



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2025 rok



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Przemysław Podhajski

**Wpływ morfiny w porównaniu z metoksyfluranem na reaktywność płytek
krwi i reperfuzję mięśnia sercowego u pacjentów z ostrym zespołem
wieńcowym leczonych tikagrelorem i kwasem acetylosalicylowym,
randomizowane badanie kliniczne.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

**Promotor:
prof. dr hab. Jacek Kubica**

Bydgoszcz 2025 rok

PODZIĘKOWANIA

Na wstępie podziękowania kieruję w stronę mojego promotora, Pana prof. dr hab. n. med. Jacka Kubicy. Dziękuję za stworzenie możliwości wielokierunkowego rozwoju. Nie tylko naukowego, ale i klinicznego. Jestem wdzięczny za zapoznanie mnie z niezwykle ciekawym światem nauki i przedstawienie go w formie ściśle związanej z codzienną praktyką lekarską. Dziękuję za każdą rozmowę, wszystkie pomysły i stawiane przede mną wyzwania, szczególnie w początkowym okresie mojej drogi zawodowej. Dziękuję za pomoc na każdym etapie kształcenia w Szkole Doktorskiej i cenne wskazówki w czasie tworzenia tej dysertacji.

Dziękuję współpracownikom z Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy za życzliwość i praktyczną pomoc w organizacji oraz przeprowadzeniu badania, będącego przedmiotem mojej pracy doktorskiej. Dziękuję wybitnym specjalistom, od których na co dzień mogę czerpać wiedzę i uczyć się nowoczesnej kardiologii. Szczególnie dziękuję Koleżankom i Kolegom z Pracowni Kardiologii Inwazyjnej za otwarte przyjęcie, nieograniczoną cierpliwość i dotychczasową współpracę. Za poświęcony mi czas i wsparcie szczególnie dziękuję Panu dr n. med. Piotrowi Niezgodzie i Panu dr n. med. Michałowi Kasprzakowi.

Jestem ogromnie wdzięczny moim Rodzicom, którzy dali mi możliwość kształcenia i stworzyli dobre warunki do pracy. Dziękuję Wam, Rodzice, za każde słowo wsparcia i wyrozumiałość. Podziękowania kieruję także w stronę swojej małżonki, Anny. Dziękuję Ci za cierpliwość, zrozumienie, akceptację i wsparcie przy realizacji moich zawodowych planów.

Przemysław Podhajski

SPIS TREŚCI

I.	WSTĘP	6
1.	Ostre zespoły wieńcowe	6
2.	Patofizjologia zawału serca.....	7
2.1.	Zjawisko no-reflow	9
3.	Płytki krwi w ostrych zespołach wieńcowych	10
4.	Receptory P2Y ₁₂	11
5.	Blokowanie aktywności płytek krwi jako standard leczenia ostrych zespołów wieńcowych	12
5.1.	Pochodne tienopirydyny	12
5.1.1.	Klopidogrel.....	12
5.1.2.	Prasugrel	14
5.2.	Tikagrelor.....	15
5.2.1.	Profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny tikagreloru	17
5.3.	Porównanie doustnych inhibitorów receptora P2Y ₁₂	18
5.4.	Parenteralne inhibitory receptora P2Y ₁₂	19
5.4.1.	Kangrelor	19
5.4.2.	Selatogrel	21
6.	Morfina a leki przeciwplatekcyjne	22
7.	Kliniczne znaczenie reaktywności płytek krwi w ostrych zespołach wieńcowych	24
8.	Metoksyfluran	26
II.	CEL.....	27
III.	MATERIAŁY I METODY	28
1.	Projekt badania i oceniana populacja	28
2.	Metodyka zbierania danych	29
3.	Analiza statystyczna.....	31
IV.	WYNIKI	32
1.	Ogólna charakterystyka populacji	32
2.	Reaktywność płytek krwi	35
2.1.	Wyjściowa reaktywność płytek krwi	35
2.2.	Analiza zmian reaktywności płytek krwi w populacji ogólnej	37
2.3.	Analiza zmian reaktywności płytek krwi w grupach badanych	39
3.	Zmiany stężenia tikagreloru	41
3.1.	Analiza zmian stężenia tikagreloru w populacji ogólnej	41
3.2.	Analiza zmian stężenia tikagreloru w grupach badanych	43

4.	Zmiany stężenia metabolitu AR-C124910XX.....	45
4.1.	Analiza zmian stężenia metabolitu AR-C124910XX w populacji ogólnej.....	45
4.2.	Analiza zmian stężenia metabolitu AR-C124910XX w grupach badanych.....	47
5.	Ocena funkcji mikrokrążenia	50
V.	DYSKUSJA.....	52
VI.	OGRANICZENIA PRACY	60
VII.	WNIOSKI	60
VIII.	STRESZCZENIE.....	61
IX.	ABSTRACT	64
X.	PIŚMIENNICTWO.....	67
XI.	WYKAZ SKRÓTÓW	84
XII.	ZAŁĄCZNIKI	87
1.	Opinia Komisji Bioetycznej	87

I. WSTĘP

1. Ostre zespoły wieńcowe

Ostre zespoły wieńcowe (ACS) to grupa chorób przebiegających z kliniczną manifestacją nagłego zaburzenia przepływu krwi w naczyniach wieńcowych, które prowadzi do dysproporcji między podażą a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen. U podłoża choroby naczyń wieńcowych leży zazwyczaj postępujący proces tworzenia się blaszek miażdżycowych, którego tempo warunkowane jest przez wiele modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynników. Na podstawie wyjściowego wyniku elektrokardiografii (EKG) ostre zespoły wieńcowe podzielono na ACS z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (*STE-ACS, ang. ST-elevated acute coronary syndrome*) lub ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (*NSTE-ACS, ang. non-ST-elevated acute coronary syndrome*). Obecnie wiadomo, że zarówno zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa i większość nagłych zgonów sercowych spowodowanych jest przez zakrzepicę naczyń wieńcowego w miejscu pęknięcia lub erozji blaszki miażdżycowej [1].

Pomimo rozwoju technik leczenia reperfuzyjnego, nowoczesnego leczenia przeciwzakrzepowego i metod prewencji wtórnej, ryzyko zgonu w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego pozostaje znaczne. Zespoły wieńcowe są najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorób sercowo-naczyniowych (*CVD, ang. cardiovascular disease*), odpowiadając odpowiednio za 38% i 44% wszystkich zgonów z powodu CVD u kobiet i mężczyzn [2]. Śmiertelność wśród niewyselekcjonowanych pacjentów ze STEMI (*ang. ST-elevation myocardial infarction*) w okresie wewnątrzszpitalnym w I kwartale 2021 roku wynosiła w Stanach Zjednoczonych Ameryki 8,7% [3]. Śmiertelność wewnątrzszpitalna pacjentów leczonych z powodu zawału serca w Polsce to obecnie 8,4%, a w ciągu roku od zawału serca umiera kolejne 9,8% chorych [4]. Tło niedokrwienne jest także główną przyczyną niewydolności serca – choroby przewlekłej, obniżającej jakość życia, często prowadzącej do trwałego inwalidztwa, w której śmiertelność pięcioletnia osiąga około 75% [5].

2. Patofizjologia zawału serca

Choroba wieńcowa to zespół objawów, u podłoża którego leży zwykle proces tworzenia się blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, a jego dynamika uzależniona jest od szeroko pojętego stylu życia i uwarunkowań genetycznych. Schorzenie to jest ceną postępu cywilizacyjnego i wydłużenia życia. Miażdżycy zaczyna rozwijać się w młodym wieku, ale tempo jej progresji jest zróżnicowane i potrzeba zwykle kilkudziesięciu lat, aby powstała dająca manifestację kliniczną, niestabilna blaszka miażdżycowa lub blaszka zwężająca światło naczynia [6, 7]. Kluczowym mechanizmem, który indukuje tworzenie zmian miażdżycowych jest retencja lipoprotein, zawierających apolipoproteinę B, głównie lipoprotein niskiej gęstości (*LDL, ang. low-density lipoprotein*), w warstwie pozakomórkowych proteoglikanów błony wewnętrznej [8]. Na skutek działania enzymów i reaktywnych form tlenu, zgromadzone podśródbłonkowo lipoproteiny przekształcane są w bioaktywne lipidy, które są czynnikami prozapalnymi, stymulującymi rekrutację, różnicowanie i replikację makrofagów na drodze indukcji śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych, chemokinin i czynników wzrostu [9]. Aktywowane makrofagi błony wewnętrznej wychwytyują zmodyfikowane cząsteczki LDL i w wyniku gromadzenia w swojej cytoplazmie estrów cholesterolu przybierają postać komórek piankowatych. Zmiany o typie komórek piankowatych są całkowicie odwracalne pod wpływem ustania bodźców stymulujących [10]. W wyniku ciągłego napływu lipoprotein, pozakomórkowe lipidy są odkładane w błonie mięśniowo-sprężystej ściany naczynia. Prowadzi to do rozproszenia lub zaniku komórek tkanki mięśniowej gładkiej błony wewnętrznej. Fuzja złogów lipidowych w bogatolipidowy rdzeń blaszki miażdżycowej jest nieodwracalnym punktem zwrotnym w rozwoju miażdżycy, związanym z powstaniem blaszki miażdżycowej. W tym momencie destrukcji ulega prawidłowa struktura błony wewnętrznej. Macierz pozakomórkowa degradowuje, a komórki mięśniówki gładkiej umierają w mechanizmie apoptozy. W istocie międzykomórkowej odkładają się bezkomórkowe złogi lipidowe i martwe komórki, co skutkuje wzrostem lipidowego rdzenia blaszki miażdżycowej, w której dochodzi do lokalnych krwawień z naczyń powstałych w procesie neowaskulogenezy [6, 11]. Wraz z wiekiem blaszki miażdżycowe powiększają się, zawężają światło naczynia, a gdy ich wielkość istotnie ogranicza przepływ krwi, pojawiają się objawy niedokrwienia. Jednak nie sama wielkość blaszki miażdżycowej, a jej szczególna struktura jest najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Większość blaszek

miażdżycowych, które doprowadziły do wystąpienia ACS nie powodowała wcześniej znacznego zaburzenia przepływu krwi przez tętnicę dozawałową (zwężenie światła naczynia o mniej niż 50%) [12]. Przyczyną zawału serca typu 1 jest erozja, pęknięcie lub rozwarstwienie blaszki miażdżycowej, z którymi często współwystępuje związana z blaszką miażdżycową skrzeplina oraz skurcz naczynia wieńcowego [13, 14]. Blaszki miażdżycowe podatne na uszkodzenie określa się mianem blaszek wysokiego ryzyka, niestabilnych lub ranliwych [15]. Ich cechami charakterystycznymi są m.in. duży rdzeń lipidowy z cienką czapeczką włóknistą, erozja śródbłonna z przyścienną agregacją płytek krwi, uszkodzenie blaszki i aktywny stan zapalny, zlokalizowane powierzchownie złogi wapnia, krwotok do wnętrza blaszki, dysfunkcja śródbłonna [16, 17]. Mechanizmem inicjującym uszkodzenie blaszki miażdżycowej i powstanie na jej powierzchni skrzepliny jest przejściowy wzrost sił ścinających, działających na czapeczkę włóknistą, co dzieje się w czasie natężonego wysiłku fizycznego, aktywności seksualnej, silnych emocji, ekspozycji na zimno, używania narkotyków stymulujących, jak kokaina czy amfetamina [18]. Na skutek pęknięcia blaszki miażdżycowej, w wyniku kontaktu z kolagenem czapeczki włóknistej i trombogennymi czynnikami rdzenia blaszki, w tym tromboplastyny tkankowej, dochodzi do aktywacji czynników krzepnięcia krwi i powstania skrzepliny, która może zamykać światło naczynia [19].

Martwica miokardium rozpoczyna się przeciętnie po upływie około 20 minut od zamknięcia tętnicy wieńcowej. Około 90 minuty od okluzji naczynia martwicy ulega 40-50% miocytów w strefie zawałowej. Po 6 godzinach martwica obejmuje praktycznie 100% miocytów, chyba że obecne jest krążenie oboczne. Konsekwencją martwicy jest trwający przez kilka tygodni stan zapalny, którego zejściem jest proces gojenia. Po 6 tygodniach stwierdza się głębokie włóknienie tkanki martwiczej i pojawia się dojrzała, włóknista blizna [20]. Jeżeli przepływ krwi przez naczynie zostanie przywrócony w ciągu 15-20 minut od początku objawów, możliwe jest uniknięcie zawału pomimo typowego obrazu klinicznego i elektrokardiograficznego przed reperfuzją. Z wyjątkiem tego bardzo wczesnego okresu, liczba miocytów ulegających martwicy zależy bezpośrednio od czasu niedokrwienia [21].

2.1. Zjawisko no-reflow

Pomimo skutecznej rekanalizacji tętnicy dozawałowej (*IRA, ang. infarct-related artery*) u chorych mogą utrzymywać się zaburzenia przepływu na poziomie mikrokrążenia (niedostateczna perfuzja mięśnia sercowego bez cech mechanicznej przeszkody w tętnicach nasierdziowych widocznych w koronarografii), co jest określane mianem zjawiska no-reflow. Jego wystąpienie wiąże się z większą śmiertelnością wewnątrzszpitalną i gorszym rokowaniem odległym oraz jest czynnikiem predykcyjnym rozwoju niewydolności serca [22].

Po raz pierwszy zjawisko to zostało opisane przez Kruga i współpracowników w 1966 roku, którzy wykazali obrzęk śródmiażdżowy i upakowanie erytrocytów w uszkodzonych naczyniach włosowatych [23]. W 1992 roku Ito i wsp. po raz pierwszy przedstawili to zjawisko w grupie pacjentów z ostrym zawałem serca [24]. Szacuje się, że zjawisko braku przepływu lub zwolnionego przepływu krwi przez tętnicą dozawałową występuje u 3-4% pacjentów leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową oraz, przy stosowaniu zaawansowanych technik obrazowania, u nawet 30-40% chorych leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego [25, 26]. W codziennej praktyce klinicznej zjawisko slow- lub no-reflow rozpoznawane jest na podstawie obrazów angiograficznych i oceny przepływu krwi w tętnicach nasierdziowych, a zastosowanie dodatkowych technik obrazowania, jak echokardiografia kontrastowa, skala Myocardial Blush Grade (*MBG*), czy scyntygrafia technetem ^{99m}Tc m pokazuje, że częstość występowania tego zjawiska jest niedoszacowana [27].

Wśród czynników odpowiedzialnych za występowanie zjawiska no-reflow postulowane są: embolizacja dystalnych odcinków naczyń wieńcowych i mikrokrążenia przez agregaty płytkowe oraz fragmenty blaszki miażdżycowej i skrzepliny, indukowany niedokrwieniem skurcz małych naczyń i uwalnianie substancji wazoaktywnych przez płytki krwi, obecność w świetle kapilar konglomeratów leukocytnych, aktywujących śródbłonek i płytki krwi, adrenergiczne zwężenie naczyń i lokalny wzrost gęstości receptorów dla angiotensyny II, uszkodzenie struktury komórek śródbłona przez wolne rodniki tlenowe oraz obrzęk endotelium, obrzęk kardiomiocytów i mikrokrwawienia w strefie niedokrwienia, skutkujące uciskiem na naczynia włosowate [28, 29, 30, 31].

Udowodniono, że wystąpienie zjawiska no-reflow wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych. W analizie ponad 3000 pacjentów ze STEMI

przeprowadzonej przez Tasar i wsp. wykazano wyższą śmiertelność wewnątrzzpitalną (10,8% vs. 2,9%), większy odsetek pozawałowej niewydolności serca (32,1% vs. 8,7%) i większą częstość występowania ciężkich arytmii (23,1% vs. 9,3%) wśród pacjentów, u których rozpoznano zjawisko no-reflow ($p < 0,001$). Także w obserwacji długoterminowej (mediana czasu obserwacji = 59 miesięcy) stwierdzono wyższą śmiertelność całkowitą (33,3% vs. 1,4%; $p < 0,001$) w grupie chorych z zespołem no-reflow [32]. Podobne wnioski wynikają z badania Resnic i wsp., którzy wykazali na grupie ponad 4200 badanych, że wystąpienie zjawiska no-reflow jest silnym czynnikiem predykcyjnym zgonu [33]. W badaniu Brosh i wsp. udowodnili, że pacjenci ze zjawiskiem no-reflow częściej wymagają zastosowania mechanicznego wspomagania krążenia (30% vs. 4,3%; $p < 0,001$), a wartości kinazy kreatynowej osiągają w tej grupie istotnie wyższe wartości (2,700 +/- 1,900 vs. 2,000 +/- 1,800; $p = 0,03$) oraz wiąże się to z częstszym rozpoznaniem umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (68% vs. 45%; $p = 0,006$), a także wzrostem śmiertelności 6-miesięcznej (12,5% vs. 4,3%; $p = 0,04$) [34]. Dłuższy jest także czas hospitalizacji chorych, u których wystąpiło zjawisko no-reflow [35].

3. Płytki krwi w ostrych zespołach wieńcowych

Adhezja, aktywacja i agregacja płytek krwi stanowią jeden z głównych patofizjologicznych procesów odpowiedzialnych za rozwój zakrzepicy w naczyniach wieńcowych w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych oraz powikłań zakrzepowych u pacjentów leczonych przezskórną interwencją wieńcową (*PCI, ang. percutaneous coronary intervention*) [36]. Poprzez swoje receptory powierzchniowe płytki krwi wiążą się z ligandami tkanki łącznej uszkodzonej blaszki miażdżycowej: w szczególności kolagenem, czynnikiem von Willebranda (*vWF*), fibronektyną, lamininą i witronektyną. W wyniku adhezji do macierzy pozakomórkowej oraz działania trombiny, adenosyno-5'-difosforanu (*ADP*) i tromboksanu *A2*, uznawanych za głównych agonistów receptorów płytkowych, płytki krwi ulegają aktywacji. Ze swoich ziarnistości uwalniają *ADP*, czynniki wzrostu: *PDGF (ang. platelet-derived growth factor)* i *TGF- β (ang. transforming growth factor β)*, cząsteczki adhezyjne, białka układu krzepnięcia (czynnik *V*, białko *S*, czynnik *XI*, czynnik *XIII*). Produkują tromboksan *A2* (dzięki obecności konstituowanej cylooksygenazy *COX-1*), który aktywuje specyficzny receptor *TP (ang. thromboxane-prostanoid)* na powierzchni płytek krwi [37]. Efektem

działania licznych bodźców aktywujących jest reorganizacja cytoszkieletu aktynowego i zmiany konformacyjne glikoproteiny IIb/IIIa (*GP IIb/IIIa*), dzięki którym płytka uzyskuje zdolność wiązania fibrynogenu. Agregacja prowadzi do utworzenia bogatopłytkowej skrzepliny. W tym procesie zasadniczą rolę odgrywa interakcja między fibrynogenem, czynnikiem von Willebranda i aktywowanym receptorem płytkowym GP IIb/IIIa, który dzięki swojej dimerycznej strukturze łączy się z dwiema płytkami krwi. Aktywacja sąsiadujących płytek, ich łączenie pseudopodiami i tworzenie mostków fibrynogenowych skutkuje powstaniem rosnącego zakrzepu [38,39].

4. Receptory P2Y₁₂

Płytki krwi uczestniczą w regulacji procesów krzepnięcia także dzięki obecności na ich powierzchni sprzężonych z białkiem G receptorów P2Y₁₂, które są aktywowane przez adenozyno-5'-difosforan. Receptory P2Y₁₂ zostały zidentyfikowane jako główny mediator odpowiedzi hemostatycznej [40]. Wiązanie ADP z receptorem P2Y₁₂ sprzężonym z białkiem G α_{i2} hamuje cyklazę adenylanową, co zmniejsza wewnątrzkomórkowe stężenie cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (*cAMP*) [41]. Prowadzi to do wzrostu stężenia wapnia, który upośledza aktywność kinazy białkowej zależnej od *cAMP* (*PKA*) oraz jej efektorów (np. *VASP*, ang. *vasodilator-stimulated phosphoprotein*) i promuje aktywację płytek krwi. Chociaż sam ADP nie jest w stanie indukować uwalniania gęstych ziarnistości płytek krwi, wiązanie ADP z jego płytkowymi receptorami wzmacnia i podtrzymuje wydzielanie oraz agregację, indukowane przez innych silnych agonistów, takich jak trombina i trombosan A2 (*TXA2*) [40-42]. Wiązanie ADP z receptorem P2Y₁₂ aktywuje także kinazę 3-fosfatydyloinozytolu (*PI3K*), co promuje ekspozycję miejsca aktywnego glikoproteiny IIb/IIIa łączącego się z fibrynogenem, sieciowanie fibryny i agregację płytek krwi [43, 44]. Stymulacja receptorów P2Y₁₂ przez ADP przyspiesza i zwiększa wytwarzanie trombiny indukowane przez czynnik tkankowy oraz potęguje błonową ekspozycję fosfatydyloseryny [45]. Działanie antagonistyczne na receptor P2Y₁₂ zmniejsza inicjowaną kolagenem i trombiną aktywność protrombinazy [46]. Ze względu na krytyczną funkcję płytek krwi w patofizjologii procesów zakrzepowych, antagonizm receptora P2Y₁₂ jest głównym celem terapeutycznym w leczeniu farmakologicznym pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [47].

5. Blokowanie aktywności płytek krwi jako standard leczenia ostrych zespołów wieńcowych

Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne obejmujące kwas acetylosalicylowy oraz inhibitor receptora P2Y₁₂, wraz z heparyną oraz angioplastyką wieńcową, stanowią standard leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [48, 49]. Doustne, rutynowo stosowane w praktyce klinicznej inhibitory receptora P2Y₁₂ to: kłopidogrel, prasugrel i tikagrelor. Ponadto dostępne są inhibitory receptora P2Y₁₂ do podawania parenteralnego: kangrelor do podaży dożylniej oraz selatogrel do podania podskórnego.

5.1. Pochodne tienopirydyny

5.1.1. Kłopidogrel

Kłopidogrel jest pochodną tienopirydyny, prolekiem metabolizowanym przy udziale cytochromu P450 do substancji aktywnej, która jest nieodwracalnym inhibitorem receptora P2Y₁₂. Do leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym kłopidogrel został wprowadzony po wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu CURE: *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation* [50]. Na populacji 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez przetrwałego uniesienia odcinka ST wykazano korzyści z dołączenia kłopidogrelu do kwasu acetylosalicylowego i kontynuacji podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej. Pierwszorzędowy punkt końcowy, definiowany jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca albo udaru mózgu, wystąpił u 9,3% pacjentów w grupie kłopidogrelu i u 11,4% pacjentów w grupie placebo (RR 0,80; 95% CI: 0,72-0,90; p<0,001). Trend ten utrzymywał się zarówno w czasie pierwszych 30 dni leczenia (RR 0,79; 95% CI: 0,67-0,92) oraz między 30 dniem a końcem badania (RR 0,82; 95% CI: 0,70-0,95). Także drugi pierwszorzędowy punkt końcowy (łącznie pierwszorzędowy punkt końcowy i niedokrwienie mięśnia sercowego oporne na leczenie) stwierdzono u większej liczby chorych w grupie placebo niż w grupie kłopidogrelu (odpowiednio 18,8% vs. 16,5%; RR 0,86; 95% CI: 0,79-0,94; p<0,001). W ramieniu osób leczonych kłopidogrelem zaobserwowano istotną redukcję częstości występowania niewydolności serca (3,7% vs. 4,4%; RR 0,82; 95% CI: 0,69-0,98; p=0,03),

która była mniej więcej taka sama, jak redukcja częstości występowania zdarzeń niedokrwiennych, co sugeruje, że redukcja niedokrwienia może zapobiegać rozwojowi niewydolności serca. Poważne krwawienia wystąpiły u 3,7% chorych otrzymujących, oprócz kwasu acetylosalicylowego (ASA), kłopidogrel oraz u 2,7% badanych leczonych wyłącznie ASA (RR 1,38; 95% CI: 1,13-1,67; $p=0,001$), ale nie stwierdzono w grupie kłopidogrelu większej liczby pacjentów z epizodami krwawienia zagrażającego życiu (2,2% vs. 1,8%; $p=0,13$) lub udaru krwotocznego (0,1% vs. 0,1%).

