Possibile interazione tra morfina e clopidogrel

Data 02 febbraio 2014
Categoria scienza

Pilastro di trattamento delle sindromi coronariche acute è l'associazione tra il clopidogrel, inibitore del recettore P2Y12, che blocca la funzione piastrinica adenosina difosfato-(ADP)-indotta, con l'aspirina. Il clopidogrel è un pro-farmaco che richiede l'attivazione da parte degli enzimi del citocromo P-450 in due tempi, per cui ha un inizio di azione relativamente lento.
Sebbene la morfina sia raccomandata per il dolore nell'infarto miocardico, mancano dati derivati da trials randomizzati controllati per un suo netto beneficio. E' interessante il fatto che l'uso della morfina è associato ad un più elevato tasso di mortalità in pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) senza sopraslivellamento del tratto ST ed in pazienti STEMI con ritardata attività di prasugrel o ticagrelor. Anche se questa non rappresenta una prova causale, vi potrebbe essere una relazione causa-effetto biologicamente plausibile: gli oppiacei inibiscono lo svuotamento gastrico con conseguente ritardato assorbimento e possibile riduzione dei livelli plasmatici dei farmaci somministrati per via orale.

Partendo da queste premesse, gli autori di questo trial clinico randomizzato, in doppio cieco, versus placebo, con disegno cross-over, realizzato in Austria, hanno valutato l'effetto della morfina sul riassorbimento intestinale, sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica del clopidogrel, ipotizzando che la morfina abbassi i livelli plasmatici del clopidogrel attivo e quindi riduca i suoi effetti antipiastrinici, ed hanno esaminato le interazioni farmaco-farmaco tra morfina e clopidogrel.
Criteri di inclusione erano l'età > 18 anni, la non-gravidanza, la capacità di comprensione della natura e delle finalità dello studio. Criteri di esclusione erano: l'assunzione di FANS o di inibitori piastrinici, disturbi della coagulazione noti, danno renale o epatico significativo, infezioni intestinali croniche (HIV; epatite B o C), anormalità clinica rilevante degli esami di laboratorio e controindicazioni all'assunzione di morfina e/o di clopidogrel.
E'stato scelto un periodo minimo di wash-out di 14 giorni, perché supera la sopravvivenza piastrinica in vivo e perché l'effetto della inibizione del P2Y12 diminuisce in 5 giorni. Dopo un digiuno notturno, è stata somministrata una dose di 600 mg di clopidogrel con 250 ml d'acqua immediatamente dopo la iniezione di 5 mg e.v. di placebo (Na Cl 0,9%) o di morfina 5 mg.
Non è stato consentita assunzione di cibo, bevande o tabacco per 4 ore.
Sono state, quindi, fatte le analisi farmacocinetiche e valutati gli effetti della morfina sul clopidogrel attraverso i test di funzionalità piastrinica. I soggetti in studio sono stati anche genotipizzati per i polimorfismi CYP2C9 e per il CYP2C19, solo per motivi esplorativi, per consentire il confronto delle dimensioni dell'effetto della morfina per determinanti genetici della farmacocinetica di clopidogrel.
I volontari sani (17 maschi e 7 femmine) avevano un'età di 32±9 anni, un peso di 75±11 kg, ed un BMI di 24±3 kg/m².
Nel 50% dei soggetti l'iniezione di morfina ha causato eventi avversi da medi a moderati, quali flush (42%), pressione sul torace (25%), nausea (25%), fatigue (17%), mal di testa (8%) e
xerostomia(8%).

Risultati:

Farmacocinetica

L'iniezione di morfina ha ritardato le concentrazioni plasmatiche massime di clopidogrel (Tmax: 105 vs. 83min, p=0.025) e ha ridotto sia il Cmax del metabolita attivo del clopidogrel (da
171 a 113ng/mL, p=0.025) sia l'esposizione totale come misurata dall' AUC0-n del52%
(16840 vs. 11103ng*h/mL, p=0.001).

