

THE PHARMACOKINETICS OF APIXABAN IN PATIENTS WITH CARDIOEMBOLIC STROKE IN ACUTE PHASE

A.V. Kryukov^{1*}, D.A. Sychev¹, D.A. Andreev², A.V. Ryabova¹, N.P. Denisenko¹, M.A. Loskutnikov³, O.I. Vinogradov⁴, M.A. Domashenko⁵

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education. BARRIKADNAYA ul. 2/1, Moscow, 123995, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

³ L.A. Vorohobov City Clinical Hospital № 67. Salama Adila ul. 2/44, Moscow, 123423, Russia

⁴ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center. Nizhnyaya Pervomayskaya ul. 70, Moscow, 105203 Russia

⁵ S.P. Botkin City Clinical Hospital. Vtoroy Botkinsky pr. 5, Moscow, 125284 Russia

Aim. To study pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and cardioembolic stroke in acute phase.

Material and methods. 17 patients (14 women and 3 men), aged 76.6±9.5 years with atrial fibrillation and cardioembolic stroke in acute phase were enrolled into the study. High performance liquid chromatography mass spectrometry analysis was used to determine apixaban plasma concentration.

Results. Intake of a single dose of apixaban 5 mg is described by the following pharmacokinetic parameters: geometric mean of C_{max} 124.5 ng/mL (CV%=48), AUC (0, τ) 1008.0 ng·h/mL (CV%=48), AUC (0, ∞) 2751.6 ng·h/mL (CV%=82), median T_{max} 3 hours (min 1, max 4), mean t_{1/2} 16.9 h (SD 13.6). Negative correlation between NIHSS stroke severity score and T_{max} was found (r=-0.628, p=0.007) as well as positive correlation between apixaban t_{1/2} and patient age (r=0.638, p=0.01). A tendency to increase in AUC (0, ∞) was observed according to CHA₂DS₂-VASc points amount but it did not reach the statistical significance (r=0.620, p=0.14).

Conclusion. For the first time in Russia pharmacokinetic data of apixaban were obtained in patients with cardioembolic stroke in acute phase. It could be the basis for the development of new personalized approaches to anticoagulation therapy in these patients.

Keywords: new oral anticoagulants, apixaban, pharmacokinetics, atrial fibrillation, cardioembolic stroke.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):253-259

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-253-259>

Особенности фармакокинетики апиксабана у больных в острый период кардиоэмболического инсульта

А.В. Крюков^{1*}, Д.А. Сычев¹, Д.А. Андреев², А.В. Рябова¹, Н.П. Денисенко¹, М.А. Лоскутников³, О.И. Виноградов⁴, М.А. Домашенко⁵

¹ Российская медицинская академия последиplomного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

³ Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова. 123423, Москва, ул. Салаяма Адилы, 2/44

⁴ Национальный медико-хирургический Центр им Н.И.Пирогова. 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

⁵ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина. 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 5

Цель. Изучить особенности фармакокинетики апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в остром периоде кардиоэмболического инсульта.

Материал и методы. В исследование включено 17 пациентов с кардиоэмболическим инсультом (14 женщин и 3 мужчин). Средний возраст составил 76,6±9,5 лет. Концентрация апиксабана в плазме определялась методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе.

Результаты. Однократно принятой дозе апиксабана 5 мг соответствуют следующие фармакокинетические параметры: среднее геометрическое S_{max} 124,5 нг/мл (CV%=48), AUC (0, τ) 1008,0 нг·ч/мл (CV%=48), AUC (0, ∞) 2751,6 нг·ч/мл (CV%=82), медиана T_{max} 3 ч (min 1, max 4), среднее t_{1/2} 16,9 ч (SD 13,6). Установлена отрицательная корреляция средней силы между тяжестью инсульта по шкале NIHSS и T_{max} (r=-0,628; p=0,007), а также положительная корреляция средней силы между t_{1/2} апиксабана и возрастом пациентов (r=0,638; p=0,01). Отмечена тенденция к возрастанию значения AUC (0, ∞) с увеличением количества баллов по шкале оценки риска тромбоемболических осложнений у больных с фибрилляцией CHA₂DS₂-VASc, не достигшая статистической значимости (r=0,620; p=0,14).

Заключение. Впервые в России были получены фармакокинетические параметры апиксабана у больных с фибрилляцией предсердий в остром периоде кардиоэмболического инсульта, что может стать основой для разработки новых подходов к персонализации антикоагулянтной терапии у этих больных.

