



Thèse

2025

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Impact des doses de fentanyl et de morphine sur l'inhibition plaquettaire induite par le ticagrelor dans l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

Garin, Dorian Fernand Alfred

How to cite

GARIN, Dorian Fernand Alfred. Impact des doses de fentanyl et de morphine sur l'inhibition plaquettaire induite par le ticagrelor dans l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Doctoral Thesis, 2025. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:183759

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:183759>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:183759](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:183759)

Section de médecine Clinique,
Département des Spécialités de

Médecine

Thèse effectuée sous la responsabilité du Privat Docent Chargé de cours Docteur
Juan Iglesias et du Professeur Marco Roffi

***"Impact des doses de fentanyl et de morphine sur
l'inhibition plaquettaire induite par le ticagrelor
dans l'infarctus du myocarde avec sus-décalage
du segment ST"***

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Dorian Fernand Alfred GARIN

de

Lavey-Morcles (VD)

Thèse n° 11272

Genève

2024

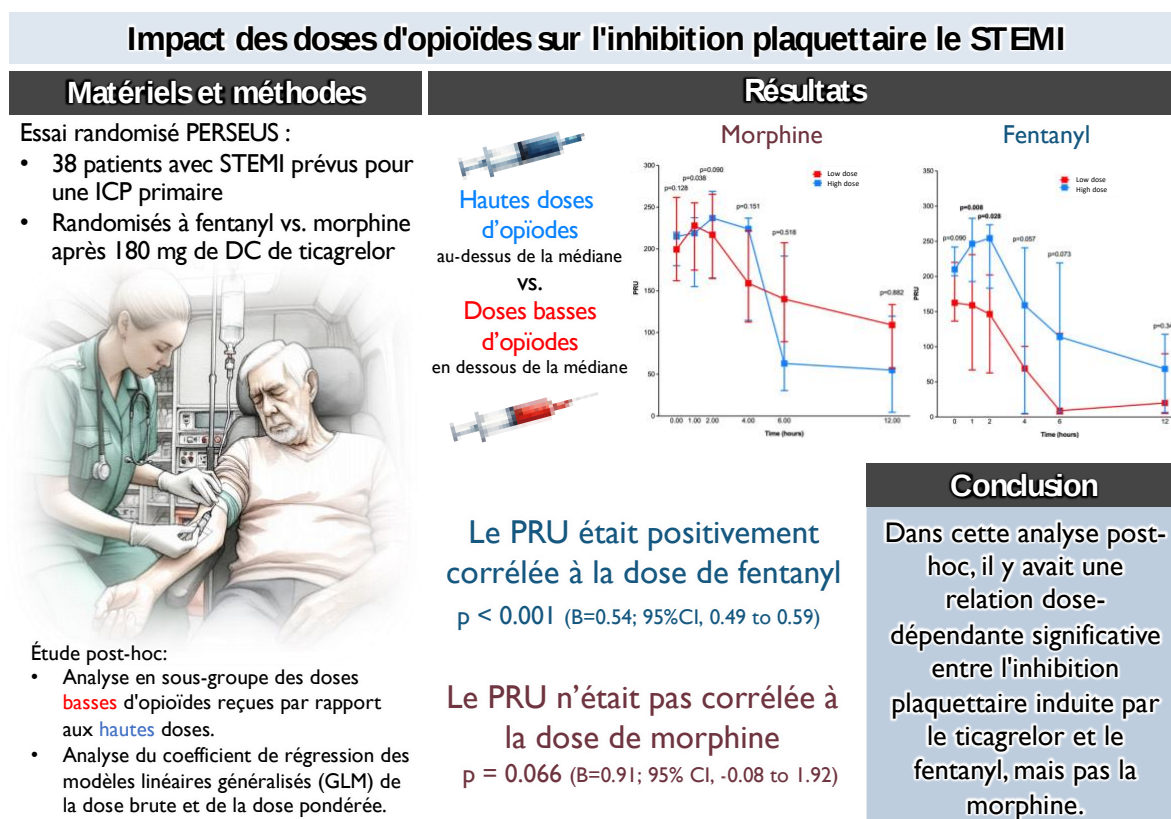
Table des matières

Résumé.....	- 4 -
Introduction	6
Revue de la littérature.....	15
But de l'étude	19
Matériels et méthodes	20
Résultats	23
Discussion.....	26
Conclusion.....	36
Annexes à l'étude.....	37
Figures.....	37
Tableaux.....	40
Remerciements	45
Références	46
Annexes.....	61
Article original (94)	61
Congrès EuroPCR 2023	71
Congrès de la Société Suisse de Cardiologie 2023.....	72
Abstract publié dans <i>Swiss Medical Weekly</i>	75