Farmacodinamica

La co-somministrazione di morfina ha ritardato il tempo richiesto per la massima inibizione dell'aggregazione piastrinica di 2 volte (3 vs. 1.25h, p<0.001), ed in alcuni casi anche sopra le 5 ore. L'aggregazione piastrinica residua era più alta 1-4 ore dopo l'iniezione di morfina (p<0.005) (n=24).
La morfina ha ritardato anche l'inibizione della formazione del tappo piastrinico. L'assunzione del clopidogrel ha prolungato i tempi convenzionali di chiusura del collagene ADP-indotta 6 ore dopo l'assunzione a una media da 110 a 162s (p<0.01) sotto placebo ma non quando veniva co-somministrata la morfina (da 105 a 106, p=0.97) (n=23; p=0.012 tra i trattamenti).
Il clopidogrel ha ridotto l'indice medio di reattività piastrinica nel saggio VASP di una media dall'81% al 41% (p=0.008; n=10), e il trend era inferiore con la morfina (87% vs. 59%, p=0.004;
p=0.30 tra i trattamenti).

Discussione

Gli autori sostengono che questo trial identifica una nuova e potenziale interazione farmaco-farmaco: la

concomitante iniezione di morfina rallenta il riassorbimento del clopidogrel, riduce i livelli plasmatici del suo metabolita attivo e ritarda e diminuisce gli effetti del clopidogrel.

La morfina ha ritardato l'assorbimento del clopidogrel portando, di conseguenza a concentrazioni iniziali più basse del suo metabolita attivo, e, pertanto, ha ritardato la risposta farmacodinamica di circa 2 ore. La reattività piastrinica residua era significativamente più elevata dopo iniezione di morfina. L'importanza della rapida inibizione piastrinica nel setting dell'infarto miocardico è forse meglio dimostrata dalla precoce riduzione degli eventi di esito primario entro le prime ore dal trial prasugrel vs. clopidogrel (1).
I livelli di metabolita attivo erano da 2 a 4 volte più alti 30-90 minuti dopo placebo rispetto all'iniezione di morfina, il che portava ad una più alta esposizione. Le più basse concentrazioni di metabolita attivo dopo morfina corrispondono ad una riduzione della dose da 600 a 300 mg, cosa che può portare ad un più alto tasso di eventi avversi maggiori coronarici, compreso l'infarto miocardico e la morte. La morfina ha anche ridotto i livelli del metabolita attivo a concentrazioni osservate in genere in metabolizza tori intermedi o lenti, che sono inclini a scarsi esiti clinici.

Gli autori concludono che la co-somministrazione di morfina e clopidogrel dovrebbe essere evitata, se possibile, e che inibitori del P2Y12 più potenti dovrebbero fornire maggiore efficacia quando iniettati insieme alla morfina, ma le loro interazioni con la morfina dovrebbero essere valutate in ulteriori trials.

Limitazioni ammesse dagli autori:

1. Il trial non ha avuto il potere di misurare le differenze di effetto tra diversi metabolizzatori
2. Il trial non è stato disegnato per caratterizzare l'emivita o la farmacodinamica per 24 ore, tuttavia i dati indicano che la differenza diminuisce dopo 4 ore.
3. Sono stati osservati le concentrazioni e gli effetti del clopidogrel solo per 6 ore, perché la morfina è iniettata per trattare il dolore acuto dovuto alla necrosi miocardica, e perché gli effetti di una dose carico di 600 mg sono in genere visibili entro due ore.
4. Il disegno cross-over ha richiesto di studiare volontari sani piuttosto che pazienti STEMI, il cui riassorbimento intestinale potrebbe essere ulteriormente compromesso (ad es., dal ridotto flusso splancnico).

Fonte:

Morphine Decreases Clopidogrel Concentrations and Effects: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. E.L. Hobl, et al. J Am Coll Cardiol. 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.10.068.

Riferimento:

(1) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Wiviott SD et al. N Engl J Med 2007;357:2001-15.13

A cura di Patrizia Iaccarino