W 2002 roku opisano po raz pierwszy osobniczą zmienność odpowiedzi na kłopidogrel [51]. Szacuje się, że około 5-10% populacji pacjentów nie odpowiada na to leczenie, a u 20-40% chorych działanie przeciwplatekcyjne leku jest niepełne [52, 53, 54]. Ponadto efekt antyagregacyjny kłopidogrelu jest słabszy, a początek działania wolniejszy w porównaniu z pozostałymi lekami z grupy inhibitorów receptora P2Y₁₂ [55]. Ze względu na istotnie zróżnicowaną odpowiedź na leczenie kłopidogrelem u poszczególnych osób, przeprowadzono szereg badań, mających na celu identyfikację odpowiedzialnych za to czynników. Za zewnętrzne mechanizmy niepełnej odpowiedzi na leczenie uznano nieadekwatne dawkowanie, nieprzestrzeganie zaleceń lekowych, zmienną absorpcję proleku lub klirens aktywnego metabolitu i interakcje lekowe. Wewnętrzne determinanty osobniczej zmienności odpowiedzi na kłopidogrel obejmują przyczyny genetyczne, zwiększone uwalnianie ADP i alternatywne ścieżki aktywacji płytek krwi, w tym agregację płytek krwi zależną od katecholamin i niezwiązaną z receptorem P2Y₁₂ (aktywacja przez trombinę, tromboxan A₂ i kolagen) [56]. Spośród przyczyn genetycznych, wykazano, że wpływ na zmienną osobniczo odpowiedź na kłopidogrel mają: polimorfizm izoenzymów wątrobowego cytochromu P450 (m.in. CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6), samego receptora P2Y₁₂, jelitowego transportera kodowanego przez gen ABCB1 (wchłanianie leku) oraz wątrobowej karboksylesterazy 1 (*CES1*, hydroliza kłopidogrelu do nieaktywnego kwasu karboksylowego) [55, 57]. Zidentyfikowano kilka polimorfizmów o charakterze utraty funkcji enzymu CYP2C19, który odpowiada za konwersję kłopidogrelu do aktywnego produktu w 45% w pierwszym etapie przemian oraz w 21% w drugim cyklu metabolizacji. Udowodniono, że obecność tych konkretnych polimorfizmów zmniejsza odpowiedź na przeciwplatekcyjne działanie kłopidogrelu. Obecność zmutowanego allelu CYP2C19*2 wykazano u pacjentów na całym świecie, przy czym częstość jego występowania w różnych populacjach jest inna i może wynosić nawet 70% [58, 59]. Odsetek osób słabo lub średnio metabolizujących

klopidogrel jest wyższy w krajach azjatyckich (18–23%) niż w populacjach rasy białej (około 3%), co może być związane ze wspólnymi wariantami genu CYP2C19 w tych społecznościach [60].

Wnioski z dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych pozycjonują klopidogrel jako lek do stosowania w ostrych zespołach wieńcowych, wyłącznie u chorych, którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu, albo wymagają jednocześnie stosowania doustnego leczenia przeciwkrzepliwego [61].

5.1.2. Prasugrel

Prasugrel, drugi lek antyagregacyjny, będący pochodną tienopirydynową, należy do silnych inhibitorów receptora P2Y₁₂. Choć także wymaga konwersji do aktywnego metabolitu, jego działanie w porównaniu z klopidogrelem jest szybsze, a afekt przeciwplateletowy bardziej stabilny [62, 63]. Podobnie jak w przypadku klopidogrelu, aktywny metabolit prasugrelu nieodwracalnie blokuje płytkowy receptor P2Y₁₂. W badaniu klinicznym *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TRITON-TIMI 38) [64] ocenie poddano 13 608 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym umiarkowanego i wysokiego ryzyka, kwalifikowanych do przezskórnej interwencji wieńcowej. Pierwszorzędowy punkt końcowy, obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca albo udar mózgu niezakończony zgonem, wystąpił u 12,1% pacjentów leczonych klopidogrelem, w porównaniu do 9,9% chorych otrzymujących prasugrel (HR 0,81; 95% CI: 0,73-0,90; p<0,001). Różnica między badanymi grupami, w odniesieniu do częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego, była związana przede wszystkim ze znacznie rzadszym rozpoznaniem kolejnego zawału serca w grupie prasugrelu (9,7% vs. 7,4%; HR 0,76; 95% CI: 0,67-0,85; p<0,001). Korzyść tą odnosili zarówno pacjenci z wyjściową diagnozą NSTEMI-ACS (także osobno dusznicą bolesną niestabilną oraz zawałem serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST) jak i STEMI-ACS. Wykazano istotnie mniejszą częstość występowania zakrzepicy w stencie w ramieniu badanych leczonych prasugrelem (2,4% vs. 1,1%; p<0,001), także w grupie chorych, którym implantowano stent metalowy BMS (HR 0,52; 95% CI: 0,35-0,77; p<0,001). Jednocześnie, w przypadku prasugrelu, stwierdzono zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. Incydent poważnego krwawienia

wystąpił u 2,4% chorych w grupie prasugrelu i u 1,8% pacjentów otrzymujących kłopidogrel (HR 1,32; 95% CI: 1,03 – 1,68; p=0,03), a częstość krwawień zagrażających życiu wynosiła odpowiednio 1,4% i 0,9% (HR 1,52; 95% CI: 1,08-2,13; p=0,01). Krwawienie zakończone zgonem odnotowano u 0,4% pacjentów leczonych prasugrelem i 0,1% badanych otrzymujących kłopidogrel (p=0,002). 2,5% chorych w grupie prasugrelu i 1,4% w grupie kłopidogrelu wymagało przerwania terapii antyagregacyjnej w związku z krwawieniem (p<0,001). Z uwagi na rozbieżności między oceną skuteczności i bezpieczeństwa, przeprowadzono analizy podgrup, które pozwoliły na zidentyfikowanie trzech populacji pacjentów, które nie odniosły korzyści klinicznej netto lub odniosły szkodę netto w związku ze stosowaniem prasugrelu. Podwyższone ryzyko leczenia prasugrelem wykazano w grupach pacjentów: z wywiadem udaru mózgu lub TIA (szkoda netto), w wieku 75 lat i starszych (brak korzyści netto) oraz o masie ciała mniejszej niż 60kg (brak korzyści netto).

5.2. Tikagrelor

Zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego tikagrelor jest inhibitorem receptora P2Y₁₂ rekomendowanym do stosowania u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym niezależnie od strategii postępowania (leczenie inwazyjne vs. zachowawcze) [61]. W przeciwieństwie do kłopidogrelu i prasugrelu, tikagrelor nie jest pochodną tienopiryny. Należy do grupy cyklopentylotriazolopirymidyn (*CPTP*). Działając bezpośrednio, odwracalnie i niekonkurencyjnie, wiąże się z receptorem P2Y₁₂ w miejscu innym, niż endogenne agonista receptora, adenozylo-5'-difosforan [65]. Tikagrelor nie zapobiega wiązaniu ADP, ale po przyłączeniu się do receptora P2Y₁₂ zapobiega stymulowanemu przez ADP przekazywaniu sygnału. Przy udziale enzymu CYP3A4 tikagrelor jest metabolizowany do czynnego metabolitu AR-C124910XX, który także wiąże się z receptorem płytkowym P2Y₁₂, działając tak samo, jak tikagrelor. Ekspozycja na metabolit stanowi około 30-40% ekspozycji na tikagrelor [65].

Wyniki wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania klinicznego *The PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial*, przeprowadzonego na grupie 18 624 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym pokazały, że zastosowanie tikagreloru, w porównaniu z kłopidogrelem, istotnie redukuje śmiertelność

z przyczyn sercowo-naczyniowych: zawału serca i udaru mózgu, nie zwiększając jednocześnie częstości poważnych krwawień. Pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako zgon z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu), osiągnęło istotnie mniej pacjentów leczonych tikagrelor niż kłopidogrelem (9,8% vs. 11,7%; HR 0,84, 95% CI: 0,77-0,92; $p < 0,001$). Różnica ta była zauważalna już w czasie pierwszych 30 dni leczenia i utrzymywała się przez okres 12-miesięcznej obserwacji klinicznej. Analiza drugorzędowych, złożonych punktów końcowych także wykazała mniejszą częstość niekorzystnych zdarzeń w grupie tikagreloru: łącznie zgonu z dowolnej przyczyny, zgonu z powodu zawału serca i udaru mózgu (10,2% vs. 12,3%; $p < 0,001$), zgonu z powodu przyczyn naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu, nawracającego i przemijającego niedokrwienia mózgu i innych zdarzeń zakrzepowych w łóżysku tętniczym (14,6% vs. 16,7%, $p < 0,001$). Niższa w grupie tikagreloru była śmiertelność z powodu samego zawału serca (5,8% vs. 6,9%; $p = 0,005$). Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic, porównując częstość występowania udaru mózgu pomiędzy grupami, przy czym udar krwotoczny mózgu występował częściej u chorych otrzymujących tikagrelor (0,2% vs. 0,1%; $p = 0,1$). Także częstość występowania zakrzepicy w stencie była niższa w grupie tikagreloru niż kłopidogrelu (1,3% vs. 1,9%, $p = 0,009$). Porównując częstość występowania poważnych krwawień (definiowanych zgodnie z protokołem badania), nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi ramionami (tikagrelor vs. kłopidogrel: 11,6% vs. 11,2%; $p = 0,43$). Podobnie, nie było istotnych różnic w porównaniu częstości krwawień opisywanych zgodnie z kryteriami Thrombolysis in Myocardial Infarction (7,9% vs. 7,7%; $p = 0,57$) oraz śmiertelnych i zagrażających życiu krwawień (w obu grupach 5,8%, $p = 0,70$). Grupy nie różniły się istotnie pod względem częstości występowania poważnych krwawień związanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG, *ang. coronary artery bypass grafting*) lub krwawień wymagających przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Stwierdzono natomiast większy odsetek poważnych krwawień niezwiązanych z CABG w grupie chorych otrzymujących tikagrelor (4,5% vs. 3,8%; $p = 0,03$ wg definicji protokołu oraz 2,8% vs. 2,2%; $p = 0,03$ wg kryteriów TIMI) oraz częstsze występowanie krwawień wewnątrzczaszkowych (0,3% vs. 0,2%; $p = 0,06$), także zakończonych zgonem (0,1% vs. 0,01%; $p = 0,02$) [66].

W badaniu the RESPOND study, Gurbel i wsp. wykazali, że zastosowanie tikagreloru pozwala na osiągnięcie niskiej reaktywności płytek krwi u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie kłopidogrelem, a działanie przeciwplatekcyjne tikagreloru jest takie

samo u osób, które reagują i nie reagują na kłopidogrel zahamowaniem reaktywności płytek krwi [67].

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają stosowanie tikagreloru bez względu na przyjętą strategię leczenia – postępowanie zachowawcze vs. inwazyjne (I klasa zaleceń, poziom wiarygodności danych B) [61].

5.2.1. Profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny tikagreloru

U zdrowych osób tikagrelor jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a mediana czasu t_{max} wynosi 1,3-2,0 h. Jest metabolizowany głównie przez enzymy cytochromu P450 3A i konwertowany do aktywnego metabolitu AR-C124910XX (mediana t_{max} 1,5-3,0 h), który jest obecny we krwi w stężeniu stanowiącym około jedną trzecią stężenia leku macierzystego. Siła hamowania płytkowego receptora P2Y₁₂ przez metabolit AR-C124910XX i tikagrelor jest taka sama [68, 69]. Tikagrelor wykazuje liniową farmakokinetykę, a ekspozycja na tikagrelor i jego czynny metabolit (AR-C124910XX) jest w przybliżeniu zależna od dawki, w przedziale do 1260mg. Tikagrelor i jego aktywny metabolit są w znacznym stopniu metabolizowane i stanowią mniej niż 1% składników moczu, w którym wykrywany jest głównie nieaktywny metabolit AR-C133913XX i jego sprzężony glukuronid. Sugeruje to, że upośledzenie funkcji nerek ma niewielki wpływ na ekspozycję na związki aktywne tikagreloru. Stężenie tikagreloru w osoczu osiąga wartości maksymalne po 1,5-3,0 godzinach od podania leku, a stan stacjonarny po 2-3 dobach [70]. Szczyt aktywności przeciwplatekowej przypada na 2-4 godzinę od przyjęcia leku [71]. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie profilu farmakokinetycznego tikagreloru i jego metabolitu w populacjach pacjentów z przebyłym zawałem serca, poddawanych planowej interwencji wieńcowej i z ostrym zespołem wieńcowym bez przetrwałego uniesienia odcinka ST [72, 73]. Natomiast początek działania tikagreloru jest zazwyczaj znacznie opóźniony u pacjentów z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST [74, 75], zwłaszcza u pacjentów w stanie krytycznym, we wstrząsie kardiogenym [76-78], u pacjentów po zatrzymaniu krążenia, poddawanych hipotermii terapeutycznej [79-83] oraz w przypadku stosowania morfiny [84-87], co skutkuje niewystarczającym zahamowaniem płytek krwi podczas pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej, gdy działanie przeciwplatekowe jest najbardziej pożądane.

5.3. Porównanie doustnych inhibitorów receptora P2Y₁₂

W 2020 roku opublikowano wyniki metaanalizy porównującej skuteczność i bezpieczeństwo leczenia doustnymi inhibitorami receptora P2Y₁₂ w oparciu o 12 randomizowanych badań klinicznych, obejmujących łącznie 52 816 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [88]. Mediana czasu obserwacji klinicznej pacjentów włączonych do powyższych badań wynosiła 12 miesięcy. U 54,8% badanych rozpoznano zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, a zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST u 29,9% chorych. Średnia wieku uczestników wynosiła 63,7 lat.

Spośród wszystkich 52 816 badanych, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych rozpoznano u 3,8% pacjentów. Stwierdzono istotną redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród chorych leczonych tikagrelor w porównaniu z kłopidogrelem (HR 0,82; 95% CI: 0,72–0,92), podczas gdy śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie została znacząco zmniejszona w przypadku prasugrelu (HR 0,90; 95% CI: 0,80–1,01). Nie odnotowano istotnych różnic, porównując bezpośrednio nowe inhibitory receptora P2Y₁₂, prasugrel i tikagrelor (HR prasugrel vs. tikagrelor 1,10; 95% CI: 0,94–1,29). Zgon z jakiegokolwiek przyczyny wystąpił u 4,8% pacjentów we wszystkich 12 badaniach włączonych do metaanalizy. W porównaniu z kłopidogrelem, tikagrelor wiązał się ze znaczną redukcją śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,83; 95% CI: 0,75–0,92). Nie wykazano istotnych różnic, porównując w tym zakresie kłopidogrel z prasugrelem (HR 0,92; 95% CI: 0,84–1,02). Nie było także istotnych różnic między prasugrelem i tikagrelor (HR prasugrel vs. tikagrelor: 1,12; 95% CI: 0,98–1,28). W 11 badaniach zareportowano 0,9% zgonów z przyczyn inne niż sercowo-naczyniowe, ale nie stwierdzono istotnych różnic, porównując silne leki antyagregacyjne z kłopidogrelem i między sobą. W porównaniu z kłopidogrelem, u pacjentów leczonych prasugrelem wykazano znaczną redukcję częstości występowania zawału serca (HR 0,81; 95% CI: 0,67–0,98), czego nie stwierdzono w przypadku tikagreloru (HR 0,97; 95% CI: 0,78–1,22) i w porównaniu bezpośrednio prasugrelu z tikagrelor (HR prasugrel vs. tikagrelor 0,83; 95% CI: 0,64–1,07). Udar mózgu wystąpił u 608 (1,1%) wszystkich badanych włączonych do analizy. W zakresie wystąpienia tego punktu końcowego nie stwierdzono istotnych różnic, zestawiając kłopidogrel z tikagrelor (HR 1,12; 95% CI: 0,90–1,40), prasugrelem (HR 0,92; 95% CI: 0,74–1,15) oraz prasugrel z tikagrelor (HR prasugrel vs. tikagrelor 0,82; 95% CI: 0,62–1,10). Różnice nie

wystąpiły zarówno w zakresie częstości występowania udaru niedokrwinnego jak i krwotocznego mózgu. Duże krwawienie, według definicji zgodnej z protokołem badań uwzględnionych w metaanalizie, odnotowano u 5,3% wszystkich pacjentów, a ich odsetek w porównaniu z kłopidogrelem był istotnie wyższy zarówno w grupie prasugrelu (HR 1,26; 95% CI: 1,01–1,56) jak i tikagreloru (HR 1,27; 95% CI: 1,04–1,55), bez istotnych różnic pomiędzy tymi dwoma silnymi inhibitorami receptora P2Y₁₂ (HR prasugrel vs. tikagrelor 0,99; 95% CI: 0,79–1,24).

W ocenie klinicznej pacjentów z zawałem serca, zarówno prasugrel jak i tikagrelor w porównaniu z kłopidogrelem, redukują częstość występowania zdarzeń niedokrwiniowych, ale tylko tikagrelor wpływa korzystnie na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jednocześnie silne leki antyagregacyjne zwiększają, w porównaniu z kłopidogrelem, ryzyko krwawienia. Nie stwierdzono istotnych różnic, zestawiając prasugrel z tikagrelem, zarówno w zakresie zdarzeń niedokrwiniowych jak i krwotocznych.

5.4. Parenteralne inhibitory receptora P2Y₁₂

5.4.1. Kangrelor

Kangrelor jest nietienopirydynowym analogiem adenozynotrifosforanu, który bezpośrednio i odwracalnie wiąże się z płytkowym receptorem P2Y₁₂. Podawany jest w formie dożylnego bolusa i podtrzymującej efekt antyagregacyjny infuzji ciągłej. Jego działanie jest natychmiastowe. Metabolizowany jest przez szlaki defosforylacji, a okres jego półtrwania w osoczu wynosi od 3 do 6 minut. Funkcja płytek krwi zostaje przywrócona po około 60 minutach od zakończenia wlewu leku [89].

W 2013 opublikowano wyniki podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania CHAMPION PHOENIX: *Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events*, w którym ocenie poddano 11 145 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, zakwalifikowanych do przezskórnej angioplastyki wieńcowej, którzy nie otrzymali wcześniej leków antyagregacyjnych w ramach tzw. pre-treatment [90]. Chorych randomizowano do grupy leczonej kangrelorem w formie dożylnego bolusa i następnie infuzji ciągłej leku oraz ramienia badanych otrzymujących kłopidogrel w dawce ładującej 300 lub 600mg. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy zdefiniowany jako zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca, rewaskularyzacja spowodowana niedokrwieniem

serca lub zakrzepica w stencie w ciągu kolejnych 48 godzin, istotnie rzadziej występował w grupie kangreloru w porównaniu z kłopidogrelem (4,7% vs. 5,9%; OR 0,78; 95% CI: 0,66-0,93; $p=0,005$). Epizod zakrzepicy w stencie w ciągu 48 godzin od randomizacji wystąpił u 0,8% badanych w grupie kangreloru i u 1,4% pacjentów w grupie kłopidogrelu (OR 0,62; 95% CI: 0,43-0,90; $p=0,01$). Zredukowaną częstość występowania złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego i zakrzepicy w stencie stwierdzono także po 30 dniach obserwacji. Niższy w grupie kangreloru niż kłopidogrelu był także odsetek zakrzepicy w stencie stwierdzanej śródproceduralnie (0,6% vs. 1,0%; OR 0,65; 95% CI: 0,42-0,99; $p=0,04$). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami, porównując częstość poważnych krwawień określonych zgodnie z kryteriami GUSTO, które rozpoznano u 0,16% chorych leczonych kangrelorem i u 0,11% pacjentów otrzymujących kłopidogrel (OR 1,50; 95% CI: 0,53-4,22; $p=0,44$). Wskaźnik netto niepożądanych zdarzeń klinicznych wyniósł 4,8% w grupie kangreloru i 6,0% w grupie kłopidogrelu (OR 0,80; 95% CI: 0,68-0,94; $p=0,008$).

Zważając na opóźnione działanie doustnych inhibitorów receptora P2Y₁₂ u pacjentów z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST oraz szybkie działanie antyagregacyjne kangreloru i jednocześnie brak danych dotyczących jego jednoczesnego stosowania z tikagrelorem, przeprowadzono badanie *Platelet Inhibition With Cangrelor and Crushed Ticagrelor in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention (the CANTIC Study)* [91]. Badanie to zaplanowano jako randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, w którym oceniano farmakodynamiczny efekt leczenia kangrelorem w porównaniu z placebo u chorych (N=50) leczonych jednocześnie tikagrelorem podawanym doustnie w postaci rozdrobnionej oraz zakwalifikowanych do przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Reaktywność płytek krwi w 30 minucie badania, oceniana systemem VerifyNow, była istotnie niższa w grupie kangreloru niż placebo (63 [32–93] vs. 214 [183–245]; średnia różnica 152; 95% CI: 108–195; $p<0,001$). Niższa reaktywność płytek krwi w grupie kangreloru utrzymywała się przez cały okres dwugodzinnej infuzji leku. Jednocześnie nie stwierdzono istotnych różnic w reaktywności płytek krwi w obu grupach badanych po zakończeniu dożylnego wlewu kangreloru, co wyklucza interakcje lekowe między kangrelorem i tikagrelorem.

5.4.2. Selatogrel

Selatogrel reprezentuje nową klasę selektywnych i odwracalnych inhibitorów receptora P2Y₁₂ [92]. Jest analogiem 2-fenylopyrymidyno-4-karboksyamidu, który pozostaje w trakcie badań klinicznych drugiej fazy. Został opracowany do podażu podskórnej w ramach przedszpitalnego postępowania u pacjentów z zawałem serca [93]. Charakteryzuje się szybkim początkiem działania. Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu wynosi 0,5-0,75 godziny. Maksymalne zahamowanie reaktywności płytek krwi osiągane jest po 30 minutach od podania podskórnego. Badania przedkliniczne wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa selatogrelu przy jednocześnie dobrej tolerancji leku do dawki 32mg [93, 94].

Dotychczas selatogrel testowano w badaniach klinicznych drugiej fazy u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym. Storey i wsp. opublikowali wyniki analizy przeprowadzonej na 345 chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym, otrzymujących już doustne leki przeciwplatekcyjne [95]. Wykazano w niej, że podany podskórnie selatogrel, jest szybko absorbowany i zapewnia stabilne hamowanie reaktywności płytek krwi, które utrzymuje się przez co najmniej 8 godzin i jest odwracalne w ciągu doby. Średnia wyjściowa reaktywność płytek krwi, podobna we wszystkich grupach [selatogrel 8mg: PRU 156 ± 71 (SD); selatogrel 16mg: 156 ± 77 (SD); placebo 155 ± 73 (SD)] zmniejszyła się w 15 minut po podaniu leku u pacjentów otrzymujących selatogrel [selatogrel 8mg: PRU 10 ± 25 (SD); selatogrel 16mg: 4 ± 10 (SD); placebo 163 ± 73 (SD)], a wartości poniżej 100 PRU (założony punkt odcięcia dla adekwatnej odpowiedzi na selatogrel), utrzymywały się przez 8 godzin od podania dawki 8 lub 16mg selatogrelu, wracając do wartości zbliżonych do wyjściowych po 24 godzinach. Stężenie maksymalne w osoczu selatogrel osiągał po około 40 minutach od pojedynczej iniekcji podskórnej [selatogrel 8mg: 40 ± 14 min. ($\bar{S} \pm SD$), selatogrel 16mg: 44 ± 18 min. ($\bar{S} \pm SD$)]. Epizod krwawienia wystąpił u 9,6% chorych leczonych selatogrelem w dawce 8mg (95% CI: 4,9–16,6%), 4,3% otrzymujących 16 mg selatogrelu (95% CI: 1,4–9,9%) i 6,9% w grupie placebo (95% CI: 3,0–13,1%). Nie stwierdzono zgonów związanych z produktem badanym ani innych poważnych zdarzeń niepożądanych. Analiza ta sugeruje, że selatogrel jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem antyagregacyjnym o szybkim początku działania, jednakże została ona przeprowadzona w grupie stabilnych

pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i konieczne są dalsze badania oceniające zastosowanie leku u chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

6. Morfina a leki przeciwplatekcyjne

Zasadniczym symptomem sugerującym ostry zawał serca jest typowy ból w klatce piersiowej, często o bardzo dużym nasileniu. Zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego celem złagodzenia bólu należy rozważyć dożylną podaż analgetyku opioidowego (morfina w dawce 5-10mg). Morfina, oprócz działania przeciwbólowego, łagodzi lęk i niepokój związane z aktywacją układu współczulnego, która dodatkowo zwiększa zapotrzebowanie na tlen w niedokrwionym sercu. Oczekuje się, że ograniczenie tych objawów w ostrym zawale serca korzystnie wpłynie na bilans zużycia i podaży tlenu. Niestety, stosowanie morfiny wiąże się z wystąpieniem działań ubocznych, jak m.in.: depresja oddechowa, bradykardia, hipotonia i wymioty. Działając przez receptory opioidowe μ , morfina zwalnia perystaltykę przewodu pokarmowego i opróżnianie żołądka, co spowalnia i ogranicza wchłanianie jelitowe, a tym samym negatywnie oddziałuje na farmakokinetykę (*PK*) i farmakodynamikę (*PD*) podanych doustnie leków, w tym inhibitorów receptora P2Y₁₂. Jednoczasowa podaż morfiny i tikagreloru zmniejsza jego stężenie w osoczu oraz wydłuża czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku. Skutkuje to opóźnionym i słabszym zablokowaniem płytkowego receptora P2Y₁₂ [96]. Analiza podgrupy badania ATLANTIC (badanie PRIVATE-ATLANTIC) oceniająca reaktywność płytek krwi, wykazała, że podawanie morfiny znacznie opóźnia działanie antyagregacyjne tikagreloru [97,98]. Udowodniono, że rozpoznanie zawału STEMI (w porównaniu z NSTEMI-ACS) i jednoczesne podanie morfiny są najsilniejszymi predyktorami wysokiej reaktywności płytek krwi u pacjentów leczonych tikagrelorem [99].

