

# Individualizacija liječenja dabigatranom

---

**Brkušić, Mirna**

**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:163:709998>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mirna Brkušić  
INDIVIDUALIZACIJA LIJEČENJA DABIGATRANOM  
Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

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

Specijalistički rad obranjen je dana 21.08.2023. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Karmela Barišić, Sveučilište u Zagrebu, FBF
2. izv. prof. dr. sc. Nada Božina, Sveučilište u Zagrebu, MEF
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, Sveučilište u Zagrebu, FBF

Rad ima 35 listova.

Ovaj rad izrađen je pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Nade Božina, dr. med., u Odjelu za farmakogenomiku i individualizaciju terapije Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a izrađen je kao završni specijalistički rad na poslijediplomskom specijalističkom studiju Kliničke farmacije na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. dr. sc. Nadi Božina na ukazanom povjerenju, strpljenju i pruženoj pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji, dečku, prijateljima, kolegama s posla te šefici Dubravki Štimac na pruženoj podršci i poticanju tijekom studiranja.

## SAŽETAK

Novi, direktni oralni antikoagulansi (DOAK) bilježe trend povećanog propisivanja, unatoč većoj cijeni, kao zamjena za varfarin, koji se na tržištu nalazi već godinama, najviše zbog svoje velike bioraspoloživosti, velike terapijske širine, malobrojnih interakcija s drugim lijekovima te predvidljive farmakokinetike. Farmakogenomika svih DOAK-a je zasad još uvijek relativno novo područje istraživanja, tako i dabigatran koji djeluje kao reverzibilni kompetitivni inhibitor trombina. Unatoč brojnim prednostima, DOAK-i pokazuju određenu varijabilnost u učinkovitosti i sigurnosti primjene te je poseban oprez potreban kod pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega i jetre te su kontraindicirani u trudnoći. Dabigatran se u kliničkoj praksi koristi za smanjenje rizika od moždanog udara i sistemske embolije kod nevalvularne fibrilacije atriya te kod liječenja duboke venske tromboze i plućne embolije. Iako rutinsko praćenje koncentracija dabigatrana nije obavezno, primijećene su značajne inter-individualne razlike u koncentraciji dabigatrana u plazmi što navodi na mogućnost korištenja farmakogenomičkih analiza za karakterizaciju polimorfizama, između ostalog i *CES1* gena za jetrenu karboksilesterazu koja iz dabigatran-eteksilata stvara aktivni oblik dabigatrana. Također je bitan i polimorfizam gena *ABCB1*, koji kodira o ATP-u ovisan izbacivački transporter za dabigatran, P-glikoprotein. U radu je sustavno prikazan pregled istraživanja koja su se bavila farmakogenetikom/farmakogenomikom i interakcijama dabigatrana s drugim lijekovima. Također su prikazani slučajevi pacijenata koji su imali krvarenje nakon primjene dabigatrana i kojima je napravljena farmakogenetička analiza, koja je doprinijela individualizaciji i optimizaciji terapije.

## SUMMARY

Novel, direct oral anticoagulants (DOAKs) are on the rise, despite higher prices, as a substitute for warfarin, which has been on the market for years, largely because of its high bioavailability, high therapeutic range, low drug interactions and predictable pharmacokinetics. The pharmacogenomics of all DOAKs is still a relatively new area of research, as is dabigatran, which acts as a reversible competitive thrombin inhibitor. Despite numerous advantages, DOAKs show some variability in efficacy and safety, and special caution is required in patients with impaired renal and hepatic function and are contraindicated in pregnancy. Dabigatran is used in clinical practice to reduce the risk of stroke and systemic embolism in non-valvular atrial fibrillation and in the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Although routine monitoring of dabigatran concentrations is not mandatory, the importance of inter-individual differences in dabigatran plasma concentrations has been observed, suggesting the possibility of using pharmacogenomic assays to characterize polymorphisms, including *CES1*, which encodes hepatic carboxylesterase to form the active form of dabigatran etexilate, and the *ABCB1* gene, which encodes an ATP-dependent efflux transporter for dabigatran P-glycoprotein. The paper systematically reviews the pharmacogenetic / pharmacogenomic analysis and interactions of dabigatran with other drugs. Cases of patients who had bleeding after dabigatran administration and who underwent pharmacogenetic analysis, which contributed to the individualization and optimization of therapy, are presented.

## **SADRŽAJ**

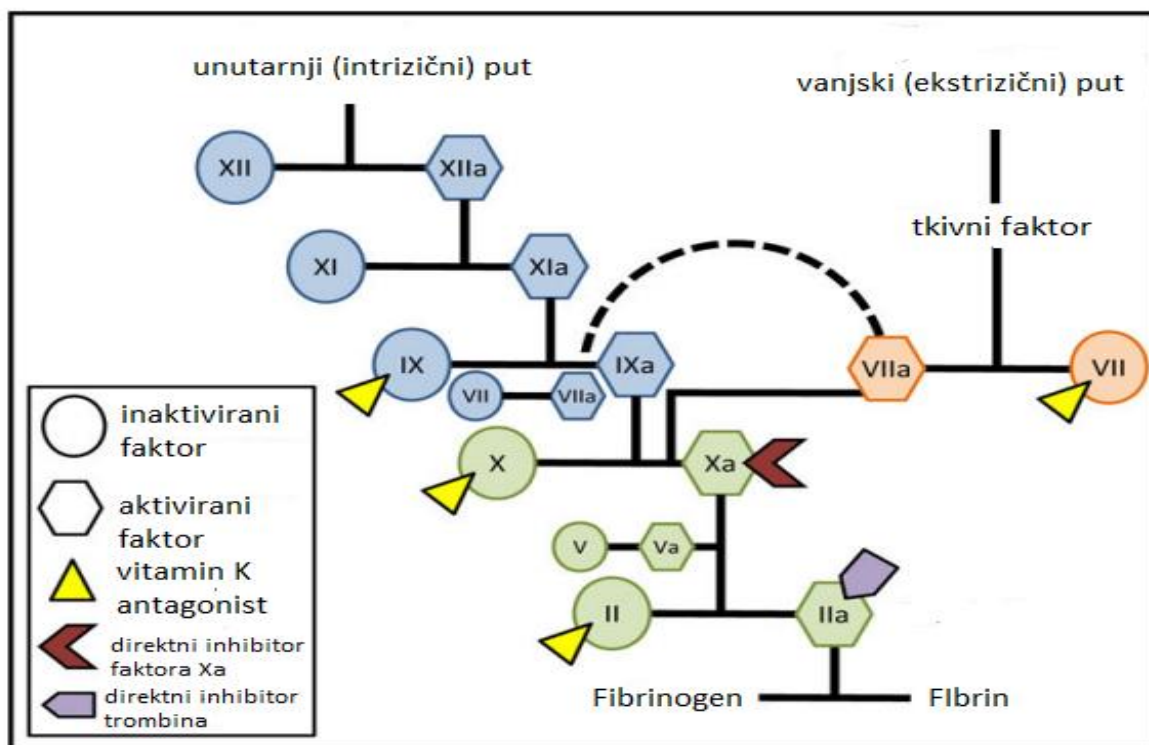
<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. DABIGATRAN .....	1
1.2. FARMAKOGENETIKA/ FARMAKOGENOMIKA .....	4
1.2.1. CITOKROM P450 (CYP).....	6
1.2.2. KARBOKSILESTERAZE (CES).....	7
1.2.3. ABC TRANSPORTERI.....	8
1.2.3.1. P- GLIKOPROTEIN (P-gp, ABCB1/ MDR1).....	9
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>12</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>13</b>
<b>4. RASPRAVA</b> .....	<b>14</b>
4.1. FARMAKOGENOMIKA DABIGATRANA .....	14
4.2. INTERAKCIJE DABIGATRANA .....	17
4.3. ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE DABIGATRANA .....	20
4.4. DOZIRANJE DABIGATRANA .....	22
4.4.1. PRILAGODBA DOZE KOD OŠTEĆENE FUNKCIJE BUBREGA .....	23
4.4.2. PRILAGODBA DOZE KOD OŠTEĆENE FUNKCIJE JETRE.....	24
4.4.3. PRILAGODBA DOZE OVISNO O DOBI I TEŽINI .....	25
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>27</b>
<b>6. LITERATURA</b> .....	<b>29</b>
<b>7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA</b> .....	<b>33</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>35</b>

## 1. UVOD

### 1.1. DABIGATRAN

Do 2010. godine i prve registracije direktnog ili novog oralnog antikoagulansa (DOAK ili NOAK), dabigatrana, varfarin je bio jedini antikoagulans u širokoj upotrebi. Unatoč pristupačnoj cijeni varfarina, njegova velika farmakokinetička i farmakodinamička varijabilnost koja zahtijeva intenzivno terapijsko praćenje antikoagulacijskog učinka (PV, protrombinsko vrijeme i INR, engl. *International Normalised Ratio*) omogućila je da se s godinama poveća postotak propisivanja DOAK-a što predstavlja značajan doprinos sigurnijem i efikasnijem liječenju (Mekaj i sur., 2015.). Dabigatran je jedan od DOAK-a koji svoj učinak ostvaruje reverzibilnom inhibicijom trombina, odnosno faktora IIa u koagulacijskoj kaskadi, dok varfarin svoj antikoagulacijski učinak postiže kompetitivno inhibirajući podjedinicu 1 vitamin-K-epoksid- reduktaze (VKORC1) i redukciju vitamin-K-2,3-epoksida u vitamin-K-hidrokinon koji je esencijalni kočimbenik za čimbenike koagulacije faktora II, VII, IX i X (Božina, 2019.). Važna značajka dabigatrana je i sposobnost inaktivacije trombina u vezanom stanju s fibrinom (Shnayder i sur., 2021.). Zbog ograničene bioraspoloživosti dabigatrana, dijelom i zbog tog što je supstrat P-glikoproteina koji je izbacivački (efluksni) transporter kodiran *ABCB1* genom, formulira se kao dvostruki prolijek (Raymond i sur., 2021.). Inicijalno se metabolizira intestinalnom karboksilesterazom (CES2) u njegov intermedijarni metabolit dabigatran etilester (M2), a kasnije se M2 pretvara u aktivni oblik dabigatrana pomoću enzima jetrene karboksilesteraze (CES1) (Kanuri i sur., 2019.). Dakle, dabigatran koji se na tržištu nalazi u formi dabigatran-eteksilata se aktivira i u crijevima preko izoforme karboksilesteraze CES2, ali većinom u hepatocitima preko CES1 (Raymond i sur., 2021.). Aktivni oblik se reverzibilno i snažno veže na katalitičku domenu trombina te tako inhibira trombin koji je vezan na fibrin, slobodni cirkulirajući trombin i agregaciju trombocita izazvanu trombinom (*Slika 1.*) (Salerno i sur., 2017.).