Ключевые слова: новые пероральные антикоагулянты, апиксабан, фармакокинетика, фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):253-259

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-253-259>

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): alex.kryukov90@yandex.ru

Author's information:

Alexander V. Kryukov – MD, Post-Graduate student, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Dmitry A. Sychev – MD, PhD, Professor, Head of the same Department; Leading Researcher, Group of Clinical Pharmacology Technologies, Research Centre of Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Denis A. Andreev – MD, PhD, Professor, Department of Emergency Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Anastasia V. Ryabova – MD, Researcher, Group of Clinical Pharmacology Technologies, Research Centre of Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Natalia P. Denisenko – MD, Junior Researcher of the same Group

Mark A. Loskutnikov – MD, PhD, Head of Regional Vascular Center, L.A. Vorohobov City Clinical Hospital № 67

Oleg I. Vinogradov – MD, PhD, Head of Neurovascular Department, N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center

Maxim A. Domashenko – MD, PhD, Head of the Regional Vascular Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital

Сведения об авторах:

Крюков Александр Валерьевич – аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой; в.н.с. группы клинко-фармакологических технологий Научно-исследовательского центра РМАПО

Андреев Денис Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры неотложной кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Рябова Анастасия Владиславовна – н.с. группы клинко-фармакологических технологий НИЦ РМАПО

Денисенко Наталия Павловна – м.н.с. той же группы

Лоскутников Марк Алексеевич – к.м.н., заведующий Региональным сосудистым центром ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова

Виноградов Олег Иванович – д.м.н., зав. нейрососудистым отделением Национального медико-хирургического Центра им Н.И. Пирогова

Домашенко Максим Алексеевич – к.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра ГКБ им. С.П. Боткина

Stroke prevention in patients with atrial fibrillation (AF) has become one of the most important areas of application of new oral anticoagulants (NOAC). However, the secondary stroke prevention in these patients remains understudied. Established guidelines on the resumption of anticoagulant therapy after ischemic stroke do not exist [1]. Data from recent clinical trials demonstrated the safety of NOAC in the early period of cardioembolic stroke in patients with AF, emphasizing the need for further studies [2]. Controversies regarding NOAC administration during acute phase of stroke may be associated with variable pharmacokinetic response due to possible changes in absorption, biotransformation, distribution and excretion processes in this cohort of patients under the influence of various factors.

A direct correlation is revealed between the concentration of anticoagulant in the blood plasma and the severity of the anticoagulant effect and, accordingly, possible risk of bleeding (demonstrated for dabigatran) [3]. There is also evidence of improving safety level with monitoring of dabigatran plasma concentrations [4]. Thus, the new data on the pharmacokinetics of new oral anticoagulants and the factors, affecting it, in patients with cardioembolic stroke in the acute period will help to develop algorithms of individualization of the choice and dosage regimen of this group of drugs.

Apixaban, registered in the Russian Federation, is one of the new oral anticoagulants and belongs to inhibitors of coagulation factor Xa. The aim of the study was to define pharmacokinetic parameters of apixaban in patients with atrial fibrillation and cardioembolic stroke in acute period.

Material and methods

Population

The clinical part of the study was performed in L.A. Vorohobov City Clinical Hospital № 67. Pharmacokinetic parameters of apixaban were assessed in the Research Center of Russian Medical Academy of Postgraduate Education. The protocol of this study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education and L.A. Vorohobov City Clinical Hospital № 67. All procedures were carried out in accordance with national laws (National Standard of the Russian Federation GOST R 52379-2005 "Good Clinical Practice"), the rules of Good Clinical Practice and international ethical principles (World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki, last amended on 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013).

Inclusion criteria: confirmed diagnosis of acute ischemic cerebrovascular event; confirmed diagnosis of

Одной из важнейших областей применения новых оральных антикоагулянтов (НОАК) является профилактика инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Малоизученной остается проблема вторичной профилактики инсульта у данной категории больных. Общепринятых рекомендаций по возобновлению антикоагулянтной терапии после перенесенного ишемического инсульта не существует [1]. На данный момент опубликованы результаты клинических исследований, в которых у больных с ФП и кардиоэмболическим инсультом проводилось лечение НОАК, и предполагается возможность безопасного использования данной группы препаратов в первые дни после инсульта, однако подчеркивается необходимость дальнейшего изучения этой проблемы [2]. Сложности применения НОАК в остром периоде инсульта могут быть обусловлены возможным изменением фармакокинетики этих препаратов за счет изменения процессов всасывания, биотрансформации, распределения и выведения у данной категории больных под влиянием различных факторов.