Résumé

Les inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂, constituent un pilier central du traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI). Néanmoins, il existe une interaction notable entre ces antiplaquettaires et les opiacés, couramment prescrits comme analgésiques lors d'un STEMI. Ce travail examine l'impact des doses de fentanyl et de morphine sur l'inhibition plaquettaire induite par le ticagrelor chez les patients présentant un STEMI et prévus pour une intervention coronarienne percutanée (ICP) primaire. Cette analyse a révélé une relation dose-dépendante significative entre le fentanyl et l'inhibition plaquettaire, non retrouvée pour la morphine. Ces résultats suggèrent que des doses plus basses de fentanyl pourraient induire une inhibition plaquettaire accrue et une concentration plasmatique plus élevée de ticagrelor par rapport à des doses plus hautes. Réduire la dose de fentanyl administrée peut être une stratégie potentielle pour optimiser l'efficacité du ticagrelor dans la prise en charge du STEMI.

Résumé visuel



DC, dose de charge ; ICP, intervention coronarienne percutanée ; PERSEUS, *Platelet Inhibition after Pre-hospital Ticagrelor using Fentanyl compared to Morphine in patients with ST-segment elevation Myocardial Infarction undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention* ; PRU, *P2Y₁₂ reaction unit* ; STEMI, infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

Introduction

Introduction personnelle

J'ai eu l'opportunité de réaliser ce travail de doctorat sous la direction de deux médecins agrégés du service de cardiologie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), également chargés de cours à l'Université de Genève. Mes deux codirecteurs, tous deux chercheurs de renom, possèdent une vaste expérience scientifique et sont auteurs de plusieurs centaines de publications dans des journaux à portée internationale. Ils sont mondialement reconnus pour leurs travaux sur le syndrome coronarien aigu (SCA).

Ce projet, débuté en 2022, coïncide avec l'obtention de mon diplôme fédéral de médecine humaine. Il a consisté à réanalyser et à approfondir les résultats de l'essai randomisé contrôlé PERSEUS (*Platelet Inhibition after Pre-hospital Ticagrelor using Fentanyl compared to Morphine in patients with ST-segment elevation Myocardial Infarction undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention*), mené aux HUG entre 2015 et 2017, interrompu précocement en raison d'un nombre de patients recrutés moins élevé que prévu.

Avec l'aide d'un statisticien, j'ai pu mener une analyse détaillée de la base de données, et développer une nouvelle méthode pour étudier l'interaction médicamenteuse entre le ticagrelor et le fentanyl ou la morphine administrée par voie intraveineuse lors d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI).

Après deux années de travail sur cette nouvelle méthode et la rédaction complète du manuscrit, notre étude a été publiée dans un journal à portée internationale, ayant subi une relecture par trois pairs reconnus pour leur expertise dans le traitement aigu de l'infarctus du myocarde. J'ai eu la chance de présenter notre travail lors de deux congrès majeurs : le congrès de la Société Suisse de Cardiologie en 2023 et le congrès international EuroPCR à Paris la même année, ce dernier étant l'un des congrès les plus prestigieux en cardiologie interventionnelle. Cette thèse

inclut, en plus de l'article original, une introduction posant le contexte de l'importance du traitement antiplaquettaire dans le SCA. Elle comporte également une revue de la littérature sur l'utilisation des opiacés pendant le STEMI, avec une analyse systématique de l'impact dose-dépendant de ces médicaments. En outre, l'article original a été traduit en français et enrichi par des publications récentes, offrant ainsi une perspective actualisée sur le sujet.