**Slika 1.** Koagulacijska kaskada i ciljna mjesta djelovanja antikoagulanasa (prilagođeno prema Salerno i sur., 2017.)

Maksimalna koncentracija dabigatrana u plazmi postiže se 1 do 3 sata nakon oralne primjene, a bioraspoloživost dabigatrana neovisna je o unosu lijeka s ili bez hrane i iznosi oko 6,5 %. Za razliku od dabigatrana, prolijek dabigatran-eteksilat je supstrat P-glikoproteina stoga snažni inhibitori P-glikoproteina povećavaju bioraspoloživost dabigatrana 12-23 % (Parre i sur., 2013.). Lijek se eliminira primarno bubrezima u nepromijenjenom obliku (85 %) dok se stolicom izlučuje 6 % primijenjene doze. Hrana ne utječe na bioraspoloživost dabigatrana, ali odgađa vrijeme do postizanja vršnih koncentracija u plazmi za 2 sata (Dimatteo i sur., 2016.). Težina pacijenta može utjecati na farmakokinetiku dabigatrana, ali ne zahtijeva prilagodbu doze. Primjerice, površina ispod krivulje, AUC (engl. *Area Under Curve*) je smanjena za približno 20 % kod pacijenata težih od 120 kg, dok je povećana za 25 % kod pacijenata lakših od 48 kg. Također, postoje razlike u bioraspoloživosti ovisne o spolu te su u ravnotežnom stanju kroz 12-satni interval doziranja, farmakokinetički parametri poput AUC i  $c_{max,ss}$  (maksimalna koncentracija u ravnotežnom stanju) veći u žena za približno 20 %, što je vjerojatno posljedica razlike u klirensu kod muškaraca i žena, ali isto ne zahtijevaju prilagodbu doze (Gelosa i sur., 2018.). Novi oralni antikoagulansi imaju brojne prednosti pred

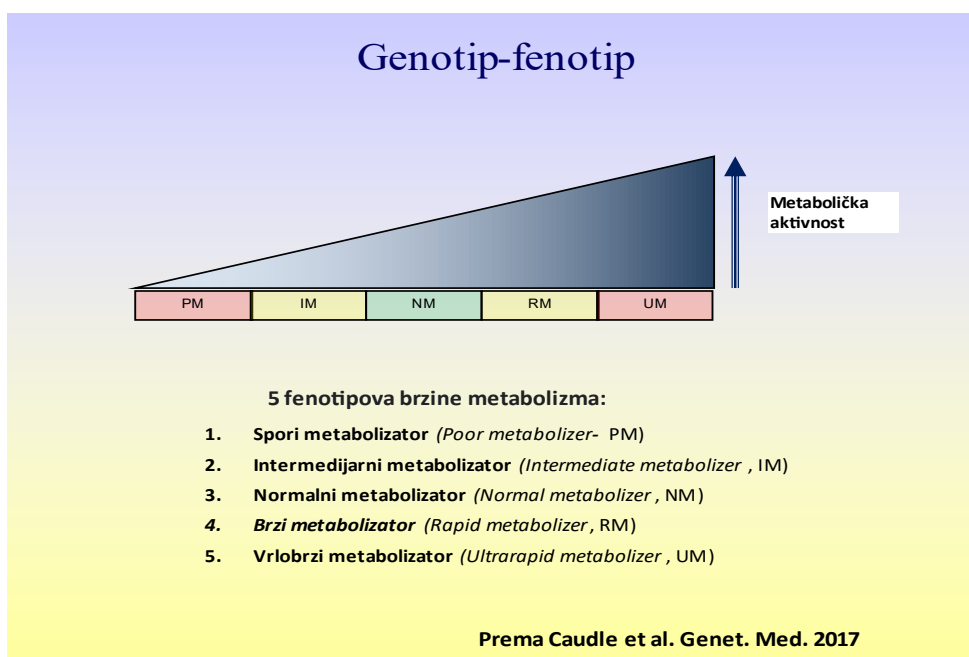
varfarinom koje uključuju širok terapijski raspon, brz nastup djelovanja, manji, ali ne i nepostojeći, broj interakcija s drugim lijekovima, predvidljiviju farmakokinetiku i farmakodinamiku te odsutnost potrebe za čestim laboratorijskim praćenjem (Dimatteo i sur., 2016.). Međutim, primijećene su neke interindividualne razlike u učinkovitosti i sigurnosti primjene dabigatrana. Uzrok se nalazi između drugih čimbenika i u različitim polimorfizmima gena koji kodiraju transportere i enzime uključene u metabolizam samog lijeka. Stoga je, u svrhu personalizacije terapije i veće sigurnosti primjene, kod pacijenata s višestrukim komorbiditetima, odnosno brojnim lijekovima u terapiji koji potencijalno stupaju u interakcije i kod pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega i jetre uočena korist od provedbe farmakogenetičkih analiza te prilagodbe liječenja prema genotipu (Kanuri i sur., 2019.). Sve je više dokaza da genski polimorfizmi koji utječu na farmakokinetiku, kako NOAK-a, tako i dabigatrana, utječu na sigurnost primjene samog lijeka. Procjenjuje se da je u prosjeku genetska predispozicija odgovorna za otprilike 20-40 % interindividualne varijabilnosti u učinkovitosti i razvoju nuspojava, a u nekim slučajevima, npr. kod metoprolola i torasemida, to može iznositi i do 90 % (Božina i sur., 2020.). Provedene su i cijelogenomske studije (engl. *Genome-wide Association Study* – GWAS). Primjerice jedna od asocijacijskih GWA studija pokazala je povezanost jednonukleotidnih polimorfizama (engl. *Single Nucleotide Polymorphism*- SNP) rs2244613 i rs8192935 u genu *CES1*, koji kodira enzim karboksilesterazu, važnu u pretvorbi dabigatran-eteksilata u aktivni oblik. Također, P-glikoprotein (P-gp) je ključan efluksni transporter koji utječe na bioraspoloživost dabigatrana te je važan i za farmakokinetiku i pogotovo za interakcije dabigatrana s drugim lijekovima. Međutim, istraživanja polimorfizama gena koji kodira P-gp, *ABCB1/MDR1* iznose i neke proturječne rezultate pa se još uvijek ne može zaključiti u kojoj su mjeri varijante gena *ABCB1* povezane s farmakokinetikom, učinkovitosti ili nuspojavama dabigatrana (Wu i sur., 2020.). Nuspojave mogu biti u obliku blagih petehijalnih krvarenja, ali su zabilježena i velika krvarenja u središnji živčani sustav i druge organe. Stoga je razvijen i specifičan antidot dabigatrana idarucizumab zaštićenog naziva Praxbind 2,5 g/50 ml koji dolazi u obliku otopine za injekciju/infuziju u preporučenoj dozi od 5 g idarucizumaba (2 bočice od 2,5 g/50 ml). Idarucizumab je fragment humaniziranoga monoklonskog protutijela koji se za dabigatran i njegove metabolite veže vrlo visokim afinitetom, približno 300 puta potentnije od afiniteta vezanja dabigatrana za trombin (Dimatteo i sur., 2016.). S obzirom da je vezanje dabigatrana na proteine plazme manje od 40 %, on je jedini NOAK koji se može u slučaju predoziranja ukloniti hemodijalizom (Gelosa i sur., 2018.). Za razliku od idarucizumaba koji ne zahtijeva prilagodbu doze pri oslabljenoj funkciji bubrega ili jetre, dabigatran zahtijeva prilagodbu doze

pri oslabljenoj funkciji bubrega što također treba uzeti u obzir kada se želi provesti individualiziran pristup liječenju. U personaliziranom pristupu svakako treba uzeti u obzir i druge komorbiditete te ostalu terapiju koju pacijent uzima (Dimatteo i sur., 2016.). Na hrvatskom tržištu dabigatran-eteksilat je registriran pod zaštićenim imenom Pradaxa u dozi od 75 mg, 110 mg i 150 mg. Odobren je za indikacije koje uključuju prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (engl. *Non-valvular Atrial Fibrillation*, NVAf), s jednim ili više čimbenika rizika kao što je prethodni moždani udar ili tranzitorna ishemična ataka (TIA) ili dob  $\geq 75$  godina ili zatajenje srca (NYHA stupanj  $\geq$  II), dijabetes melitus ili hipertenzija. Također je indiciran za liječenje duboke venske tromboze (DVT) najdulje do 6 mjeseci i plućne embolije (PE) najdulje do 12 mjeseci. Odobren je i za prevenciju rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba te za prevenciju kod bolesnika s prvom epizodom DVT i/ili PE kojima je dijagnosticirana trombofilija, kao i za liječenje venskih tromboembolijskih događaja (VTE) i prevenciju rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti. Žene reproduktivne dobi trebaju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja dabigatranom jer su ispitivanja na životinjama pokazala reproduktivnu toksičnost, a potencijalni rizik u ljudi nije poznat te se tijekom trudnoće liječenje treba prekinuti osim ako nije izrazito neophodno. Također, dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja (SMPC Pradaxa, 2023.).

## **1.2. FARMAKOGENETIKA / FARMAKOGENOMIKA**

Znanstvena disciplina čiji je cilj otkrivanje genetičkih različitosti koje utječu na učinkovitost i toksičnost lijeka i otkrivanje pojedinaca s povećanim rizikom za razvoj nuspojava zove se farmakogenetika / farmakogenomika. Farmakogenetika najčešće ispituje jednu ili nekoliko genetičkih inačica / varijanti odnosno interakcije pojedinog lijeka i gena dok se farmakogenomika bavi istodobnim ispitivanjem mnogih gena pa i čitavog genoma, s utjecajem na učinkovitost i nuspojave. Genetička varijabilnost može se odraziti na farmakokinetiku, zbog varijabilne aktivnosti sustava koji su odgovorni za metabolizam i prijenos lijeka, modulirajući procese biotransformacije, apsorpcije, distribucije i eliminacije, te farmakodinamiku lijeka, zadanu varijabilnim ciljnim molekulama djelovanja lijeka. Od enzima uključenih u fazu I. metabolizma važnu ulogu imaju citokromi P450 (CYP), dok od prijenosnika/transportera lijekova najviše su istražene superporodice ABC (engl. *ATP-binding Cassette*) i SLC (engl. *Solute Carriers*) (Božina i sur., 2019.) Genetički polimorfizam

ili varijanta je bilo koja genetička inačica ili varijacija u sekvenciji DNA (engl. *Deoxyribonucleic Acid*). Varijacije u sekvencijama DNA očituju se kao SNP, insercije ili delecije ili multiple kopije genske sekvencije. SNP su polimorfizmi u kojima je jedan od četiri nukleotida s bazama adenin (A), timin (T), citozin (C) ili gvanin (G) zamijenjen drugim te je tako promijenjena sekvencija DNA. Ljudski genom sadrži oko 15 milijuna SNP od kojih 0,3-0,7 % mogu uzrokovati promjenu funkcije ili izražaja gena, pri čemu se SNP-i mogu pojaviti i u kodirajućoj i nekodirajućoj sekvenciji. U kodirajućoj sekvenciji razlikuju se sinonimni („tihan“) SNP-ovi koji označavaju zamjenu jednog para baza koja ne rezultira promjenom aminokiselina, i nesinonimni SNP-ovi (nSNP) koji označavaju zamjenu jednog baznog para koji rezultira promjenom aminokiselina i kodirajućeg polipeptida te imaju potencijalni učinak na fenotip jer mijenjaju primarnu strukturu sintetizirajućeg proteina. Genske varijacije za proteine, koji sudjeluju u metabolizmu (enzimi) i transportu (transporteri) lijekova, ili predstavljaju receptore za lijekove, mogu utjecati na njihovu učinkovitost. Prema Konzorciju za kliničku implementaciju farmakogenetike (engl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium- CPIC*) koji je 2017. objavio novu standardiziranu terminologiju, razlikuje se do 5 specifičnih fenotipova metaboličkih enzima temeljenih na genotipu i povezanim fenotipovima: spori/slabi metabolizator ( engl. *Poor Metabolizer, PM*), intermedijarni metabolizator ( engl. *Intermediate Metabolizer, IM*), normalni metabolizator (engl. *Normal Metabolizer, NM*), brzi metabolizator ( engl. *Rapid Metabolizer, RM*) i vrlo brzi metabolizator ( engl. *Ultrarapid Metabolizer, UM*) (*Slika 2.*).