Для НОАК установлена прямая корреляция между концентрацией препарата в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта и, соответственно, возможным риском кровотечения (продемонстрировано для дабигатрана) [3]. Есть данные, свидетельствующие о повышении показателей безопасности при проведении мониторинга концентрации дабигатрана в плазме крови [4]. Таким образом, получение данных об особенностях фармакокинетики новых оральных антикоагулянтов и влияющих на нее факторах у пациентов в острый период кардиоэмболического инсульта поможет разработать алгоритмы персонализации выбора и дозирования данной группы препаратов.

Апиксабан, зарегистрированный на территории Российской Федерации, является представителем группы новых оральных антикоагулянтов и относится к ингибиторам Ха фактора свертывания.

Целью исследования явилось определение особенностей фармакокинетики апиксабана у пациентов с ФП в остром периоде кардиоэмболического инсульта.

Материал и методы

Популяция

Клиническая часть исследования проводилась на базе ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы. Определение фармакокинетических параметров апиксабана проводилось на базе Научно-исследовательского центра ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России» (РМАПО). Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен Этическим комитетом при ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России и Комитетом по этике ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова. Все процедуры проводились с учетом национального законодательства (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»), правил Качественной Кли-

non-valvular AF (no prosthetic heart valves and hemodynamically significant mitral stenosis).

Exclusion criteria: confirmed diagnosis of valvular AF (the presence of prosthetic heart valves or hemodynamically significant mitral stenosis); hemorrhagic transformation of brain infarct confirmed by computed tomography or magnetic resonance imaging; swallowing function impairment; creatinine clearance < 15 mL/min; age ≥ 90 years; concomitant use of drugs – inhibitors of CYP3A4 and P-glycoprotein (ketoconazole, dronedarone, amiodarone, verapamil, diltiazem, naproxen, quinidine, ticagrelor, clarithromycin), inducers of CYP3A4 and P-glycoprotein (rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, St John's wort), pantoprazole, atenolol; hypersensitivity to any component of the drug, clinically significant bleeding, spontaneous or pharmacologically induced hemostasis disorders, hemorrhagic diathesis, organ damage as a result of clinically significant bleeding, including hemorrhagic stroke within the last 6 months, severe liver dysfunction, pregnancy, breastfeeding.

There is no consensus on a number of participants included into the pharmacokinetic study. However, considering technical reasons it traditionally includes a small number of subjects.

We enrolled 17 patients with cardioembolic stroke (14 women and 3 men), 3 patients died due to acute ischemic cerebrovascular accident. All patients received oral anticoagulant apixaban 5 mg twice a day for secondary prevention of thromboembolic complications in the period from 4 to 13 days depending on the severity of stroke (according to the 1–3–6–12 day Diener rule). After taking the first dose of apixaban blood samples were collected to evaluate the pharmacokinetic parameters of the drug.

After obtaining the data on the pharmacokinetics of apixaban patients were divided into several groups: receiving substrates of CYP3A4 (11 patients) and not receiving substrates of CYP3A4 (6 patients). Besides, 2 groups were formed depending on P-glycoprotein substrate intake: 7 patients took substrates of P-glycoprotein, 10 patients did not take it. We evaluated the differences in apixaban pharmacokinetics between these groups.

Evaluation of pharmacokinetic parameters of apixaban

Venous blood sample collection was performed in 6 ml vacuum tube with EDTA-K3 Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, China) to determine the concentration of the drug before taking 5 mg apixaban (point 0) and in 1, 2, 3, 4, 10, 12 hours after drug intake. Blood samples were cen-

нической Практики (Good Clinical Practice – GCP) и международных этических норм (Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА), последние изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.).

Критерии включения: подтвержденный диагноз острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу; подтвержденный диагноз неклапанной ФП (отсутствие искусственных клапанов сердца и гемодинамически значимого митрального стеноза).