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu IMPRESSION, ocenie poddano 70 chorych z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST i bez przetrwałego uniesienia odcinka ST [98]. Chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej, w której pacjenci otrzymywali 180mg tikagreloru i 5mg morfiny oraz ramienia kontrolnego, w którym badanym podawano 180mg tikagreloru i placebo morfiny. Wykazano, że podanie morfiny, w porównaniu z placebo, skutkuje w ciągu pierwszych 12 godzin leczenia mniejszą całkowitą ekspozycją zarówno na tikagrelor (AUC_{0-12} dla tikagreloru: $6307 \pm$

4359ng h/ml; AUC_{0-12} dla placebo: 9791 ± 5136 ng h/ml; $p=0,003$), jak i jego aktywny metabolit AR-C124910XX (AUC_{0-12} dla AR-C124910XX: 1503 ± 1138 ng h/ml; AUC_{0-12} dla placebo 2388 ± 1555 ng h/ml; $p=0,008$), a różnice te były jeszcze bardziej wyrażone w czasie pierwszych 6 godzin badania. Maksymalne stężenie tikagreloru w surowicy było niższe u pacjentów, którzy otrzymali morfinę, w porównaniu z placebo ($C_{max} = 1156 \pm 771$ vs. 1683 ± 847 ng/mL; $p=0,006$), a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku był wśród nich dłuższy [t_{max} : 4 (3–12) vs. 2 (2–4) h; $p=0,004$]. Analiza reaktywności płytek krwi wykazała lepszy efekt przeciwpłytkowy tikagreloru wśród pacjentów, którzy nie otrzymali morfiny. Jednoczesna podaż morfiny, w porównaniu z placebo, skutkowała wyższą reaktywnością płytek krwi we wszystkich punktach czasowych (poza wyjściowym oznaczeniem). W grupie morfiny stwierdzono także większą liczbę pacjentów z utrzymującą się wysoką reaktywnością płytek krwi (*HPR, ang. high platelet reactivity*) i dłuższy czas do osiągnięcia niskiej reaktywności płytek krwi (*LPR, ang. low platelet reactivity*).

Niekorzystny wpływ morfiny na antyagregacyjne działanie inhibitorów receptora P2Y₁₂ wykazano w metaanalizie 13 badań, obejmującej 5 688 chorych z zawałem serca, leczonych tikagrelorem [100]. Wykazano wyższą reaktywność płytek krwi (SMD 0,834; 95% CI: 0,483-1,186; $p<0,001$) i niższe stężenie maksymalne tikagreloru (WMD -481,838; 95% CI: -841,242-122,434; $p=0,009$) w grupie pacjentów leczonych morfiną niż w ramieniu kontrolnym. Jednocześnie wskazano na niższy odsetek zgonów wśród pacjentów otrzymujących morfinę (RR 0,561; 95%CI: 0,337-0,933; $p=0,026$).

Celem oceny bezpieczeństwa stosowania morfiny u pacjentów z zawałem serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, stworzono badanie CRUSADE, w którym analizie retrospektywnej poddano 57 039 pacjentów z NSTEMI hospitalizowanych w Stanach Zjednoczonych Ameryki w latach 2001-2003. Morfinę otrzymało 29,8% z nich. Wykazano, że chorzy leczeni morfiną mają wyższe ryzyko zgonu (OR 1,48; 95% CI: 1,33-1,64), w porównaniu do pacjentów nieotrzymujących tego leku [101].

Niekorzystny wpływ morfiny na wyniki kliniczne leczenia pacjentów z zawałem serca wykazano w badaniu de Waha i wsp. przeprowadzonym na grupie 276 pacjentów z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, poddanych rewaskularyzacji w ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów niedokrwienia [102]. Dożylna podaż morfiny wiązała się z istotnie większym rozmiarem zawału serca, większym zakresem niedrożności naczyń mikrokrążenia (MVO, ang. *microvascular obstruction*) i niższym wskaźnikiem MSI (ang.

myocardial salvage index), wykorzystywanym w ocenie skuteczności terapii reperfuzyjnej w ostrym zawału serca. Parametry te badane były z wykorzystaniem obrazowania techniką rezonansu magnetycznego wykonywanego trzy dni po zdarzeniu niedokrwinnym.

Odmienne wnioski uzyskano w badaniu *Impact of Morphine Treatment on Infarct Size and Reperfusion Injury in Acute Reperfused ST-Elevation Myocardial Infarction* [103], będącym podbadaniem projektu AIDA STEMI (*Abciximab Intracoronary versus Intravenously Drug Application in STEMI*), który powstał w celu porównania dożylnego i dowieńcowego podania abciximabu u pacjentów ze STEMI. Spośród 734 badanych 61,8% (N=454) otrzymało morfinę. Nie stwierdzono różnicy w rozmiarze zawału serca i zakresie niedrożności naczyń mikrokrążenia, porównując pacjentów leczonych morfiną do nieotrzymujących tego opioidu. Analiza podgrupy chorych, u których leczenie reperfuzyjne przeprowadzono w ciągu 120 minut, a przepływ przez tętnicę dozawałową oceniono wyjściowo w skali TIMI na 2 lub mniej, wykazała mniejszy rozmiar zawału serca (12% LV, IQR 12–19 vs. 19% LV, IQR 10–29; $p=0,035$) i redukcję zakresu niedrożności naczyń mikrokrążenia ($p=0,003$) w grupie pacjentów otrzymujących morfinę. Nie stwierdzono natomiast wpływu morfiny na twarde kliniczne punkty końcowe.

Dane z dostępnego piśmiennictwa jednoznacznie wskazują, że morfina niekorzystnie wpływa na profil farmakodynamiczny i farmakokinetyczny inhibitorów receptora P2Y₁₂, ale niespójne są wyniki analiz dotyczących zdarzeń klinicznych związanych z efektem morfinowym i konieczne jest przeprowadzenie dalszych, celowanych na tę jednostkę, randomizowanych badań.

7. Kliniczne znaczenie reaktywności płytek krwi w ostrych zespołach wieńcowych

W badaniu Massalha i wsp., *Post-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Platelet Reactivity Is Associated With the Extent of Microvascular Obstruction and Infarct Size as Determined by Cardiac Magnetic Resonance Imaging*, ocenie poddano 105 pacjentów ze STEMI, u których nigdy wcześniej nie udokumentowano niedokrwienia miokardium [104]. Wszyscy pacjenci byli kwalifikowani do leczenia inwazyjnego choroby wieńcowej i otrzymywali dawki nasycające leków antyagregacyjnych. Wykazano, że suboptymalna odpowiedź płytek krwi na podwójną terapię przeciwplatekową (*DAPT*, ang. *dual antiplatelet*

therapy) wiąże się z istotnie większym zakresem niedrożności naczyń mikrokrążenia wyrażonym jako procent masy lewej komory (3,2; IQR: 0,9–5), w porównaniu z zadowalającym efektem antyagregacyjnym (0,32; IQR: 0,2–2; $p=0,004$). Wiązało się to z większą liczbą segmentów lewej komory, wykazujących MVO w obserwacji odległej (odpowiednio: 3 [IQR: 2–5] vs. 1 [IQR: 0–3]; $p=0,001$). Zakres MVO wyrażony jako odsetek blizny był prawie 10-krotnie wyższy w grupie chorych z suboptymalną odpowiedzią płytek krwi (8 [IQR: 2–14] vs. 0,98 [IQR: 0–6]; $p=0,001$). Pacjenci z wyższą reaktywnością płytek krwi charakteryzowali się bardziej rozległym uszkodzeniem mięśnia sercowego, co było wyrażone wyższymi maksymalnymi stężeniami troponin sercowych w fazie ostrej zawału serca oraz niższą frakcją wyrzutową lewej komory, ocenianą w echokardiografii i rezonansie magnetycznym serca w obserwacji odległej. Pacjenci ci mieli znacznie wyższe późne wzmocnienie pokontrastowe (*LGE, ang. late gadolinium enhancement*), wyrażone jako procent masy lewej komory ($31\pm 13\%$ vs. $24\pm 12\%$; $p=0,02$). Roczna obserwacja kliniczna wykazała większą częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (*MACE, ang. major adverse cardiovascular event*) w grupie pacjentów z większym MVO (37% vs. 11%; $p=0,006$). W kolejnej analizie reaktywności płytek krwi, w grupie 358 osób ze STEMI, wykazano, że pacjenci z wysoką reaktywnością płytek krwi charakteryzują się gorszym rokowaniem, a złożony punkt końcowy obejmujący zgon, ponowny zawał serca, udar mózgu, ostre uszkodzenie nerek lub niewydolność serca występował u nich zdecydowanie częściej, niż u chorych z niską reaktywnością płytek krwi (10,0% vs. 1,4%; $p=0,017$) [105]. Nieadekwatne zahamowanie reaktywności płytek krwi wiąże się z mniejszą skutecznością leczenia i większym odsetkiem wczesnych zdarzeń zakrzepowych. Jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrej zakrzepicy w stencie i zgonu pacjentów z ACS leczonych inwazyjnie. Nieefektywna terapia przeciwplatekowa może być przyczyną powstawania mikroagregatów płytkowych, które upośledzają mikrokrążenie, co leży u podstaw zjawiska slow- lub no-reflow [106].

Ze względu na udowodnione implikacje kliniczne interakcji morfiny z lekami przeciwplatekowymi, konieczne jest poszukiwanie alternatywnych metod leczenia przeciwbólowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

8. Metoksyfluran

Metoksyfluran jest substancją lotną, halogenowanym węglowodorem o działaniu przeciwbólowym, znanym od 1960 roku [107]. Od wielu lat jest z powodzeniem stosowany w Australii i Nowej Zelandii. W 2015 roku został zarejestrowany do stosowania w pierwszych krajach Europy, a od 2018 roku jest dostępny w Polsce. Charakteryzuje się dobrą skutecznością i tolerancją w leczeniu ostrego bólu pourazowego [108]. W randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu MEDITA, prowadzonym we włoskich oddziałach ratunkowych, wykazano że w populacji pacjentów z umiarkowanym i ciężkim bólem pourazowym metoksyfluran zapewnia lepszą kontrolę bólu niż podana dożylnie morfina i stanowi skuteczną opcję leczenia nienarkotycznego [109]. Ocenie poddano 270 dorosłych z urazem kończyny dolnej i bólem ocenianym według skali NRS (*ang. Numerical Rating Scale*) na co najmniej 4 punkty. Chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy leczonej metoksyfluranem w dawce 3ml (wziewnie) i grupy standardowego postępowania przeciwbólowego, obejmującego leczenie dożylne: morfinę w dawce 0,1mg/kg masy ciała w przypadku bólu silnego ($NRS \geq 7$) albo 1g paracetamolu lub 100mg ketoprofenu w bólu umiarkowanym (NRS 4-6). Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto ogólną zmianę natężenia bólu w skali VAS (*ang. Visual Analogue Scale*) od chwili randomizacji do 3, 5 i 10 minuty. Wykazano przewagę metoksyfluranu w przypadku leczenia bólu o nasileniu umiarkowanym i silnym (AMD: - 5.94 mm; 95% CI: - 8.83, - 3.06 mm). Mediana początku złagodzenia bólu wyniosła 9 minut w przypadku metoksyfluranu i 15 minut w przypadku standardowego leczenia. W subanalizie badania MEDITA, do której włączono wyłącznie pacjentów z silnym bólem, wykazano lepszą kontrolę bólu w czasie pierwszych 10 minut w przypadku leczenia metoksyfluranem niż morfiną (AMD: -5,54 mm; 95% CI: -10,49, -0,59 mm; $p=0,029$) [110]. Przewagę metoksyfluranu nad standardowym leczeniem bólu udowodniono także w badaniu InMEDIATE, w którym metoksyfluran uzyskał ponadto lepsze oceny pacjentów i klinicystów w zakresie komfortu leczenia [111].

Metoksyfluran dostępny jest w postaci fiolek o pojemności 3 mililitrów, zawierających płyn do sporządzenia inhalacji parowej z jednorazowym i poręcznym inhalatorem. Nie wymaga uzyskania dostępu dożylnego, co stanowi atut tego leku w ratunkowym postępowaniu przedszpitalnym. Pacjent, poprzez zmianę częstości i głębokości oddechów, ma możliwość samodzielnego ustalenia adekwatnej dawki leku.

Metoksyfluran drogą inhalacji parowej dostaje się do płuc i dalej krwiobiegu, co skutkuje szybkim osiągnięciem efektu przeciwbólowego (t_{max} w zakresie 0,08-0,75h), który utrzymuje się przez 25-30 minut ciągłego stosowania i może ulec wydłużeniu przez przerywane stosowanie leku. Jego działanie ulega szybkiemu odwróceniu po zaprzestaniu inhalacji. Przy udziale enzymów wątrobowych metoksyfluran jest metabolizowany m.in. do wolnego fluoru i kwasu szczawiowego, które wykazują działanie nefrotoksyczne, jednakże wyłącznie przy podaży dużych dawek leku przez dłuższy czas (np. podczas znieczulenia ogólnego). Do najczęstszych objawów niepożądanych należą reakcje ze strony ośrodkowego układu nerwowego, tj. zawroty głowy i senność, które są łatwo odwracalne [112].

Dzięki temu, że metoksyfluran nie wiąże się z receptorami opioidowymi μ i nie wpływa hamująco na perystaltykę i funkcję sekrecyjną przewodu pokarmowego, należy spodziewać się, iż nie będzie wpływał niekorzystnie na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny leków przeciwplatek. Uwzględniając udowodniony wpływ reaktywności płytek krwi na zaburzenia mikrokrążenia, rozmiar zawału mięśnia sercowego, częstość zdarzeń zakrzepowo-zatorowych także u pacjentów leczonych inwazyjnie, należy przypuszczać, że wyższa aktywność tikagreloru i wcześniejszy początek jego działania może poprawić efekt leczenia pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.

II. CEL

Celem badania było porównanie wpływu leczenia przeciwbólowego (metoksyfluran vs. morfina) na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny tikagreloru oraz reaktywność płytek krwi i perfuzję mięśnia sercowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którym podane zostają nasycające dawki leków przeciwplatek: tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego. Hipoteza badania zakłada, że metoksyfluran w przeciwieństwie do morfiny, nie wpływa negatywnie na stężenie tikagreloru i jego aktywnego metabolitu w osoczu oraz nie wydłuża czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego tego leku, co znajdzie odzwierciedlenie w szybszym i bardziej efektywnym hamowaniu płytek krwi oraz lepszej perfuzji mięśnia sercowego przy zachowaniu dobrego efektu analgetycznego.

III. MATERIAŁY I METODY

1. Projekt badania i oceniana populacja.

Badanie zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne IV fazy, do którego byli włączani pacjenci z rozpoznaniem dusznicy bolesnej niestabilnej i z utrzymującym się bólem w klatce piersiowej. Rekrutacja była prowadzona od czerwca 2020 roku do lutego 2024 roku w Katedrze Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu oraz Katedrze Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Wszyscy pacjenci przyjmowani do ośrodków prowadzących badanie z powodu dusznicy bolesnej niestabilnej byli oceniani pod kątem spełnienia kryteriów włączenia i wyłączenia. Dusznica bolesna niestabilna została zdefiniowana zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako niedokrwienie mięśnia sercowego bez dokonanej martwicy kardiomiocytów, występujące w spoczynku lub przy niewielkim wysiłku fizycznym [113]. W sensie klinicznym chorobę tę rozpoznawano u chorych z typowymi dla dławicy dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej, o nasileniu w klasie III lub IV według klasyfikacji Canadian Cardiovascular Society (CCS), z niepodwyższonym stężeniem troponin sercowych oraz nowymi odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym i/lub zmianami w zapisie EKG, wskazującymi na niedokrwienie: obniżenie odcinka ST, odwrócenie załamka T, płaskie załamki T lub pseudonormalizacja załamków T.

Kryteria włączenia do badania obejmowały: mężczyzn i niebędące w ciąży kobiety w wieku 18-80 lat, rozpoznanie dusznicy bolesnej niestabilnej, punktację w skali GRACE score < 140 punktów, kwalifikację do koronarografii i w razie wskazań przezskórnej angioplastyki wieńcowej, udzielenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu. Wśród kryteriów wyłączenia zdefiniowano: leczenie inhibitorem receptora P2Y₁₂ w czasie 14 dni przed włączeniem do badania, aktywne leczenie doustnym antykoagulantem, heparyną drobnocząsteczkową, morfiną albo innym agonistą receptora opioidowego μ , nadwrażliwość na tikagrelor, jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A, zaburzenia krzepnięcia, aktywne krwawienie, wywiad krwawienia śródczaszkowego lub niedawnego (do 30 dni) krwawienia z przewodu pokarmowego, przebytą do 3 miesięcy wcześniej rozległą operację chirurgiczną lub ciężki uraz, istotną klinicznie bradykardię lub

blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, umiarkowane lub ciężkie uszkodzenie wątroby, dializoterapię, niewydolność oddechową, wywiad niewydolności serca w III lub IV klasie czynnościowej wg NYHA [114].

Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymali standardowe leczenie stosowane w ostrych zespołach wieńcowych zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną i wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, w tym m.in. podwójne leczenie przeciwplatekcyjne, statynę, antagonistę receptora b-adrenergicznego, inhibitor konwertazy angiotensyny lub antagonistę receptora dla angiotensyny II.

Uzyskano zgodę lokalnej komisji bioetycznej na przeprowadzenie badania (Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, KB 37/2020). Badanie prowadzono zgodnie z wytycznymi dobrej praktyki klinicznej (*GCP, ang. Good Clinical Practice*) i uwzględnieniem zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej. Badanie zarejestrowano na platformie clinicaltrials.gov pod numerem identyfikacyjnym NCT04442919. Każdy z uczestników był zobligowany do wyrażenia w formie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu.

Badanie zostało sfinansowane ze środków przewidzianych na działalność statutową Katedry Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

2. Metodyka zbierania danych

Pacjenci włączeni do badania byli w stosunku 1:1:1 randomizowani do jednej z 3 grup: 1) otrzymujących 180mg tikagreloru oraz 3mg metoksyfluranu w formie wziewnej do inhalacji w czasie 15 minut od podania inhibitora receptora P2Y₁₂; 2) otrzymujących 180mg tikagreloru i jednocześnie 5mg morfiny podawanej dożylnie oraz 3) otrzymujących wyłącznie 180mg tikagreloru. U wszystkich uczestników badania, celem oceny profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego tikagreloru, pobrano krew żylną do analiz laboratoryjnych w następujących punktach czasowych: 0 (przed podaniem tikagreloru), 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240 i 360 minut po podaniu dawki nasycającej leku przeciwplatekcyjnego. Celem zminimalizowania dyskomfortu badanych krew obwodową pobierano z dedykowanej kaniuli naczyniowej zakładanej przez wykwalifikowany personel pielęgniarski przed pierwszą podażą leków badanych.

Celem oceny profilu farmakokinetycznego tikagreloru u wszystkich pacjentów zrekrutowanych do badania, we wszystkich wskazanych powyżej punktach czasowych, oceniano stężenie tikagreloru i jego głównego, aktywnego metabolitu AR-C124910XX. Pomiar stężeń badanych substancji w próbkach zabezpieczonych od pacjentów we wszystkich ośrodkach został przeprowadzony w laboratorium centralnym. Stężenie tikagreloru i jego metabolitu AR-C124900XX mierzono, używając technik chromatografii cieczowej i spektrometrii mas. Obie substancje ekstrahowano roztworem metanolu o temperaturze 4°C. Pomiaru stężeń dokonywano za pomocą Systemu Nexera Shimadzu UPLC. Granica oznaczalności zarówno tikagreloru jak i jego aktywnego metabolitu wynosiła mniej niż 1 ng/mL. Rozdział chromatograficzny był prowadzony w układzie gradientowym, przy prędkości przepływu fazy ruchomej $FR = 0,8 \text{ mL/min}$. Faza ruchoma składała się z mieszaniny 0,1% kwasu mrówkowego oraz metanolu z dodatkiem 0,1% kwasu mrówkowego. Fazę stacjonarną stanowiła kolumna C18 Kinetex (producent Phenomenex, USA) o wymiarach 150 mm x 4,6 mm i wielkości ziarna równym 5 μm . Kolumna podczas analiz była termostatowana w temperaturze 35°C. Analizy UPLC-MS/MS były prowadzone z dodatkiem wzorca wewnętrznego, tj. deuterowanych pochodnych tikagreloru i jego metabolitu AR-C124900XX.

Analiza farmakodynamiczna została opracowana na podstawie oceny reaktywności płytek krwi z wykorzystaniem metod wieloelektrodowej agregometrii impedancyjnej (MEA), na analizatorze Multiplate (ADPtest, Roche Diagnostics, Basel, Szwajcaria). Oznaczenia były wykonywane przez przeszkolony personel badawczy w laboratoriach ośrodków prowadzących badanie, zgodnie z zapisami jego protokołu.

Ponadto, u części pacjentów przyjętych do Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy z powodu zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, po uprzednim uzyskaniu zgody na udział w tej części badania, przeprowadzono ocenę funkcji mikrokążenia przy użyciu oprogramowania Coroventis CoroFlow Cardiovascular System (Uppsala, Szwecja) oraz przewodnika PressureWire i urządzenia Wi-Box (Abbott Medical, Illinois, USA). Mierzono następujące parametry: wskaźnik oporu mikronaczyniowego (*IMR, ang. index of microvascular resistance*) i rezerwę przepływu wieńcowego (*CFR, ang. coronary flow reserve*). Pomiaru dokonano bezpośrednio po skutecznej, przezskórnej angioplastyce wieńcowej w tętnicy dozawałowej i porównawczo, w innej tętnicy wieńcowej (*non-IRA, ang. ang. non-infarct-related artery*), bez istotnego

hemodynamicznie zwężenia. Czynnikiem indukującym hiperemię była papaweryna podana dowieńcowo. W tej grupie pacjentów ocenę reaktywności płytek krwi wykonano jednorazowo, bezpośrednio przed angioplastyką wieńcową, wykorzystując urządzenie VerifyNow PRUtest (Werfen, Barcelona, Hiszpania).

3. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono z pomocą pakietu oprogramowania statystycznego Statistica 13.0 w wersji polskiej (TIBCO Software Inc., California, USA). Zmienne ilościowe przedstawiono jako mediany i przedziały kwartylowe, średnie wraz z odchyleniami standardowymi oraz wartości minimalne i maksymalne. Użycie testu Shapiro-Wilka wykazało, że rozkład badanych zmiennych ilościowych nie spełniał kryteriów rozkładu normalnego, w związku z czym do porównań par zmiennych ilościowych zastosowano nieparametryczny test Manna-Whitney'a. Zmienne jakościowe przedstawiono jako liczbę i procent analizowanej grupy. Porównań między zmiennymi jakościowymi dokonano przy pomocy testu χ^2 , χ^2 z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera, w zależności od liczebności grup. Wartości $p < 0,05$ traktowano jako istotne statystycznie.

IV. WYNIKI

1. Ogólna charakterystyka populacji

Do badania włączono łącznie 70 pacjentów z dusznicą bolesną niestabilną, przy czym analizie poddano wyniki uzyskane w populacji 48 osób (N=16 w grupie tikagreloru, N=17 w grupie tikagreloru z metoksyfluranem, N=15 w grupie tikagreloru z morfiną). Spośród 22 chorych wyłączonych z analizy, u 10 stwierdzono wyjściowo niską reaktywność płytek krwi, a w 12 przypadkach błąd przedlaboratoryjny uniemożliwiający oznaczenie reaktywności płytek krwi w jednym z punktów czasowych (w największej liczbie przypadków skrzep krwi).

Rozkład populacji względem płci był równy (N = 24 kobiety i N = 24 mężczyzn), a mediana wieku wyniosła 67,0 lat (IQR 63,0-74,0). Mediana BMI badanej populacji to 29,39 kg/m² (IQR 26,67-33,06 kg/m²).

42 pacjentów (87,50%) włączonych do badania było leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Hipercholesterolemię przed hospitalizacją rozpoznano u 85,42% chorych (N=41), a cukrzycę u 20 osób (41,67%), przy czym insulinoterapię stosowało 5 badanych (10,42%). Pacjenci obciążeni wywiadem nikotynizmu stanowili ponad połowę populacji (N=30, 62,50%), z zastrzeżeniem, że czynny nikotynizm deklarowało jedynie 5 chorych (10,42%). W badanej populacji dominowali pacjenci bez przewlekłej choroby nerek (N=46, 95,83%).

Chorobę naczyń wieńcowych rozpoznano wcześniej u 39,58% (N=19) badanych. 13 chorych (27,08%) było już leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową, a 3 osoby (6,25%) przeszły pomostowanie aortalno-wieńcowe. U większości badanych nie postawiono do tej pory rozpoznania zawału serca (N=38, 79,17%), ani udaru mózgu i przemijającego ataku niedokrwienego mózgu (N=43, 89,58%).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki ogólnej populacji przedstawiono w tabeli nr 1 i 2. Zmienne opisujące profil pacjentów w poszczególnych grupach randomizacyjnych zawarto w tabeli nr 3.

Tabela 1. Charakterystyka populacji – dane antropometryczne.

PARAMETR	N	Średnia	SD	ME	Q1	Q3	Min	Max
wiek	48	66,89	8,50	67,00	63,00	74,00	43,00	81,00
waga	48	84,62	14,24	86,00	70,00	94,00	50,00	117,00
wzrost	48	168,62	9,80	170,00	160,00	176,00	150,00	191,00
BMI	48	29,73	4,32	29,39	26,67	33,06	20,23	41,09

Tabela 2. Charakterystyka populacji – dane szczegółowe.

