

Znaczenie kliniczne interakcji morfina–doustni antagoniści płytkowego receptora P2Y12 u chorych z ostrym zespołem wieńcowym — komentarz do artykułu

Prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet im. M. Kopernika, Collegium Medicum, Bydgoszcz



Podanie dawki nasycającej kwasu acetylosalicylowego i doustnego antagonisty płytkowego receptora P2Y12 jest standardem postępowania u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS). Na podstawie dostępnej wiedzy, spośród dostępnych obecnie antagonistów receptora P2Y12, tikagrelor wydaje się optymalnym lekiem do stosowania w fazie przedszpitalnej [1]. Jednocześnie, morfina stosowana doustnie jest powszechnie przyjętym i zalecanym sposobem zwalczania bólu w tej grupie pacjentów. Niemniej jednak, istniejące zalecenia są wyłącznie wyrazem opinii ekspertów, która nie została poparta ani badaniami skuteczności klinicznej, ani bezpieczeństwa stosowania morfiny u chorych z ACS [2]. Biorąc pod uwagę właściwości morfiny, a szczególnie wpływ aktywacji receptorów opioidowych zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym, można oczekiwać upośledzenia wchłaniania leków podawanych doustnie, w tym leków antyagregacyjnych [3]. Pierwszym sygnałem, który może sugerować negatywny wpływ morfiny na efekty leczenia pacjentów z ACS są wyniki rejestru *Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA guidelines* (CRUSADE) [4]. Zastosowanie morfiny w grupie 17 003 spośród 57 039 (29,8%) osób z ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI) leczonych kłopidogrelem wiązało się z większą śmiertelnością (*adjusted* OR 1,48; 95% CI 1,33–1,64) oraz z większą częstością występowania zawałów (*adjusted* OR 1,34; 95% CI 1,22–1,48), nawet po skorygowaniu wyników uwzględniającym czynniki zakłócające. Próba wyjaśnienia tych obserwacji nie była łatwa. Podawanie morfiny mogło być wykładnikiem nieoptymalnego leczenia lub ciężkości stanu klinicznego. Nie można jednak wykluczyć niekorzystnego wpływu morfiny na skuteczność terapii [4]. W nieporównywalnie mniejszym badaniu obserwacyjnym obejmującym 765 pacjentów z zawałem serca z prze-

trwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz 993 chorych z NSTEMI leczonych kłopidogrelem Iakobishvili i wsp. [5] zaobserwowali odwrotną tendencję sugerującą, że doustne podawanie opioidów może być korzystne. Z kolei, w badaniu opublikowanym przez de Waha i wsp. [6] zastosowanie morfiny przed inwazyjną rewaskularyzacją w grupie 276 osób ze STEMI otrzymujących kłopidogrel wiązało się z większym obszarem zawału ocenianym za pomocą rezonansu magnetycznego [6], co wydaje się potwierdzać wyniki rejestru CRUSADE i wskazywać na szkodliwy wpływ morfiny.

W randomizowanym badaniu oceniającym farmakokinetykę i farmakodynamikę kłopidogrelu przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników wykazano interakcję z morfiną polegającą na obniżeniu stężenia jego aktywnego metabolitu oraz znacznym osłabieniu, a także opóźnieniu efektu antyagregacyjnego [7].

Wiele obserwacyjnych badań farmakodynamicznych [8–12] wydaje się potwierdzać istnienie podobnej interakcji, także w przypadku tikagreloru i prasugrelu. Ponadto w badaniu *Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery* (ATLANTIC), porównującym skuteczność i bezpieczeństwo podawania tikagreloru u pacjentów ze STEMI w fazie przedszpitalnej oraz szpitalnej, wykazano, że korzyści z wczesnego zastosowania antagonisty P2Y12 mierzone obniżeniem uniesienia odcinka ST odnoszą wyłącznie pacjenci, którzy nie otrzymywali morfiny. Natomiast podanie morfiny całkowicie zniżyło korzystny efekt wczesnego rozpoczęcia terapii antyagregacyjnej [13]. Ta obserwacja znalazła potwierdzenie w badaniu PRIVATE-ATLANTIC, w którym wykazano, że podanie morfiny znacząco opóźnia działanie tikagreloru [14].

Ostatecznie interakcja między morfiną a tikagrelem u chorych z ostrym zawałem serca (AMI) znalazła potwierdzenie w randomizowanym badaniu IMPRESSION [15, 16]. Podanie morfiny u osób, które otrzymały dawkę nasycającą

tikagreloru, prowadziło do obniżenia o ok. 1/3 stężeń zarówno samego leku, jak i jego aktywnego metabolitu, a także do znaczącego osłabienia i opóźnienia efektu antyagregacyjnego, co powodowało podwyższone ryzyko powikłań niedokrwiennych u osób otrzymujących morfinę. W podobnym badaniu przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników stwierdzono wpływ morfiny na farmakokinetykę tikagreloru, jednak nie na działanie antyagregacyjne [17]. Porównanie wyników obu tych badań jednoznacznie wskazuje, że mniejsza biodostępność tikagreloru spowodowana podaniem morfiny jest wystarczająca do skutecznego zablokowania płytek krwi w przypadku, gdy nie są one aktywowane, jednak jest zdecydowanie niewystarczająca u chorych z AMI [18].