L'infarctus du myocarde

La maladie coronarienne reste la principale cause de décès dans le monde, malgré l'évolution spectaculaire des traitements non-invasifs et invasifs basés sur des preuves (1). La Suisse n'est pas épargnée : la maladie coronarienne y représente la plus grande cause de *disability-adjusted life year* (DALY). En 2022, près de 20'000 cas de SCA ont été recensés en Suisse (2, 3). Le SCA se divise en trois catégories : le STEMI, l'infarctus sans élévation du segment ST (NSTEMI) et l'angor instable ; chacun représente un tiers des cas totaux. Le STEMI est synonyme d'occlusion coronarienne complète et d'infarctus transmural, et représente le phénotype le plus grave nécessitant un traitement immédiat (4). Malgré les progrès de prise en charge thérapeutique, le STEMI reste une cause majeure de morbi-mortalité chez les patients hospitalisés pour un SCA (4, 5). En un siècle, les nombreuses avancées médicales dans le traitement du STEMI ont permis de faire drastiquement chuter la mortalité intra-hospitalière : de 35 à 40 %, elle est passée aujourd'hui à moins de 10 %, grâce à plusieurs facteurs, tels que la reperfusion coronarienne par intervention coronarienne percutanée (ICP) et les traitements antiplaquettaires (5, 6).

Physiopathologie de l'inhibition plaquettaire

L'inhibition plaquettaire joue un rôle crucial dans la prise en charge du STEMI en raison de son impact direct sur la physiopathologie de l'occlusion artérielle. La rupture ou l'érosion d'une

plaque d'athérome dans une artère coronaire conduit à la formation d'un thrombus, principalement constitué de plaquettes, qui obstrue le flux sanguin vers le muscle cardiaque. Cela entraîne une ischémie myocardique qui, si elle n'est pas corrigée, mène à une nécrose du tissu cardiaque (7). L'aspirine, en inhibant irréversiblement l'enzyme cyclooxygénase 1 (COX-1), empêche la synthèse du thromboxane A₂ (TXA₂), une molécule qui favorise l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction (8). Une part substantielle des propriétés antithrombotiques de l'aspirine est expliquée par la diminution de la production de prostaglandines et de TXA₂ dans les plaquettes (9, 10). Administrée par voie orale (300 à 500 mg), l'aspirine est rapidement absorbée et inhibe plus de 95% de la synthèse de TXA₂. Elle entraîne aussi une inhibition complète de la voie thrombogène médiée par l'acide arachidonique en 20 minutes (11) (**Figure 1**).

Un autre récepteur thrombogène des plaquettes, le récepteur P2Y₁₂, est également une cible pour contrer l'agrégation plaquettaire. Ce récepteur est stimulé par l'adénosine 5'-diphosphate (ADP), issu de l'exocytose des granules denses des autres plaquettes préalablement activées (12). La liaison de l'ADP au récepteur P2Y₁₂ produit une cascade de signalisations intracellulaires qui induit l'activation du complexe glycoprotéine IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), récepteur du fibrinogène, à la surface des plaquettes (13) (**Figure 1**). Plusieurs molécules inhibant ce récepteur existent sur le marché : le clopidogrel (promédicament, inhibiteur irréversible *per os* (p.o.), le moins puissant), le prasugrel (promédicament, inhibiteur irréversible p.o., le plus puissant des inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂), le ticagrelor (inhibiteur réversible p.o.), le cangrelor (inhibiteur réversible par voie intraveineuse), et le selatogrel (inhibiteur réversible sous-cutané, encore à l'étude) (14).