Badana cecha		N	%
Płeć	Kobieta	24	50,00
	Mężczyzna	24	50,00
Nadciśnienie tętnicze	Tak	42	87,50
	Nie	6	12,50
Hipercholesterolemia	Tak	41	85,42
	Nie	7	14,58
Cukrzyca	Tak	20	41,67
	Nie	28	58,33
Insulinoterapia	Tak	5	10,42
	Nie	43	89,58
Nikotynizm w wywiadzie	Tak	25	52,08
	Nie	23	47,92
Aktywny nikotynizm	Tak	5	10,42
	Nie	43	89,58
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	Tak	2	4,17
	Nie	46	95,83
Przewlekła choroba nerek	Tak	2	4,17
	Nie	46	95,83
Choroba naczyń wieńcowych w wywiadzie	Tak	19	39,58
	Nie	29	60,42
Zawał serca w wywiadzie	Tak	10	20,83
	Nie	38	79,17
Przezskórna angioplastyka wieńcowa w wywiadzie	Tak	13	27,08
	Nie	35	72,92
CABG w wywiadzie	Tak	3	6,25
	Nie	45	93,75
Niedokrwienny udar mózgu / TIA w wywiadzie	Tak	5	10,42
	Nie	43	89,58

CABG - ang. coronary artery bypass grafting, pomostowanie aortalno-wieńcowe; TIA - ang. transient ischemic attack, przemijający atak niedokrwienny mózgu.

Tabela 3. Charakterystyka grup badanych.

Badana cecha			Grupa badana			Wartość p dla porównania mediany pomiędzy grupami		
			1	2	2	1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Płeć	Kobieta	N	10	7	7	0,3808	0,6002	0,9644
		%	62,50%	41,18%	46,67%			
	Mężczyzna	N	6	10	8			
		%	37,50%	58,82%	53,33%			
Nadciśnienie tętnicze	Nie	N	1	4	1	0,3353	1,0000	0,3382
		%	6,25%	23,53%	6,67%			
	Tak	N	15	13	14			
		%	93,75%	76,47%	93,33%			
Hipercholesterolemia	Nie	N	1	4	2	0,3353	0,5996	0,6586
		%	6,25%	23,53%	13,33%			
	Tak	N	15	13	13			
		%	93,75%	76,47%	86,67%			
Cukrzyca	Nie	N	13	7	8	0,0457	0,1351	0,7393
		%	81,25%	41,18%	53,33%			
	Tak	N	3	10	7			
		%	18,75%	58,82%	46,67%			
Insulinoterapia	Nie	N	16	14	13	0,2273	0,2258	1,0000
		%	100,00%	82,35%	86,67%			
	Tak	N	0	3	2			
		%	0,00%	17,65%	13,33%			
Nikotynizm w wywiadzie	Nie	N	8	9	6	0,8575	0,8430	0,7061
		%	50,00%	52,94%	40,00%			
	Tak	N	8	8	9			
		%	50,00%	47,06%	60,00%			
Aktywny nikotynizm	Nie	N	15	14	14	0,6012	1,0000	0,6029
		%	93,75%	82,35%	93,33%			
	Tak	N	1	3	1			
		%	6,25%	17,65%	6,67%			
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	Nie	N	16	16	14	1,0000	0,4839	0,5220
		%	100,00%	94,12%	93,33%			
	Tak	N	0	1	1			
		%	0,00%	5,88%	6,67%			
Przewlekła choroba nerek	Nie	N	16	16	14	1,0000	0,4829	1,0000
		%	100,00%	94,12%	93,33%			
	Tak	N	0	1	1			
		%	0,00%	5,88%	6,67%			
Choroba naczyń wieńcowych w wywiadzie	Nie	N	11	7	11	0,2150	1,0000	0,1408
		%	68,75%	41,18%	73,33%			
	Tak	N	5	10	4			
		%	31,25%	58,82%	26,67%			
Zawał serca w wywiadzie	Nie	N	14	11	13	0,2245	1,0000	0,2293
		%	87,50%	64,71%	86,67%			
	Tak	N	2	6	2			
		%	12,50%	35,29%	13,33%			

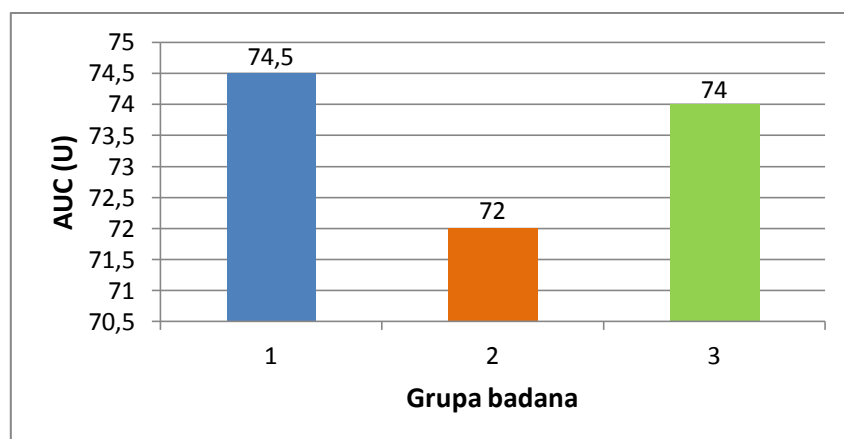
Przezkórna angioplastyka wieńcowa w wywiadzie	Nie	N	12	10	13	0,5381	0,6540	0,1220
		%	75,00%	58,82%	86,67%			
	Tak	N	4	7	2			
		%	25,00%	41,18%	13,33%			
CABG w wywiadzie	Nie	N	16	16	13	1,0000	0,2258	0,5887
		%	100,00%	94,12%	86,67%			
	Tak	N	0	1	2			
		%	0,00%	5,88%	13,33%			
Niedokrwienny udar mózgu / TIA w wywiadzie	Nie	N	15	15	13	1,0000	0,5996	1,0000
		%	93,75%	88,24%	86,67%			
	Tak	N	1	2	2			
		%	6,25%	11,76%	13,33%			

Grupa 1 – tikagrelor; Grupa 2 – tikagrelor + metoksyfluran; Grupa 3 – tikagrelor + morfina; CABG - ang. coronary artery bypass grafting, pomostowanie aortalno-wieńcowe; TIA - ang. transient ischemic attack, przemijający atak niedokrwienny mózgu.

2. Reaktywność płytek krwi

2.1. Wyjściowa reaktywność płytek krwi

Wyjściową reaktywność płytek krwi mierzono bezpośrednio przed podaniem pacjentowi leków badanych. Mediana reaktywności płytek krwi ogółu populacji wyrażona jako pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (*AUC*) wyniosła 74,00 U (IQR 62,50-94,50 U), a wartość średnia 78,02 U (SD 23,34 U) przy minimalnej i maksymalnej zmierzonej wartości odpowiednio 49,00 U i 153,00 U. Reaktywność płytek krwi w punkcie czasowym 0 w poszczególnych grupach randomizacyjnych była zbliżona, a jej mediana wyniosła: 74,50 U w grupie 1, 72,00 U w grupie 2 oraz 74,00 U w grupie 3. Różnice nie były statystycznie istotne. Pełne dane dotyczące reaktywności płytek krwi w punkcie 0 zawarto w tabeli nr 4.



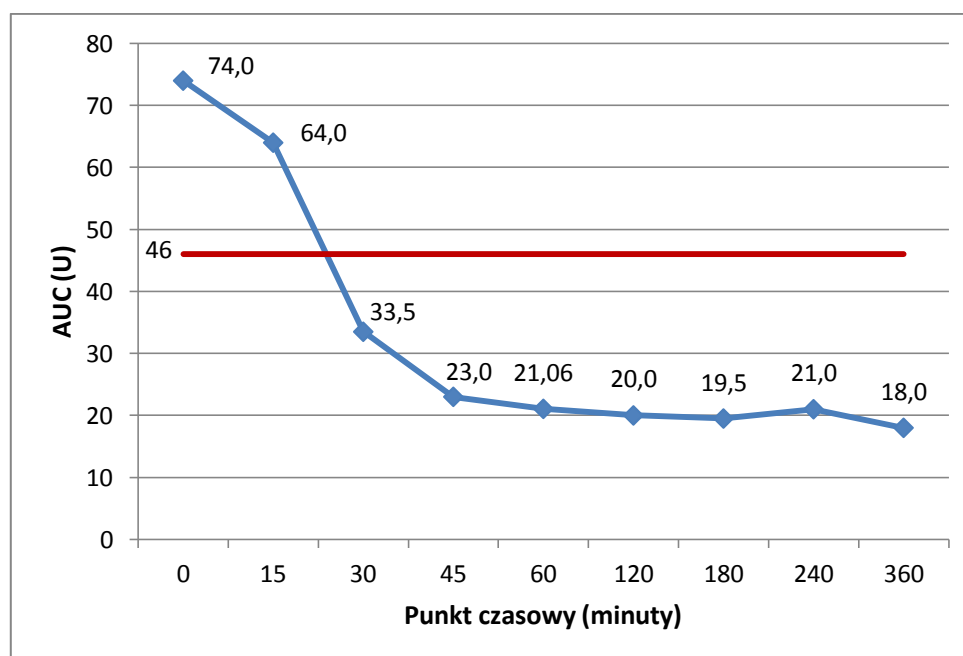
Wykres 1. Mediana wyjściowej reaktywności płytek krwi w grupach badanych wyrażona jako pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC).

Tabela 4. Reaktywność płytek krwi w punkcie 0 w podziale na grupy badane.

Grupa	Parametr	Wartość
1 (tikagrelor)	N	16
	Średnia	75,88
	SD	17,45
	Me	74,50
	Q1	59,50
	Q3	93,50
	Min	52,00
	Max	101,00
2 (tikagrelor + metoksyfluran)	N	17
	Średnia	78,53
	SD	24,66
	Me	72,00
	Q1	63,00
	Q3	85,00
	Min	54,00
	Max	153,00
3 (tikagrelor + morfina)	N	15
	Średnia	79,73
	SD	20,09
	Me	74,00
	Q1	64,00
	Q3	102,00
	Min	49,00
	Max	111,00
Wartość p (mediana)	1 vs. 2	0,9425
	1 vs. 3	0,5014
	2 vs. 3	0,6366

2.2. Analiza zmian reaktywności płytek krwi w populacji ogólnej

Reaktywność płytek krwi w populacji ogólnej w kolejnych punktach czasowych po podaniu tikagreloru zmniejszała się do 60 minuty od przyjęcia leku, po czym uzyskiwała plateau przy wartościach mediany AUC rzędu około 20 U. Największy procentowy spadek mediany reaktywności płytek krwi obserwowano pomiędzy 15 a 30 oraz 30 a 45 minutą (odpowiednio spadek AUC o 47,66% i 31,34%). Za wartość progową wskazującą na niską reaktywność płytek krwi (*LPR, ang. low platelet reactivity*) przyjęto wartość AUC mniejszą lub równą 46 U. Wartości wyższe uznano za wysoką reaktywność płytek krwi (*HPR, ang. high platelet reactivity*). Zmiany reaktywności płytek krwi w odniesieniu do całej badanej populacji przedstawiono na poniższym wykresie.



Wykres 2. Mediana reaktywności płytek krwi w całej populacji wyrażona jako pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC) w kolejnych punktach czasowych. $AUC \leq 46$ U oznacza niską reaktywność płytek krwi.

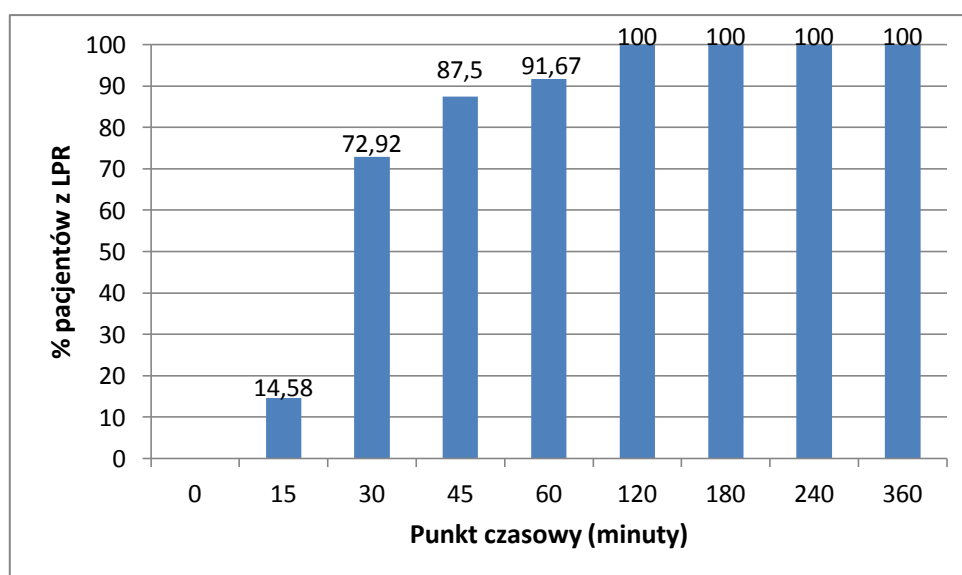
Dane obejmujące reaktywność płytek krwi w odniesieniu do całej badanej populacji umieszczono w poniższej tabeli:

Tabela 5. Zmiany reaktywności płytek krwi w populacji badanej.

Parametr	Punkt czasowy (minuty)									Czas do AUC <HPR (min)
	0	15	30	45	60	120	180	240	360	
N	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48
Śr.	78,02	68,10	40,25	30,58	48,00	18,98	19,10	19,19	18,69	37,19
SD	20,66	23,34	25,37	27,76	25,35	8,48	8,65	9,46	10,20	23,97
Me	74,00	64,00	33,50	23,00	21,06	20,00	19,50	21,00	18,00	30,00
Q1	62,50	53,50	23,50	17,00	20,50	13,50	14,00	11,50	11,50	30,00
Q3	94,50	81,00	46,50	31,50	14,50	24,00	25,50	23,50	23,50	45,00
Min	49,00	21,00	13,00	0	30,50	2,00	1,00	1,00	0	15,00
Max	153,00	137,00	131,00	155,00	1,00	42,00	37,00	42,00	44,00	120,00

AUC – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (U); HPR – ang. high platelet reactivity, wysoka reaktywność płytek krwi.

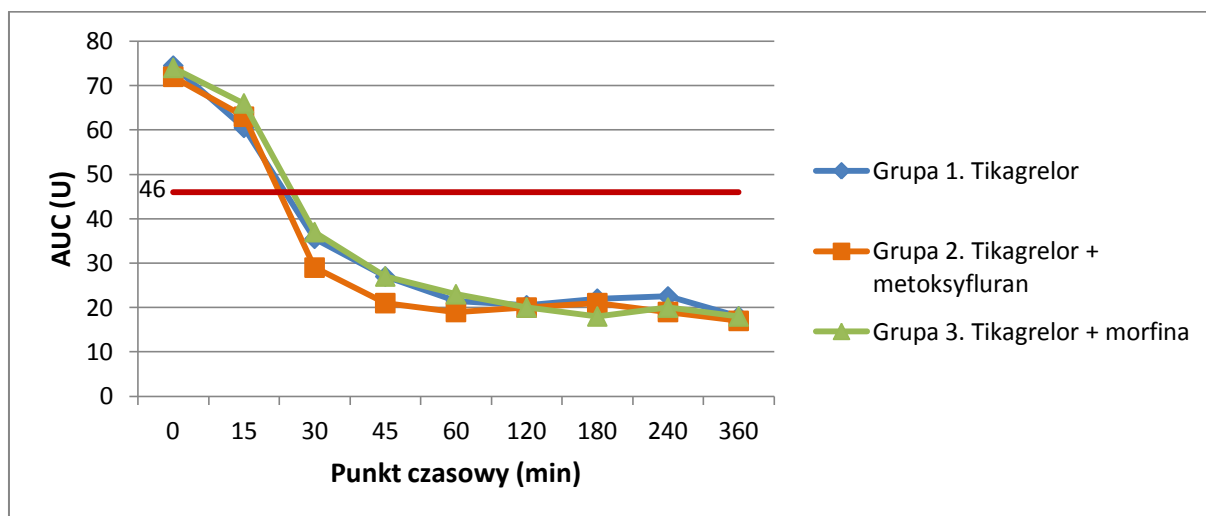
Analiza reaktywności płytek krwi całej populacji wykazała, że w 15 minucie od przyjęcia leków LPR osiągnęło 14,58% badanych (N=7), w 30 minucie 72,92% pacjentów (N=35), a wszyscy chorzy uzyskali AUC ≤ 46 U w 120 minucie badania. Mediana czasu do uzyskania niskiej reaktywności płytek krwi wyniosła 30,0 minut (IQR 30,0 – 45,0 minut) przy wartości średniej równej 37,19 minuty (SD 23,97 minuty).



Wykres 3. Odsetek pacjentów w populacji ogólnej, którzy osiągnęli niską reaktywność płytek krwi (LPR) w poszczególnych punktach czasowych.

2.3. Analiza zmian reaktywności płytek krwi w grupach badanych

Mediana reaktywności płytek krwi w poszczególnych grupach badanych nie różniła się istotnie statystycznie w żadnym z punktów czasowych. Szczegółowe dane zawarto w tabeli 6 i przedstawiono graficznie na wykresie 4.



Wykres 4. Mediana reaktywności płytek krwi wyrażona jako AUC w grupach badanych we wszystkich punktach czasowych.

Tabela 6. Reaktywność płytek krwi w grupach badanych.

Grupa	Parametr	Punkt czasowy (minuty)									Czas do AUC <HPR
		0	15	30	45	60	120	180	240	360	
Grupa 1. Tikagrelor	N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	Śr.	75,88	63,88	38,19	24,88	21,88	17,81	19,25	21,69	18,38	30,94
	SD	17,45	23,05	16,81	7,68	9,57	8,30	8,99	9,84	9,98	10,20
	Me	74,50	60,50	35,50	27,00	21,50	20,50	22,00	22,50	18,00	30,00
	Q1	59,50	49,50	25,50	17,00	13,50	12,00	12,50	18,00	11,50	30,00
	Q3	93,5	80,00	44,00	31,50	31,50	24,00	25,50	25,50	26,00	37,50
	Min	52,00	21,00	18,00	14,00	8,00	2,00	2,00	5,00	0	15,00
	Max	101,0	106,0	76,00	36,00	36,00	28,00	32,00	39,00	38,00	45,00
Grupa 2. Tikagrelor + metoksyfluran	N	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Śr.	78,53	67,71	37,41	27,06	22,65	20,24	18,35	16,71	18,94	35,29
	SD	24,66	25,60	31,21	34,13	24,84	10,69	9,81	10,96	13,04	23,68
	Me	72,00	63,00	29,00	21,00	19,00	20,00	21,00	19,00	17,00	30,00
	Q1	63,00	53,00	18,00	18,00	10,00	15,00	14,00	10,00	8,00	30,00
	Q3	85,00	80,00	34,00	23,00	23,00	25,00	26,00	22,00	29,00	30,00
	Min	54,00	33,00	13,00	0	1,00	3,00	1,00	1,00	1,00	15,00
	Max	153,0	137,0	131,0	155,0	112,0	42,00	36,00	42,00	44,00	120,00

Grupa 3. Tikagrelor + morfina	N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Śr	79,73	73,07	45,67	40,67	32,13	18,80	19,80	19,33	18,73	46,00
	SD	20,09	21,54	26,43	32,13	24,77	5,77	7,30	6,70	6,94	32,30
	Me	74,00	66,00	37,00	27,00	23,00	20,00	18,00	20,00	18,00	30,00
	Q1	64,00	59,00	31,00	17,00	16,00	16,00	14,00	17,00	16,00	30,00
	Q3	102,00	93,00	61,00	52,00	43,00	23,00	22,00	23,00	20,00	60,00
	Min	49,00	44,00	16,00	11,00	11,00	8,00	11,00	6,00	9,00	15,00
	Max	111,0	123,0	117,0	121,0	100,0	28,00	37,00	31,00	38,00	120,00
Wartość p (mediana)	1-2	0,9425	0,7457	0,1944	0,2714	0,3215	0,7590	0,7728	0,1251	0,9856	0,9678
	1-3	0,5014	0,2855	0,4520	0,3223	0,4523	0,9526	0,7364	0,3417	0,9684	0,2410
	2-3	0,6366	0,4729	0,0962	0,1041	0,1259	0,8351	0,9698	0,4159	0,8058	0,2871

Analiza liczby badanych, którzy osiągnęli niską reaktywność płytek krwi w punktach czasowych: 15, 30, 45, 60 minut, wykazała najmniejszy odsetek pacjentów, spełniających kryterium LPR ($AUC \leq 46$ U) w grupie chorych otrzymujących tikagrelor i morfinę (grupa 3). Nie odnotowano istotnych różnic w porównaniu grup leczonych wyłącznie tikagrelorem (grupa 1) oraz tikagrelorem i metoksyfluranem (grupa 2). W 45 minucie badania $AUC \leq 46$ U odnotowano u wszystkich pacjentów w grupie 1 (N=16), 94,12% chorych w grupie 2 (N=16) i 66,67% badanych w grupie 3 (N=10). Rozbieżność między grupą 1 i 3 była istotna statystycznie ($p=0,0177$), a między ramieniem 2 i 3 wykazała trend do istotności statystycznej ($p=0,0755$). Różnice w liczbie pacjentów, którzy osiągnęli niską reaktywność płytek krwi zacierały się dopiero po 120 minutach od przyjęcia leków. Dokładne dane przedstawiono w tabeli 7.

Mediana czasu do spełnienia kryterium LPR wynosiła 30 minut (IQR 30,0-37,5 minut) w grupie 1, 30 minut (IQR 30,0-30,0 minut) w grupie 2 oraz 30 minut (IQR 30,0-60,0 minut) w grupie 3 przy średnich wartościach odpowiednio: 30,94 (SD 10,20), 35,29 (SD 23,68), 46,0 (SD 32,30) minut. Różnice te nie były istotne statystycznie.

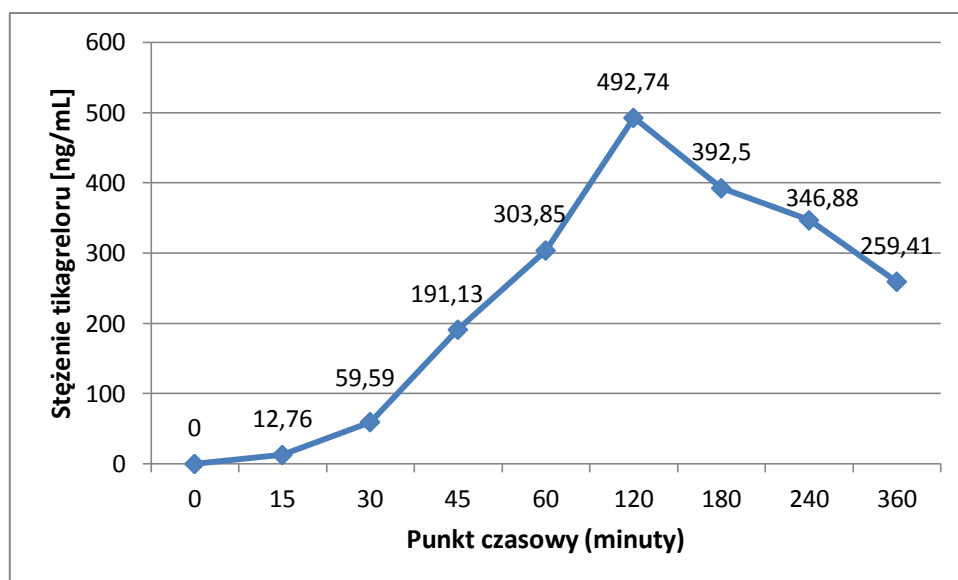
Tabela 7. Liczba pacjentów z AUC ≤ 46 U w poszczególnych punktach czasowych w podziale na grupy badane.

Punkt czasowy (minuty)			15	30	45	60	120	180	240	360
Grupa badana	Grupa 1. Tikagrelor	N	3	12	16	15	16	16	16	16
		%	18,75	75,00	100	100	100	100	100	100
	Grupa 2. Tikagrelor + metoksyfluran	N	3	13	16	16	17	17	17	17
		%	17,65	76,47	94,12	94,12	100	100	100	100
	Grupa 3. Tikagrelor + morfina	N	1	10	10	12	15	15	15	15
		%	6,67	66,67	66,67	80,00	100	100	100	100
Wartość p	Grupa 1 vs. 2		1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
	Grupa 1 vs. 3		0,5996	0,7043	0,0177	0,3326	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
	Grupa 2 vs. 3		0,6029	0,6989	0,0755	0,1012	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000

3. Zmiany stężenia tikagreloru

3.1. Analiza zmian stężenia tikagreloru w populacji ogólnej

U żadnego z badanych w punkcie czasowym 0 nie wykryto w surowicy krwi obecności tikagreloru ani jego aktywnego metabolitu. W populacji ogólnej mediana stężenia tikagreloru 15 minut po jego przyjęciu wyniosła 12,76 ng/mL (IQR 0,00-16,65 ng/mL), a wartość średnia 21,69 ng/mL (SD 45,78 ng/mL). Stężenie leku wzrastało aż do 120 minuty badania, osiągając medianę 492,74 ng/mL (IQR 334,40-658,22 ng/mL) i wartość średnią 488,64 ng/mL (SD 196,22 ng/mL). W kolejnych punktach czasowych stężenie tikagreloru malało do wartości: mediana 259,41 (IQR 198,85-332,35 ng/mL), średnia 280,74 ng/mL (SD 114,93 ng/mL) po 360 minutach od przyjęcia leków. Zmiany mediany stężenia tikagreloru w całej badanej populacji przedstawiono na wykresie 5.