*Slika 2. Pet fenotipova brzine metabolizma (Prilagođeno prema Caudle i sur., 2017.)*

Enzimsko aktivnost je općenito aditivna osobina te ako pojedinac nosi jedan alel normalne funkcije i jedan nefunkcionalni alel, on će imati srednju metaboličku aktivnost i smatrat će se intermedijarnim metabolizatorom. Svaki alel, odnosno alternativni oblik gena nastao mutacijom na istom genskom lokusu, koji se označava zvjezdicom (\*) definiran je specifičnom varijacijom sekvencije unutar genskog lokusa te u slučaju kada se zna funkcionalna karakterizacija, npr. 0 za nefunkcionalnost, 0,5 za smanjenu funkciju i 1 za potpunu funkciju, može im se dodijeliti zbroj funkcionalne aktivnosti. Zbroj alelne aktivnosti obično se kreće između 0 i 3,0 te se tako definiraju fenotipovi, gdje je 0=PM, a više od 2=UM. Također, po CPIC-u i novoj standardiziranoj terminologiji nalaza genetičkih varijanti i povezanog fenotipa, osim za fenotip aktivnosti enzima, postoje i pojmovi za funkcionalni status alela (povećana, normalna, smanjena, nepoznata, nesigurna funkcija i bez funkcije) i fenotip aktivnosti transportera (povećana, normalna, smanjena i slaba funkcija). Primjerice, kombinacija 2 alela s povećanom funkcijom ili više od 2 alela s normalnom funkcijom definira vrlo brzog metabolizatora, dok transporter s niskom ili slabom funkcijom određuje kombinacija alela bez funkcije i/ili alela sa smanjenom funkcijom. Do 2017. terminološki se razlikovalo 4 specifična fenotipa metaboličkih enzima, ali bez jasno definirane jednoznačne povezanosti s genotipom, koji su bili temelj za novu CPIC terminologiju. Bili su podijeljeni prema brzini i sposobnosti metaboliziranja lijeka na slabe/spore metabolizatore (engl. *Poor Metabolizers*, PM), srednje brze (engl. *Intermediate Metabolizers*, IM), brze (engl. *Extensive Metabolizers*, EM) i vrlo brze metabolizatore (engl. *Ultrarapid Metabolizers*, UM) (Božina i sur., 2019.) Brzi metabolizatori su najčešći fenotip i predstavljaju standard prema kojemu se određuje doziranje lijeka jer učinak lijeka može biti smanjen, pojačan ili nepromijenjen s obzirom na genski određenu varijabilnost aktivnosti proteina koji sudjeluju u metabolizmu (Božina i sur., 2014.).

### **1.2.1. CITOKROM P450 (CYP)**

CYP je najvažniji enzimski sustav uključen u biotransformaciju kako endogenih, tako i egzogenih spojeva poput lijekova. CYP-ovi pretežno kataliziraju oksidacijske reakcije, djelujući kao monooksigenaze, oksidaze i peroksidaze, ali mogu sudjelovati i u redukcijskim reakcijama. Najveće koncentracije enzima CYP uključenih u biotransformaciju nalaze se u membranama endoplazmatskog retikula (ER) uglavnom u jetrima, premda se enzimi CYP mogu naći u gotovo svim tkivima i organima poput crijeva, pluća, bubrega, mozga, limfocita i posteljice (Božina, 2013.). Nomenklatura za citokrom P450 koristi oznaku "CYP" iza koje

slijedi broj koji označava porodicu gena, što znači da bi u porodici slijed aminokiselina trebao biti identičan u više od 40 %, nakon čega slijedi slovo koje označava podporodicu s preko 55 % identičnih aminokiselinskih sekvencija, nakon čega slijedi broj proteina u podporodici. Identificirano je oko 60 proteina CYP kod ljudi koji su podijeljeni u 18 porodica. Oko 80 % metabolizma lijekova odvija se preko porodica CYP1, CYP2 i CYP3, od čega se i do 50 % metabolizira preko CYP3A potporodice. Ova skupina proteina pokazuje vrlo visok stupanj polimorfности te su istraživanja tih polimorfizama rezultirala brojnim genetičkim informacijama koje nam pomažu u razumijevanju učinaka ksenobiotika na ljudski organizam. Za metabolizam lijekova važni su polimorfizmi CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5 enzima (Božina i sur., 2009.). U slučaju dabigatrana, više se od 80 % lijeka izlučuje putem bubrega pri čemu enzimi CYP i druge oksidoreduktaze nisu uključene u njegov metabolizam (Paré i sur., 2013.).

### **1.2.2. KARBOKSILESTERAZE (CES)**

Karboksilesteraze (CES) važna su skupina enzima za biotransformaciju lijekova, endogenih supstrata i kemijskih spojeva iz okoliša koji sadrže estere, amide, karbamate ili tioestere. Procijenjeno je da se približno 20 % lijekova na tržištu podvrgava hidrolizi, a oko 50 % pretvorbe prolijeva uključuje hidrolaze. CES metaboliziraju nekoliko klinički važnih skupina lijekova kao što su antikoagulansi, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, antihiperlipidemi, antivirusni lijekovi, kemoterapeutici, imunosupresivi i psihoaktivni lijekovi. CES pripadaju superobitelji enzima serin hidrolaza s karakterističnom strukturom nabora  $\alpha/\beta$  hidrolaze koja sadrži šest  $\alpha$ -heliksa i osam  $\beta$ -lanaca. Postoji šest CES izoformi, od CES1 do CES6 koje su podijeljene prema homologiji sekvencije aminokiselina. Dva najznačajnija oblika CES-a kod ljudi za metabolizam lijekova su CES1 i CES2 (Di, 2019.). Najveće koncentracije CES1 i CES2 su u jetri i u tankom crijevu koje i najviše sudjeluju u metabolizmu lijekova povezanih s aktivnosti CES. CES1 je najviše zastupljen u jetri i adipocitima, a CES2 u tankom i debelom crijevu, premda oba enzima nalazimo u bubrezima, testisima i srcu (Wang i sur., 2018.). Općenito, CES1 hidrolizira esterske strukture, dok CES2 hidrolizira estere s većom alkoholnom skupinom i malom acilnom skupinom. Korištenjem *in silico* modela temeljenih na analizama poznatih supstrata i njihove molekularne dinamike, pretpostavljen je afinitet supstrata za CES. Ove studije potvrdile su da optimalni CES1 supstrati imaju manje i polarne alkil / aril skupine i veće hidrofobne acilne ostatke. Osim toga,

ionizacijsko se stanje pokazalo važnom značajkom. Općenito, CES hidroliza otkriva strukturne skupine kao što su alkoholne, aminske ili karboksilne, koje se zatim često konjugiraju s UDP-glukuronozil-transferazama (UGT). Ova interakcija enzima CES i UGT primijećena je za razne ksenobiotike i važna je za metabolizam lijekova. Hidroliza prvog prolaza, koju katalizira CES, relevantan je proces za oralne predlijeke / prolijeke jer utječe na njihovu bioraspoloživost prije nego što dospiju u sistemsku cirkulaciju. Na izloženost aktivnim metabolitima predlijeke može utjecati varijabilnost aktivnosti CES1 i CES2 zbog genskih polimorfizama koji stoga mogu predstavljati relevantne biljege i prediktore dispozicije ksenobiotika i odgovora na liječenje. Pokazalo se da su međuindividualne razlike u aktivnosti CES povezane s hidrolizom i klirensom ksenobiotika velike, zbog opažene varijacije u hidrolizi supstrata u mikrosomima ljudske jetre. Rezultati više studija pokazali su da proteini CES1 imaju tendenciju biti više eksprimirani i povezani s većom hidrolitičkom učinkovitošću kod žena u usporedbi s muškarcima pa i nakon prilagodbe prema tjelesnoj masi. Također, ekspresije CES1 i CES2 pokazuju povećanje aktivnosti ovisnu o povećanoj dobi ( Di Consiglio i sur., 2021.). Geni za CES1, koji sadrže 14, i CES2, koji sadrže 12 egzona, nalaze se na kromosomu 16. Opisano je oko 2000 polimorfizama za CES1, od kojih je nekoliko od potencijalnog kliničkog značaja. SNP-ove rs2244613 (C>A), rs71647871 (G>A) i rs8192935 (T>C) povezuje se s farmakokinetičkim varijabilnostima dabigatrana (Shi i sur., 2016.).

### 1.2.3. ABC TRANSPORTERI

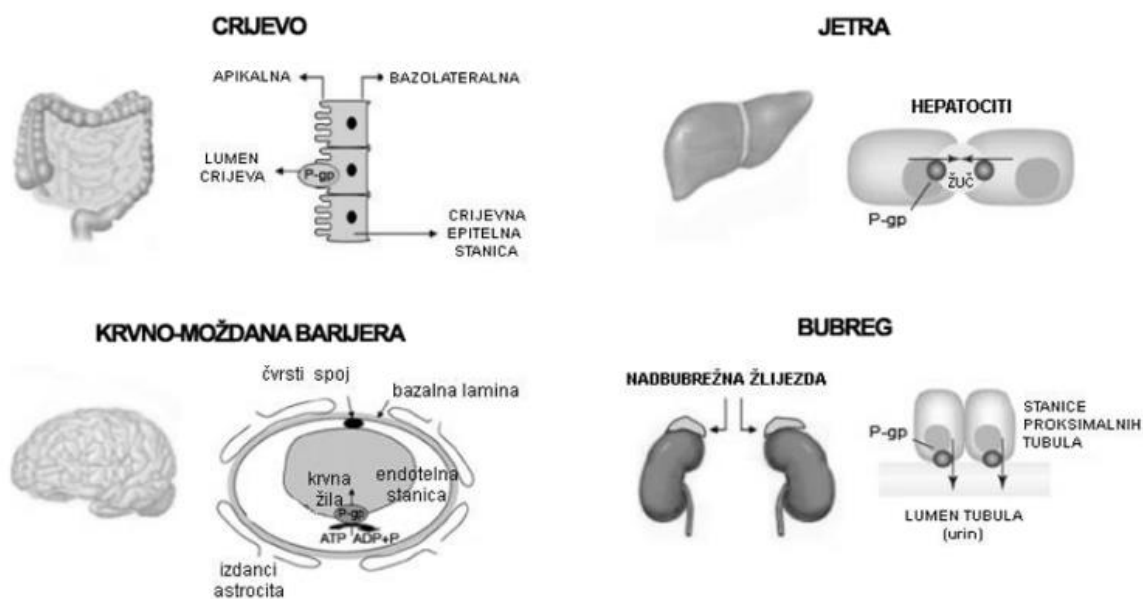
ABC (engl. *ATP-binding Cassette*) transporteri integralni su membranski transporteri koji prenose različite supstrate preko lipidnog dvosloja koristeći energiju dobivenu hidrolizom adenozin trifosfata (engl. *Adenosine Triphosphate*, ATP). ABC proteini vežu ATP i koriste energiju za pokretanje transporta različitih molekula kroz plazmatsku membranu, kao i unutarstanične membrane ER-a, peroksisoma i mitohondrija. Prema smjeru prijenosa supstrata dijele se na ABC ubacivače, importere koji unose, i ABC izbacivače, eksportere, koji iznose ksenobiotike uključujući lijekove i štetne tvari iz stanica. Sastoje se od četiri domene, od koje su dvije citoplazmatske domene vezanja nukleotida (engl. *Nucleotide-binding Domain*, NBD), koje na sebe vežu ATP i hidrolizom osiguravaju energiju za transport, i dvije transmembranske domene (TMD) koje se, ako se radi o P-glikoproteinu, sastoje od 6  $\alpha$ -uzvojnica koje prolaze kroz membranu (Zolnerciks i sur., 2011.). Dok je transmembranska domena raznolika i varira u strukturi, duljini i broju transmembranskih