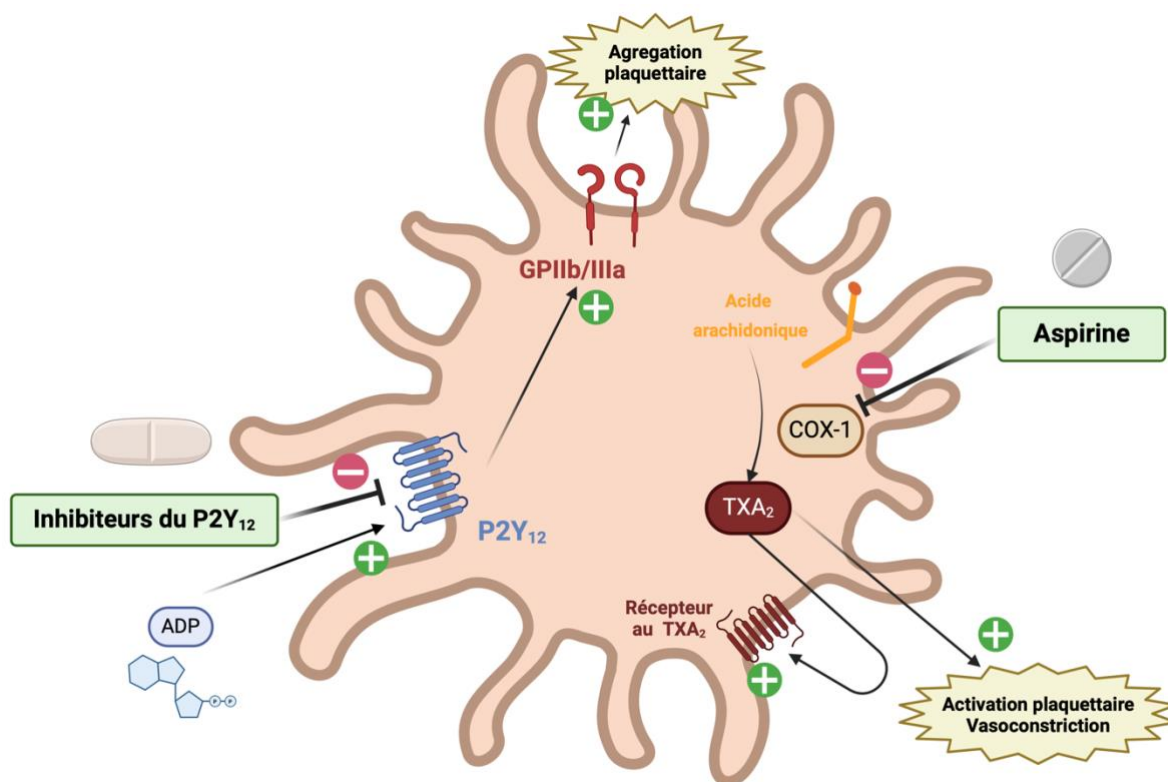


Figure 1 : représentation simplifiée de l'action des antiplaquettes orales utilisés pendant l'infarctus du myocarde. ADP, adénosine 5'-diphosphate ; COX-1, cyclooxygénase 1 ; GPIIb/IIIa, glycoprotéine IIb/IIIa ; TXA₂, thromboxane A₂. Créé avec BioRender.com ©.

Le ticagrelor

Le ticagrelor est la seule molécule de la classe des cyclopentyl-triazolo-pyrimidines, un analogue puissant de l'ADP. Elle a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en 2011. À la différence du clopidogrel et du prasugrel, le ticagrelor inhibe directement le récepteur P2Y₁₂, n'est pas un promédicament et ne nécessite pas d'activation métabolique, bien que 30% de ses effets proviennent d'un métabolite actif dérivé du foie, nommé AR-C124910XX (15). Le ticagrelor et son métabolite actif inhibent tous deux l'activation plaquettaire médiée par l'ADP en se liant de manière réversible à un site distinct du récepteur P2Y₁₂. Cela produit un effet antiplaquettaire plus rapide, plus puissant et plus prévisible que l'effet antiplaquettaire induit par le clopidogrel (16). Chez les patients stables, une inhibition

plaquettaire quasi complète est obtenue deux heures après l'administration de la molécule (17). Chez les patients présentant un SCA, le ticagrelor procure une inhibition plaquettaire plus forte, une heure après l'ICP, par rapport au clopidogrel (18, 19).