Wykres 5. Mediana stężenia tikagreloru w populacji badanej w kolejnych punktach czasowych.

Mediana maksymalnego stężenia tikagreloru w surowicy w populacji ogólnej wyniosła 527,14 ng/mL (IQR 395,90-755,92 ng/mL) przy wartości średniej 572,99 ng/mL (SD 215,45 ng/mL).

Średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia tikagreloru w surowicy w badanej populacji to 129,89 minuty (SD 63,35 minuty), a mediana 120,00 minut (IQR 60,00-180,00 minut).

Tabela 8. Zmiany stężenia tikagreloru (ng/mL) w populacji badanej.

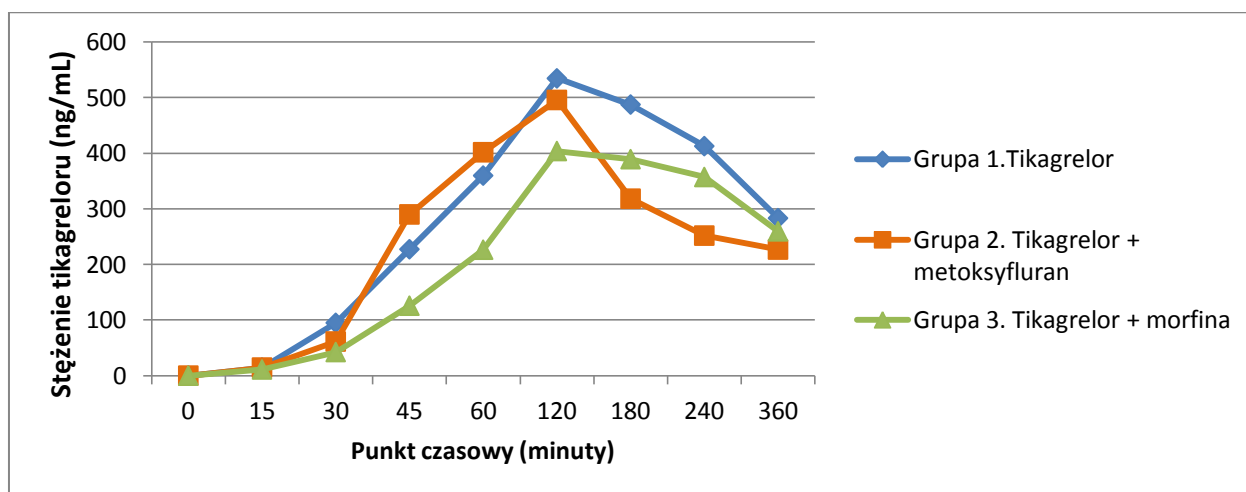
Parametr	Punkt czasowy (minuty)									Czas do maksymalnego stężenia (min)
	0	15	30	45	60	120	180	240	360	
Śr.	0	21,69	117,67	266,88	387,43	488,64	431,56	374,58	280,74	129,89
SD	0	45,78	158,95	230,42	270,92	196,22	167,07	149,28	114,93	63,35
Me	0	12,76	59,59	191,13	303,85	492,74	392,5	346,88	259,41	120
Q1	0	0	36,08	102,62	186,01	334,4	303,99	249,77	198,85	60
Q3	0	16,65	133,54	354,91	649,75	658,22	551,91	461,67	332,35	180
Min	0	0	0	0	0	107,53	189,79	143,26	126,91	45
Max	0	300,01	845,49	949,03	1138,72	876,01	840,66	778,06	703,62	360

3.2. Analiza zmian stężenia tikagreloru w grupach badanych

Mediana stężeń tikagreloru 15 minut od przyjęcia tego inhibitora receptora P2Y₁₂ wyniosła w grupie 1 (tikagrelor) 14,54 ng/mL (IQR 11,71 – 16,77 ng/mL), w grupie 2 (tikagrelor + metoksyfluran) 14,47 ng/mL (IQR 5,63-33,58 ng/mL) oraz 11,06 ng/mL (IQR 0,00-12,82 ng/mL) wśród chorych leczonych tikagrelorem i morfiną (grupa 3). W tym punkcie czasowym stężenie leku u pacjentów leczonych morfiną było istotnie niższe niż wśród badanych leczonych wyłącznie inhibitorem receptora P2Y₁₂ ($p=0,0231$) oraz porównywalne pomiędzy grupami 1 i 2. W 45 minucie badania mediana stężenia tikagreloru w grupie 3 (tikagrelor + morfina) była istotnie niższa niż w grupie chorych otrzymujących metoksyfluran ($p=0,0418$).

Mediana stężenia tikagreloru w 60 minucie badania w grupie osób leczonych wyłącznie tikagrelorem wyniosła 359,63 ng/mL (IQR 254,08-730,43 ng/mL) i była istotnie wyższa niż u pacjentów leczonych dodatkowo morfiną (Me 226,39 ng/mL, IQR 118,88-340,31 ng/mL, $p=0,0312$). Mediana stężenia leku u chorych otrzymujących metoksyfluran (Me 401,57 ng/mL, IQR 191,39-696,78 ng/mL) była także istotnie wyższa w porównaniu z grupą 3 ($p=0,0418$). Nie wykazano istotnych różnic porównując chorych leczonych wyłącznie tikagrelorem i tikagrelorem z metoksyfluranem.

Na wykresie 6 przedstawiono zmiany mediany stężenia tikagreloru w grupach badanych w poszczególnych punktach czasowych, a szczegółowe dane statystyczne zawarto w tabeli 9.



Wykres 6. Mediana stężenia tikagreloru w poszczególnych grupach badanych w kolejnych punktach czasowych.

Tabela 9. Zmiany stężenia tikagreloru (ng/mL) w grupach badanych.

Grupa	Parametr	Punkt czasowy (minuty)								
		0	15	30	45	60	120	180	240	360
Grupa 1. Tikagrelor	N	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	Śr.	0	18,89	133,69	287,86	464,92	541,6	492,17	416,25	285,72
	SD	0	24,74	156,11	226,75	309,83	192,1	164,9	148,63	102,98
	Me	0	14,54	94,94	227,18	359,63	534,38	487,34	412,57	283,12
	Q1	0	11,71	40,38	145,71	254,08	384,13	357,06	293,32	214,21
	Q3	0	16,77	151,52	365,92	730,43	691,7	643,03	517,71	316,01
	Min	0	0	0	0	58,13	234,54	197,97	195,2	151,72
	Max	0	106,93	587,17	782,67	1138,72	863,81	751,12	720,51	522,66
Grupa 2. Tikagrelor + metoksyfluran	N	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Śr.	0	36,93	155,57	353,89	443,29	507,33	368,92	310,61	254,78
	SD	0	73,11	213,06	280,52	265,78	186,25	144,62	130,26	88,66
	Me	0	14,47	61,34	289,82	401,57	495,56	318,03	251,74	226,67
	Q1	0	5,63	34,95	105,84	191,39	343,39	256,8	226,43	197,33
	Q3	0	33,58	223,37	540,99	696,78	670,33	439,45	395,36	334,34
	Min	0	0	0	59,78	123,73	272,57	225,53	143,26	126,91
	Max	0	300,01	845,49	949,03	849,61	876,01	734,77	661,07	452,4
Grupa 3. Tikagrelor + morfina	N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Śr	0	8,42	60,16	151,7	245,17	412,2	433,74	398,38	303,11
	SD	0	6,41	52,85	108,09	174,69	199,84	177,42	155,27	149,26
	Me	0	11,06	42,43	125,76	226,39	403,79	389,17	357,06	259,41
	Q1	0	0	36,08	73,56	118,88	307,48	308,66	284,98	189,05
	Q3	0	12,82	66,54	254,11	340,31	566,8	596,34	463,94	336,01
	Min	0	0	0	0	0	107,53	189,79	176,26	170,7
	Max	0	16,35	213,16	389,83	649,75	779,56	840,66	778,06	703,62
Wartość p (mediana)	1 vs. 2	-	0,8349	0,8950	0,7203	0,8358	0,6376	0,0302	0,0275	0,4624
	1 vs. 3	-	0,0231	0,1604	0,0578	0,0312	0,1184	0,2280	0,7669	0,8900
	2 vs. 3	-	0,0628	0,2516	0,0418	0,0418	0,2949	0,2436	0,0504	0,6212

Mediana i średnia maksymalnego stężenia tikagreloru w surowicy krwi wyniosły odpowiednio: w grupie pierwszej 570,70 ng/mL (IQR 514,41-800,41 ng/mL) i 650,32 ng/mL (SD 218,26 ng/mL); w grupie drugiej 523,11 ng/mL (IQR 363,99-773,91 ng/mL) i 572,46 ng/mL (SD 224,93 ng/mL); w grupie trzeciej 428,11 ng/mL (IQR 352,62-607,40 ng/mL) i 491,06 ng/mL (SD 182,34 ng/mL). W porównaniu median maksymalnego stężenia tikagreloru w surowicy krwi pacjentów leczonych wyłącznie tikagrelorem (grupa 1) i otrzymujących także morfinę (grupa 3) wykazano trend do istotności statystycznej ($p=0,0552$). Nie stwierdzono istotnej różnicy porównując grupę 1 z grupą 2 ($p=0,3365$).

Mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia tikagreloru w surowicy krwi, w grupie badanych leczonych tylko inhibitorem receptora P2Y₁₂ to 120,00 minut (IQR 60,00-120,00 minut) i nie różni się istotnie, w porównaniu do pacjentów przyjmujących dodatkowo metoksyfluran (Me 120,0 min, $p=0,3594$). Jest natomiast istotnie niższa niż w ramieniu badanych leczonych morfiną (Me 180,00 minut, IQR 120,00-180,00 minut, $p=0,0179$). Istotność statystyczną wykazano także w porównaniu mediany czasu do uzyskania maksymalnego stężenia tikagreloru w osoczu pomiędzy pacjentami z ramienia 2 i 3 ($p=0,0014$).

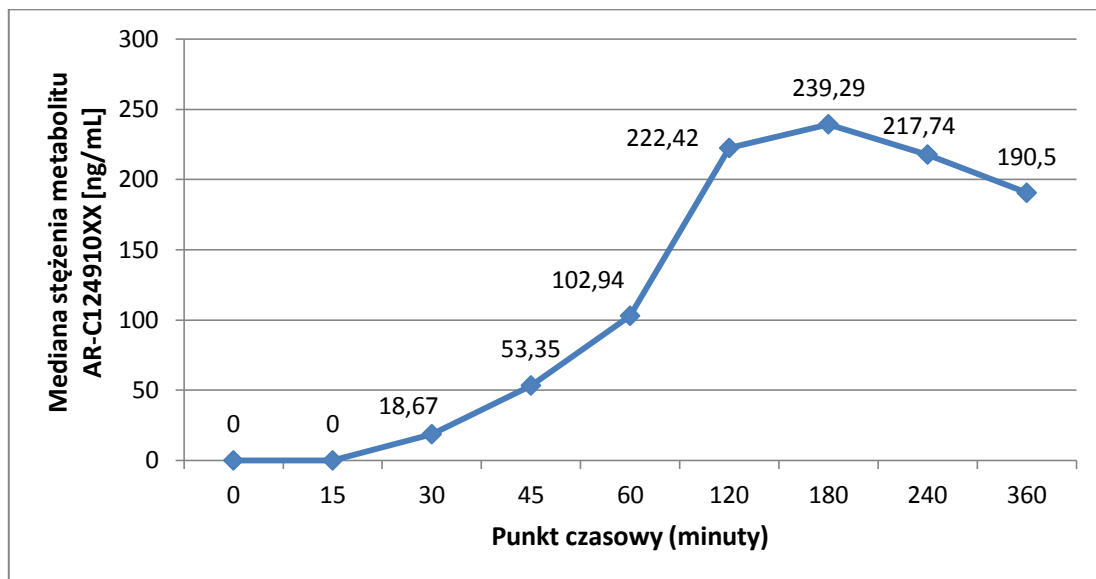
4. Zmiany stężenia metabolitu AR-C124910XX

4.1. Analiza zmian stężenia metabolitu AR-C124910XX w populacji ogólnej

Aktywny metabolit tikagreloru, AR-C124910XX, w 15 minucie badania wykryto w surowicy krwi jedynie kilku pacjentów. Mediana jego stężenia po 30 minutach od przyjęcia leków wyniosła w populacji ogólnej 18,67 ng/mL (IQR 13,94-26,69ng/mL), a wartość średnia 27,59 ng/mL (SD 43,19ng/mL). Stężenie metabolitu wzrastało do 180 minuty badania (Me 239,29ng/mL, IQR 183,11-296,10ng/mL; Śr 254,72ng/mL, SD 108,66 ng/mL), przy czym największy wzrost stężenia obserwowano między 60 a 120 minutą (wzrost o 116,07%). Dane te przedstawiono graficznie na wykresie 7 i zawarto w tabeli 10.

W populacji ogólnej mediana maksymalnego stężenia metabolitu AR-C124910XX to 270,41 ng/mL (IQR 222,42-398,70 ng/mL), a wartość średnia 308,71 ng/mL (SD 139,23 ng/mL).

Mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia metabolitu ARC124910XX w surowicy krwi w populacji ogólnej to 180,00 minut (IQR 120,00-180,00 minut), przy wartości średniej wynoszącej 171,06 minut (SD 69,63 minuty).



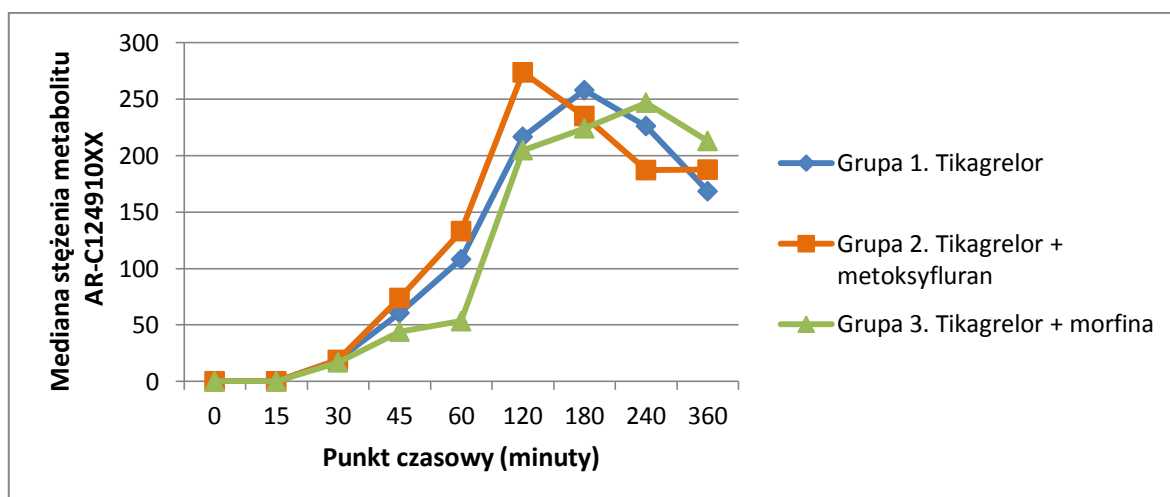
Wykres 7. Mediana stężenia aktywnego metabolitu tikagreloru AR-C124910XX w badanej populacji w kolejnych punktach czasowych.

Tabela 10. Zmiany stężenia metabolitu AR-C124910XX w populacji badanej (ng/mL).

Parametr	Punkt czasowy (minuty)									Czas do maksymalnego stężenia (min.)
	0	15	30	45	60	120	180	240	360	
Śr.	0	3,09	27,59	72,67	133,4	261,51	254,72	234,66	200,5	171,06
SD	0	7,67	43,19	84,04	128,61	161,32	108,66	95,35	87,44	69,63
Me	0	0	18,67	53,35	102,94	222,42	239,29	217,74	190,5	180,00
Q1	0	0	13,94	24,98	41,82	143,19	183,11	162,91	137,30	120,00
Q3	0	0	26,69	83,77	185,51	365,16	296,1	278,66	240,18	180,00
Min	0	0	0	0	0	50,93	92,60	86,27	83,14	60,00
Max	0	38,69	262,85	432,68	591,88	789,44	645,67	536,84	495,26	360,00

4.2. Analiza zmian stężenia metabolitu AR-C124910XX w grupach badanych

Mediana stężenia metabolitu AR-C124910XX w surowicy krwi 15 minut od przyjęcia inhibitora receptora P2Y₁₂ we wszystkich ramionach była równa zero. Wartości średnie wyniosły: 3,96 ng/mL (SD 7,24 ng/mL) w grupie 1, 4,23ng/mL (SD 10,43 ng/mL) w grupie 2 i 0,94 ng/ml (SD 3,63 ng/mL) w grupie 3. Istotnie statystycznie różnice stwierdzono, porównując mediany stężeń aktywnego metabolitu tikagreloru w ramionach badanych w 45 i 60 minucie. Mediana stężenia metabolitu tikagreloru 45 minut po przyjęciu leków, w grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie inhibitor receptora P2Y₁₂ wyniosła 18,97 ng/mL (IQR 13,84-27,13 ng/mL) i wykazując trend do istotności statystycznej ($p=0,0854$) była wyższa niż w grupie chorych leczonych także morfiną (Me 44,01 ng/mL, IQR 16,50-50,50 ng/mL). Istotnie wyższa w tym punkcie czasowym, w porównaniu z grupą 3, była mediana stężenia metabolitu AR-C124910XX wśród pacjentów leczonych metoksyfluranem (Me 73,76 ng/mL, IQR 29,68-114,01 ng/mL, $p=0,0282$). Podobne dane uzyskano, porównując grupy badane w 60 minucie (wartość $p=0,0855$ dla porównania mediany stężeń metabolitu tikagreloru pomiędzy grupą 1 i 3 oraz $p=0,0255$ w zestawieniu grup 2 i 3). Po 120 minutach od przyjęcia leków utrzymywał się trend do istotności statystycznej przy porównaniu mediany stężeń metabolitu AR-C124910XX w grupie 2 i 3 (Me odpowiednio 273,54 ng/mL, IQR 166,87-439,27 ng/mL; Me 204,69 ng/mL, IQR 83,33-250,99 ng/mL, $p=0,0721$). Mediana stężenia metabolitu tikagreloru w grupie 1 i 2 nie różniła się istotnie w żadnym z punktów czasowych. Wyniki te przedstawiono na wykresie 8 i w tabeli 11.



Wykres 8. Mediana stężenia metabolitu tikagreloru AR-C124910XX w poszczególnych grupach badanych w kolejnych punktach czasowych.

Tabela 11. Zmiany stężenia metabolitu AR-C124910XX w grupach badanych.

Grupa	Parametr	Punkt czasowy (minuty)								
		0	15	30	45	60	120	180	240	360
Grupa 1. Tikagrelor	N	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	Śr.	0	3,96	30,37	75,94	147,16	267,92	270,17	246,84	195,74
	SD	0	7,24	39,64	83,04	138,08	146,67	80,16	67,89	71,19
	Me	0	0	18,97	60,51	108,04	216,53	257,77	225,99	168,26
	Q1	0	0	13,84	29,39	64,14	146,11	196,48	201,59	143,09
	Q3	0	6,87	27,13	71,19	186,7	407,05	317,45	303,19	244,53
	Min	0	0	0	0	19,02	78,46	183,11	159,95	113,09
	Max	0	20,73	162,83	344,16	591,88	504,19	404,39	389,49	340,94
Grupa 2. Tikagrelor + metoksyfluran	N	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Śr.	0	4,23	36,67	101,61	173,28	313,22	264,62	223,61	210,29
	SD	0	10,43	61,53	109,21	150,73	185,29	135,55	104,99	106,71
	Me	0	0	18,90	73,76	132,96	273,54	234,88	187,02	187,42
	Q1	0	0	14,62	29,68	60,61	166,87	173,20	160,05	141,93
	Q3	0	0	30,36	114,01	222,53	439,27	318,89	264,36	247,64
	Min	0	0	0	0	16,46	96,92	113,10	86,27	83,14
	Max	0	38,69	262,85	432,68	523,01	789,44	645,67	492,08	495,26
Grupa 3. Tikagrelor + morfina	N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Śr	0	0,94	14,95	38,32	76,20	199,51	227,67	233,47	195,15
	SD	0	3,63	10,68	28,42	63,55	135,83	105,15	113,19	85,59
	Me	0	0	16,79	44,01	53,26	204,69	224,01	246,76	212,80
	Q1	0	0	0	16,50	33,33	83,33	126,32	137,5	134,91
	Q3	0	0	19,69	50,50	112,60	250,99	296,10	271,16	228,73
	Min	0	0	0	0	0	50,93	92,60	90,93	90,34
	Max	0	14,07	34,93	112,85	233,16	567,8	449,38	536,84	437,18
Wartość p (mediana)	1 vs. 2	-	0,7745	0,7486	0,4286	0,6647	0,4856	0,2828	0,1178	0,8358
	1 vs. 3	-	0,1650	0,3512	0,0854	0,0855	0,1989	0,3135	0,5936	0,9842
	2 vs. 3	-	0,3253	0,2590	0,0282	0,0255	0,0721	0,6494	0,8279	0,9527

W grupie badanych leczonych wyłącznie tikagrelor (grupa 1) mediana maksymalnego stężenia metabolitu AR-C124910XX w surowicy krwi wyniosła 281,15 ng/mL (IQR 217,63-408,18 ng/mL), a wartość średnia 321,79ng/mL (SD 124,55 ng/mL). W ramieniu chorych leczonych dodatkowo metoksyfluranem (grupa 2) wartości te to odpowiednio 292,80 ng/ml (IQR 226,44-439,27 ng/mL) i 337,68 ng/mL (SD 169,37ng/mL) oraz 263,18 ng/mL (IQR 147,86-316,79 ng/mL) i 263,87 ng/mL (SD 114,14 ng/mL) w grupie 3 (tikagrelor z morfiną). Nie wykazano różnic statystycznie istotnych.

Mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia metabolitu AR-C124910XX w surowicy krwi pacjentów w grupie 1 wyniosła 180,00 minut (IQR 120,00-210,00 minut), a wartość średnia 165,00 minut (SD 55,86 minuty). W grupie 2 wartości te to kolejno 120,00 minut (IQR 120,00-180,00 minut) oraz 146,25 minuty (SD 65,61 minuty). Najwyższą wartość stanowiły mediana i średnia czasu do uzyskania maksymalnego stężenia metabolitu tikagreloru w grupie 3: Me 180,00 minut (IQR 120,00-240,00 minut), Śr. 204,00 minuty (SD 77,90 minuty), przy czym istotność statystyczną ($p=0,0122$) wykazano, porównując mediany czasu do uzyskania maksymalnego stężenia metabolitu AR-C124910XX w grupach pacjentów leczonych metoksyfluranem (grupa 2) i morfiną (grupa 3).

5. Ocena funkcji mikrokrążenia

6 pacjentów, w tym 5 mężczyzn i 1 kobieta, przyjętych do Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych z powodu zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST wyraziło zgodę na udział w części badania dotyczącej oceny funkcji mikrokrążenia. Wszyscy chorzy w warunkach przedszpitalnych otrzymali dawki nasycające leków antyagregacyjnych: 180mg tikagreloru, 300mg kwasu acetylosalicylowego oraz heparynę i 5mg morfiny zaordynowanej przez Zespół Ratownictwa Medycznego.

Bezpośrednio przed angioplastyką wieńcową oceniono reaktywność płytek krwi, wykorzystując urządzenie VerifyNow PRUtest. Wyniki przedstawiono w jednostkach PRU (*ang. P2Y₁₂ Reaction Units*). Za wartość odcięcia dla wysokiej reaktywności płytek krwi przyjęto PRU > 208. Tylko u 1 (16,67%) spośród 6 badanych pacjentów reaktywność płytek krwi w czasie angioplastyki wieńcowej była skutecznie zahamowana.

Jako dozawałową tętnicę wieńcową zidentyfikowano w 3 przypadkach gałąź międzykomorową przednią (*LAD, ang. left anterior descending*), u 1 pacjenta gałąź marginalną 1 (*OM1, ang. obtuse marginal 1*) oraz u 2 chorych prawą tętnicę wieńcową (*RCA, ang. right coronary artery*).

Przyjęto, że wartości rezerwy wieńcowej <2,5 lub wskaźnika oporu mikrokrążenia ≥ 25 świadczą o zaburzeniu przepływu krwi przez naczynia mikrokrążenia [115,116], które w dorzeczu IRA stwierdzono u 5 z 6 badanych (83,33%), w tym u pacjenta z wyjściowo niską reaktywnością płytek krwi. Spośród wszystkich chorych, upośledzony przepływ krwi przez mikrokrążenie potwierdzono w obszarze non-IRA u 4 pacjentów. U 1 badanego z prawidłowym przepływem krwi przez naczynia mikrokrążenia w obrębie IRA przepływ przez dorzecze non-IRA był zaburzony.

Z uwagi na niewielką grupę pacjentów, u których oceniono funkcję mikrokrążenia, odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej. Wyniki uzyskanych pomiarów wraz z reaktywnością płytek krwi przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Parametry funkcji mikrokrążenia w zestawieniu z reaktywnością płytek krwi.