zavojnica, citoplazmatska domena je u velikoj mjeri očuvana i slična u svim ABC transporterima. Nadalje se razlikuje potpuni /cijeli (engl. *Full*) transporteri, koji imaju po dvije od svake domene, i polustransporter koji imaju po jednu domenu, te postaju funkcionalni transporter kada nastane homo- ili heterodimere. Konformacijski pomak u citoplazmatskoj domeni rezultat je vezanja i hidrolize ATP-a, a supstrat se prenosi na transmembransku domenu nekovalentnim interakcijama. Ta konformacijska promjena uključuje približavanje dvije citoplazmatske domene, dok se transmembranska prebacuje u konformaciju okrenutu prema van (engl. *Outward-Facing*) iz one okrenute prema unutra (engl. *Inward-Facing*). Eksporterer sada mogu izbaciti tvari iz stanice, dok se importeri vežu za supstrat s vanjske strane membrane. Kada se otpuste adenzin difosfat (engl. *Adenosine Diphosphate*, ADP) i anorganski fosfat, dolazi do konformacijske promjene i transmembranska domena se okreće prema unutra. Supstrat se oslobađa u citoplazmu kao rezultat ove konformacijske promjene, omogućujući eksporterima da vežu novi supstrat. Kod ljudi postoji 48 gena koji kodiraju ABC transportere koji se mogu podijeliti na 7 potporodica ovisno o raspodjeli podjedinica i aminokiselinama koje ih čine. Označavaju se slovima: *ABCA*, *ABCB*, *ABCC*, *ABCD*, *ABCE*, *ABCF* i *ABCG*. U potporodicu *ABCB* spada i P-glikoprotein (*ABCB1*) koji je posebno bitan za farmakokinetičku varijabilnost dabigatrana (Hollenstein i sur., 2007.).

### **1.2.3.1. P- GLIKOPROTEIN (P-gp, *ABCB1/MDR1*)**

P-gp pripada obitelji ABC transportera i prvobitno je otkriven u membrani stanica raka jajnika kineskog hrčka koje su bile otporne na različite ambifilne lijekove, čime je P-gp postao primarni posrednik rezistencije na različite lijekove (engl. *Multi-Drug Resistance*, MDR). P-gp je široko prisutan u različitim tkivima i organima, uključujući jetru, bubrege, crijeva, nadbubrežne žlijezde, placentu, testise, limfocite, makrofage te strukturi krvno-moždane barijere (*Slika 3.*). Njegova primarna funkcija jest izbacivanje tvari iz stanice kako bi služio kao fiziološki obrambeni mehanizam za tkiva i organe od štetnih endogenih metabolita i egzogenih tvari poput ksenobiotika (Ivković, 2015.).





**Slika 3.** Lokalizacija P-glikoproteina u glavnim organima od velike važnosti s farmakokinetičkog gledišta (crijeva, jetra, mozak i bubrezi) (Prilagođeno prema Fortuna i sur., 2011.)

P-glikoprotein je također poznat pod imenom MDR1 (engl. *Multidrug-Resistance Protein 1*) ili ABCB1 (engl. *ATP-Binding Cassete Sub-Family B Member 1*) ili CD243 (engl. *Cluster Of Differentiation 243*), a kodira ga gen *ABCB1*. Gen sadrži 29 egzona i nalazi se na kromosomu 7 u 253.1-kb genomskoj regiji. Poznato je više od 60 SNP-ova u kodirajućoj regiji za ovaj gen. Tri najčešća SNP-a su rs1128503 (1236C> T, Gly412Gly), rs2032582 (2677G> T, Ala893Ser) i rs1045642 (3435C> T, Ile1145Ile) s alelnom učestalošću od oko 50 % u bijelaca (Sennesael i sur., 2018.). Supstrati P-gp su raznoliki, preko antitumorskih lijekova, inhibitora HIV proteaza, antagonista H2 receptora, antiemetika, blokatora kalcijevih kanala, glukokortikoida, imunosupresiva, antibiotika, antidepresiva, antitrombotika, novih oralnih antikoagulansa, srčanih glikozida i drugih. Hrana, dodaci prehrani, biljne droge i lijekovi mogu utjecati na aktivnost ovog proteina. Općenito, P-gp inhibitori povećavaju, a induktori smanjuju serumsku koncentraciju supstrata. Jedan od supstrata je i dabigatran, a na njegovu koncentraciju mogu utjecati induktori P-glikoproteina poput karbamazepina, klotrimazola, deksametazona, fenitoina, fenobarbitala, rifampicina i gospine trave i inhibitori poput amiodarona, klaritromicina, ketokonazola, verapamila, diltiazema, ginkga i mnogih drugih (**Tablica 1.**) (Stöllberger i sur., 2015.).

<b>SUPSTRATI</b>	<b>INHIBITORI</b>	<b>INDUKTORI</b>
NOAK (npr. dabigatran)	amiodaron	karbamazepin
Antibiotici ( npr. ciprofloksacin, eritromicin,levofloksacin,...)	ketokonazol	klotrimazol
Kortikosteroidi (npr. deksametazon)	klaritromicin	deksametazon
Srčani glikozidi (npr digoksin)	verapamil	fenitoin
Antiemetici (npr. ondansetron)	diltiazem	fenobarbital
Antitrombotici (npr. klopidogrel)	takrolimus	rifampicin
Imunosupresivi (npr. metotreksat)	gingko	Gospina trava

*Tablica 1. Prikaz značajnijih supstrata i modulatora aktivnosti P-glikoproteina ( preuzeto i modificirano iz Stöllberger i sur.,2015.)*

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Propisivanje novih, direktnih oralnih antikoagulansa, između kojih je i dabigatran, je u porastu jer su sa svojim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim profilom bolji izbor u liječenju pacijenata, koji većinom imaju i druge komorbiditete, u usporedbi s varfarinom koji zahtijeva konstantno mjerenje PV-a i INR-a. Međutim, pokazalo se da unatoč brojnim prednostima, ipak postoje interindividualne razlike, određene genima i interakcijama lijek-gen, prvenstveno u metabolizmu i transportu novih oralnih antikoagulansa, koje onda utječu na učinkovitost lijeka i njegove nuspojave. Cilj je rada prikazati najnovija saznanja o tom što su dosadašnja istraživanja pokazala o utjecaju polimorfizama gena koji su važni u farmakokinetici dabigatrana na učinkovitost i nuspojave s naglaskom na krvarenja. Iako se rutinska farmakogenomska testiranja još ne preporučuju kod dabigatrana i ostalih DOAK-a, u kliničkoj praksi se to pokazalo poželjno u onih pacijenata kod kojih je utvrđena smanjena učinkovitost ili nuspojava u vidu krvarenja ili kad u terapiji imaju lijekove koji mogu stupiti u značajne interakcije sa dabigatranom.

### 3. MATERIJALI I METODE

U svrhu izrade ovog specijalističkog rada sustavno je pretražena stručna i znanstvena literatura unazad petnaest godina te terapijske smjernice prema ključnim riječima: dabigatran, farmakokinetika, farmakodinamika, farmakogenetika, interakcije lijek-lijek, interakcije lijek-gen. Pretražene su baze podataka PubMed i PharmGKB. Korišteni su podaci iz Sažetaka opisa svojstava lijeka za dabigatran, varfarin i ostale novih oralne antikoagulanse te iz baza interakcija lijekova Lexicomp i Drugs.com. Pretraživanjem literature prikazan je utjecaj polimorfizama gena *MDR1*, *ABCB1*, *CES1*, *CYP3A5* na transport i izlučivanje dabigatrana te na ishode liječenja s posebnim osvrtom na nuspojave prvenstveno u vidu krvarenja. Opisane su interakcije drugih lijekova s dabigatranom i mehanizmi interakcija koji uključuju indukciju, inhibiciju i genski polimorfizam P-glikoproteina (*MDR1*, *ABCB1*). Prikazani su slučajevi iz kliničke prakse s fokusom na najznačajniju nuspojavu dabigatrana krvarenje, pri čemu je napravljena farmakogenetička analiza te se opisuje utjecaj farmakogenetičkih analiza na individualizaciju liječenja dabigatranom.

## 4. RASPRAVA

### 4.1. FARMAKOGENOMIKA DABIGATRANA

RE-LY studija (engl. *Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy*) provedena na 18113 pacijenta kroz prosječno 2 godine pokazala je da je dabigatran-eteksilat u dozi od 110 mg dva put na dan jednako učinkovit kao i doza od 150 mg dva put na dan i superiornija naspram varfarina za prevenciju moždanog udara kod pacijenata s NVAF. Obje doze dabigatrana su pokazale manji rizik od većih i manjih krvarenja kao i manji rizik za interkranijalno krvarenje. Prednost dabigatrana bile su i fiksne doze bez čestih kontrolnih vađenja krvi. Međutim, pojavljivale su se značajne interindividualne razlike u koncentraciji aktivnog metabolita u krvi s procijenjenim koeficijentom varijabilnosti sistemske bioraspoloživosti i do 30 %, te se pojavio interes za istraživanje uzroka tih varijabilnosti (Paré i sur., 2013.). Za sigurnu primjenu farmakoterapije nužno je poznavanje metabolizma lijeka i enzima koji sudjeluju, te mehanizama koji utječu na razvoj potencijalnih nuspojava. Polimorfizmi gena za metaboličke enzime i za transportne proteine koji sudjeluju u metabolizmu i prijenosu lijeka mogu utjecati na sve farmakokinetičke parametre poput bioraspoloživosti, apsorpcije, raspodjele i izlučivanja, ali i na sam učinak lijeka te ih je potrebno pobliže istražiti (Raymond i sur., 2021.).

Kod ljudi, CES1 protein je jetreno najaktivnija izoforma karboksilesteraze koja sudjeluje u metabolizmu dabigatrana, s približno 90 % aktivnosti. Opisano je oko 2000 polimorfizama za *CES1* od kojih su SNP-ovi rs2244613 (C > A), rs8192935 (T > C) i rs71647871 (G > A) povezani s farmakokinetičkim varijacijama dabigatrana. Utjecaj na ekspresiju ili aktivnost CES1 kod prva dva SNP nije jasno utvrđen, za razliku od rs71647871 koji uzrokuje gubitak funkcije enzima supstitucijom jednog od tri glicina na aktivnom mjestu glutamatom. Ovaj polimorfizam dovodi do smanjenja sustavne izloženosti dabigatranu, smanjujući rizik od krvarenja bez neželjenih tromboembolijskih događaja. Prema Raymond-u SNP-i gena *ABCB1* rs1045642 i rs4148738 su povezani s povećanom vršnom koncentracijom dabigatrana (Raymond i sur., 2021.).