La double thérapie antiplaquettaire

Dans l'essai *Second International Study of Infarct Survival 2* (ISIS-2), il a été démontré que l'aspirine permettait une amélioration de la survie dans le SCA, avec une réduction relative de 23% de la mortalité cardiovasculaire (20, 21). Le bénéfice de l'inhibition plaquettaire par l'aspirine fut tel que plusieurs grands essais ont cherché la dose de charge (DC) optimale (22) et les doses de suivi au centigramme prêt (23, 24). L'ajout d'un deuxième antiplaquettaire inhibant le récepteur P2Y₁₂ [comme le clopidogrel, dans *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE) (25), ou le prasugrel dans *TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TRITON-TIMI-38) (26)] a montré des bénéfices supplémentaires, au prix d'un risque accru de saignement. L'essai *PLATelet inhibition and patient Outcomes* (PLATO) (27) a marqué une avancée dans la recherche sur la thérapie antiplaquettaire en démontrant la supériorité du ticagrelor sur le clopidogrel, avec une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues.

Ces essais ont participé à la création de la double thérapie antiagrégant plaquettaire (*dual antiplatelet therapy*, DAPT), aujourd'hui considérée comme un pilier fondamental du traitement du SCA. Cette thérapie a pour but de rétablir et de maintenir la perméabilité des artères coronaires le temps de la réalisation de l'ICP primaire, qui est essentielle pour la survie et la récupération du myocarde (4, 23, 28, 29).

Le prétraitement

Le prétraitement consiste à administrer un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ avant l'ICP. Le concept de l'administration pré-hospitalière d'agents antiplaquettaires dans l'infarctus du myocarde a été initialement étudié avec l'inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa, l'abciximab. Ce prétraitement a été associé à un taux plus élevé de flux perméable dans la coronaire atteinte (selon le score *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)) avant l'ICP primaire et à des taux plus faibles d'événements ischémiques, comparativement au placebo (30). Ensuite, diverses études et méta-analyses ont suggéré que le prétraitement avec le clopidogrel chez les patients avec un STEMI réduisait le taux d'événements ischémiques sans excès de saignement (31-33), mais son efficacité était limitée par un délai d'action lent et une réponse antiplaquettaire variable. En revanche, les nouveaux antagonistes oraux du récepteur P2Y₁₂ ont été démontrés capables d'inhiber la fonction plaquettaire en moins d'une heure, délai compatible avec les temps de transfert du diagnostic de STEMI à l'ICP primaire (18, 34). Dans l'étude ATLANTIC (*Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery*) (35), l'administration préhospitalière de ticagrelor dans l'ambulance a été comparée à son administration dans le laboratoire de cathétérisation. La différence médiane entre les moments de l'administration de la DC d'inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ avec les deux stratégies de traitement était de 31 minutes. Les issues co-primaires, la proportion de patients ne présentant pas une résolution $\geq 70\%$ de l'élévation du segment ST avant l'ICP et la proportion de patients n'obtenant pas un flux de grade 3 selon la classification TIMI, n'ont révélé aucune différence significative entre les groupes préhospitaliers et hospitaliers. Cependant, le taux de thrombose de stent était réduit dans le groupe préhospitalier (0% vs. 0.8% à 24h ; p=0.008 ; 0.2% vs. 1.2% 30 jours ; p=0.02). Malgré une issue co-primaire négative, cette étude suggère le signal d'un bénéfice d'une DC de ticagrelor administrée en préhospitalier chez les patients atteints de STEMI prévus pour une

ICP primaire. Une récente analyse prospective de registre confirme l'importance du prétraitement et de l'inhibition plaquettaire rapide et efficace dans le STEMI. Sur 1 624 patients présentant un STEMI prévus pour une ICP primaire inclus dans le registre, ceux prétraités avec des inhibiteurs P2Y₁₂ avant l'ICP présentaient un risque réduit d'événements ischémiques majeurs à 30 jours (ratio de risque ajusté : 0,53 ; IC 95 % : 0,37-0,76) sans augmentation du risque hémorragique (36).

D'autres stratégies visant à obtenir une inhibition plaquettaire plus précoce chez les patients atteints de STEMI prévus pour une ICP primaire ont été étudiées. Pour permettre un prétraitement optimal, différentes voies d'administration (orale écrasée ou parentérale) (37-41) des inhibiteurs du P2Y₁₂ ont été étudiées avec des issues primaires pharmacologiques. Ces études ont suggéré qu'une modalité d'administration orale par comprimés écrasés ou parentérale permet d'obtenir une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus rapide. Cependant, les bénéfices cliniques potentiels en termes de réduction du risque de thrombose aiguë de stent et d'amélioration de la perfusion myocardique restent à démontrer.