Pacjent	Tętnica		Parametr	Wartość	Reaktywność płytek krwi (PRU)
1.	IRA	RCA	CFR	2,7	241
			IMR	16	
	non-IRA	Cx	CFR	2,1	
			IMR	14	
2.	IRA	LAD	CFR	2,2	266
			IMR	21	
	non-IRA	Cx	CFR	2,9	
			IMR	17	
3.	IRA	OM 1	CFR	1,8	163
			IMR	53	
	non-IRA	LAD	CFR	2,1	
			IMR	19	
4.	IRA	LAD	CFR	1,6	231
			IMR	43	
	non-IRA	Cx	CFR	2,0	
			IMR	36	
5.	IRA	LAD	CFR	1,7	250
			IMR	57	
	non-IRA	Cx	CFR	1,8	
			IMR	7	
6.	IRA	RCA	CFR	2,8	257
			IMR	32	
	non-IRA	LAD	CFR	3,2	
			IMR	9	

IRA – tętnica dozawałowa; non-IRA – tętnica niedozawałowa; RCA – prawa tętnica wieńcowa; Cx – gałąź okalająca; LAD – gałąź międzykomorowa przednia; OM1 – gałąź marginalna 1; CFR – rezerwa przepływu wieńcowego; IMR- wskaźnik oporu mikronaczyniowego.

V. DYSKUSJA

Ostre zespoły wieńcowe, w tym dusznica bolesna niestabilna, mogą prowadzić do wystąpienia złożonych dolegliwości. Należą do nich m.in. ból w klatce piersiowej oraz objawy ze strony autonomicznego układu nerwowego. Najczęstszym symptomem jest ból w okolicy zamostkowej i przedsercowej o charakterze ucisku, rozrywania, gniecenia, słabo zlokalizowany, który może promieniować do ramion, szyi, żuchwy, okolicy międzyłopatkowej lub nadbrzusza. Ból ten pojawia się często po wysiłku fizycznym lub w stresie. W rzadkich przypadkach ból może nie wystąpić w ogóle lub trwać bardzo krótko (kilka minut) i może zakończyć się nagłym zatrzymaniem krążenia, co jest charakterystyczne w szczególności dla chorych na cukrzycę i w podeszłym wieku. Do objawów ze strony autonomicznego układu nerwowego należą duszność, poty, nudności, wymioty i niepokój [117,118,119].

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2023 roku dotyczącymi postępowania w ostrych zespołach wieńcowych, w celu złagodzenia bólu dławicowego należy rozważyć dożylną podaż morfiny w dawce 5-10mg [1]. Morfina, oprócz działania przeciwbólowego, łagodzi lęk i niepokój związane z aktywacją układu współczulnego, która dodatkowo obciąża serce. Oczekuje się, że złagodzenie tych objawów w ostrym zespole wieńcowym korzystnie wpłynie na bilans zużycia i podaży tlenu drogą redukcji obciążenia wstępnego i ujemnego działania ino- i chronotropowego. Niestety stosowanie morfiny wiąże się z wystąpieniem działań niepożądanych, jak depresja oddechowa, bradykardia, hipotonia i wymioty. Ponadto, działając przez receptory opioidowe μ , morfina zwalnia perystaltykę przewodu pokarmowego, niekorzystnie wpływając na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny leków podawanych doustnie, w tym leków z grupy inhibitorów receptora P2Y₁₂ [120]. Przeprowadzono wiele badań, w których wykazano, że morfina zmniejsza całkowitą ekspozycję na tikagrelor i jego aktywny metabolit, opóźnia czas do uzyskania stężenia maksymalnego leków antyagregacyjnych, a maksymalne stężenie leków jest niższe niż w grupach placebo. Pacjenci leczeni tym opioidem przez dłuższy czas utrzymują wysoką reaktywność płytek krwi [97, 98, 99, 100]. Wykazano do tej pory związek wysokiej reaktywności płytek krwi z większym obszarem uszkodzonego mikrokrążenia, większym rozmiarem zawału serca, dysfunkcją skurczową lewej komory oraz częstszym występowaniem zakrzepicy w stencie i zjawiska slow- lub no-reflow oraz odległych zdarzeń klinicznych, obejmujących większe ryzyko zgonu i ponownego zawału serca, częstsze

występowanie niewydolności serca [104, 105, 106]. Jednakże wyniki badań przeprowadzonych bezpośrednio w celu oceny wpływu morfiny na efekty kliniczne leczenia pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi są niespójne, choć ta uznawana jest, wraz z zawałem STEMI, za silny predyktor wysokiej reaktywności płytek krwi [99].

Udowodniono niekorzystny wpływ morfiny na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny wszystkich doustnych inhibitorów receptora P2Y₁₂. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym przez Hobl i wsp. na populacji 24 zdrowych ochotników, wykazano, że dożylna podaż morfiny opóźnia absorpcję kłopidogrelu i zmniejsza całkowitą ekspozycję na aktywny metabolit kłopidogrelu o 34% w porównaniu z placebo. Ponadto udowodniono, że morfina opóźnia moment maksymalnego zahamowania reaktywności płytek krwi przez kłopidogrel średnio o 2 godziny [121]. W badaniu *ETAMI* Zeymer i wsp. wykazali niekorzystny wpływ morfiny na profil farmakodynamiczny kłopidogrelu wśród pacjentów ze STEMI leczonych pierwotną przezskórną angioplastyką wieńcową. Reaktywność płytek krwi 2 godziny po przyjęciu nasycającej dawki kłopidogrelu była niższa wśród chorych leczonych morfiną w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi tego leku [122]. W subanalizie badania *the EARLY ACS trial*, do której włączono 5438 pacjentów z NSTEMI-ACS leczonych kłopidogrelem wykazano, że leczenie morfiną wiązało się z wyższym ryzykiem zgonu, zawału serca, powikłań zakrzepowych i pilnej rewaskularyzacji w związku z nawracającym niedokrwieniem mięśnia sercowego w ciągu 96 godzin (AOR 1,40; 95% CI: 1,04 - 1,87; p=0,026). W obserwacji 30-dniowej stwierdzono trend do mniejszej częstości występowania zgonu lub zawału serca (AOR 1,29; 95% CI: 0,98 – 1,70; p=0,072) [123]. Morfina, jako niezależny czynnik ryzyka wysokiej reaktywności płytek krwi, została zidentyfikowana wśród pacjentów otrzymujących dawki nasycające tikagreloru lub prasugrelu w badaniu *RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) Primary PCI Study* [124]. Niekorzystny wpływ morfiny na efekt antyagregacyjny prasugrelu wykazano w badaniu pacjentów obciążonych wywiadem zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Reaktywność płytek krwi w 30-120 minucie po podaniu 60mg prasugrelu w grupie pacjentów leczonych morfiną była istotnie wyższa niż w grupie chorych nieotrzymujących opioidu. Ponadto morfina opóźniała absorpcję prasugrelu i hamowanie reaktywności płytek krwi (58 vs. 68 min; p=0,006) [125]. Niekorzystną interakcję morfiny z silnymi inhibitorami receptora P2Y₁₂ potwierdzono w metaanalizie 8 badań, obejmujących 752 pacjentów z zawałem serca [126]. Leczenie

morfina, w porównaniu z grupą chorych nie otrzymujących opioidu, wiązało się z wyższą reaktywnością płytek krwi po 2 godzinach od podania nasycających dawek leków przeciwplatek (SMD 0,77; 95% CI: 0,46–1,08; $p < 0,001$). W grupie morfiny odnotowano także większą częstość występowania wysokiej rezydualnej reaktywności płytek krwi w 2 godzinie badania (OR 3,37; 95% CI: 2,20–5,15; $p < 0,001$). W 3 z 8 poddanych analizie badań stwierdzono częstsze występowanie nudności i wymiotów wśród pacjentów otrzymujących morfinę, ale nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w częstości występowania MACE w okresie leczenia szpitalnego (OR 0,90; 95% CI: 0,36–2,26; $p = 0,83$).

Biorąc pod uwagę opóźnione działanie doustnych inhibitorów receptora P2Y₁₂, odraczane dodatkowo efektem morfinowym, można przypuszczać, że lukę w działaniu antyagregacyjnym leków doustnych wypełni kangrelor, ale dane dotyczące jego stosowania w połączeniu z tikagrelor lub prasugrelem są ograniczone. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wskazują, że podanie kangreloru można rozważyć, celem zapobiegania śródproceduralnej i poproceduralnej zakrzepicy w stencie u pacjentów poddanych PCI, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitora receptora P2Y₁₂, w szczególności, jeżeli podaż leków doustnych jest czasowo niemożliwa, a absorpcja leku opóźniona (wstrząs kardiogeny, wentylacja mechaniczna) [61].

Mając na uwadze powyższe analizy, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zmieniło w ostatnich latach klasę zaleceń dla stosowania morfiny wśród pacjentów z zawałem serca z klasy I na IIa. Konieczne jest przeprowadzenie kolejnych, dużych, randomizowanych badań klinicznych celowanych na ocenę wpływu morfiny na zdarzenia kliniczne w grupie chorych z ostrym zespołem wieńcowym i jednocześnie poszukiwanie alternatywnych metod leczenia przeciwbólowego w tej grupie pacjentów. Pomimo licznych wątpliwości, uwzględniając niedostępność optymalnego leku przeciwbólowego, morfina, stosowana w zawałe serca od 1930 roku [127], pozostaje analgetykiem najczęściej wykorzystywanym w łagodzeniu bólu dławicowego. W retrospektywnej analizie kohorty 969 pacjentów z zawałem ściany przedniej serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST wykazano, że morfinę przed PCI otrzymało 57,3% pacjentów [128]. W innym badaniu odsetek chorych ze STEMI, leczonych tym opioidem wyniósł 41% [129], co wskazuje na znaczną liczbę pacjentów, których może dotyczyć efekt morfinowy.

Dotychczas przeprowadzono kilka badań oceniających skuteczność alternatywnych metod postępowania przeciwbólowego u chorych z zawałem serca. Do wieloośrodkowego, otwartego badania *SCADOL II* włączono 684 chorych ze STEMI, randomizowanych do kombinowanego leczenia podtlenkiem azotu i paracetamolem w postaci dożylniej (*NOO-A, ang. nitrous oxide/oxygen plus intravenous acetaminophen*) albo wyłącznie morfiną w grupie kontrolnej, dawkowaną w zależności od nasilenia bólu i masy ciała chorego. Wykazano, że leczenie NOO-A było gorsze od morfiny w łagodzeniu bólu w czasie 30 minut od rozpoczęcia leczenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako odsetek pacjentów odczuwających złagodzenie bólu (ból o nasileniu ≤ 3 według skali NRS) wystąpił u 73,6% chorych w grupie morfiny i 51,7% pacjentów w grupie NOO-A (ARR 21,7%; 95% CI: 29,6-13,8%; $icc=0,009975$) [130].

W badaniu *PACIFY* wykazano, że także fentanyl niekorzystnie wpływa na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny tikagreloru, powodując zmniejszenie stężenia tikagreloru w osoczu oraz opóźniając jego działanie przeciwpłytkowe [131]. Leczenie fentanylem skutkowało zmniejszeniem całkowitej ekspozycji na tikagrelor wyrażonej jako pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (2107 vs. $3301 \text{ ng}\cdot\text{h}^{-1} \text{ mL}$; $p=0,05$). W 2 godzinie leczenia stwierdzono wyższą reaktywność płytek krwi ocenianą systemem *VerifyNow* ($\bar{X}\pm\text{SD}$: 112 ± 95 PRU vs. 78 ± 72 PRU; $p=0,09$) oraz wyższe stężenia wysokoczułej troponiny I w grupie chorych leczonych fentanylem w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi tego leku ($\bar{X}\pm\text{SD}$: $12,1\pm 9,5$ vs. $6,7\pm 4,2 \text{ ng/L}$; $p=0,02$), co może wskazywać na potencjalne znacznie kliniczne interakcji fentanylu z tikagrelorem.

Iglesias i wsp. przeprowadzili badanie porównujące wpływ fentanylu i morfiny na efekt przeciwpłytkowy tikagreloru. Reaktywność płytek krwi 2 godziny od rozpoczęcia leczenia nie była istotnie różna w obu grupach ($\bar{X}\pm\text{SD}$ dla fentanylu: $173,3 \pm 89,7$ PRU vs. $173,3 \pm 89,7$ PRU dla morfiny; $p=0,179$). W 4 godzinie leczenia reaktywność płytek krwi w grupie fentanylu była istotnie niższa w porównaniu z morfiną ($\bar{X}\pm\text{SD}$: $90,1 \pm 97,4$ vs. $168,0 \pm 72,2$; $p=0,011$), co może sugerować, że niekorzystny wpływ fentanylu na tikagrelor jest krótkotrwały, ale dotyczy pierwszych godzin leczenia. W tym badaniu nie przeprowadzono oceny skuteczności leczenia przeciwbólowego porównywanymi opioidami [132].

Himawan i wsp. zaproponowali wykorzystanie w leczeniu przeciwbólowym pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym lidokainy, która jest inhibitorem kanałów sodowych,

wykorzystywanym w leczeniu arytmii komorowych oraz środkiem znieczulenia miejscowego i ogólnego. W otwartym, randomizowanym badaniu *LOCAL*, obejmującym 70 pacjentów z NSTE-ACS wykazano, że lidokaina, w przeciwieństwie do fentanylu, nie opóźnia działania antyagregacyjnego tikagreloru i nie zmniejsza biodostępności tego inhibitora receptora P2Y₁₂, a siła działania analgetycznego tych dwóch leków przeciwbólowych jest zbliżona [133]. W 2023 roku opublikowano wyniki randomizowanego, otwartego badania *LidocAine Versus Opioids In MyocarDial infarction: the AVOID-2 randomized controlled trial*, opartego na hipotezie non-inferiority, zaplanowanego w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia fentanylem i lidokainą [134]. Pierwszorzędowym punktem końcowym w zakresie skuteczności leczenia była mediana zmniejszenia bólu w skali NRS, a pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa liczba pacjentów z niepożądanymi reakcjami na lek, wymagającymi leczenia farmakologicznego. Lidokaina nie spełniła kryteriów skuteczności niegorszej od fentanylu i wykazała efekt przeciwbólowy gorszy niż fentanyl przy jednocześnie większym bezpieczeństwie i lepszej tolerancji. Stężenia wysokoczułej troponiny I oraz wyniki kliniczne leczenia szpitalnego nie różniły się istotnie między grupami. Nie stwierdzono różnic, porównując częstość występowania MACE w obserwacji 30-dniowej. U 125 chorych wykonano badanie rezonansu magnetycznego serca. Zarówno frakcja wyrzutowa lewej komory jak i rozmiar zawału serca nie różniły się istotnie między grupami. Zaobserwowano natomiast tendencję do mniejszego zakresu niedożności naczyń mikrokrążenia w grupie lidokainy w porównaniu z ramieniem fentanylu (2% vs. 9,1%; $p=0,08$). Autorzy wskazali wiele ograniczeń powyższego badania, z których najistotniejsze obejmowały: brak zaślepienia ratowników medycznych odpowiedzialnych za ustalenie nasilenia bólu w skali NRS, dawkowanie fentanylu bez uwzględnienia masy ciała pacjenta, możliwość leczenia opioidem w warunkach szpitalnych i brak dostępu do tej informacji oraz niewykonanie oznaczenia reaktywności płytek krwi. Należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań z zastosowaniem lidokainy w leczeniu przeciwbólowym pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, choć stosowanie tego leku z uwagi na jego potencjalną toksyczność może być ograniczone. Uwzględniając czas półtrwania leku i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynikających z kumulowania kolejnych dawek preparatu, można spodziewać się, że w celu osiągnięcia optymalnej analgezji konieczne będzie zastosowanie dodatkowo innego środka przeciwbólowego.

Metoksyfluran nie wiąże się z receptorami opioidowymi μ i nie wpływa hamująco na perystaltykę i funkcję sekrecyjną przewodu pokarmowego. Można zatem przypuszczać, że nie będzie wpływał niekorzystnie na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków antyagregacyjnych. Jego działanie na układ sercowo-naczyniowy jest minimalne i obejmuje przede wszystkim obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i zmniejszenie częstotliwości rytmu komór [135]. Bezpieczeństwo stosowania metoksyfluranu zostało potwierdzone m.in. w analizie przeprowadzonej na ponad 17 tysiącach pacjentów przez Jacobs i wsp. z zastrzeżeniem, że 81,7% badanych otrzymało tylko jedną dawkę leku. Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania zdarzeń związanych z chorobami serca, nerek, wątroby, cukrzycy czy nowotworu wśród pacjentów, którym podano metoksyfluran w warunkach przedszpitalnych, w porównaniu z tymi chorymi, którzy nie otrzymali tego leku [136].

Jakkolwiek metoksyfluran nie był do tej pory oceniany w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Pod akronimem ANEMON-SIRIO 3 prowadzone jest aktualnie badanie porównujące skuteczność kliniczną leczenia przeciwbólowego morfiną i metoksyfluranem wśród chorych z ostrym zawałem serca [137]. Niedostępne są dane dotyczące wpływu metoksyfluranu na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny tikagreloru w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

Do badania będącego przedmiotem tej dysertacji doktorskiej włączono 70 pacjentów z dusznicą bolesną niestabilną, przy czym ostateczna analiza objęła 48 badanych. Większość chorych obciążona była co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, wśród których uwzględniono: płeć męską, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię, cukrzycę, nikotynizm. W porównaniu częstości występowania tych obciążeń, w poszczególnych grupach badanych, wykazano istotne statystycznie różnice w liczbie pacjentów obciążonych cukrzycą, których najwięcej było w grupie 1, czyli wśród chorych leczonych wyłącznie tikagrelorem. Wartość p w porównaniu grup 1 i 2 wyniosła 0,0457. Nie stwierdzono istotnych różnic, porównując częstość występowania cukrzycy w grupach 1 i 3 ($p=0,1351$) oraz 2 i 3 ($p=0,7393$). Analiza obecności pozostałych czynników ryzyka w grupach badanych nie wykazała różnic istotnych statystycznie. Podobnie, nie stwierdzono znamiennych odmienności pomiędzy ramionami, porównując częstość występowania przebytych incydentów naczyniowych takich, jak zawał serca czy niedokrwienie mózgu oraz wcześniejszej rewaskularyzacji wieńcowej: przezskórnej angioplastyki wieńcowej lub pomostowania aortalno-wieńcowego.

Oznaczana przed podaniem leków badanych, wyjściowa reaktywność płytek krwi, wyrażona jako pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie, zgodnie z oczekiwaniami, była zbliżona we wszystkich grupach badanych. Porównując mediany reaktywności płytek krwi w punkcie czasowym 0, nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Wartości p wyniosły odpowiednio: 0,9425 (grupa 1 vs. grupa 2), 0,5014 (grupa 1 vs. grupa 3) i 0,6366 (grupa 2 vs. grupa 3). Mediana reaktywności płytek krwi i mediana czasu do osiągnięcia niskiej reaktywności płytek krwi w poszczególnych ramionach badania we wszystkich kolejnych punktach czasowych nie różniły się istotnie. W pierwszej godzinie badania stwierdzono najmniejszą liczbę pacjentów z reaktywnością płytek krwi $\leq 46U$ w grupie chorych leczonych tikagrelor z morfiną, ale dane istotne statystycznie uzyskano jedynie w 45 minucie badania. W tym punkcie czasowym liczba badanych z niską reaktywnością płytek krwi w grupie 3 (tikagrelor + morfina) była istotnie mniejsza ($p=0,0177$) niż w grupie 1 (tikagrelor) i z trendem do istotności statystycznej ($p=0,0755$) mniejsza niż w grupie 2 (tikagrelor + metoksyfluran). Różnice pomiędzy grupami zacierały się dopiero 120 minut po podaniu inhibitora receptora P2Y₁₂. Odsetek pacjentów osiągających LPR, leczonych wyłącznie tikagrelor oraz tikagrelor z metoksyfluranem był zbliżony we wszystkich punktach czasowych. Wskazuje to na niekorzystny wpływ morfiny na farmakodynamiczny profil tikagreloru, którego nie wykazuje metoksyfluran.

Negatywny wpływ morfiny na profil farmakokinetyczny tikagreloru był zauważalny już od 15 minuty po przyjęciu nasycającej dawki leku, kiedy to mediana stężenia tikagreloru w surowicy krwi chorych otrzymujących wyłącznie ten lek była istotnie wyższa ($p=0,0231$) niż w populacji pacjentów otrzymujących dodatkowo opioid. Podobne dane zarejestrowano 45 i 60 minut po podaży leków badanych (odpowiednio $p=0,0578$ i $p=0,0312$). Mediana stężenia tikagreloru w surowicy krwi w 15 minucie badania w ramieniu pacjentów leczonych inhibitorem receptora P2Y₁₂ i metoksyfluranem była wyższa niż w grupie otrzymujących morfinę z trendem do istotności statystycznej ($p=0,0628$), a w 45 i 60 minucie istotnie wyższa ($p=0,0418$ w obu punktach czasowych). Podobnie, mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia tikagreloru w surowicy krwi była istotnie dłuższa u pacjentów w grupie 3 niż w grupie 1 ($p=0,0179$) i grupie 2 ($p=0,0014$). Mediana maksymalnego stężenia tikagreloru w surowicy krwi chorych leczonych tylko tym lekiem była wyższa niż w surowicy krwi badanych otrzymujących w leczeniu przeciwbólowym morfinę, wykazując trend do istotności statystycznej ($p=0,0552$).

Podobne wyniki uzyskano, obserwując zmiany stężenia aktywnego metabolitu tikagreloru (AR-C124910XX), których mediany w 45, 60 i 120 minucie badania były niższe w grupie chorych leczonych morfiną niż metoksyfluranem (wartości p dla mediany odpowiednio: $p_{45}=0,0282$; $p_{60}=0,0255$; $p_{120}=0,0721$). Trend do istotności statystycznej wykazano, porównując mediany stężeń metabolitu AR-C124910XX w grupach 1 i 3, po 45 i 60 minutach od przyjęcia leków ($p_{45}=0,0854$; $p_{60}=0,0855$), które były niższe wśród badanych leczonych morfiną. Istotnie krótszy był czas do uzyskania maksymalnego stężenia aktywnego metabolitu tikagreloru w surowicy krwi pacjentów leczonych metoksyfluranem niż morfiną ($p=0,0122$).

Powyższe dane obejmujące analizę farmakokinetyczną są spójne z wynikami przeprowadzonych wcześniej badań. Wykazano niekorzystny wpływ morfiny na profil farmakokinetyczny tikagreloru i jego aktywnego metabolitu. Udowodniono jednocześnie, że metoksyfluran nie wpływa negatywnie na profil farmakokinetyczny tego inhibitora receptora P2Y12.

Biorąc pod uwagę wyraźne różnice w badaniach farmakokinetycznych oraz jedynie niewielkie różnice w badaniach farmakodynamicznych podejrzewać należy, że w badanej populacji pacjentów zmniejszenie biodostępności tikagreloru nie spowodowało wyraźnego zmniejszenia efektu antyagregacyjnego z powodu wyjściowo relatywnie niskiej reaktywności płytek krwi. W tych warunkach obniżona efektywna dawka tikagreloru okazała się wystarczająca do skutecznego zablokowania receptorów P2Y12 u zdecydowanej większości pacjentów.

Największe różnice pomiędzy grupami badanymi, zarówno w zakresie liczby pacjentów, którzy osiągnęli niską reaktywność płytek krwi, jak i składowych oceny farmakokinetycznej, wykazano w pierwszej godzinie od podania nasycającej dawki tikagreloru, czyli w czasie, kiedy działanie przeciwplatek jest najbardziej pożądane.

VI. OGRANICZENIA PRACY

Do badania kwalifikowano pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym pod postacią dusznicy bolesnej niestabilnej. Z uwagi na organizacyjne założenia projektu nie włączano pacjentów z zawałem serca, u których obserwowana jest zwiększona aktywacja płytek krwi. Stanowi to bez wątpienia istotne ograniczenie zrealizowanego projektu badawczego, jednak wobec wcześniejszych badań dowodzących efektywności antyagregacyjnej tikagreloru w zależności od wyjściowej reaktywności płytek krwi nie umniejsza to praktycznego znaczenia uzyskanych wyników. Ponadto, ze względu na stosunkowo niewielką liczbę uczestników badania, istotność statystyczną stwierdzono tylko w odniesieniu do niektórych parametrów. Badanie nie było zaślepione, przy czym analiza obejmowała wyłącznie twarde punkty końcowe oparte na wynikach badań laboratoryjnych. Ocena funkcji mikrokrążenia została przeprowadzona tylko u kilku pacjentów, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy statystycznej. W badaniu nie oceniano skuteczności leczenia przeciwbólowego oraz efektów klinicznych.

VII. WNIOSKI

Morfina niekorzystnie wpływa na farmakokinetyczny i farmakodynamiczny profil tikagreloru u pacjentów z dusznicą bolesną niestabilną, a działania takiego nie wykazuje metoksyfluran.

VIII. STRESZCZENIE

Wstęp: Doustne leki przeciwplatekcyjne, w tym kwas acetylosalicylowy i inhibitory receptora P2Y₁₂, wraz z heparyną i przezskórną angioplastyką wieńcową stanowią obecnie standard postępowania w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego spośród inhibitorów receptora P2Y₁₂, preferowane są tikagrelor i prasugrel. Celem złagodzenia dolegliwości dławicowych chorym z ostrym zespołem wieńcowym podawana jest morfina. Udowodniono niekorzystny wpływ tego opioidu na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny wszystkich doustnych leków antyagregacyjnych działających przez receptor P2Y₁₂, a dane dotyczące wpływu morfiny na efekty kliniczne leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym są niespójne. Należy zatem zachować ostrożność, stosując morfinę w tej grupie pacjentów i poszukiwać alternatywnych metod leczenia przeciwbólowego. Dotychczas przeprowadzone badania nie pozwoliły na wytypowanie optymalnego sposobu leczenia bólu w ostrym zespole wieńcowym. Odpowiednim kandydatem wydaje się być metoksyfluran, który z uwagi na swój mechanizm działania nie powinien wpływać na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny leków antyagregacyjnych.