Критерии невключения: подтвержденный диагноз клапанной ФП (наличие искусственных клапанов сердца или гемодинамически значимого митрального стеноза); наличие геморрагической трансформации в очаге инфаркта головного мозга по данным компьютерной томографии или магнитной резонансной томографии; нарушение функции глотания; клиренс креатинина < 15 мл/мин; возраст ≥ 90 лет; одновременный прием препаратов – ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (кетоконазол, дронедазон, амиодарон, верапамил, дилтиазем, напроксен, хинидин, тикагрелор, кларитромицин), индукторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, зверобой продырявленный), пантопрозола, атенолола; гиперчувствительность к любому компоненту препарата, клинически значимое кровотечение, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза, геморрагический диатез, поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение последних 6 мес, тяжелые нарушения функции печени, беременность, грудное вскармливание.

Единогласное мнение по поводу количества включаемых в фармакокинетическое исследование участников нет. Однако с учетом технической сложности проведения такого рода исследований в них традиционно включается небольшое количество испытуемых.

В настоящее исследование было включено 17 пациентов с кардиоэмболическим инсультом (14 женщин и 3 мужчин), из которых 3 умерли вследствие острого нарушения мозгового кровообращения. Всем пациентам в зависимости от тяжести инсульта (согласно эмпирическому правилу Динера) в период от 4 до 13 дней от момента инсульта назначался пероральный антикоагулянт апиксабан в дозе 5 мг 2 р/д с целью вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений. В день назначения первой дозы апиксабана проводился отбор проб крови для определения фармакокинетических параметров препарата.

После получения данных о фармакокинетике апиксабана пациенты разделялись на несколько групп: принимающие субстраты CYP3A4 (11 пациентов) и не принимающие субстраты CYP3A4 (6 пациентов). Также было сформировано 2 группы по приему субстратов P-гликопротеина: 7 пациентов принимали субстраты P-глико-

trifuged at 3000 rpm for 15 minutes. Separate plasma was aliquoted in Eppendorf tubes and frozen at -70°C until analysis.

High performance liquid chromatography mass spectrometry analysis with Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quade LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA) was used to determine apixaban plasma concentration.

The pharmacokinetic parameters (maximum plasma concentration (C_{max}), time to maximum concentration (T_{max}), area under the curve "concentration-time" to infinity [$\text{AUC}(0, \infty)$], and to the last reading [$\text{AUC}(0, \tau)$], the half-life period ($t_{1/2}$)] were determined using software WinNonlin® 5.2 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA).

Statistical analysis of the results

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics version 20.0. For C_{max} , $\text{AUC}(0, \infty)$ and $\text{AUC}(0, \tau)$ geometric mean and coefficient of variation were determined (CV%). T_{max} was described using the median, maximum and minimum values while mean (M) and standard deviation (SD) were determined for $t_{1/2}$. Correlation analysis was performed to assess the interrelation between the parameters (Spearman correlation coefficient). Mann-Whitney test was used to evaluate the difference between the groups treated and not treated with substrates of CYP3A4 and P-glycoprotein. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

The mean age was 76.6 ± 9.5 years. More detailed characteristic of the population is represented in Table 1.

Single dose of apixaban 5 mg corresponds to the following results: geometric mean of C_{max} - 124.5 ng/mL (CV%=48), $\text{AUC}(0, \tau)$ 1008.0 ng•h/mL (CV%=48), $\text{AUC}(0, \infty)$ 2751.6 ng•h/mL (CV%=82). Median T_{max} is 3 hours (min 1; max 4). Mean $t_{1/2}$ is 16.9 hours (SD 13.6) (Table 2).

The statistical analysis of the results demonstrated negative correlation of medium strength between NIHSS stroke severity score and T_{max} ($r = -0.628$, $p = 0.007$) (Fig. 1). Positive correlation of medium strength between apixaban $t_{1/2}$ and patient age was observed ($r = 0.638$, $p = 0.01$) (Fig. 2). A tendency of $\text{AUC}(0, \infty)$ increase according to $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ score in patients with AF was not statistically significant ($r = 0.620$, $p = 0.14$).

The average number of in-hospital medications (including infusion solutions) was 12 (10 to 17) where 1-2 of prescription drugs, excluding apixaban, were

протеина, 10 пациентов их не принимали. Между указанными группами проводилась оценка различий фармакокинетики апиксабана.

Определение фармакокинетических параметров апиксабана

Для определения концентрации препарата выполнялся забор венозной крови в вакуумные пробирки с ЭДТА-К3 Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, Китай) емкостью 6 мл перед приемом 5 мг апиксабана (0 точка) и через 1, 2, 3, 4, 10, 12 час после приема препарата. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об/мин в течение 15 мин. Выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Эппендорф и замораживалась при температуре -70°C до момента проведения анализа.