Recommandations actuelles

Aujourd'hui, chez les patients atteints de STEMI, l'objectif principal est de restaurer le plus rapidement possible le flux sanguin dans l'artère coronaire obstruée. Le traitement de référence est la réalisation d'une ICP primaire (4, 29). Les sociétés de cardiologie européennes (*European Society of Cardiology*, ESC) (4) et américaines (*American College of Cardiology / American Heart Association*, ACC/AHA) (28) recommandent une reperfusion percutanée immédiate pour les cas de STEMI, visant un intervalle entre l'admission et la dilatation de moins de 90 minutes, et idéalement inférieur à 60 minutes dans les centres équipés d'un laboratoire de cathétérisme cardiaque. Un délai supérieur à 30 minutes depuis l'apparition des premiers symptômes est associé à une augmentation significative du risque de mortalité à un an (42).

Les mêmes guidelines recommandent, pour les patients diagnostiqués avec un STEMI prévus pour une ICP primaire, d'administrer un prétraitement par aspirine et inhibiteurs oraux du récepteur P2Y₁₂ avec une DC orale, pour permettre une inhibition plaquettaire accélérée. En Suisse, lorsque la filière STEMI est déclenchée, le prétraitement est administré soit en préhospitalier (par exemple dans l'ambulance) soit en hospitalier (aux urgences ou dans le laboratoire de cathétérisme cardiaque). Ce prétraitement permet une inhibition plaquettaire rapide et est le pilier de la gestion pharmacologique du STEMI. Il permet de réduire les événements ischémiques et thrombotiques indésirables (4).

Pharmacologie des inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂

L'addition d'un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ à l'aspirine réduit donc les événements ischémiques chez un large éventail de patients atteints de pathologies cardiovasculaires (25-27). Cependant, la survenue d'événements ischémiques récurrents sous DAPT, y compris la thrombose de stent, demeure une préoccupation majeure (43, 44). Dans le contexte du STEMI, certaines conditions spécifiques, associées à un milieu prothrombotique, affectent l'absorption, le métabolisme et les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des agents antiplaquettaires (45). Les premières mesures de la fonction plaquettaire pendant un événement coronarien aigu sous traitement par clopidogrel ont démontré un niveau variable et globalement modeste d'inhibition du récepteur P2Y₁₂ (46). Cette réactivité plaquettaire élevée sous traitement, particulièrement observée pendant le SCA, a amené à la création d'un concept nommé *High on-treatment platelet reactivity* (HPTPR). L'HPTPR est défini par un *P2Y₁₂ reaction unit* (PRU) ≥ 240 ou un *Platelet Reactivity Index* (PRI) $\geq 50\%$ (46). L'HPTPR sous traitement antiplaquettaire est associée à un risque accru d'événements thrombotiques et ischémiques (44), notamment chez les patients présentant SCA traités par ICP (47). L'utilisation d'antiagrégants

plaquettaires plus puissants que le clopidogrel, comme le prasugrel ou le ticagrelor, réduit significativement le risque thrombotique (43, 44, 47-50).

Dans le cadre spécifique du STEMI, l'inhibition plaquettaire provoquée par les inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ administrés par voie orale est encore plus retardée. Ce phénomène s'explique par des conditions hémodynamiques défavorables et une absorption gastro-intestinale retardée (51-55). Une diminution du débit cardiaque, une augmentation de l'activité sympathique, une vasoconstriction des artères périphériques et un *shunt* sélectif avec une perfusion gastro-intestinale réduite sont impliqués dans cette baisse de l'absorption (53, 54). D'autres facteurs, comme une libération de facteur natriurétique auriculaire, une baisse de la perméabilité intestinale et une motilité intestinale réduite favorisent également ce phénomène (56).

