

FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA DOAK LIJEKOVA

IVANA ČELAP

KLINIČKI ZAVOD ZA KEMIJU, KBC SESTRE MILOSRDNICE

Direktni oralni antikoagulansi

□ mehanizam antikoagulacijskog djelovanja:

- direktne inhibitore trombina (dabigatran)
- direktne inhibitore faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban i edoksaban).

□ U odnosu na varfarin:

- brži početak i kraće trajanje farmakološkog učinka
- povoljniji farmakokinetički i farmakodinamički profil
- primjena u fiksnim dnevnim dozama
- odsutnost potrebe za rutinskim laboratorijskim praćenjem koncentracije lijeka u plazmi.

Direktni inhibitor trombina

- ❑ kompetitivni i ireverzibilni direktni inhibitor trombina (aktiviranog faktora II koagulacije, FIIa).
- ❑ veže se za aktivno mjesto slobodnog trombina u plazmi i trombina inkorporiranog u trombu - inhibira konverziju fibrinogena u fibrin

Direktni inhibitor trombina

- ❑ peroralno u obliku esterski inaktivnog prolijeka, dabigatran eteksilata (DABE)
- ❑ apsorpcije aktivira u crijevima i jetri u dva uzastopna enzimska koraka pomoću karboksilesteraza (CES), pri čemu nastaje farmakološki aktivni metabolit, dabigatran (DAB).
 - intestinalna karboksilesteraza 2 (CES2) pretvara DABE u intermedijarni metabolit dabigatran etil ester (M2) - jetrena karboksilesteraza 1 (CES1) konvertira u aktivni DAB.

Direktni inhibitor trombina

- ❑ esterski inaktivni prolijek dabigatran eteksilat (DABE)
- ❑ apsorpcija se aktivira u crijevima i jetri u dva uzastopna enzimska koraka pomoću karboksilesteraza (CES), pri čemu nastaje farmakološki aktivni metabolit dabigatran (DAB).
 - intestinalna karboksilesteraza 2 (CES2) pretvara DABE u intermedijarni metabolit dabigatran etil ester (M2) - jetrena karboksilesteraza 1 (CES1) konvertira u aktivni DAB.

Direktni inhibitor trombina

- ❑ fiksna dnevna doza - klinička indikacija, dob bolesnika i funkcija bubrega
- ❑ nevalvularna fibrilacija atrijsa (NVAF) i venska tromboembolija (VTE) - 2x dnevno
- ❑ postoperativnoj tromboprofilaksi nakon ugradnje proteze kuka ili koljena u bolesnika s umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina (ClCr) 30 – 50 mL/min), u starijih od 75 godina te kod istodobne primjene inhibitora P-glikoproteina (P-gp) – 1x dnevno

Direktni inhibitor trombina

- ❑ bioraspoloživost iznosi približno 7 %
- ❑ zbog visokog afiniteta za P-gp, iz gastrointestinalnog trakta apsorbira 5 – 8 %.
- ❑ najmanje se veže na plazmatske proteine (35 %) – uklanjanje hemodijalizom
- ❑ oko 20 % - hepatička konjugacija u aktivne acil-glukuronidne metabolite
- ❑ maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 2 sata (1 – 3 sata)
- ❑ stabilne plazmatske koncentracije uspostavljaju unutar tri dana redovite primjene
- ❑ eliminacija - pretežito renalnim putem (do 80 %)
- ❑ neapsorbirani udio - fecesom

Direktni inhibitor trombina

- ❑ farmakokinetika i doziranje dabigatrana izravno ovise o funkcionalnom statusu bubrega
- ❑ kod očuvane bubrežne funkcije, poluvrijeme eliminacije iznosi 12 – 14 sati, dok se u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom produžuje do 35 sati, proporcionalno stupnju insuficijencije
- ❑ kod teškog bubrežnog oštećenja ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) – kontraindiciran
- ❑ kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ mL/min}$) - redukcija doze i redovito praćenje renalne funkcije.

Direktni inhibitor trombina

- ❑ **supstrat za P-gp** - visoko izražen u epitelnim stanicama tankog crijeva i proksimalnog bubrežnog tubula – ključna uloga u apsorpciji i izlučivanju dabigatrana.
- ❑ **DABE nije supstrat za P-gp** - sve farmakokinetički relevantne interakcije s P-gp-om odvijaju se u probavnom sustavu.
- ❑ istodobna primjena **snažnih inhibitora P-gp** - **povišenje koncentracije** dabigatrana u plazmi zbog povećane apsorpcije i smanjene renalne eliminacije (krvarenje).
- ❑ istodobna primjena **snažnih induktora P-gp** - **sniženje koncentracije** dabigatrana u plazmi i smanjenje njegovog antikoagulacijskog učinka (tromboza)
- ❑ nije supstrat izoenzima CYP450

Direktni inhibitori faktora Xa

- ❑ inhibiraju slobodni oblik faktora Xa, onaj inkorporiran u protrombinazni kompleks te vezan u patološkom trombu.
- ❑ povoljnija oralna bioraspoloživost u usporedbi s dabigatranom, koja se od 47 - 66 %
- ❑ bioraspoloživost rivaroksabana, povećava se uz unos hrane
- ❑ fiksne dnevne doze, najčešće jednom dnevno, s izuzetkom apiksabana koji se dozira dvaput dnevno.
- ❑ direktni inhibitori FXa nisu prolijekovi - aktivni farmakološki oblik
- ❑ maksimalne koncentracije u plazmi - unutar 1 - 4 sata nakon oralne primjene.