Концентрацию апиксабана в плазме определяли методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quade LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA).

Фармакокинетические параметры (максимальная концентрация в плазме (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), площадь под кривой «концентрация- время» до бесконечности [$\text{AUC}(0, \infty)$] и до последнего измерения [$\text{AUC}(0, \tau)$], период полувыведения ($t_{1/2}$)] были определены с использованием программного обеспечения WinNonlin® 5.2 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA).

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась в SPSS Statistics 20.0. Для C_{max} , $\text{AUC}(0, \infty)$ и $\text{AUC}(0, \tau)$ были определены геометрические средние и коэффициент вариации (CV%). T_{max} описывается с помощью медианы, максимального и минимального значений, для $t_{1/2}$ определялось среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Для оценки взаимосвязи между параметрами проводился корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Для оценки различий между группами принимавших и не принимавших субстраты CYP3A4 и P-гликопротеина применялся критерий Манна-Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст составил $76,6 \pm 9,5$ лет. Более подробная характеристика популяции представлена в табл. 1.

Однократно принятой дозе апиксабана 5 мг соответствуют следующие результаты: среднее геометрическое C_{max} 124,5 нг/мл (CV%=48), $\text{AUC}(0, \tau)$ 1008,0 нг•ч/мл (CV%=48), $\text{AUC}(0, \infty)$ 2751,6 нг•ч/мл (CV%=82), медиана T_{max} 3 ч (min 1; max 4), среднее $t_{1/2}$ 16,9 ч (SD 13,6) (табл. 2).

При статистическом анализе полученных результатов установлена отрицательная корреляция средней силы между тя-

Table 1. Baseline patient characteristics

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

| Parameter / Параметр | Value / Значение |
|---|------------------|
| Age / Возраст | 76.6 ± 9.5 |
| NIHSS scale score / Сумма баллов по шкале NIHSS | 11.8 ± 7.9 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc scale score / Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc | 5.5 ± 1.4 |
| HAS-BLED scale score / Сумма баллов по шкале HAS-BLED | 3.2 ± 0.5 |
| Creatinine level, μM/L / Креатинин, мкмоль/л | 102.5 ± 26.5 |
| GFR, ml/min/1.72m ² (MDRD) / СКФ, мл/мин/1,72м ² (MDRD) | 54.6 ± 15.1 |
| Day of starting apixaban from stroke onset / День начала приема апиксабана от начала инсульта | 8.2 ± 2.9 |

Data represented as M±SD

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; CHA₂DS₂-VASc - risk scale of thromboembolic complications for patients with atrial fibrillation; HAS-BLED - risk scale of bleeding; GFR – glomerular filtration rate; MDRD - The Modification of Diet in Renal Disease, calculation formula for GFR

Данные представлены в виде M±SD

NIHSS – Шкала инсульта национального института здоровья США (The National Institutes of Health Stroke Scale); CHA₂DS₂-VASc – шкала оценки риска тромбоемболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий; HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; MDRD – The Modification of Diet in Renal Disease, формула расчета СКФ

Table 2. Pharmacokinetic parameters of apixaban in patients with acute cardioembolic stroke

Таблица 2. Фармакокинетические параметры апиксабана у больных с острым кардиоэмболическим инсультом

| Parameter / Параметр | Value / Значение |
|---|------------------|
| C _{max} , ng/ml, geometric mean (CV%) C _{max} , нг/мл, среднее геом. (CV%) | 124.5 (48) |
| AUC (0, τ), ng•h/ml, geometric mean (CV%) AUC (0, τ), нг•ч/мл, среднее геом. (CV%) | 1008.0 (48) |
| AUC (0, ∞), ng•h/ml, geometric mean (CV%) AUC (0, ∞), нг•ч/мл, среднее геом. (CV%) | 2751.6 (82) |
| T _{max} , h, mediana (min; max) T _{max} , ч, медиана (min; max) | 3 (1;4) |
| t _{1/2} , h, M±SD t _{1/2} , ч, M±SD | 16.9 ± 13.6 |