Revue de la littérature

Interaction entre opioïdes et inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂

Le soulagement de la douleur du STEMI revêt une importance primordiale, non seulement pour des raisons de confort, mais également en raison de l'activation du système nerveux sympathique associée à la douleur, entraînant une vasoconstriction et une augmentation de la charge de travail cardiaque par inotropie, chronotropie et postcharge augmentée (29). Les opioïdes administrés par voie intraveineuse, tels que la morphine, constituent les analgésiques les plus couramment utilisés dans ce contexte et sont recommandés par les sociétés savantes (4, 28). Néanmoins, cette recommandation est basée uniquement sur des opinions d'experts (57). En effet, la corrélation entre l'analgésie et l'effet cardioprotecteur de la morphine n'a jamais été démontrée dans des essais contrôlés randomisés (58). Chez les patients atteints d'un STEMI et bénéficiant d'une ICP primaire, un nombre significatif de médicaments est administré, augmentant le risque d'interactions médicamenteuses. Bien que la morphine intraveineuse soit plébiscitée depuis 1930 pour soulager la douleur dans l'infarctus aigu du myocarde (59), ses nombreux effets indésirables tels que nausées, vomissements, bradycardie, hypotension et dépression respiratoire ont un impact clinique clair sur la prise du SCA (60). De plus, il a été démontré que l'utilisation d'opiacés altère l'effet antiplaquettaire des inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ administrés par voie orale (52, 61).

Une des premières mises en évidence de cette interaction a été relevée dans le registre CRUSADE (*Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines ?*), dans lequel l'administration de morphine chez des patients avec un NSTEMI était associée à une mortalité plus élevée, même après ajustement sur le risque et appariement sur le score de propension au

traitement (62). Cette association a été ensuite retrouvée par Parodi *et al.* dans le cadre d'une sous analyse d'une étude randomisée visant à étudier la pharmacocinétique du prasugrel et du ticagrelor dans le STEMI, dans laquelle un effet antiplaquettaire retardé imputé à l'utilisation de morphine au cours des premières heures du STEMI a été identifié (52). Dans cette étude, l'utilisation de morphine était un prédicteur significatif d'HTPR à 2 heures. Ensuite, les mêmes auteurs ont mené un essai dans lequel ils ont examiné l'effet de la morphine sur l'action du prasugrel et ticagrelor chez 300 patients présentant un STEMI et prévus pour une ICP primaire. Les patients traités avec de la morphine présentaient une réactivité plaquettaire plus élevée 2 heures après la dose de charge, indépendamment des vomissements induits par les opiacés. L'utilisation de morphine était un prédicteur indépendant d'une réactivité plaquettaire résiduelle élevée, même après ajustement (57). Dans l'étude *Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs* (RAPID) qui comparait différentes DC de ticagrelor, la morphine était un prédicteur indépendant d'HTPR et du PRU une heure après la DC. L'effet inhibiteur de la morphine le plus marqué semblait survenir lors de l'administration initiale (63). L'essai *IMPRESSION (Influence of Morphine on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction)* a été la première étude randomisée en double aveugle comparant la morphine contre un placebo. L'objectif de cette dernière était d'évaluer l'influence de la morphine sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du ticagrelor et de son métabolite actif AR-C124910XX chez des patients atteints d'un infarctus du myocarde. Les patients recevaient de la morphine (5 mg) ou un placebo par voie intraveineuse, suivi d'une DC de 180 mg de ticagrelor. La morphine a réduit l'exposition totale au ticagrelor et à son métabolite actif avec un retard de la concentration plasmatique maximale du ticagrelor. Tous les tests de réactivité plaquettaire ont montré un effet antiplaquettaire augmenté dans le groupe placebo (61). Cette association est expliquée par une relation causale biologiquement plausible, étant donné que la morphine inhibe la vidange gastrique, retardant ainsi l'absorption et

entraînant une diminution des concentrations plasmatiques maximales des médicaments administrés par voie orale (64).

Dans le but d'approfondir la compréhension des différences d'effets indésirables de la morphine parmi les antiplaquettaires, Parodi *et al.* ont étudié la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du prasugrel et du ticagrelor chez 300 patients prévus pour une ICP ayant reçu de la morphine intraveineuse. La réactivité plaquettaire était augmentée de manière similaire chez les patients recevant le prasugrel et le ticagrelor (57). En outre, il a été démontré que la morphine réduisait aussi la concentration plasmatique et l'absorption du clopidogrel (65-67). Une méta-analyse de 207 patients présentant un STEMI issus de cinq études différentes a révélé que la morphine entraînait une augmentation d'environ 40 % de la réactivité plaquettaire attendue sous DAPT (67).