U RE-LY studiji je na 1490 pacijenata provedena genomska analiza povezanosti vršnih i najnižih koncentracija prije iduće doze (engl. *Through Concentration*) dabigatrana, te je za dva polimorfizma ustanovljena značajna povezanost, jer su bila iznad praga povezanosti (engl. *Significance Threshold*) s vršnim koncentracijama. Rjeđi ili minorni alel (engl. *Minor Allel*) intronske varijante gena *CES1* SNP rs8192935 bio je povezan sa smanjenjem vršnih

koncentracija dabigatrana u plazmi za 12 %, dok je SNP s najjačim učinkom, rs2244613, bio povezan sa smanjenjem od 15 %. Nasuprot tome, minorni alel *ABCB1*, SNP rs4148738 bio je povezan s povećanjem vršnih koncentracija dabigatrana od 12 %. Na temelju ovih rezultata, u usporedbi s 67,2 % pojedinaca koji ne nose minorni alel rs2244613, očekuje se da će 29,4 % pacijenata koji nose 1 minorni alel tj. koji su heterozigoti, imati 15 % niže najniže koncentracije, a 3,4 % pacijenata koji su homozigoti imati 28 % niže najniže koncentracije dabigatrana. Također je testirana povezanost između polimorfizama i kliničkog ishoda na 1694 bolesnika liječenih dabigatranom. Rs2244613 SNP *CESI* bio je povezan sa smanjenjem najniže koncentracije i smanjenim rizikom od krvarenja. *CESI* SNP rs8192935 i *ABCB1* SNP rs4148738 bili su povezani s vršnim koncentracijama, ali ne i s kliničkim ishodom. Ovi rezultati odražavaju važnu ulogu esteraza i P-glikoproteina u određivanju koncentracije lijeka i sugeriraju ulogu *CESI* rs2244613 kao determinante kliničkog učinka. Analizom je utvrđeno da je *CESI* rs2244613 minorni alel prisutan kod 32,8 % bolesnika u RE-LY studiji te je bio povezan s nižom koncentracijom aktivnog metabolita dabigatrana i s manjim rizikom od krvarenja (Paré i sur., 2013.).

Dimatteo i suradnici su u svojoj studiji iz 2016. ( Dimatteo i sur., 2016.) pronašli poveznicu između *CESI* SNP rs8192935 i niže koncentracije dabigatrana u krvnoj plazmi. Nositelji alela T pokazali su značajno niže koncentracije dabigatrana od nositelja homozigotnog CC genotipa, što smanjuje rizik od hemoragijskih komplikacija i krvarenja. Zaključno, prosječna koncentracija dabigatrana u plazmi bila je viša u bolesnika s genotipom CC (86,3 ng/dL tj. 2,995 nmol/L) nego u bolesnika s alelom T (62,1 ng/dL tj. 2,155 nmol/L). U isto vrijeme, nije bilo značajnog učinka rs4148738 *ABCB1* gena na koncentracije dabigatrana u krvi (Schnayder i sur., 2021) .

Gouin-Thibault i suradnici su procijenili učinak klaritromicina na farmakokinetiku dabigatrana u 60 zdravih muških dobrovoljaca izabраниh prema *ABCB1* genotipu, od kojih je bilo 20 homozigotnih nositelja SNP-a, 20 heterozigotnih i 20 homozigotnih nositelja alela divljeg tipa za haplotip 2677–3435 (rs2032582 (c.2677G> A/T), i rs1045642 (c.3435C> T)). Površina ispod krivulje bila je 77 % za dabigatran i genotip *ABCB1* nije značajno utjecao na farmakokinetiku dabigatrana. Omjer AUC u nositelja proučavanih SNP-ova i nositelja alela divljeg tipa bio je 1,27, pri čemu je klaritromicin doveo do dvostrukog povećanja AUC dabigatrana, bez obzira na *ABCB1* genotip (Gouin-Thibault i sur., 2017.).

Shi i suradnici su, u svom radu iz 2016., različitim *in vitro* metodama proučavali učinak spola pacijenata i SNP-ova *CESI* gena na učinkovitost dabigatran. 104 različita

uzorka, dobivena biopsijom jetre pacijenata različitih rasa, bila su ispitana na prisutnost 3 SNP-a: rs2244613, rs8192935 i rs71647871 ili G428A ili G143E, koji su varijante enzima *CES1* sa smanjenom enzimskom aktivnosti. Studija je pokazala da je G143E SNP povezan sa sporijim metabolizmom dabigatrana. Aktivnost enzima *CES1* bila je značajno viša u uzorcima jetre žena nego u uzorcima muške jetre te su ti rezultati pokazatelj da su proučavani SNP-ovi i spol potencijalno važni čimbenici rizika koji pridonose varijabilnosti farmakokinetike dabigatrana u ljudi. *CES1* SNP-ovi rs2244613 i rs8192935 povezani su s nižim koncentracijama dabigatrana u plazmi, a rs2244613 također je povezan s nižim rizikom od krvarenja. Osim toga, nositelji SNP rs8192935 pokazuju značajno niže najniže koncentracije dabigatrana u plazmi u odnosu na pacijente koji nemaju taj SNP (Shi i sur., 2016.).

Prema Kanuri-u, jedan od najvažnijih polimorfizama je *CES1* genska varijanta SNP rs2244613. *CES1* SNP rs2244613 povezan je sa smanjenom najnižom koncentracijom dabigatrana i smanjenim rizikom od krvarenja, što može potencijalno utjecati na učinkovitost lijeka tijekom kliničke uporabe. Općenito, visoke najniže koncentracije bolje predviđaju epizode krvarenja u usporedbi s visokim vršnim koncentracijama jer niže najniže razine mogu dovesti do stvaranja hemostatskog čepa na mjestu oštećenja žile, što rezultira rjeđim i manjim krvarenjima. Nijedan od SNP-ova u Kanuri studiji nije pokazao značajnu povezanost s povećanim rizikom od tromboze i nema povećanja učestalosti ishemijskih događaja ili sistemske embolije. Pokazalo se da nositelji *CES1* rs2244613 imaju manji rizik od krvarenja s dabigatranom u usporedbi s varfarinom i nenositelja SNP. Također, nositelji minornog alela *CES1* rs2244613 imaju manje epizoda krvarenja s nižim dozama dabigatrana (110 mg dva puta dnevno) u usporedbi s višim dozama (150 mg dva puta dnevno). Pokazalo se da pacijenti koji su heterozigoti za SNP rs2244613 imaju 15 % manji rizik od krvarenja, dok su pacijenti koji su homozigoti za SNP rs2244613 pokazali 28 % nižu incidenciju krvarenja pri liječenju dabigatranom u usporedbi s varfarinom. Kod pacijenata koji su uzimali dabigatran kao profilaksu nakon ortopedске operacije, veće najniže koncentracije bile su povezane s CC genotipom *CES1* rs2244613, dok su manje najniže koncentracije bile povezane s AA genotipom *CES1* rs2244613, ali ti rezultati nisu dosegli statističku značajnost. Budući da genski lokus *CES1* ima više od 2000 genskih varijanti i drugi su polimorfizmi također okarakterizirani za procjenu njihovog učinka na vršne i najniže koncentracije dabigatrana. Drugi *CES1* SNP rs8192935 povezan je s varijabilnošću vršne i najniže koncentracije dabigatrana bez kliničkog učinka na rizik od krvarenja. Prisutnost *CES1* SNP rs819295 bio je povezan sa smanjenjem vršnih koncentracija dabigatrana u plazmi za 12 %. Prisutnost

polimorfizma *CES1* rs71647871 dovodi do gubitka funkcije *CES1* i smanjenog metabolizma dabigatrana i njegovih metabolita (M1 i M2). Točnije, koncentracije dabigatrana, M1 i M2 u nositelja *CES1* rs71647871 varijante iznosile su 53 %, 43 %, odnosno 37 % vrijednosti koncentracija izmjerenih u nenasitelja ovog SNP. Kanuri je također proučavao i polimorfizme *ABCB1* gena. *ABCB1* varijante rs2032582 (C.2677G>A/T), rs1045642 (c.3435C>T) i rs1128503 (1235C>T) se pojavljuju kao haplotip te izgleda da postoji ograničen utjecaj homo-, heterozigota i divljeg tipa varijante *ABCB1* haplotipa 1235-2677-3435 na farmakokinetiku dabigatrana. Jedna od najvažnijih genskih varijanti *ABCB1* je rs1045642, za koju je utvrđeno da je značajno povezana s vršnom koncentracijom dabigatrana i povećanom učestalošću krvarenja. Pacijenti s TT genotipom rs1045642 su imali više vršne koncentracije dabigatrana i veći rizik od krvarenja (relativni rizik = 1,72) od pacijenata s CC genotipom rs1045642, iako rezultat nije statistički značajan. Vršna koncentracija je bila viša u ispitanika s TT genotipom (291,8 (193,6–345,0) ng/mL) nego u ispitanika s CC genotipom (124,1 (79,9–177,7) ng/mL), ali nije bilo značajne razlike u najnižim koncentracijama. Još jedna dobro proučavana varijanta gena *ABCB1* rs4148738 povezana je s povećanjem vršne koncentracije dabigatrana do 12%, ali bez značajnog utjecaja na rizik od krvarenja (Kanuri i sur., 2019.).

## 4.2. INTERAKCIJE DABIGATRANA

Inhibicija i indukcija metabolizma i/ili transporta lijekova često se nalaze u podlozi farmakokinetičke varijabilnosti i uzrok je mnogih interakcija lijekova. Kako u metabolizmu dabigatrana ne sudjeluju enzimi CYP, glavne interakcije se odvijaju preko indukcije ili inhibicije transporta putem P-glikoproteina koji je važan za metabolički put dabigatrana. Interakcije koje rezultiraju povećanjem koncentracije dabigatrana povećavaju rizik razvoja nuspojava poput krvarenja, a one koje rezultiraju smanjenjem koncentracije dabigatrana povećavaju rizik neadekvatne antikoagulantne terapije i stvaranja ugruška (Shnayder i sur., 2021.). Kombinacije dabigatrana sa supstratima izoenzima CYP, kao što su atorvastatin (CYP3A4) i diklofenak (CYP2C9), ne pokazuju nikakve značajne promjene farmakokinetike dabigatrana ili istodobno primijenjenih lijekova. Dabigatran-eteksilat je supstrat transportera P-gp, ali hidrolizirani oblik dabigatrana nije stoga je potencijal farmakokinetičkih interakcija lijek-lijek koji uključuju P-gp ograničen na apsorpciju tog oblika dabigatrana kroz crijevnu stijenku. Nema značajnih farmakokinetičkih varijabilnosti dabigatrana pri primjeni s P-gp



susstratom digoksinom, koji također nije imao značajan utjecaj na PV, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) i vrijeme zgrušavanja ekarina (engl. *Ecarin Clotting Time*, ECT) dabigatrana.

Za razliku od supstrata P-gp, na farmakokinetiku dabigatrana značajno utječe istodobna primjena s P-gp inhibitorima poput amiodarona, klaritromicina, ketokonazola, statina i drugih te je preporuka da se dabigatran dozira najmanje 2h nakon primjene umjerenih inhibitora P-gp, dok je sistemska primjena jakih inhibitora ketokonazola, ciklosporina, itrakonazola i dronedarona kontraindicirana (Gelosa i sur.,2021.) (Tablica 2.).