Cel: Ocena wpływu leczenia metoksyfluranem w porównaniu z morfiną na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny tikagreloru oraz reaktywność płytek krwi i perfuzję mięśnia sercowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którym podane zostają nasycające dawki leków przeciwplatekcyjnych: tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego.

Metodyka: Badanie zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne IV fazy, do którego włączano pacjentów z dusznicą bolesną niestabilną i utrzymującym się bólem w klatce piersiowej. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup: 1) otrzymujących 180mg tikagreloru oraz 3mg metoksyfluranu; 2) otrzymujących 180mg tikagreloru i 5mg morfiny dożylnie oraz 3) otrzymujących wyłącznie 180mg tikagreloru. Celem oceny profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego w ciągu 6 godzin od podania 180mg tikagreloru oznaczano reaktywność płytek krwi metodą wieloelektrodowej agregometrii impedancyjnej oraz stężenie tikagreloru i jego metabolitu AR-C124910XX. U wybranych pacjentów przeprowadzono ocenę funkcji mikrokrążenia używając systemu Corovenis CoroFlow CardioVascular System.

Wyniki: Do analizy włączono 48 pacjentów z dusznicą bolesną niestabilną. W 45 minucie badania liczba pacjentów z niską reaktywnością płytek krwi w grupie morfiny była istotnie mniejsza niż w grupie tikagreloru (N=10 vs. N=16, $p=0,0177$) i wykazała trend do istotności statystycznej w porównaniu morfiny z metoksyfluranem (N=10 vs. N=16, $p=0,0755$). Mediana stężenia tikagreloru w surowicy krwi w 15, 45 i 60 minucie badania w grupie chorych leczonych wyłącznie tikagrelorem była wyższa w porównaniu z pacjentami otrzymującymi morfinę (odpowiednio: Me_{15} : 14,54 vs. 11,06 ng/mL, $p_{15}=0,0231$; Me_{45} : 227,18 vs. 125,76 ng/mL, $p_{45}=0,0578$; Me_{60} : 359,63 vs. 226,39 ng/mL, $p_{60}=0,0312$). W 45 i 60 minucie badania mediana stężenia tikagreloru w surowicy krwi chorych leczonych metoksyfluranem była wyższa niż w grupie morfiny (Me_{45} : 289,82 vs. 125,76 ng/mL, $p_{45}=0,0418$; Me_{60} : 401,57 vs. 226,39 ng/mL, $p_{60}=0,0418$). Mediana stężeń tikagreloru w surowicy krwi pacjentów leczonych tylko tikagrelorem i tikagrelorem z metoksyfluranem nie różniła się istotnie w czasie dwóch pierwszych godzin badania. Mediana maksymalnego stężenia tikagreloru w surowicy krwi pacjentów leczonych oprócz tikagreloru morfiną w porównaniu z chorymi nieotrzymującymi morfiny wykazała trend do istotności statystycznej (Me : 428,11 vs. 570,70 ng/mL, $p=0,0552$). Nie stwierdzono istotnych różnic, porównując mediany maksymalnego stężenia tikagreloru i czasu do uzyskania maksymalnego stężenia tikagreloru w surowicy krwi chorych leczonych wyłącznie tikagrelorem i tikagrelorem z metoksyfluranem. Mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia tikagreloru była wyższa wśród pacjentów otrzymujących morfinę w porównaniu z metoksyfluranem (Me 180,0 vs. 120,0 $p=0,0014$) i chorymi bez leczenia przeciwbólowego (Me 180,0 vs. 120,0 min, $p=0,0179$).

Mediana stężenia metabolitu AR-C124910XX w surowicy krwi pacjentów leczonych tylko tikagrelorem była istotnie wyższa niż w grupie morfiny w 45 i 60 minucie badania (Me_{45} : 60,51 vs. 44,01 ng/mL, $p_{45}=0,0854$; Me_{60} : 108,04 vs. 53,26 ng/mL, $p_{60}=0,0855$). Podobnie, w 45, 60 i 120 minucie badania, wyższa była mediana stężenia metabolitu AR-C124910XX w grupie pacjentów leczonych metoksyfluranem w porównaniu z morfiną (Me_{45} : 73,76 vs. 44,01 ng/mL, $p_{45}=0,0282$; Me_{60} : 132,96 vs. 53,26 ng/mL, $p_{60}=0,0255$; Me_{120} : 273,54 vs. 204,69 ng/mL, $p_{120}=0,0721$). Nie stwierdzono różnic, porównując mediany stężenia metabolitu AR-C124910XX w grupach pacjentów leczonych tylko tikagrelorem i tikagrelorem z metoksyfluranem. Mediany maksymalnego stężenia metabolitu AR-C124910XX w surowicy krwi pacjentów we wszystkich grupach nie różniły się istotnie.

Mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia metabolitu AR-C124910XX była wyższa w grupie pacjentów otrzymujących morfinę w porównaniu z metoksyfluranem (Me 180,0 min. vs. 120,0 min.; $p=0,0122$). Nie wykazano różnic pomiędzy chorymi leczonymi wyłącznie tikagrelor i tikagrelor z metoksyfluranem.

Wnioski: Morfina niekorzystnie wpływa na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny tikagreloru u pacjentów z dusznicą bolesną niestabilną, a wpływu takiego nie wykazuje metoksyfluran.

Słowa kluczowe: Morfina, metoksyfluran, tikagrelor, ACS, ostry zespół wieńcowy.

IX. ABSTRACT

Introduction: Oral antiplatelet drugs, including aspirin and P2Y₁₂ receptor inhibitors, together with heparin and percutaneous coronary angioplasty, are currently the standard of care for acute coronary syndromes. According to the guidelines of the European Society of Cardiology, among P2Y₁₂ receptor inhibitors, ticagrelor and prasugrel are preferred. In order to relieve angina symptoms in patients with acute coronary syndrome, morphine is administered. An adverse impact of this opioid on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of all oral P2Y₁₂ receptor-acting antiplatelet agents has been demonstrated, and data on the influence of morphine on the clinical results of treatment in patients with acute coronary syndrome are inconsistent. Therefore, caution should be exercised when using morphine in this patient group and alternative pain management methods should be sought. Studies conducted so far have not allowed us to identify an optimal way of treating pain in acute coronary syndromes. A suitable candidate seems to be methoxyflurane, which due to its mechanism of action should not affect the pharmacological profile of anti-aggregation drugs.

Aim: To evaluate the impact of methoxyflurane treatment compared to morphine on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of ticagrelor, platelet reactivity, and myocardial reperfusion in patients with acute coronary syndrome who are administered loading doses of antiplatelet agents: ticagrelor and aspirin.

Methodology: The study was designed as a multicenter, randomized, open-label phase IV clinical trial including patients with unstable angina and persistent chest pain. Patients were randomized at a 1:1:1 ratio to one of 3 groups: 1) receiving 180mg ticagrelor and 3mg methoxyflurane; 2) receiving 180mg ticagrelor and 5mg morphine intravenously; and 3) receiving 180mg ticagrelor alone. In order to evaluate the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, within 6 hours of administration of 180mg ticagrelor, platelet reactivity by multiple electrode aggregometry and the concentration of ticagrelor and its metabolite AR-C124910XX were measured. Selected patients were assessed for microcirculation function using the Corovenis CoroFlow CardioVascular System.

Results: In the analysis, 48 patients with unstable angina were included. At 45 minutes of the study, the number of patients with low platelet reactivity in the morphine group was significantly lower than in the ticagrelor group (N=10 vs. N=16, $p=0.0177$) and showed a trend towards statistical significance when comparing morphine with methoxyflurane (N=10 vs. N=16, $p=0.0755$). The median serum concentrations of ticagrelor at 15, 45 and 60 minutes in patients treated with ticagrelor alone were higher compared to patients receiving morphine (respectively: Me₁₅: 14.54 vs. 11.06 ng/mL, $p_{15}=0.0231$; Me₄₅: 227.18 vs. 125.76 ng/mL, $p_{45}=0.0578$; Me₆₀: 359.63 vs. 226.39 ng/mL, $p_{60}=0.0312$). At 45 and 60 minutes, the median serum concentrations of ticagrelor in patients treated with methoxyflurane were higher than in the morphine group (Me₄₅: 289.82 vs. 125.76 ng/mL, $p_{45}=0.0418$; Me₆₀: 401.57 vs. 226.39 ng/mL, $p_{60}=0.0418$). The median serum concentrations of ticagrelor in patients treated only with ticagrelor and ticagrelor with methoxyflurane did not differ significantly during the first two hours of the study. The median peak serum concentrations of ticagrelor in patients treated with morphine in addition to ticagrelor compared to patients not receiving morphine showed a trend of statistical significance (Me: 428.11 vs. 570.70 ng/mL, $p=0.0552$). There were no significant differences between the median peak ticagrelor concentration and median time to peak ticagrelor concentration in blood serum in patients treated with ticagrelor alone and ticagrelor with methoxyflurane. The median time to peak ticagrelor concentration was higher among patients receiving morphine compared with methoxyflurane (Me 180.0 vs. 120.0 min., $p=0.0014$) and not receiving pain medications (Me 180.0 vs. 120.0 min., $p=0.0179$).

The median concentration of the AR-C124910XX metabolite in the blood serum of patients treated with ticagrelor alone was significantly higher than in the morphine group at 45 and 60 minutes of the study (Me₄₅: 60.51 vs. 44.01 ng/mL, $p_{45}=0.0854$; Me₆₀: 108.04 vs. 53.26 ng/mL, $p_{60}=0.0855$). Similarly, at 45, 60 and 120 minutes of the study, the median concentration of the AR-C124910XX metabolite was higher in the methoxyflurane group compared to morphine (Me₄₅: 73.76 vs. 44.01 ng/mL, $p_{45}=0.0282$; Me₆₀: 132.96 vs. 53.26 ng/mL, $p_{60}=0.0255$; Me₁₂₀: 273.54 vs. 204.69 ng/mL, $p_{120}=0.0721$). No differences were found when comparing the median AR-C124910XX metabolite concentrations in patients treated with ticagrelor alone and ticagrelor with methoxyflurane. Median peak serum concentrations of AR-C124910XX did not differ significantly in all groups. Median time to peak AR-C124910XX metabolite concentration was higher in the morphine group compared

with methoxyflurane (Me 180.0 vs. 120.0 min., $p=0.0122$). No differences were found between patients treated with ticagrelor alone and ticagrelor with methoxyflurane.

Conclusions: Morphine has an adverse impact on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of ticagrelor in patients with unstable angina, and methoxyflurane does not have such an effect.

Keywords: morphine, methoxyflurane, ticagrelor, ACS, acute coronary syndrome

X. PIŚMIENNICTWO

- [1] Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826.
- [2] Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, Gale CP, Maggioni AP, Petersen SE, Huculeci R, Kazakiewicz D, de Benito Rubio V, Ignatiuk B, Raisi-Estabragh Z, Pawlak A, Karagiannidis E, Treskes R, Gaita D, Beltrame JF, McConnachie A, Bardinet I, Graham I, Flather M, Elliott P, Mossialos EA, Weidinger F, Achenbach S; Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022 Feb 22;43(8):716-799.
- [3] Jollis JG, Granger CB, Zègre-Hemsey JK, Henry TD, Goyal A, Tamis-Holland JE, Roettig ML, Ali MJ, French WJ, Poudel R, Zhao J, Stone RH, Jacobs AK. Treatment Time and In-Hospital Mortality Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, 2018-2021. *JAMA*. 2022 Nov 22;328(20):2033-2040.
- [4] Jankowski P, Topór-Mądry R, Gąsior M, Cegłowska U, Eysymontt Z, Gierlotka M, Wita K, Legutko J, Dudek D, Sierpiński R, Pinkas J, Kaźmierczak J, Witkowski A, Szumowski Ł. Innovative Managed Care May Be Related to Improved Prognosis for Acute Myocardial Infarction Survivors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021 Aug;14(8):e007800.
- [5] Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 14;70(20):2476-2486.
- [6] Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994 May;89(5):2462-78.

- [7] Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355-74.
- [8] Skålen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, Borén J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002 Jun 13;417(6890):750-4.
- [9] Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004 Oct;84(4):1381-478.
- [10] Stary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2000 Nov;72(5 Suppl):1297S-1306S.
- [11] Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV, Virmani R. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2316-25.
- [12] Frygier A, Radomski M, Kochman W, Sukiennik A. Definicja i możliwości przyżyciowej identyfikacji niestabilnej blaszki miażdżycowej. *Folia Cardiologica Excerpta* 2009; 4: 260–264.
- [13] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2231-2264.
- [14] Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000 Mar;83(3):361-6.
- [15] Muller J.E., Moreno P.R. Definition of the vulnerable plaque. W: Waksman R., Serruys P.W. red. *Handbook of the vulnerable plaque*. Taylor & Francis, London 2005: 1–15
- [16] Hafiane A. Vulnerable Plaque, Characteristics, Detection, and Potential Therapies. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019 Jul 27;6(3):26.

- [17] Naghavi M., Libby P., Falk E. i wsp. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664–1672.
- [18] Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002 Mar-Apr;44(5):369-80.
- [19] Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Jun;23(7):1562-9.
- [20] M. Hawranek, M. Tajstra, M. Gąsior, *Zawał serca z uniesieniem odcinka ST*, w P. Ponikowski, P. Hoffman, A. Witkowski, P. Lipiec (red.), *Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego*, Gdańsk 2019, s. 200-202.
- [21] Hasche ET, Fernandes C, Freedman SB, Jeremy RW. Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function in humans. *Circulation.* 1995 Aug 15;92(4):710-9.
- [22] Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T, Hayakawa T. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Oct;36(4):1202-9.
- [23] Krug A, Du Mesnil de Rochemont, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res.* 1966 Jul;19(1):57-62.
- [24] Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation.* 1992 May;85(5):1699-705.
- [25] Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, Kirshenbaum JM, Rogers CD, Popma JJ, Piana R. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003 Jan;145(1):42-6.

- [26] Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of "microvascular no-reflow phenomenon" using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Oct;32(4):898-903.
- [27] Butler MJ, Chan W, Taylor AJ, Dart AM, Duffy SJ. Management of the no-reflow phenomenon. *Pharmacol Ther*. 2011 Oct;132(1):72-85.
- [28] Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J*. 2001 May;22(9):729-39.
- [29] Porto I, Biasucci LM, De Maria GL, Leone AM, Niccoli G, Burzotta F, Trani C, Tritarelli A, Vergallo R, Liuzzo G, Crea F. Intracoronary microparticles and microvascular obstruction in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Eur Heart J*. 2012 Dec;33(23):2928-38.
- [30] Fröhlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(23):1714-22.
- [31] Ndrepepa G, Kastrati A. Coronary No-Reflow after Primary Percutaneous Coronary Intervention-Current Knowledge on Pathophysiology, Diagnosis, Clinical Impact and Therapy. *J Clin Med*. 2023 Aug 27;12(17):5592.
- [32] Tasar O, Karabay AK, Oduncu V, Kirma C. Predictors and outcomes of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2019 Jun;30(4):270-276.
- [33] Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, Kirshenbaum JM, Rogers CD, Popma JJ, Piana R. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2003 Jan;145(1):42-6.
- [34] Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I, Rechavia E, Fuchs S, Battler A, Kornowski R. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol*. 2007 Feb 15;99(4):442-5.
- [35] Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, Wang TY; American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry. Incidence and outcomes

- of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013 Jan 15;111(2):178-84.
- [36] Schanze N, Hamad MA, Nührenberg TG, Bode C, Duerschmied D. Platelets in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Hamostaseologie.* 2023 Apr;43(2):110-121.
- [37] Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost.* 2003 Jul;1(7):1602-12.
- [38] Steinhubl SR, Moliterno DJ. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5(6):399-408.
- [39] Paul BZ, et al. Dynamic regulation of microtubule coils in ADP-induced platelet shape change by p160ROCK (Rho-kinase) *Platelets.* 2003;14:159–169.
- [40] Cattaneo M. P2Y₁₂ receptors: structure and function. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13 Suppl 1:S10-6.
- [41] Ohlmann P, Laugwitz KL, Nürnberg B, Spicher K, Schultz G, Cazenave JP, Gachet C. The human platelet ADP receptor activates Gi2 proteins. *Biochem J.* 1995 Dec 15;312 (Pt 3)(Pt 3):775-9.
- [42] Mansour A, Bachelot-Loza C, Nessler N, Gaussem P, Gouin-Thibault I. P2Y₁₂ Inhibition beyond Thrombosis: Effects on Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 19;21(4):1391.
- [43] Gratacap MP, Hérault JP, Viala C, Ragab A, Savi P, Herbert JM, Chap H, Plantavid M, Payrastre B. FcγRIIA requires a Gi-dependent pathway for an efficient stimulation of phosphoinositide 3-kinase, calcium mobilization, and platelet aggregation. *Blood.* 2000 Nov 15;96(10):3439-46.
- [44] Wang, L.; Wang, J.; Xu, J.; Qin, W.; Wang, Y.; Luo, S.; Wang, G. The Role and Molecular Mechanism of P2Y₁₂ Receptors in the Pathogenesis of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Appl. Sci.* 2021, 11, 9078
- [45] van der Meijden P., Feijge M., Giesen P., Huijberts M., van Raak L., Heemskerk J. Platelet P2Y₁₂ receptors enhance signalling towards procoagulant activity and thrombin generation. *Thromb. Haemost.* 2005;93:1128–1136.
- [46] Dorsam RT, Tuluc M, Kunapuli SP. Role of protease-activated and ADP receptor subtypes in thrombin generation on human platelets. *J Thromb Haemost.* 2004 May;2(5):804-12.

- [47] Storey RF. The P2Y₁₂ receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets*. 2001 Jun;12(4):197-209.
- [48] Kubica J, Adamski P, Paciorek P, Ładny JR, Kalarus Z, Banasiak W, Kochman W, Gorący J, Woźakowska-Kapłon B, Navarese EP, Kleinrok A, Gil R, Lesiak M, Drożdż J, Kubica A, Filipiak KJ, Kaźmierczak J, Goch A, Grajek S, Basiński A, Szarpak Ł, Grzešek G, Hoffman P, Wojakowski W, Gąsior Z, Dobrzycki S, Siller-Matula JM, Witkowski A, Kuliczkowski W, Gruchała M, Timler D, Opolski G, Dudek D, Legutko J, Zielińska M, Wójcik J. Treatment of patients with acute coronary syndrome: Recommendations for medical emergency teams: Focus on antiplatelet therapies. Updated experts' standpoint. *Cardiol J*. 2018;25(3):291-300.
- [49] Kubica J, Adamski P, Paciorek P, Ładny JR, Kalarus Z, Banasiak W, Kochman W, Gorący J, Woźakowska-Kapłon B, Navarese EP, Kleinrok A, Gil R, Lesiak M, Drożdż J, Kubica A, Filipiak KJ, Kaźmierczak J, Goch A, Grajek S, Basiński A, Szarpak Ł, Grzešek G, Hoffman P, Wojakowski W, Gąsior Z, Dobrzycki S, Siller-Matula JM, Witkowski A, Kuliczkowski W, Gruchała M, Timler D, Opolski G, Dudek D, Legutko J, Zielińska M, Wójcik J. Anti-aggregation therapy in patients with acute coronary syndrome - recommendations for medical emergency teams. Experts' standpoint. *Kardiologia Polska*. 2017;75(4):399-408.
- [50] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502.
- [51] Järemo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med*. 2002 Sep;252(3):233-8.
- [52] Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schönig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost*. 2003 May;89(5):783-7.
- [53] Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2):246-51.
- [54] Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res*. 2007;120(3):311-21.
- [55] Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):281-91.

- [56] Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: A new chapter in a fast-moving story. *Circulation*. 2004;109:3064–7.
- [57] Pradhan A, Bhandari M, Vishwakarma P, Sethi R. Clopidogrel resistance and its relevance: Current concepts. *J Family Med Prim Care*. 2024 Jun;13(6):2187-2199.
- [58] Takahiro K, Kan C, Tatsuji I. Frequency distribution of CYP2C19, CYP2D6, and CYP2C9 mutant-alleles in several different populations. *Xenobiot Metab Dispos* 2001; 16: 69–74.
- [59] Uchiyama S. Clopidogrel resistance: identifying and overcoming a barrier to effective antiplatelet treatment. *Cardiovasc Ther*. 2011 Dec;29(6):e100-11.
- [60] Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1439–1441.
- [61] Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826.
- [62] Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, Jakubowski JA, Naganuma H, Winters KJ. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007 Jan;153(1):66.e9-16.
- [63] Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, Sugidachi A, Winters KJ, Siegbahn A. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(1):21-30.
- [64] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15.

- [65] VAN Giezen JJ, Nilsson L, Berntsson P, Wissing BM, Giordanetto F, Tomlinson W, Greasley PJ. Ticagrelor binds to human P2Y₁₂ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost*. 2009 Sep;7(9):1556-65.
- [66] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators; Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
- [67] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, Rasmussen L, Storey RF, Nielsen T, Eikelboom JW, Sabe-Affaki G, Husted S, Kereiakes DJ, Henderson D, Patel DV, Tantry US. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010 Mar 16;121(10):1188-99.
- [68] Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 May;66(5):487-96.
- [69] Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, Wickens M, Emanuelsson H, Gurbel P, Grande P, Cannon CP. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;50(19):1852-6.
- [70] Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist. *Cardiovasc Ther*. 2009 Winter;27(4):259-74.
- [71] Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006 May;27(9):1038-47.
- [72] Holm M, Tornvall P, Westerberg J, Rihan Hye S, van der Linden J. Ticagrelor pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with NSTEMI after a 180-mg loading dose. *Platelets*. 2017 Nov;28(7):706-711.

- [73] Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP, Thomas MR, Judge HM, Rollini F, Franchi F, Ahsan AJ, Bhatt DL, Kuder JF, Steg PG, Cohen M, Muthusamy R, Braunwald E, Sabatine MS. Platelet Inhibition With Ticagrelor 60 mg Versus 90 mg Twice Daily in the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 15;67(10):1145-1154.
- [74] Adamski P, Sikora J, Laskowska E, Buszko K, Ostrowska M, Umińska JM, Sikora A, Skibińska N, Sobczak P, Adamska U, Rość D, Kubica A, Paciorek P, Marszał MP, Navarese EP, Gorog DA, Kubica J. Comparison of bioavailability and antiplatelet action of ticagrelor in patients with ST-elevation myocardial infarction and non-ST-elevation myocardial infarction: A prospective, observational, single-centre study. *PLoS One*. 2017 Oct 12;12(10):e0186013.
- [75] Agrawal K, Bhatt DL.: Antiplatelet therapy: does prasugrel or ticagrelor suffice in patients with STEMI? *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10(3): 121-122.
- [76] Schoergenhofer C, Hobl EL, Staudinger T, Speidl WS, Heinz G, Siller-Matula J, Zauner C, Reiter B, Kubica J, Jilma B. Prasugrel in critically ill patients. *Thromb Haemost*. 2017 Aug 1;117(8):1582-1587.
- [77] Adamski P, Buszko K, Sikora J, Niezgoda P, Fabiszak T, Ostrowska M, Barańska M, Karczmarzka-Wódzka A, Navarese EP, Kubica J. Determinants of high platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor. *Sci Rep*. 2019 Mar 8;9(1):3924.
- [78] Aradi D, Collet JP, Mair J, Plebani M, Merkely B, Jaffe AS, Möckel M, Giannitsis E, Thygesen K, ten Berg JM, Mueller C, Storey RF, Lindahl B, Huber K; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology; Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Platelet function testing in acute cardiac care - is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding? *Thromb Haemost*. 2015 Feb;113(2):221-30.
- [79] Kubica JM, Pstrągowski K, Adamski P, Kasprzak M, Obońska E, Obońska K, Dąbrowska A, Salvatore Di Somma, Kleinrok A, Gruchała M, Kasztelowicz P, Sobczak P, Paciorek P, Koziński M, Kubica J. Mild therapeutic hypothermia for patients with acute coronary syndrome and cardiac arrest treated with percutaneous coronary intervention (UNICORN). The design and rationale for the prospective, observational, multicenter study. *Med Res J* 2016; 1(1): 23-27.

- [80] Umińska JM, Ratajczak J, Buszko K, Sobczak P, Sroka W, Marszał MP, Adamski P, Steblovník K, Noč M, Kubica J. Impact of mild therapeutic hypothermia on bioavailability of ticagrelor in patients with acute myocardial infarction after out-of-hospital cardiac arrest. *Cardiol J*. 2020;27(6):780-788.
- [81] Bednar F, Kroupa J, Ondrakova M, Osmancik P, Kopa M, Motovska Z. Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 May;41(4):549-55.
- [82] Flierl U, Röntgen P, Zauner F, Tongers J, Berliner D, Bauersachs J, Schäfer A. Platelet inhibition with prasugrel in patients with acute myocardial infarction undergoing therapeutic hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Thromb Haemost*. 2016 May 2;115(5):960-8.
- [83] Umińska JM, Ratajczak J, Pstrągowski K, Buszko K, Nadolny K, Fabiszak T, Steblovník K, Noč M, Kubica J. The impact of mild therapeutic hypothermia on platelet reactivity in comatose survivors of cardiac arrest with acute myocardial infarction treated with ticagrelor. *Cardiol J*. 2022 May 6.
- [84] Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, Stankowska K, Buszko K, Navarese EP, Jilma B, Siller-Matula JM, Marszał MP, Rość D, Koziński M. 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 Jan 14;37(3):245-52.
- [85] Kubica J, Kubica A, Jilma B, Adamski P, Hobl EL, Navarese EP, Siller-Matula JM, Dąbrowska A, Fabiszak T, Koziński M, Gurbel PA. Impact of morphine on antiplatelet effects of oral P2Y12 receptor inhibitors. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 15;215:201-8.
- [86] Bartko J, Schoergenhofer C, Schwameis M, Wadowski P, Kubica J, Jilma B, Hobl EL. Morphine Interaction with Aspirin: a Double-Blind, Crossover Trial in Healthy Volunteers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018 May;365(2):430-436.
- [87] Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Koziński M, Obońska K, Laskowska E, Obońska E, Grześk G, Winiarski P, Paciorek P. 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 Apr 29;16:198.