W innych badaniach wykazano podobny wpływ morfiny na farmakokinetykę i farmakodynamikę prasugrelu [19, 20].

Nadal bez odpowiedzi pozostaje pytanie, w jakim stopniu osłabienie efektu antyagregacyjnego tikagreloru poprzez podanie morfiny prowadzi do negatywnych konsekwencji klinicznych. Wymaga to pilnej odpowiedzi poprzez dobrze zaprojektowane badanie kliniczne. Ponadto testowania wymagają strategie eliminujące wpływ morfiny na działanie leków antyagregacyjnych, zwłaszcza tikagreloru [21–23].

Do momentu uzyskania odpowiedzi na te kluczowe pytania celowe wydaje się podawanie morfiny w najmniejszej skutecznej dawce i tylko wówczas, gdy jest to klinicznie uzasadnione.

Konflikt interesów: honoraria za wykłady i udział w Komitecie Doradczym AstraZeneca

Piśmiennictwo

- Kubica J, Adamski P, Paciorek P, et al. Anti-aggregation therapy in patients with acute coronary syndrome — recommendations for medical emergency teams. Experts' standpoint. *Kardiol Pol*. 2017; 75(4): 399–408. doi: 10.5603/KP.a2017.0057.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(3): 267–315.
- Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept*. 2009; 155(1–3): 11–17.
- Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE quality improvement initiative. *Am Heart J*. 2005; 149(6): 1043–1049.
- Iakobishvili Z, Porter A, Battler A, et al. Effect of narcotic treatment on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2010; 105(7): 912–916.
- de Waha S, Eitel I, Desch S, et al. Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol*. 2015; 104(9): 727–734.
- Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(7): 630–635.
- Parodi G, Valenti R, Bellandi B, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (rapid activity of platelet inhibitor drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(15): 1601–1606.
- Parodi G, Bellandi B, Valenti R, et al. Comparison of double (360 mg) ticagrelor loading dose with standard (60 mg) prasugrel loading dose in ST-elevation myocardial infarction patients: the rapid activity of platelet inhibitor drugs (RAPID) primary PCI 2 study. *Am Heart J*. 2014; 167(6): 909–914.
- Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5(6): 797–804.
- Alexopoulos D, Gkizas V, Patsilinos S, et al. Double versus standard loading dose of ticagrelor: onset of antiplatelet action in patients with STEMI undergoing primary PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(10): 940–941.
- Franchi F, Rollini F, Cho JR, et al. Impact of morphine on pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol. Cardiovasc Interv* 2015; 8(11): 1457–1467, doi: 10.1016/j.jcin.2015.02.030.
- Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 1016–1027.
- Silvain J, Storey R, Cayla G, et al. Impact of morphine administration on ticagrelor-induced platelet inhibition in ST-elevation myocardial infarction patients treated by primary PCI: results from the PRIVATE-ATLANTIC study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(15\)60015-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(15)60015-8).
- Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Influence of morphine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in patients with acute myocardial infarction (IMPRESSION): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 16: 198. doi: 10.1186/s13063-015-0724-z.
- Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(3): 245–252.
- Hobl EL, Reiter B, Schoergenhofer C, et al. Morphine decreases ticagrelor concentrations but not its antiplatelet effects: a randomized trial in healthy volunteers. *Eur J Clin Investig*. 2016; 46(1): 7–14.
- Kubica J, Kubica A, Jilma B, et al. Impact of morphine on antiplatelet effects of oral P2Y12 receptor inhibitors. *Int J Cardiol*. 2016; 215: 201–208. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.077.
- Morton AC, Hossain R, Ecob R, et al. Morphine delays the onset of action of prasugrel in patients with prior history of ST elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2013; 128: A11449.
- Hobl EL, Reiter B, Schoergenhofer C, et al. Morphine interaction with prasugrel: a double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clin Res Cardiol*. 2016; 105(4): 349–355, doi: 10.1007/s00392-015-0927-z.
- Kubica J, Kozinski M, Navarese EP, et al. Cangrelor: an emerging therapeutic option for patients with coronary artery disease. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30(5): 813–828.
- Niezgoda P, Sikora J, Barańska M, et al. Crushed sublingual versus oral ticagrelor administration strategies in patients with unstable angina. A pharmacokinetic/pharmacodynamic study. *Thromb Haemost*. 2017; 117(4): 718–726. doi: 10.1160/TH16-08-0670.
- Siller-Matula JM, Specht S, Kubica J, et al. Abciximab as a bridging strategy to overcome morphine-prasugrel interaction in STEMI patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82(5): 1343–1350. doi: 10.1111/bcp.13053.