C_{max} – maximum plasma concentration; AUC (0, τ) area under the curve "concentration-time" to the last reading; AUC (0, ∞) area under the curve "concentration-time" to infinity; T_{max} – time to maximum plasma concentration; t_{1/2} - the half-life period; M – mean deviation; SD – standard deviation; CV% - coefficient of variation

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC (0, τ) площадь под кривой «концентрация-время» до последнего измерения; AUC (0, ∞) площадь под кривой «концентрация-время» до бесконечности; T_{max} – время достижения максимальной концентрации; t_{1/2} - период полувыведения; Среднее геом. – среднее геометрическое; M – среднее; SD – стандартное отклонение; CV% – коэффициент вариации

Table 3. Pharmacokinetics of apixaban in patients receiving and not receiving CYP3A4 and P-glycoprotein substrates

Таблица 3. Сравнение фармакокинетики апиксабана в группах больных, принимавших и не принимавших субстраты CYP3A4 и P-гликопротеина

| Parameter / Параметр | Receiving CYP3A4 substrate / Принимали субстраты CYP3A4 | Not receiving CYP3A4 substrate / Не принимали субстраты CYP3A4 | p | Receiving P-glycoprotein substrate / Принимали субстраты P-гликопротеина | Not receiving P-glycoprotein substrate / Не принимали субстраты P-гликопротеина | p |
|---|---|--|------|--|---|------|
| C _{max} , ng/ml, geometric mean (CV%) C _{max} , нг/мл, среднее геом. (CV%) | 141.73 (43) | 98.25 (60) | 0.80 | 122.26 (59) | 126.15 (42) | 0.27 |
| AUC (0, τ), ng•h/ml, geometric mean (CV%) AUC (0, τ), нг•ч/мл, среднее геом. (CV%) | 1126.21 (40) | 822.55 (66) | 0.88 | 941.49 (53) | 1057.32 (46) | 0.27 |
| AUC (0, ∞), ng•h/ml, geometric mean (CV%) AUC (0, ∞), нг•ч/мл, среднее геом. (CV%) | 2589.47 (46) | 3107.21 (95) | 0.77 | 2651.80 (53) | 2803.02 (88) | 0.77 |
| T _{max} , h, mediana (min; max) T _{max} , ч, медиана (min; max) | 3 (1;4) | 3 (1;4) | 0.96 | 3 (1;4) | 3.5 (1;4) | 0.42 |
| t _{1/2} , h, M±SD t _{1/2} , ч, M±SD | 11.6 ± 5.2 | 27.6 ± 19.4 | 0.16 | 12.72 ± 6.45 | 19.04 ± 16.04 | 0.68 |

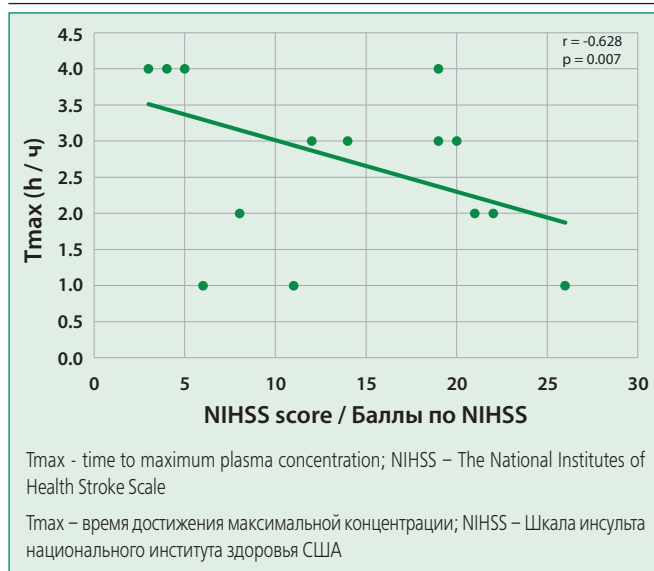


Figure 1. Correlation between Tmax and NIHSS scale score
 Рисунок 1. Зависимость Tmax от тяжести инсульта по шкале NIHSS