LIJEK	MEHANIZAM	FARMAKOKINETIČKI UČINAK	OPIS
atorvastatin	P-gp supstrat	nema interakcije	nema kliničkog značaja
klopidogrel	P-gp supstrat	veća doza klopidogrela povećava AUC i Cmax	oprez, veći rizik od krvarenja
diklofenak	P-gp supstrat	nema interakcije	nema kliničkog značaja
digoksin	P-gp supstrat	nema interakcije	nema kliničkog značaja
enoksaparin	P-gp supstrat	smanjenje AUC i Cmax	izbjegavati kombinaciju
amiodaron	P-gp inhibitor	povećanje AUC i Cmax	preporuka za kliničko praćenje
klaritromicin	P-gp inhibitor	povećanje AUC i Cmax	preporuka za kliničko praćenje
diltiazem	P-gp inhibitor	nema interakcije	nema kliničkog značaja
dronedaron	P-gp inhibitor	povećanje AUC i Cmax	kontraindicirana primjena, povećan ECV i APTV
ketokonazol	P-gp inhibitor	povećanje AUC i Cmax	kontraindicirana primjena
statin(simvastatin i lovastatin)	P-gp inhibitor	moгуća povećana izloženost	preporučeno uzimanje drugih statina
tikagrelor	P-gp inhibitor	povećanje AUC i Cmax	preporuka za početnu dozu tikagrelora 180mg 2 sata nakon 110mg dabigatrana
verapamil	P-gp inhibitor	plazmatska koncentracija dabigatrana povećana za 180 % pri primjeni verapamila, a 60 % kod verapamila s produljenim oslobađanjem	preporuka za uzimanje najniže doze dabigatrana i kliničko praćenje
karbamazepin i fenitoin	P-gp induktor	smanjenje vršnih koncentracija	izbjegavati kombinaciju
fenobarbital	P-gp induktor	smanjenje vršnih koncentracija	izbjegavati kombinaciju
rifampicin	P-gp induktor	smanjenje AUC	izbjegavati kombinaciju
gospina trava	P-gp induktor	očekivano smanjenje AUC	izbjegavati kombinaciju

**Tablica 2. Farmakokinetičke interakcije dabigatran-lijek ( prilagođeno prema Gelosa i sur.,2021.)**

U zdravih ispitanika istovremena primjena amiodarona povećava bioraspoloživost dabigatrana za oko 50–60 % te je preporučeno odgovarajuće smanjenje doze. Budući da amiodaron ima dugo  $t_{1/2}$ , potencijal za interakciju može postojati tjednima nakon prekida uzimanja amiodarona. Amiodaron povećava AUC<sub>ss</sub> (površinu ispod krivulje u ravnotežnom stanju) dabigatrana za 12 % u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (Gelosa i sur., 2021.). Klaritromicin u dozi od 500 mg dva puta dnevno, inducira blagi porast AUC i C<sub>max</sub> dabigatrana za oko 19 % i 15 %, dok jedna doza dronedarona od 400 mg udvostručuje AUC i C<sub>max</sub> dabigatrana zbog čega je istodobna primjena kontraindicirana. AUC dabigatrana također je povećana za 138 % i 153 % nakon jednokratne i višekratne dnevne doze od 400 mg ketokonazola primjenjenog sistemski. Pojedinačna oralna doza ketokonazola od 400 mg povećala je C<sub>max</sub> dabigatrana za 135 %, dok je višekratno oralno doziranje povećalo izloženost za 149 %, premda nije imalo utjecaja na  $t_{1/2}$ . Studije *in vitro* i ograničeni klinički podaci s everolimusom koji je supstrat P-gp-a, sugeriraju da je takrolimus slabi inhibitor P-gp-a i stoga bi mogao utjecati na farmakokinetiku dabigatrana te se istovremena primjena ne preporučuje (Gelosa i sur., 2021.). Simvastatin i lovastatin povezani su s većim rizikom od velikih krvarenja u usporedbi s drugim statinima kod bolesnika s nevalvularnom AF koji uzimaju dabigatran te se zbog njihove jake inhibicije P-gp-a u crijevima preporučuje uzimanje drugih statina. Štoviše, učestalost velikog krvarenja bila je značajno niža pri istodobnoj primjeni atorvastatina s dabigatranom nego kod primjene samog dabigatrana (Gelosa i sur., 2021.). Izloženost dabigatranu, kada se primjenjuje istodobno s verapamilom, ovisi o formulaciji verapamila i vremenu primjene (Shnayder i sur., 2021.). Izloženost dabigatranu se povećava kada se primijeni unutar 2 sata nakon verapamila, s najvećim povećanjem primijećenim kada se jedna doza verapamila s trenutnim oslobađanjem daje 1 sat prije dabigatrana. Tada se AUC i C<sub>max</sub> povećavaju za 143 % odnosno 179 %, u usporedbi sa samim dabigatranom. Kada se dabigatran daje 2 h prije dvostruke doze verapamila s produljenim oslobađanjem, uočen je samo blagi porast AUC i C<sub>max</sub> dabigatrana koji iznosi oko 20 %. Ove promjene se ne mijenjaju s povećanjem doze verapamila. Postotak doze dabigatrana izlučene urinom tijekom 24 h povećava se proporcionalno povećanoj bioraspoloživosti, a s obzirom da  $t_{1/2}$  nije promijenjen, interakcija je najvjerojatnije povezana s apsorpcijom dabigatrana što dodatno potvrđuje da su interakcije lijek-lijek koje uključuju P-gp većinom ograničene na crijeva (Gelosa i sur., 2021.).

Koncentracija dabigatrana u plazmi smanjena je nakon istodobne primjene dabigatrana i P-gp induktora (npr. rifampicina, karbamazepina i fenitoin) te se njihova istodobna primjena

ne preporučuje. Primjerice, sedam dana liječenja rifampicinom od 600 mg/dan smanjuje AUC dabigatrana za oko 66 %. Sedam dana nakon prestanka uzimanja rifampicina, AUC dabigatrana se vraća na razinu ekvivalentnu onoj kad se dabigatran primjenjuje u monoterapiji (Gelosa i sur., 2021.).

Hrana i želučani pH nemaju značajan utjecaj na izloženost dabigatranu. Doručak bogat mastima umjereno produljuje njegovu apsorpciju, odgađajući vrijeme do postizanja vršne koncentracije za 2 sata bez promjene AUC i C<sub>max</sub>. Međutim, primjena pantoprazola 40 mg dva puta dnevno smanjuje za 20-30 % AUC i za 45 % C<sub>max</sub> dabigatrana, što upućuje na to da bi povišen želučani pH mogao utjecati na oralnu apsorpciju dabigatrana (Gelosa i sur., 2021.).

Osim što je supstrat P-gp-a, dabigatran je i supstrat MATE proteina (engl. *Multidrug and Toxin Extrusion Protein*, „proteina za izbacivanje više lijekova i toksina“). U zdravih HIV negativnih dobrovoljaca, istovremena primjena dabigatrana i kobicistata, inhibitora i P-gp-a i MATE-1, rezultira značajnim povećanjem oralne bioraspoloživosti dabigatrana pri čemu su AUC i C<sub>max</sub> povećani za oko 127 % te se preporučuje minimalni razmak od 4 sata između primjene ta dva lijeka, kako bi se izbjegla ova interakcija (Gelosa i sur., 2021.).

### **4.3. ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE DABIGATRANA**

Optimalna laboratorijska analiza za praćenje koncentracija DOAK-a ovisi o dostupnosti testa, vremenu obrade rezultata i razini potrebnih informacija. Ako se određuje samo prisutnost lijeka radi se o kvalitativnom testu, a ako se određuje koncentracija lijeka radi se kvantitativni test (Samama i sur., 2010.).

Najs sofisticiranija metoda za mjerenje plazmatske koncentracije NOAK-a u prethodno obrađenom uzorku plazme je LC-MS/MS (engl. *Liquid Chromatography-Double Mass Spectrometry*) koja ne zahtijeva kalibraciju već poznatom koncentracijom lijeka. Ova metoda ima visok stupanj specifičnosti i osjetljivosti, s granicom detekcije (engl. *Limit of Detection*, LoD) i granicom kvantifikacije (engl. *Limit of Quantification*, LoQ) između 0,025 i 3 ng/mL, ovisno o lijeku i metodi. Analitički rasponi mjerenja su između 5 i 500 ng/mL za sve NOAK-e, što je dovoljno za kvantificiranje koncentracija kod većine pacijenata. Za NOAK-e s aktivnim metabolitima, primjerice za dabigatran-eteksilat koji se pretvara u dabigatran, potrebno je provesti dodatno mjerenje kako bi se kvantificirao svaki metabolit. Otprilike 20 % dabigatrana je konjugirano glukuronozil-transferazama u farmakološki aktivne glukuronidne

konjugate te se tako u plazmi nalaze dva aktivna oblika: slobodni i konjugirani. Dabigatran glukuronid dodaje približno 20 % antikoagulantne aktivnosti. Za optimizaciju LC-MS/MS kvantifikacije odnosno za jednokratno mjerenje, uzorak mora biti podvrgnut alkalnoj hidrolizi kako bi se razdvojio konjugat i omogućilo mjerenje ukupnog dabigatrana. LC-MS/MS se smatra zlatnim standardom za mjerenje koncentracije novih oralnih antikoagulansa, međutim, zahtijeva skupu opremu i dobro obučen kadar. Zbog složenosti postupka samo nekoliko visoko specijaliziranih laboratorija ima ovu tehnologiju i može provoditi ovakva mjerenja. Dodatna ograničenja su nepostojanje standardizacije ili harmonizacije LC-MS/MS testova i nepostojanje međunarodnog standarda za kalibraciju. Metoda LC-MS/MS se intenzivno koristi za istraživanja i klinička ispitivanja, ali se ne može koristiti u rutinskim uvjetima za brzo testiranje u laboratorijima (Dunois, 2021.).

Rutinski testovi koagulacije poput određivanja PV-a, APTV-a i trombinskog vremena (TV) iscrpno su proučavani. Ove metode rutinski su dostupne u svim kliničkim laboratorijima, što je posebno važno u slučaju hitnih stanja pacijenta, ali zbog svoje nestandardiziranosti i nespecifičnosti ove probirne koagulacijske pretrage nisu prikladne za procjenu koncentracije ili antikoagulacijskog učinka DOAK-a. Primjerice, pretraga TV izuzetno je osjetljiva na dabigatran pa rezultat TV-a unutar referentnog intervala, neovisno o korištenom reagensu, isključuje klinički značajnu koncentraciju ( $\geq 30$  ng/mL) dabigatrana u plazmi. Koncentracije dabigatrana  $\geq 30$  ng/mL rezultiraju produženim TV-om, a koncentracije  $\geq 50$  ng/mL nemjerljivo produženim TV-om (iznad gornje granice mjernog raspona) te se pretraga zbog preosjetljivosti na dabigatran ne može koristiti za kvantitativnu procjenu koncentracije ili antikoagulacijskog učinka lijeka (Margetić i sur., 2022.).

Metode kvantitativnog određivanja koncentracije dabigatrana mogu biti koagulometrijske i kromogene. U koagulometrijske metode spadaju razrijeđeno trombinsko vrijeme ( engl. *Diluted Thrombin Time*, dTV) i ekarinski koagulometrijski test ( engl. *Ecarin Coagulometric Test*, ECT), dok u kromogene spadaju ekarinska kromogena metoda ( engl. *Ecarin Chromogenic Assay*, ECA) i Anti-FIIa test (Margetić i sur., 2022.).

Najjednostavnija koagulometrijska metoda za određivanje koncentracije dabigatrana, koju može implementirati svaki laboratorij u kojem se određuje TV, je dTV. Temelji se na modifikaciji testa TV zbog visoke osjetljivosti ove pretrage na klinički značajne koncentracije dabigatrana u krvi pri čemu je potrebno plazmu pacijenta razrijediti s normalnom plazmom u omjeru 1:8 čime se postiže linearnost mjerenja u širokom koncentracijskom rasponu. Nakon razrjeđenja, uzorku se dodaje isti volumen pročišćenog humanog trombina pri čemu dolazi do

aktivacije zgrušavanja te se vrijeme potrebno za nastanak ugruška naziva dTV koje je linearno povezano s koncentracijom lijeka u plazmi bolesnika. Mjerni raspon ove metode je 100 – 400 ng/mL pri standardnom razrjeđenju uzorka (1:8), dok je uz razrjeđenje uzorka u omjeru 1:2 većinom komercijalnih testova moguće mjeriti i vrlo niske koncentracije dabigatrana s LoQ 20 - 30 ng/mL i LoD 2 – 8 ng/mL (Margetić i sur., 2022.).