- [88] Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, Kubica J, Buccheri S, Cannon CP, Gurbel PA, De Servi S, Budaj A, Bartorelli A, Trabatttoni D, Ohman EM, Wallentin L, Roe MT, James S. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients From 12 Randomized Trials. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):150-160.
- [89] Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, Pollack CV Jr, Montalescot G, Mahaffey KW, Kleiman NS, Goodman SG, Amine M, Angiolillo DJ, Becker RC, Chew DP, French WJ, Leisch F, Parikh KH, Skerjanec S, Bhatt DL. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2318-29.
- [90] Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimský P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, G  n  reux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1303-13.
- [91] Franchi F, Rollini F, Rivas A, Wali M, Briceno M, Agarwal M, Shaikh Z, Nawaz A, Silva G, Been L, Smairat R, Kaufman M, Pineda AM, Suryadevara S, Soffer D, Zenni MM, Bass TA, Angiolillo DJ. Platelet Inhibition With Cangrelor and Crushed Ticagrelor in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2019 Apr 2;139(14):1661-1670.
- [92] Caroff E, Hubler F, Meyer E, Renneberg D, Gnerre C, Treiber A, Rey M, Hess P, Steiner B, Hilpert K, Riederer MA. 4-((R)-2-([6-((S)-3-Methoxypyrrolidin-1-yl)-2-phenylpyrimidine-4-carbonyl]amino)-3-phosphonopropionyl)piperazine-1-carboxylic Acid Butyl Ester (ACT-246475) and Its Prodrug (ACT-281959), a Novel P2Y₁₂ Receptor Antagonist with a Wider Therapeutic Window in the Rat Than Clopidogrel. *J Med Chem*. 2015 Dec 10;58(23):9133-53.
- [93] Juif PE, Boehler M, Dobrow M, Ufer M, Dingemanse J. Clinical Pharmacology of the Reversible and Potent P2Y₁₂ Receptor Antagonist ACT-246475 After Single Subcutaneous Administration in Healthy Male Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2019 Jan;59(1):123-130.
- [94] Rey M, Kramberg M, Hess P, Morrison K, Ernst R, Haag F, Weber E, Clozel M, Baumann M, Caroff E, Hubler F, Riederer MA, Steiner B. The reversible

- P2Y₁₂ antagonist ACT-246475 causes significantly less blood loss than ticagrelor at equivalent antithrombotic efficacy in rat. *Pharmacol Res Perspect.* 2017 Oct;5(5):e00338.
- [95] Storey RF, Gurbel PA, Ten Berg J, Bernaud C, Dangas GD, Frenoux JM, Gorog DA, Hmissi A, Kunadian V, James SK, Tanguay JF, Tran H, Trenk D, Ufer M, Van der Harst P, Van't Hof AWJ, Angiolillo DJ. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of single-dose subcutaneous administration of selatogrel, a novel P2Y₁₂ receptor antagonist, in patients with chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Sep 1;41(33):3132-3140.
- [96] Kubica J, Kubica A, Jilma B, Adamski P, Hobl EL, Navarese EP, Siller-Matula JM, Dąbrowska A, Fabiszak T, Koziński M, Gurbel PA. Impact of morphine on antiplatelet effects of oral P2Y₁₂ receptor inhibitors. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 15;215:201-8.
- [97] Silvain J, Storey RF, Cayla G, Esteve JB, Dillinger JG, Rousseau H, Tsatsaris A, Baradat C, Salhi N, Hamm CW, Lapostolle F, Lassen JF, Collet JP, Ten Berg JM, Van't Hof AW, Montalescot G. P2Y₁₂ receptor inhibition and effect of morphine in patients undergoing primary PCI for ST-segment elevation myocardial infarction. The PRIVATE-ATLANTIC study. *Thromb Haemost.* 2016 Aug 1;116(2):369-78.
- [98] Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, Stankowska K, Buszko K, Navarese EP, Jilma B, Siller-Matula JM, Marszałł MP, Rość D, Koziński M. 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 Jan 14;37(3):245-52.
- [99] Adamski P, Buszko K, Sikora J, Niezgoda P, Fabiszak T, Ostrowska M, Barańska M, Karczmarska-Wódzka A, Navarese EP, Kubica J. Determinants of high platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor. *Sci Rep.* 2019 Mar 8;9(1):3924.
- [100] Zhang Y, Wang N, Gu Q. Effects of morphine on P2Y₁₂ platelet inhibitors in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021 Mar;41:219-228.
- [101] Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, Peacock WF, Pollack CV Jr, Gibler WB, Peterson ED; CRUSADE Investigators. Association of intravenous

- morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J.* 2005 Jun;149(6):1043-9.
- [102] de Waha S, Eitel I, Desch S, Fuernau G, Lurz P, Urban D, Schuler G, Thiele H. Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol.* 2015 Sep;104(9):727-34.
- [103] Eitel I, Wang J, Stiermaier T, Fuernau G, Feistritz HJ, Joost A, Jobs A, Meusel M, Blodau C, Desch S, de Waha-Thiele S, Langer H, Thiele H. Impact of Morphine Treatment on Infarct Size and Reperfusion Injury in Acute Reperfused ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med.* 2020 Mar 9;9(3):735.
- [104] Massalha E, Oren D, Goitein O, Brodov Y, Fardman A, Younis A, Berkovitch A, Raibman-Spector S, Konen E, Maor E, Fefer P, Segev A, Beigel R, Matetzky S. Post-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Platelet Reactivity Is Associated With the Extent of Microvascular Obstruction and Infarct Size as Determined by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Am Heart Assoc.* 2022 Feb;11(3):e020973.
- [105] Canonico ME, Sanna GD, Siciliano R, Guarino S, Bellandi B, Scudiero F, Saba PS, Esposito G, Alexopoulos D, Parodi G. Not-high before-treatment platelet reactivity in patients with STEMI: prevalence, clinical characteristics, response to therapy and outcomes. *Platelets.* 2022 Apr 3;33(3):390-397.
- [106] Aitmokhtar O, Paganelli F, Benamara S, Azaza A, Bonello L, Hamza O, Seddiki S, Benathmane T, Saidane M, Bouzid A, Kara M, Sik A, Azzouz A, Harbi F, Monsuez JJ, Benkhedda S. Impact of platelet inhibition level on subsequent no-reflow in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017 Nov;110(11):626-633.
- [107] Tomlin PJ. Methoxyflurane. *Br J Anaesth.* 1965 Sep;37(9):706-9.
- [108] Blair HA, Frampton JE. Methoxyflurane: A Review in Trauma Pain. *Clin Drug Investig.* 2016 Dec;36(12):1067-1073. doi: 10.1007/s40261-016-0473-0. Erratum in: *Clin Drug Investig.* 2016 Nov 17.
- [109] Mercadante S, Voza A, Serra S, Ruggiano G, Carpinteri G, Gangitano G, Intelligente F, Bonafede E, Sblendido A, Farina A, Soldi A, Fabbri A; MEDITA Study Group. Analgesic Efficacy, Practicality and Safety of Inhaled Methoxyflurane Versus Standard Analgesic Treatment for Acute Trauma Pain in the Emergency Setting: A Randomised, Open-

- Label, Active-Controlled, Multicentre Trial in Italy (MEDITA). *Adv Ther.* 2019 Nov;36(11):3030-3046.
- [110] Voza A, Ruggiano G, Serra S, Carpinteri G, Gangitano G, Intelligente F, Bonafede E, Sblendido A, Farina A, Soldi A, Fabbri A; MEDITA Study Group. Inhaled Methoxyflurane versus Intravenous Morphine for Severe Trauma Pain in the Emergency Setting: Subgroup Analysis of MEDITA, a Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *J Pain Res.* 2020 Mar 6;13:491-502.
- [111] Borobia AM, Collado SG, Cardona CC, Pueyo RC, Alonso CF, Torres IP, González MC, Casal Codesido JR, Betegón MA, Barcela LA, Andicoechea AO, Testa AF, Colina JT, Dorribo AC, Del Arco Galán C, Martínez Ávila JC, Lugilde ST, Carcas Sansuán AJ; InMEDIATE Investigators Group. Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action Versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDIATE: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. *Ann Emerg Med.* 2020 Mar;75(3):315-328.
- [112] Jephcott C, Grummet J, Nguyen N, Spruyt O. A review of the safety and efficacy of inhaled methoxyflurane as an analgesic for outpatient procedures. *Br J Anaesth.* 2018 May;120(5):1040-1048.
- [113] Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021 Apr 7;42(14):1289-1367.
- [114] Niezgoda P, Barańska M, Adamski P, Pietrzykowski Ł, Marszałł MP, Wojakowski W, Kulczkowski W, Gorog D, Jilma B, Nadolny K, Navarese EP, Kubica A, Kubica J. Influence of METHoxyflurane on ANtiplatelet Effect of ticagrelor in patients with unstable angina pectoris: Rationale and a protocol of a randomized clinical METHANE-SIRIO 4 study. *Cardiol J.* 2022;29(2):324-328.
- [115] Demir OM, Boerhout CKM, de Waard GA, van de Hoef TP, Patel N, Beijk MAM, Williams R, Rahman H, Everaars H; Oxford Acute Myocardial Infarction (OxAMI) Study; Kharbanda RK, Knaapen P, van Royen N, Piek JJ, Perera D. Comparison of

- Doppler Flow Velocity and Thermodilution Derived Indexes of Coronary Physiology. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022 May 23;15(10):1060-1070.
- [116] Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA, Chieffo A, Christodorescu RM, Deaton C, Doenst T, Jones HW, Kunadian V, Mehilli J, Milojevic M, Piek JJ, Pugliese F, Rubboli A, Semb AG, Senior R, Ten Berg JM, Van Belle E, Van Craenenbroeck EM, Vidal-Perez R, Winther S; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024 Aug 30;ehae177.
- [117] Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA.* 2005 Nov 23;294(20):2623-9. doi: 10.1001/jama.294.20.2623. Erratum in: *JAMA.* 2006 May 17;295(19):2250.
- [118] Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 27;50(22):2173-95.
- [119] Birnbach B, Höpner J, Mikolajczyk R. Cardiac symptom attribution and knowledge of the symptoms of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 Oct 14;20(1):445.
- [120] Atar D, Agewall S. Morphine in myocardial infarction: balancing on the tight rope. *Eur Heart J.* 2016 Jan 14;37(3):253-5.
- [121] Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, Jilma-Stohlawetz P, Mannhalter C, Posch M, Jilma B. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 25;63(7):630-635.
- [122] Zeymer, U., Mark, B., Montalescot, G., Thiele, H., & Zahn, R. Influence of morphine on the effect of clopidogrel and prasugrel in patients with ST elevation myocardial infarction. Results of the ETAMI trial. *Eur Heart J.* 2015. p. 227-228.
- [123] Furtado RHM, Nicolau JC, Guo J, Im K, White JA, Sabatine MS, Newby LK, Giugliano RP. Morphine and Cardiovascular Outcomes Among Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jan 28;75(3):289-300.

- [124] Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Marcucci R, Comito V, Carrabba N, Santini A, Gensini GF, Abbate R, Antonucci D. 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 Apr 16;61(15):1601-6.
- [125] Thomas MR, Morton AC, Hossain R, Chen B, Luo L, Shahari NN, Hua P, Beniston RG, Judge HM, Storey RF. Morphine delays the onset of action of prasugrel in patients with prior history of ST-elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2016 Jul 4;116(1):96-102.
- [126] Vaidya GN, Khan A, Ghafghazi S. Effect of morphine use on oral P2Y₁₂ platelet inhibitors in acute myocardial infarction: Meta-analysis. *Indian Heart J*. 2019 Mar-Apr;71(2):126-135.
- [127] Moor F. Intravenous use of morphine in acute myocardial infarction. *Lancet*. (1930) 216:959–60. doi: 10.1016/S0140-6736(01)09746-X
- [128] Bonin M, Mewton N, Roubille F, Morel O, Cayla G, Angoulvant D, Elbaz M, Claeys MJ, Garcia-Dorado D, Giraud C, Rioufol G, Jossan C, Ovize M, Guerin P; CIRCUS Study Investigators. Effect and Safety of Morphine Use in Acute Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018 Feb 10;7(4):e006833.
- [128] Bellandi B, Zocchi C, Xanthopoulou I, Scudiero F, Valenti R, Migliorini A, Antonucci D, Marchionni N, Alexopoulos D, Parodi G. Morphine use and myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary PCI. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 15;221:567-71.
- [130] Charpentier S, Galinski M, Bounes V, Ricard-Hibon A, El-Khoury C, Elbaz M, Ageron FX, Manzo-Silberman S, Soulat L, Lapostolle F, Gérard A, Bregeaud D, Bongard V, Bonnefoy-Cudraz E; SCADOL II investigators. Nitrous oxide/oxygen plus acetaminophen versus morphine in ST elevation myocardial infarction: open-label, cluster-randomized, non-inferiority study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020 May 12;28(1):36.
- [131] McEvoy JW, Ibrahim K, Kickler TS, Clarke WA, Hasan RK, Czarny MJ, Keramati AR, Goli RR, Gratton TP, Brinker JA, Chacko M, Hwang CW, Johnston PV, Miller JM, Trost JC, Herzog WR, Blumenthal RS, Thiemann DR, Resar JR, Schulman SP. Effect of Intravenous Fentanyl on Ticagrelor Absorption and Platelet Inhibition Among Patients

- Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The PACIFY Randomized Clinical Trial (Platelet Aggregation With Ticagrelor Inhibition and Fentanyl). *Circulation*. 2018 Jan 16;137(3):307-309.
- [132] Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, Lauriers N, Masci PG, Degrauwe S. Comparative effects of fentanyl versus morphine on platelet inhibition induced by ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: full results of the PERSEUS randomized trial. *Cardiol J*. (2022) 29:591–600.
- [133] Fernando H, Duong T, Huynh K, Noonan J, Shaw J, Duffy SJ, Nehme Z, Smith K, Myles PS, Meikle PJ, Peter K, Stub D. Effects of lignocaine vs. opioids on antiplatelet activity of ticagrelor: the LOCAL trial. *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;42(39):4025-4036.
- [134] Fernando H, Nehme Z, Milne C, O'Brien J, Bernard S, Stephenson M, Myles PS, Lefkovits J, Peter K, Brennan A, Dinh D, Andrew E, Taylor AJ, Smith K, Stub D. Lidocaine Versus Opioids In Myocardial infarction: the AVOID-2 randomized controlled trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2023 Jan 27;12(1):2-11.
- [135] Oxer H F. Effects of Pentrox® (methoxyflurane) as an analgesic on cardiovascular and respiratory functions in the pre-hospital setting. *Original Research & Articles*. 2021;5(2).
- [136] Jacobs I. G. Health effects of patients given methoxyflurane in the pre-hospital setting: a data linkage study. *Open Emerg Med J*. 2010; 3(1): 7-13.
- [137] Kubica A, Kosobucka A, Niezgoda P, Adamski P, Buszko K, Lesiak M, Wojakowski W, Gasior M, Gorący J, Kleinrok A, Nadolny K, Navarese E, Kubica J. Analgesic Efficacy and safety of Morphine versus methoxyflurane in patients with acute myocardial infarction: the rationale and design of the ANEMON-SIRIO 3 study: a multicentre, open-label, phase II, randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2021 Mar 1;11(3):e043330.

XI. WYKAZ SKRÓTÓW

ACS – *ang. acute coronary syndrome*, ostry zespół wieńcowy

ADP - adenozy-no-5'-difosforan

AMD – *ang. Adjusted Mean Difference*, skorygowana średnia różnica

AOR – *ang. adjusted odds ratio*, skorygowany iloraz szans

ARR – *ang. absolute risk reduction*, bezwzględna redukcja ryzyka

ASA – *ang. acetylsalicylic acid*, kwas acetylosalicylowy

AUC – *ang. Area Under Curve*, pole powierzchni pod krzywą

CABG - *ang. coronary artery bypass grafting*, pomostowanie aortalno-wieńcowe

cAMP - cykliczny adenozy-no-3',5'-monofosforan

CCS – *ang. Canadian Cardiovascular Society*, Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne

CES1 – *ang. liver carboxylesterase 1*, wątrobowa karboksylesteraza 1

CFR - *ang. coronary flow reserve*, rezerwa przepływu wieńcowego

Non-IRA - *non-infarct-related artery*, tętnica niedozawałowa

CPTP - cyklopentylotriazolopirymidyny

COX-1 – *ang. cylooxygenase 1*, cyklooksygenaza 1

CVD - *ang. cardiovascular disease*, choroba sercowo-naczyniowa

DAPT - *ang. dual antiplatelet therapy*, podwójna terapia przeciwplateletowa

GCP - *ang. Good Clinical Practice*, dobra praktyka kliniczna

GP IIb/IIIa – *ang. Glycoprotein IIb/IIIa*, glikoproteina IIb/IIIa

GRACE score – *ang. The Global Registry of Acute Coronary Events risk score*

GUSTO – *ang. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*

HPR - *ang. high platelet reactivity*, wysoka reaktywność płytek krwi

HR – *ang. hazard ratio*, współczynnik ryzyka

IMR - *ang. index of microvascular resistance*, wskaźnik oporu mikronaczyniowego

ICC – *ang. Intraclass Correlation Coefficient*, współczynnik korelacji wewnątrzklasowej

IQR – *ang. interquartile range*, rozkład kwartylowy

IRA - *ang. infarct-related artery*, prawa tętnica wieńcowa

LAD - *ang. left anterior descending*, gałąź przednia zstępująca, inaczej międzykomorowa przednia

LDL - *ang. low-density lipoprotein*, lipoproteina niskiej gęstości

LGE - *ang. late gadolinium enhancement*, późne wzmocnienie pokontrastowe

LPR - *ang. low platelet reactivity*, niska reaktywność płytek krwi

MACE - *ang. major adverse cardiovascular event*, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

MBG – *ang. Myocardial Blush Grade*

Me – mediana

MEA – *ang. multiple electrode aggregometry*, agregometria wieloelektrodowa

MSI - *ang. myocardial salvage index*, wskaźnik uratowanego miokardium

MVO - *ang. microvascular obstruction*, niedrożność naczyń mikrokrążenia

NOO-A - *ang. nitrous oxide/oxygen plus intravenous acetaminophen*, podtlenek azotu/tlen i dożylny paracetamol

NRS - *ang. Numerical Rating Scale*, skala numeryczna

NSTE-ACS - *ang. non-ST-elevated acute coronary syndrome*, ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

OM - *ang. obtuse marginal*, gałąź marginalna

OR – *ang. odds ratio*, iloraz szans

PCI - *ang. percutaneous coronary intervention*, przezskórna interwencja wieńcowa

PD – *ang. pharmacodynamics*, farmakodynamika

PDGF - *ang. platelet-derived growth factor*, płytkopochodny czynnik wzrostu

PI3K – kinaza 3-fosfatydilinozytolu

PK – *ang. pharmacokinetics*, farmakokinetyka

PKA – *ang. protein kinase A*, kinaza białkowa A

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

PRU - *ang. P2Y₁₂ Reaction Units*

RCA - *ang. right coronary arter*, prawa tętnica wieńcowa

RR – *ang. relative risk*, ryzyko względne

SD – *ang. standard deviation*, odchylenie standardowe

SMD – *ang. standardized mean difference*, standaryzowana różnica średnich

STE-ACS - *ang. ST-elevated acute coronary syndrome*, ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST

STEMI - *ang. ST-elevation myocardial infarction*, zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST

TGF- β - *ang. transforming growth factor β* , transformujący czynnik wzrostu nowotworów beta

TIA - *ang. transient ischemic attack*, przemijający atak niedokrwienności mózgu.

TIMI – *ang. Thrombolysis In Myocardial Infarction*

$t_{\max}$ – czas do uzyskania stężenia maksymalnego

TP receptor - *ang. thromboxane-prostanoid receptor*, receptor dla tromboksanu A₂

TXA₂ – *ang. Thromboxane A₂*, Tromboksan A₂

VAS – *ang. Visual Analog Scale*, skala wzrokowo-analogowa

VASP - *ang. vasodilator-stimulated phosphoprotein*, waspina

vWF – *ang. von Willebrand factor*, czynnik von Willebranda

WMD – *ang. weighted mean difference*, średnia ważona różnic

95% CI – *ang. 95% confidence interval*, 95% przedział ufności.

XII. ZAŁĄCZNIKI

1. Opinia Komisji Bioetycznej

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy

KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 37/2020

Bydgoszcz, 28.01.2020 r.

Działając na podstawie art.29 Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), zarządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U.Nr 47 poz.480) oraz Zarządzeniem Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **28.01.2020 r.** przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

z zespołem w składzie

- **prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica, lek. Piotr Niezgoda, dr n. med. Piotr Adamski, lek. Malwina Barańska, lek. Lidia Manelska, dr hab. n. med. Eliano Pio Navarese, prof. UMK, dr hab. Aldona Kubica, prof. UMK, dr Piotr Michalski, mgr Agata Kosobucka, mgr Łukasz Pietrzykowski,**

w sprawie badania:

„Badanie wpływu metoksyfluranu na działanie przeciwpłytkowe tikagreloru u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania uczestników badania w tym również uczestników stanowiących grupę kontrolną o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania, a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej zgody na takie badanie;
- zapewnienia, że osoby uczestniczące w eksperymencie badawczym nie są ubezwłasnowolnione, nie są żołnierzami służby zasadniczej, nie są osobami pozbawionymi wolności, nie pozostają w zależności służbowej, dydaktycznej lub innej z prowadzącym badanie;
- UWAGA! Uczestnicy badania stanowiący grupę kontrolną nie mogą być rekrutowani spośród studentów lub pracowników podlegających zależności służbowej lub dydaktycznej z badaczami.
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych pacjentów, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach;
- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu na jednej kartce.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; Nr historii choroby pacjenta (L.ks.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i podpis badanej osoby, a także klauzulę, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, z wyjątkiem publikacji danych osobowych.

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty posiedzenia (28.01.2020 r.) do końca 2021 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.

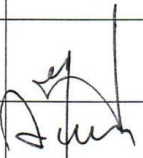
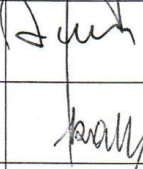
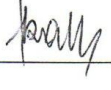
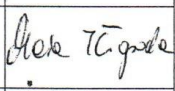
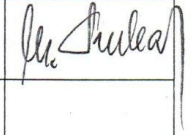
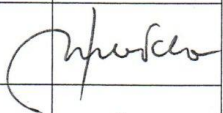
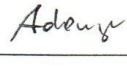
Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 28.01.2020 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	Przewodniczący <i>medycyna sądowa</i>	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	Z – ca przewodniczącego <i>prawniczka</i>	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	<i>pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca</i>	
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń	<i>pediatria, nefrologia</i>	
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	<i>położnictwo, ginekologia onkologiczna</i>	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	<i>chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna</i>	
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK	<i>organizacja ochrony zdrowia, otolaryngologia</i>	
8.	Dr hab. n. med. Maria Kłopotcka	<i>choroby wewnętrzne, gastroenterologia</i>	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	<i>duchowny</i>	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	<i>pediatria, choroby płuc</i>	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	<i>prawniczka</i>	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	<i>farmaceutka</i>	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	<i>pielęgniarska</i>	

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63

KB 37/2020

Bydgoszcz, 10.12.2024 r.

Działając na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5.12.1996 r. o zawodzie lekarza (Dz. U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152, wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26.01.2023 r. w sprawie komisji bioetycznej oraz Odwoławczej Komisji Bioetycznej (Dz. U. 2023 poz. 218) oraz Zarządzenia nr 173 Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z dnia 30.09.2024 r. w sprawie powołania Komisji Bioetycznej oraz zgodnie z zasadami zawartymi w DH i ICH GCP.

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

na posiedzeniu w dniu **10.12.2024 r.** przeanalizowała prośbę o:

- rozszerzenie zespołu badawczego uczestniczącego w badaniu o **lek. Przemysława Podhajskiego**

którą złożył:

prof. dr hab. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

w sprawie badania:

„Badanie wpływu metoksyfluranu na działanie przeciwplatekwe tikagreloru u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową.”

Po zapoznaniu się ze złożonym dokumentem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania jawnego Komisja przyjęła do wiadomości podane informacje i wyraża zgodę na powyższe pod warunkami określonymi w uchwale Komisji podjętej w dniu 28.01.2020 r.

Zgoda na kontynuowanie przedmiotowego badania obowiązuje do końca 2024 roku.

Prof. dr hab. med. Grzegorz Grzešek



Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:
prof. dr hab. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy