

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

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.

Przemysław Podhajski

Streszczenie w języku polskim

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 wieloośrodkowe, 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 (Me₄₅: 60,51 vs. 44,01 ng/mL, $p_{45}=0,0854$; Me₆₀: 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 (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, $p_{120}=0,0721$). 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 tikagrelorem i tikagrelorem 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.