ECT je koagulacijska metoda koja se bazira na djelovanju zmijskog otrova ekarina na protrombin pri čemu nastaje meizotrombin kojeg inhibira dabigatran te se mjeri brzina nastanka ugruška (Margetić i sur., 2022.) ECT ima linearan odnos doza-odgovor, a vrijeme zgrušavanja izravno je povezano s koncentracijama dabigatrana te se može koristiti za mjerenje koncentracije dabigatrana u terapijskom rasponu (Dunois, 2021.). Nedostatak metode je osjetljivost mjerenja na deficijenciju protrombina i fibrinogena u uzorku plazme bolesnika pa aktivnost ovih faktora zgrušavanja može utjecati na rezultat ECT testa (Margetić i sur., 2022.).

ECA je kromogena metoda određivanja koncentracije dabigatrana koja se temelji na istom načelu kao ECT, ali je veće točnosti jer ne ovisi o koncentraciji fibrinogena i protrombina. Uzorak plazme pacijenta se razrjeđuje puferom koji sadrži protrombin, a dodatkom ekarina nastaje meizotrombin kojeg inhibira dabigatran prisutan u uzorku. Iz izmjerene apsorbancije nastalog kromogenog kompleksa određuje se koncentracija dabigatrana u plazmi (Margetić i sur., 2022.)

Anti-FIIa je najnovija kromogena metoda određivanja koncentracije dabigatrana koja se zasniva na načelu određivanja stupnja inhibicije trombina. Suvišak trombina nakon reakcije s dabigatranom se veže sa kromogenim supstratom specifičnim za trombin te se iz izmjerene apsorbancije nastalog kompleksa određuje koncentracija dabigatrana u plazmi. Ova metoda ima nešto nižu LoD od ekarinskih metoda koja iznosi 15 ng/mL i pokazuje izvrsno slaganje s LC/MS-MS metodom za koncentracije dabigatrana < 150 ng/mL (Margetić i sur., 2022.)

#### **4.4. DOZIRANJE DABIGATRANA**

Dabigatran je na hrvatskom tržištu registriran pod zaštićenim imenom Pradaxa u obliku tvrdih kapsula u dozama od 75 mg, 110 mg i 150 mg. Oblici koji su još dostupni su obložene granule u dozama 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg i 150 mg i prašak i otapalo za oralnu otopinu u dozi 6,25 mg/ml. Pradaxa kapsule se mogu primijeniti u odraslih i

pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 godina ili više koji mogu progutati cijele kapsule. Pradaxa obložene granule mogu se primijeniti u djece u dobi manjoj od 12 godina, čim dijete može progutati mekanu hranu. Pradaxa prašak i otapalo za oralnu otopinu potrebno je primijeniti samo u djece u dobi manjoj od 1 godine. Doza se propisuje na temelju dobi i težine djeteta. Kapsule se uzimaju neovisno o hrani, ali uz punu čašu vode kako bi se olakšalo dospijevanje do želuca i to dva puta na dan, jednu dozu ujutro i jednu dozu uvečer, približno u isto vrijeme svakog dana. Potrebno je da interval doziranja iznosi što je moguće bliže razdoblju od 12 sati. Zaboravljena doza dabigatran- eteksilata može se još uvijek uzeti do 6 sati prije sljedeće planirane doze prema rasporedu doziranja. Nakon 6 sati prije planirane sljedeće doze, propuštena doza se preskače. Nikad se ne smije uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze (SMPC Pradaxa, 2023.).

#### **4.4.1. PRILAGODBA DOZE KOD OŠTEĆENE FUNKCIJE BUBREGA**

Prije i tijekom liječenja dabigatranom potrebna je procjena bubrežne funkcije u svih bolesnika, a osobito starijih osoba (> 75 godina), jer oštećenje bubrega može biti često u toj dobnoj skupini. Metoda procjene bubrežne funkcije kod odraslih (klirens kreatinina po ml/min) je Cockcroft- Gaultova metoda koja koristi podatke o dobi, spolu, težini i serumskom kreatininu, dok se kod pedijatrijskih bolesnika koristi brzina tj. procijenjena stopa glomerularne filtracije (eGFR) primjenom Schwartzove formule preko serumskog kreatinina, visine u centimetrima i dobi. Bubrežna funkcija se procjenjuje tako da se izračuna klirens kreatinina (CrCL) prije početka liječenja dabigatraneteksilatom kako bi se isključili bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (tj. CrCL < 30 ml/min). Bubrežna funkcija se također treba procijeniti kada se sumnja na smanjenje bubrežne funkcije tijekom liječenja (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istodobne primjene lijekova koji mogu utjecati na bubrežnu funkciju).

Dodatni zahtjevi u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega i u bolesnika u dobi iznad 75 godina su da se bubrežna funkcija procijeni najmanje jednom godišnje ili češće ako je potrebno. Liječenje dabigatraneteksilatom bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CrCL < 30 ml/min) i kod vrijednosti eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pedijatrijskih bolesnika je kontraindicirano, dok je kod umjerenog oštećenja bubrega potrebno smanjenje doze sukladno **Tablici 3.** kod odraslih i **Tablici 4.** kod pedijatrijskih bolesnika. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (CrCL 50-≤ 80 ml/min). Za bolesnike s

umjerenim oštećenjem bubrega (CrCL 30-50 ml/min) preporučena doza dabigatraneteksilata je također 300 mg u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno. Međutim, za bolesnike s visokim rizikom od krvarenja, potrebno je razmotriti sniženje doze dabigatran- eteksilata na 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno. Trajanje terapije se mora prilagoditi individualnim potrebama na temelju procjene omjera koristi i rizika (SMPC Pradaxa, 2023.).

#### **4.4.2. PRILAGODBA DOZE KOD OŠTEĆENE FUNCKIJE JETRE**

Primjena dabigatrana je kontraindicirana kod oštećenja ili bolesti jetre koja bi mogla imati utjecaj na preživljenje. Međutim, nisu primijećene promjene izloženosti dabigatranu kod ispitanika s umjerenom insuficijencijom jetre ( engl. *Child Pugh B*) stoga se može zaključiti da nije potrebna prilagodba doze pri umjerenom oštećenju funkciji jetre (SMPC Pradaxa, 2023.). Pretvorba dabigatran- eteksilata u aktivni dabigatran je sporija u pacijenta s oštećenjem jetre, ali nema razlika u djelovanju lijeka. Obično se kod oštećenja jetre poremeti distribucija lijeka zbog smanjenja količine proteina u plazmi, međutim dabigatran je samo oko 35 % vezan za proteine u plazmi, stoga ta promjena ne utječe na raspoloživost lijeka (Salerno i sur., 2017.).

#### 4.4.3. PRILAGODBA DOZE OVISNO O DOBI I TEŽINI

U starijih osoba u dobi većoj od 75 godina preporučuje se sniženje doze zbog većeg rizika od krvarenja zbog čimbenika koji utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka. U **Tablici 3.** prikazano je i potencijalno smanjenje doze za osobe starije od 75 godina nakon elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze koljena i kuka. Ukoliko hemostaza nije osigurana, kod oba zahvata potrebno je odgoditi početak liječenja. Ukoliko se liječenje ne počinje provoditi na dan zahvata, tada ga je potrebno započeti s 2 kapsule jedanput dnevno.

	<b>Početak liječenja na dan kirurškog zahvata 1-4 sata nakon završetka zahvata</b>	<b>Doza održavanja počevši od prvog dana nakon kirurškog zahvata</b>	<b>Trajanje primjene doze održavanja</b>
<i>Bolesnici nakon elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze koljena / endoproteze kuka</i>	jedna kapsula dabigatraneteksilata od 110 mg	220 mg dabigatraneteksilata jedanput dnevno u obliku 2 kapsule od 110 mg	10 dana (koljeno) / 28-35 dana (kuk)
<b>Preporučeno sniženje doze</b>			
<i>Bolesnici u dobi od 75 godina ili stariji / bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega (ClCr &lt; 30 ml/min)</i>	jedna kapsula dabigatraneteksilata od 75 mg	150 mg dabigatraneteksilata jedanput dnevno u obliku 2 kapsule od 75 mg	10 dana (koljeno) / 28-35 dana (kuk)

**Tablica 3.** Preporučene doze i trajanje terapije kod primarne prevencije VTE-a u ortopedskoj kirurgiji (prilagođeno prema SMPC Pradaxa)



Za liječenje VTE-a u pedijatrijskih bolesnika liječenje je potrebno započeti nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom u trajanju od najmanje 5 dana. Za prevenciju rekurentnog vensko-tromboembolijskog događaja, liječenje je potrebno započeti nakon prethodnog liječenja. Preporučena doza dabigatran-eteksilata se temelji na bolesnikovoj tjelesnoj težini i dobi kao što je prikazano u **Tablici 4**. S napredovanjem liječenja potrebno je prilagoditi dozu sukladno tjelesnoj težini i dobi. Za kombinacije tjelesne težine i dobi koje nisu navedene u tablici doziranja, ne mogu se dati preporuke za doziranje. Za neke vrlo specifične pedijatrijske bolesnike, npr. djecu s bolestima tankog crijeva koje utječu na promjenu apsorpcije, potrebno je razmotriti primjenu antikoagulansa koji se primjenjuje parenteralnim putem (SMPC Pradaxa, 2023.).

Kombinacija tjelesna težina/dob		Jednokratna doza u mg	Ukupna dnevna doza u mg
Tjelesna težina u kg	Dob u godinama		
11 do < 13	8 do < 9	75	150
13 do < 16	8 do < 11	110	220
16 do < 21	8 do < 14	110	220
21 do < 26	8 do < 16	150	300
26 do < 31	8 do < 18	150	300
31 do < 41	8 do < 18	185	370
41 do < 51	8 do < 18	220	440
51 do < 61	8 do < 18	260	520
61 do < 71	8 do < 18	300	600
71 do < 81	8 do < 18	300	600
> 81	10 do < 18	300	600

**Tablica 4.** Jednokratne i ukupne dnevne doze dabigatran-eteksilata u miligramima (mg) po tjelesnoj težini bolesnika u kilogramima (kg) i njegovoj dobi u godinama (prilagođeno prema SMPC Pradaxa)

Težina može utjecati na farmakokinetiku dabigatrana i kod odraslih pacijenata, ali ne zahtijeva se prilagodba doze. Primjerice, AUC je smanjen za približno 20 % kod pacijenata težih od 120 kg, dok je povećan za 25 % kod pacijenata lakših od 48 kg što može povećati rizik od krvarenja (Gelosa i sur., 2018.).

## 5. ZAKLJUČAK

Dabigatran pripada skupini novih oralnih antikoagulanasa (NOAK) koji bilježe trend povećanog propisivanja, unatoč višoj cijeni, kao zamjena za varfarin koji se na tržištu nalazi već godinama. Dabigatran se u kliničkoj praksi koristi za smanjenje rizika od možanog udara i sistemske embolije kod nevalvularne fibrilacije atriya te kod liječenja duboke venske tromboze i plućne embolije. Unatoč brojnim prednostima poput visoke bioraspoloživosti i predvidljivije farmakokinetike zbog koje rutinsko praćenje koncentracija dabigatrana nije obavezno, primjećene su značajne interindividualne razlike u koncentraciji dabigatrana u plazmi što navodi na mogućnost korištenja farmakogenetičkih analiza za karakterizaciju polimorfizama gena koji kodiraju enzime i transportne proteine koji sudjeluju u metabolizmu dabigatrana.

Fokus je na polimorfizmu gena *CES1*, koji kodira karboksilesterazu u hepatocitima zaslužnu za konverziju lijeka u konačni aktivni oblik dabigatran, i *ABCB1*, koji kodira transportni P-glikoprotein odgovoran za bioraspoloživost dabigatrana. Utvrđeno je da su varijante gena *CES1* rs8192935 i rs2244613 povezane s nižim ostatnim koncentracijama dabigatrana i nižim rizikom od krvarenja. Varijanta gena *ABCB1* rs1045642 povezuje sa smanjenom ekspresijom P-glikoproteina što vodi do povećanih vršnih koncentracija dabigatrana te veće vjerojatnosti razvoja krvarenja.

Liječenje dabigatran-eteksilatom bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CrCL < 30 ml/min) i kod vrijednosti eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pedijatrijskih bolesnika je kontraindicirano, dok je kod umjerenog oštećenja bubrega potrebno smanjenje doze. Primjena dabigatrana je kontraindicirana kod teškog oštećenja ili bolesti jetre, a kod umjerenog i blagog oštećenja nije potrebna prilagodba doze jer je dabigatran slabo vezan za proteine plazme.

Interakcije dabigatrana s drugim lijekovima nisu posredovane enzimima CYP jer ne sudjeluju u njegovom metabolizmu, već se glavne interakcije odvijaju preko indukcije ili inhibicije transporta putem P-glikoproteina koji je važan za bioraspoloživost dabigatrana. Interakcije sa P-gp inhibitorima koje rezultiraju povećanjem koncentracije dabigatrana povećavaju rizik od nuspojava poput krvarenja, a one s P-gp induktorima koje rezultiraju smanjenjem koncentracije dabigatrana povećavaju rizik neadekvatne antikoagulantne terapije i stvaranja ugruška.

Za sad još uvijek ne postoji preporuka za rutinske analize polimorfizama gena *CES1* i *ABCB1* sa svrhom individualizacije terapije dabigatranom, ali se može zaključiti da prisustvo polimorfizama gena uz istodobnu primjenu inhibitora ili induktora enzima i/ili transportnih proteina koji sudjeluju u metabolizmu lijeka mogu povećati rizik od nastanka nuspojava, prvenstveno u vidu krvarenja.

## 6. LITERATURA

1. Božina N, Bradamante V, Lovrić M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009;60(2):217-42.
2. Božina N, Vrkić Kirhmajer M, Šimičević L, Ganoci L, Mirošević Skvrce N, Klarica Domjanović I, Merćep I. Use of pharmacogenomics in elderly patients treated for cardiovascular diseases. *Croat Med J* 2020;61(2):147-158.
3. Božina N. Farmakogenomika- genski polimorfizam i primjena lijekova. U: *Klinička farmakologija* Francetić I, Vitezić D (ur). Medicinska naklada, Zagreb, 2014: 247-266.
4. Božina N (ur). *Farmakogenomika u personaliziranoj medicini*. Medicinska naklada, Zagreb, 2019:1-280.
5. Božina N, Ganoci L, Šimičević L. Farmakogenomika u personaliziranoj medicini. U: *Farmakogenomika u personaliziranoj medicini*. Božina N (ur). Medicinska naklada, Zagreb, 2019:1-35.
6. Božina, N., Macolić-Šarenić V (ur). *Farmakogenomika i farmakovigilancija- Sprječavanje nuspojava u individualizaciji terapije - Upute i smjernice*. Medicinska naklada, Zagreb, 2013.
7. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, Scott SA, Rehm HL, Williams MS, Klein TE, Relling MV, Hoffman JM. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med.* 2017;19(2):215-223.
8. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res.* 2001;42(7):1007-17.
9. Di Consiglio E, Darney K, Buratti FM i sur. Human Variability in Carboxylesterases and carboxylesterase-related Uncertainty Factors for Chemical Risk Assessment. *Toxicol Lett.* 2021;350:162-170.
10. Di L. The Impact of Carboxylesterases in Drug Metabolism and Pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2019;20(2):91-102.
11. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al.. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res* 2016;144:1–5.

12. Dunois C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines*. 2021;9(5):445.
13. EMA: Pradaxa: 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). Datum pristupa: 20.02.2023.
14. Fortuna, A., Alves, G., & Falcao, A. In vitro and in vivo relevance of the p-glycoprotein probe substrates in drug discovery and development: Focus on rhodamine 123, digoxin and talinolol. *The Journal of Bioequivalence and Bioavailability*, 2011., 1(2), 1–23.
15. Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, Baldessin L, Racagni G, Corsini A, Bellosta S. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res*. 2018;135:60-79.
16. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, Gaussem P, Beaune P, Funck-Brentano C, Azizi M, Mismetti P, Lorient MA. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):273-283.
17. Paré G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Axelsson T, Haertter S, Oldgren J, Reilly P, Siegbahn A, Syvanen AC, Wadelius C, Wadelius M, Zimdahl-Gelling H, Yusuf S, Wallentin L. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127(13):1404-12.
18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507.
19. Hollenstein K, Dawson RJ, Locher KP. Structure and mechanism of ABC transporter proteins. *Curr Opin Struct Biol*. 2007;17(4):412-8.
20. Ivković J. Spolne i dobne razlike u ekspresiji glikoproteina p (pg) u bubrezima, jetri i probavnom traktu štakora. [Disertacija]. Rijeka: Sveučilište u Rijeci; 2015 [pristupljeno 10.03.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:193:431026>.

21. Margetić S., Čelap I., Šupraha-Goreta S. Laboratorijska dijagnostika direktnih oralnih antikoagulansa (DOAK) - Priručnik. Klinički zavod za kemiju KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb, 2022: 48-64.
22. 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.
23. Raymond J, Imbert L, Cousin T, Dufлот T, Varin R, Wils J, Lamoureux F. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med.* 2021;11(1):37.
24. Salerno DM, Tsapepas D, Papachristos A, Chang JH, Martin S, Hardy MA, McKeen J. Direct oral anticoagulant considerations in solid organ transplantation: A review. *Clin Transplant.* 2017;31(1):10.1111/ctr.12873.
25. Samama MM, Amiral J, Guinet C, Perzborn E, Depasse F. An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma. *Thromb Haemost.* 2010;104(5):1078-9.
26. Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(1):3-29.
27. Sennesael AL, Panin N, Vancraeynest C, Pochet L, Spinewine A, Haufroid V, Elens L. Effect of ABCB1 genetic polymorphisms on the transport of rivaroxaban in HEK293 recombinant cell lines. *Sci Rep.* 2018;8(1):10514.
28. Shi J, Wang X, Nguyen JH, Bleske BE, Liang Y, Liu L, Zhu HJ. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem Pharmacol.* 2016;119:76-84.
29. Shnayder NA, Petrova MM, Shesternya PA, Savinova AV, Bochanova EN, Zimnitskaya OV, Pozhilenkova EA, Nasyrova RF. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines.* 2021;9(5):451.
30. Kanuri SH, Kreutz RP. Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants. *J Pers Med.* 2019;9(1):7.

31. Stöllberger C, Finsterer J. Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Herz*. 2015;40 Suppl 2:140-5.
32. Šimičević L., Vrkić Kirhmajer M., Božina T. Farmakogenomika u kardiovaskularnoj medicini. U: Farmakogenomika u personaliziranoj medicini. Božina N (ur). Medicinska naklada, Zagreb, 2019: 115-139
33. Wang D, Zou L, Jin Q, Hou J, Ge G, Yang L. Human carboxylesterases: a comprehensive review. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(5):699-712.
34. Wu T, Xia X, Fu J, Chen W, Zhang J. Left atrial appendage thrombus formation in a patient with atrial fibrillation on dabigatran therapy associated with CES1 and ABCB1 genetic polymorphisms: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(36):e22084.
35. Zolnerciks JK, Andress EJ, Nicolaou M, Linton KJ. Structure of ABC transporters. *Essays Biochem*. 2011;50(1):43-61.

## 7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

A - adenin

ABC - engl. *ATP Binding Cassette* = ATP- vezujuće kazete

ABCB1 - engl. *ATP-Binding Cassete Sub-Family B Member 1* = protein 1 iz porodice B  
porodice ATP-vezujućih kazeta

ADP – adenzin- difosfat

APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ATP – adenzin- trifosfat

AUC - engl. *Area Under Curve* = površina ispod krivulje

C - citozin

CD243 – engl. *Cluster of Differentiation 243* = klaster diferencijacije 243

CES - karboksilesteraza

CES1 - karboksilesteraza 1

CES2 - karboksilesteraza 2

ClCr - engl. *Creatinine Clearance* = klirens kreatinina

c<sub>max</sub> - maksimalna koncentracija u ravnotežnom stanju

CPIC - engl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* = Konzorcij za kliničku implementaciju farmakogenetike

CYP - citokrom P450

DOAK - direktni oralni antikoagulansi

DVT - duboka venska tromboza

dTV - engl. *Diluted Thrombin Time* = razrijeđeno trombinsko vrijeme

ECT - engl. *Ecarin Coagulometric Test* = ekarinski koagulometrijski test

eGFR - engl. *estimated Glomerular Filtration Rate* = procijenjena stopa glomerularne filtracije

EMA - engl. *European Medicines Agency* = Europska agencija za lijekove i medicinske proizvode

ER - endoplazmatski retikul

G - gvanin

GWAS - engl. *Genome-wide Association Study* = cijelogenomska asocijacijska studija

IM - engl. *Intermediate Metabolizer* = srednje brzi metabolizatori

INR - engl. *International Normalized Ratio* = međunarodni normalizirani omjer



LC-MS/MS - engl. *Liquid Chromatography-Double Mass Spectrometry* = tekućinska kromatografija - dvostruka masena spektrometrija

LoD - engl. *Limit of Detection* = granica detekcije

LoQ - engl. *Limit of Quantification* = granica kvantifikacije

MATE - engl. *Multi-Drug and Toxin Extrusion Protein* = protein za izbacivanje više lijekova i toksina

MDR1- engl. *Multi-Drug Resistance Protein 1* = protein 1 rezistencije na više lijekova

NBD - engl. *Nucleotide-Binding Domain* = domene vezanja nukleotida

NM - engl. *Normal Metabolizer* = normalni metabolizator

NOAK - novi oralni antikoagulansi

nSNP - nesinonimni polimorfizam jednog nukleotida

NVAF - engl. *Non-Valvular Atrial Fibrillation* = nevalvularna fibrilacija atrija

PE - plućna embolija

Pgp - engl. *P-glycoprotein* = P-glikoprotein

PharmGKB – engl. *Pharmacogenomics Knowledge Base*

PM -engl. *Poor Metabolizers* = spori metabolizatori

PV - protrombinsko vrijeme

RM - engl. *Rapid Metabolizer* = brzi metabolizator

SLC - *Solute Carriers* = uptake prijenosnici

SNP -engl. *Single Nucleotide Polymorphism* = polimorfizam jednog nukleotida

T - timin

TIA - tranzitorna ishemična ataka

TMD – engl. *Transmembrane Domain* = transmembranska domena

TV - trombinsko vrijeme

UGT - UDP-glukuronoziltransferaza

UM - engl. *Ultrarapid Metabolizer* = vrlo brzi metabolizator

VKORC - vitamin-K-epoksid reduktaza

VTE - venski tromboembolijski događaj, engl. *Event*