Rivaroksaban (*Xarelto*[®], Bayer)

- ❑ rivaroksaban se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, a njegova bioraspoloživost iznosi približno 66 % kada se uzima natašte.
- ❑ bioraspoloživost se povećava na više od 80 % uz primjenu s hranom
- ❑ maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 2 - 4 sata
- ❑ 90 – 95 % rivaroksabana se veže na plazmatske proteine, pretežito na albumin.

Rivaroksaban (*Xarelto*[®], Bayer)

- ❑ najvećim dijelom (otprilike 2/3) metabolizira se jetrenim enzimima citokromskog sustava P450, primarno putem izoenzima CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8 i CYP2J2
- ❑ manji dio se metabolizira putem CYP-neovisnih mehanizama
- ❑ rivaroksaban je supstrat za P-gp i protein rezistencije kod karcinoma dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein* – BCRP)

Rivaroksaban (*Xarelto*[®], Bayer)

- ❑ rivaroksaban se eliminira renalno (66 %)
- ❑ 1/3 se izlučuje u nepromijenjenom obliku, a ostatak u obliku inaktivnih metabolita
- ❑ eliminacijsko poluvrijeme rivaroksabana iznosi 6 – 9 sati u mlađoj odrasloj populaciji
- ❑ u starijih od 70 godina produljuje do približno 13 sati
- ❑ interindividualna varijabilnost kreće se u rasponu od 30 do 40 %

Rivaroksaban (*Xarelto*[®], Bayer)

- ❑ istodobna primjena **jakih inhibitora** CYP3A4, CYP3A5 i/ili P-gp/BCRP - **povećanje** plazmatskih koncentracija rivaroksabana - **krvarenja!**
- ❑ primjena **umjerenih inhibitora** CYP450 i P-gp – nema klinički značajne promjene koncentracije
- ❑ jaki induktori CYP3A4, CYP3A5 i/ili P-gp -snižene koncentracije rivaroksabana - smanjenje antikoagulacijskog učinka
- ❑ kontraindicirana je i uporaba biljnih pripravaka i dodataka prehrani koji imaju potencijalno antitrombocitno i/ili antikoagulacijsko djelovanje

Apiksaban (Eliquis[®], Pfizer/Bristol-Myers Squibb)

- ❑ djeluje selektivno i reverzibilno na ciljani enzim koagulacijske kaskade.
- ❑ Njegova oralna bioraspoloživost iznosi približno 50 %,
- ❑ maksimalne koncentracije u plazmi postižu se 1 - 3 sata nakon primjene.
- ❑ u visokom se postotku veže na plazmatske proteine, pretežno albumin, s prosječnim stupnjem vezanja od 87 %.

Apiksaban (Eliquis[®], Pfizer/Bristol-Myers Squibb)

- ❑ eliminacija:
 - ❑ renalna oko 25 % (u nepromijenjenom obliku)
 - ❑ fecesom oko 56 % (zajedno s inaktivnim metabolitima)
- ❑ poluvrijeme eliminacije iz cirkulacije u prosjeku iznosi 12 sati.
- ❑ intraindividualna varijabilnost koncentracija procjenjuje se na 20 %, a interindividualna na 30 %

Apiksaban (Eliquis[®], Pfizer/Bristol-Myers Squibb)

- ❑ transport preko P-gp i BCRP
- ❑ metabolizam uglavnom u jetri O-demetilacija, hidroksilacija i daljnja sulfatacija hidroksiliranih metabolita.
- ❑ primarni enzimski put uključuje izoenzime CYP3A4 i CYP3A5
- ❑ manji doprinos u metabolizmu imaju CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19
- ❑ sulfotransferaze SULT1A1 i SULT1A2

Apiksaban (*Eliquis*[®], Pfizer/Bristol-Myers Squibb)

- ❑ **snažni inhibitori** CYP3A4/CYP3A5 i/ili P-gp mogu **udvostručiti** koncentraciju apiksabana u plazmi – krvarenje!
- ❑ **snažni induktori** mogu dovesti do **smanjenja** koncentracije lijeka u cirkulaciji - umanjeni antikoagulacijski učinak
- ❑ **umjereni inhibitori** CYP3A4 i P-gp mogu se primjenjivati uz apiksaban - **nije utvrđena varijabilnost** koncentracije lijeka na klinički učinak.

Edoksaban (*Lixiana*[®], Daiichi-Sankyo)

- ❑ bioraspoloživost ~ 60 %
- ❑ na apsorpciju ne utječe unos hrane.
- ❑ najviše koncentracije lijeka u plazmi postižu se 1 - 2 sata nakon primjene, dok eliminacijsko poluvrijeme iznosi između 8 - 10 sati.
- ❑ u plazmi se veže na proteine ~ 60 %,
- ❑ ~ 35 % apsorbirane doze eliminira se putem bubrega u nepromijenjenom obliku
- ❑ preostali dio, uključujući metabolite, izlučuje uglavnom putem fecesa

Edoksaban (*Lixiana*[®], *Daiichi-Sankyo*)

- ❑ supstrat je za P-gp
- ❑ **snažni inhibitori** P-gp mogu **povećati** koncentraciju edoksabana u cirkulaciji 1,5 - 2 x - krvarenje
- ❑ **visoke doze acetilsalicilne kiseline** (325 mg dnevno) u kombinaciji s edoksabanom - **povećanje** vršne koncentracije
- ❑ standardne antitrombocitne doze (do 100 mg dnevno) nemaju značajan učinak