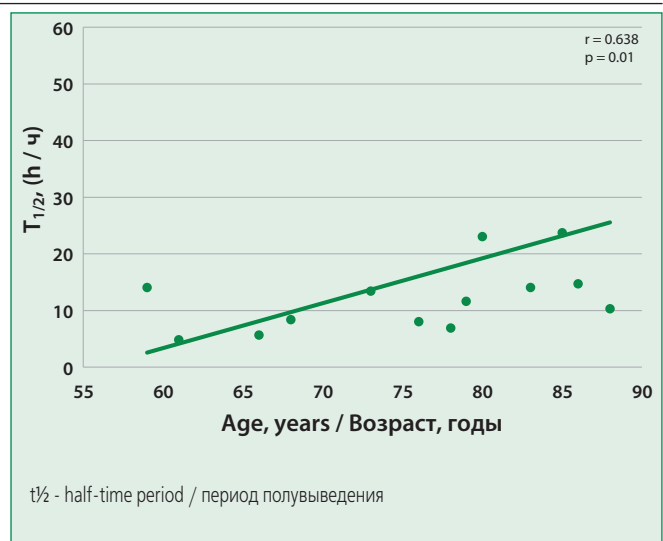


Figure 2. Correlation between half-time period of apixaban and patient age
 Рисунок 2. Зависимость периода полувыведения апиксабана от возраста

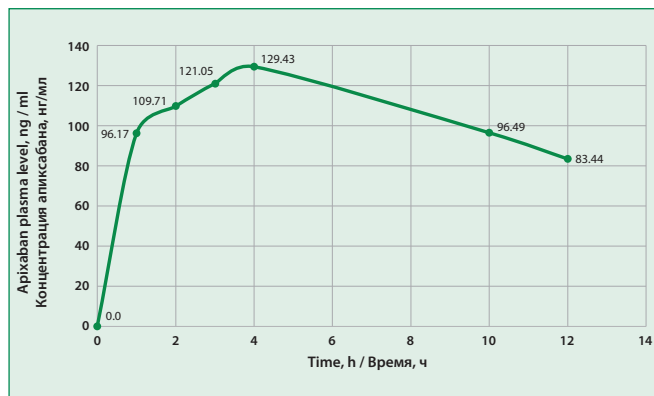


Figure 3. Correlation between mean plasma concentration of apixaban and time
 Рисунок 3. Зависимость средней концентрации апиксабана в плазме от времени

CYP3A4 and P-glycoprotein substrate. However, analysis of pharmacokinetics in groups of patients treated and not treated with substrates of CYP3A4 or P-glycoprotein didn't demonstrate statistically significant differences (Table 3).

Discussion

Previous pharmacokinetic studies with apixaban recruited only healthy volunteers, evaluating main pharmacokinetic parameters and their correlation with dose, pharmacodynamics parameters, meals, etc. One of the largest study (Frost et al.) included 57 healthy volunteers, of which 43 were administered apixaban including 6 people receiving dose of 5 mg [5]. In this group the following results were reported: geometric mean C_{max} 104.7 ng/mL (CV%=25), AUC (0, τ) 976.6 ng•h/mL (CV%=36), AUC (0, ∞) 1016.6 ng•h/mL (CV%=37).

жестью инсульта по шкале NIHSS и Tmax ($r=-0,628$, $p=0,007$) (рис. 1). Установлена положительная корреляция средней силы между $t_{1/2}$ апиксабана и возрастом пациентов ($r=0,638$, $p=0,01$) (рис. 2). Также отмечена тенденция к возрастанию значения AUC (0, ∞) с увеличением количества баллов по шкале оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией СНА₂DS₂-VASc, не достигшая статистической значимости ($r=0,620$, $p=0,14$).

Среднее количество назначенных препаратов в стационаре в период госпитализации (включая инфузионные растворы) составило 12 (от 10 до 17). От 1 до 2 из назначенных препаратов, кроме апиксабана, являлись субстратами CYP3A4 или P-гликопротеина. Однако при анализе различий фармакокинетики между группами принимавших и не принимавших субстраты CYP3A4 или P-гликопротеина статистически значимых различий выявлено не было (табл. 3).

Обсуждение

Ранее фармакокинетические исследования апиксабана проводились только у здоровых добровольцев, в которых оценивались основные фармакокинетические показатели препарата, их связь с принятой дозой, фармакодинамическими показателями, приемом пищи и др. Одним из самых крупных является исследование Frost и др. [5], в которое было включено 57 здоровых добровольцев, 43 из которых получали апиксабан. В группу принимающих 5 мг апиксабана было включено 6 человек. В этой группе были получены следующие результаты: среднее геометрическое C_{max} 104,7 нг/мл (CV%=25), AUC (0, τ) 976,6 нг•ч/мл (CV%=36), AUC (0, ∞) 1016,6 нг•ч/мл (CV%=37). Медиана Tmax 3,3 ч (min;max 2,5;4). Среднее $t_{1/2}$ 15,2 ч (SD 8,5).

Median Tmax was 3.3 h (min; max 2.5; 4). Mean $t_{1/2}$ was 15.2 hours (SD 8.5).

Despite the differences between average pharmacokinetics parameters of apixaban in healthy volunteers obtained in Frost study and patients with stroke according to our data, we can't conclude that it was statistically significant. Future comparative studies are required to work out this problem.

In case of stroke patients it seems difficult to allocate the major factors that may affect the pharmacokinetics of apixaban. These may include the severity of the underlying disease, comorbidity, concomitant use of other drugs especially CYP3A4 and P-glycoprotein substrates.

Apixaban is CYP3A4 and P-glycoprotein substrate, which is encoded by ABCB1 gene. Different genotypes of polymorphic marker C3435T ABCB1 gene are associated with different activity of P-glycoprotein, which may influence on apixaban pharmacokinetics.

It is also known that systemic inflammatory response develops during acute phase of stroke due to an active synthesis of proinflammatory cytokines [6]. These substances can modify the pharmacokinetics of drugs via cytochrome P-450 and P-glycoprotein activity [7].

Therefore future pharmacogenetics studies of polymorphism C3435T ABCB1 gene encoding P-glycoprotein, and evaluation of proinflammatory cytokines (interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha) plasma level appear to be perspective.

Conclusion

This study provided first data on the pharmacokinetics of apixaban in patients with acute cardioembolic stroke in Russia and it could potentially contribute to the development of new personalized approach to anticoagulation in this population.

Disclosures. This study was supported by the Russian Science Foundation, project 16-15-00227 "Fundamental and exploratory researches in priority thematic research areas".

References / Литература

1. National guidelines on the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal 2013; 4 (102) suppl 3: 3-100. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Российский Кардиологический Журнал 2013; 4 (102) приложение 3: 3-100).
2. Shibazaki K., Kimura K., Aoki J. et al. Early initiation of new oral anticoagulants in acute stroke and TIA patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Neurol Sci 2013; 331 (1-2): 90-3.
3. Reilly PA., Lehr T., Haertter S., et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol 2014;63(4):321-8.

Несмотря на различия средних показателей фармакокинетики апиксабана между группой здоровых добровольцев в исследовании Frost и группой больных с инсультом в настоящем исследовании, невозможно сделать вывод о статистической значимости данных различий. Эту задачу возможно решить только при проведении сравнительного исследования.

В случае больных с инсультом сложным представляется выделить ведущие факторы, способные повлиять на фармакокинетику апиксабана. К ним могут относиться тяжесть основного заболевания, наличие сопутствующей патологии, одновременный прием других препаратов, особенно являющихся субстратами CYP3A4 и P-гликопротеина.

Апиксабан является субстратом CYP3A4 и P-гликопротеина, который кодируется геном ABCB1. Различные генотипы по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1 ассоциируются с разной активностью P-гликопротеина, что может оказывать влияние на фармакокинетику апиксабана.

Также известно, что при инсульте развивается системный воспалительный ответ, обусловленный активным синтезом провоспалительных цитокинов [6], которые, в свою очередь, способны изменять фармакокинетику препаратов за счет влияния на систему цитохрома P-450 и активность P-гликопротеина [7].

В этой связи перспективными направлениями дальнейшего изучения факторов, влияющих на фармакокинетику апиксабана у больных с инсультом, могут стать фармакогенетические исследования полиморфизма C3435T гена ABCB1, кодирующего P-гликопротеин, а также исследование содержания провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа в плазме крови.

Заключение

В настоящем исследовании впервые в России были получены данные о фармакокинетики апиксабана у больных в остром периоде кардиоэмболического инсульта, что может стать основой для разработки новых подходов персонализации антикоагулянтной терапии в данной популяции больных.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

4. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. BMJ 2014 23;349:g4670.
5. Frost C., Wang J., Nepal S. et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013;75(2):476-87.
6. Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. Aging Disease 2014; 5 (5): 294-306.
7. House RV, Descotes J. Cytokines in human health immunotoxicology, pathology, and therapeutic applications. Totowa: Humana Press; 2007.

Received / Поступила: 05.05.2016
Accepted / Принята в печать: 24.05.2016