1

CES2 – karboksilesteraza 2

CrCL – klirens kreatinina

CPIC - *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*

CYP – citokrom P450

CYP3A4 – citokrom P450 3A4

CYP2D6 – citokrom P450 2D6

CYP2C9 – citokrom P450 2C9

CYP2C19 – citokrom P450 2C19

DOAK – direktni oralni antikoagulansi

ECT – ekarinsko vrijeme zgrušavanja krvi

FDA – Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *American Food and Drug Administration*)

GWAS – cjelogenomska asocijacijska studija (engl. *Genomic Wide Assotiation Study*)

IM – intermedijarni metabolizator (engl. *Intermediate Metabolizer*)

MATE1 - *Multidrug and Toxin Extrusion Transporter*

MRP2 – protein višestruke rezistencije na lijekove (engl. *Multidrug Resistance-associated Protein 2*)

NM – normalni metabolizator (engl. *Normal Metabolizer*)

OATP1B1 – organski anionski transportni protein 1B1 (engl. *Organic anion-transporting polypeptide*)

OCT1 – prijenosnik organskih kationa 1 (engl. *Organic Cation Transporter 1*)

PharmGKB - *The Pharmacogenomics Knowledge Base*

PM – spori metabolizator (engl. *Poor Metabolizer*)

P-gp – P-glikoprotein

TV – trombinsko vrijeme

aPTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

UM – vrlo brzi metabolizator (engl. *Ultra rapid Metabolizer*)