Interaction dose-dépendante entre opioïdes et antiplaquettaires

Ces dernières années, plusieurs stratégies visent à obtenir une inhibition plaquettaire plus précoce chez les patients atteints d'infarctus du myocarde avec STEMI prévus pour une ICP primaire. L'utilisation de différents agents analgésiques non opioïdes (68), et l'utilisation concomitante d'agents prokinétiques (69) ou d'antagonistes opioïdes périphériques (70) pour favoriser la motilité gastro-intestinale ont été étudiées. Cependant, aucune de ces stratégies n'a démontré d'amélioration significative de la fonction plaquettaire sous morphine.

Le fentanyl

Le fentanyl est un nouvel opioïde synthétique, puissant et rapide d'action, administré par voie intraveineuse (71). Un nombre croissant d'études ont rapporté l'effet du fentanyl dans l'analgésie précoce chez les patients atteints d'infarctus aigu du myocarde (72, 73). À l'heure actuelle, l'effet du fentanyl sur la concentration sanguine des antagonistes du récepteur P2Y₁₂

n'a été que peu étudié. L'essai PACIFY (*Effect of Intravenous Fentanyl on Ticagrelor Absorption and Platelet Inhibition Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*) a analysé l'effet du fentanyl intraveineux sur l'absorption du ticagrelor et l'inhibition plaquettaire chez les patients bénéficiant d'une ICP primaire pour une maladie coronarienne stable (ICP élective). Les résultats ont montré que l'incidence d'une réactivité plaquettaire résiduelle élevée était significativement plus élevée dans le groupe fentanyl que dans le groupe non-fentanyl. Dans l'essai randomisé contrôlé PERSEUS, l'administration intraveineuse de fentanyl n'a pas amélioré par rapport à la morphine l'inhibition plaquettaire induite par le ticagrelor après 2 heures post-DC chez les patients symptomatiques avec STEMI traités par ICP primaire (74, 75). Après 4 heures, les patients traités par fentanyl présentaient des valeurs PRU significativement plus basses que les patients traités par la morphine, indiquant que l'inhibition du ticagrelor par le fentanyl semble être de plus courte durée, cela par rapport à la morphine. Cela pourrait suggérer le signal d'une meilleure biodisponibilité du ticagrelor et d'une inhibition plaquettaire plus puissante avec le fentanyl qu'avec la morphine. Cet essai randomisé contrôlé a dû être interrompu en raison d'une vitesse de recrutement insuffisante. Cependant, sur la base de cet essai, l'hypothèse d'une interaction moins forte entre les inhibiteurs du P2Y₁₂ et le fentanyl par rapport à la morphine peut être émise.

L'importance du dosage

Des études récentes ont suggéré une relation dose-dépendante entre les opioïdes administrés par voie intraveineuse et l'inhibition plaquettaire induite par les antagonistes du récepteur P2Y₁₂ administrés par voie orale chez les patients traités par ICP (20, 21). Dans la sous-analyse de l'essai randomisé MOVEMENT (*Methylnaltrexone to improve platelet inhibition of ticagrelor in morphine-treated patients with ST-segment elevation myocardial infarction*), étudiant methylnaltrexone vs. placebo chez des patients avec STEMI prévus pour une ICP

primaire et ayant reçu une DC orale de ticagrelor, il a été observé qu'une dose plus élevée de morphine réduisait de manière significative l'absorption du ticagrelor et atténuait ses effets antiplaquettaires, par rapport à des doses plus faibles de morphine (76). De même, une sous-analyse de l'essai PACIFY a retrouvé une relation temps- et dose-dépendante entre la quantité totale de fentanyl reçue et l'altération de l'inhibition plaquettaire par l'opioïde (77). Il s'agit des deux seuls essais connus à ce jour démontrant une relation dose-dépendante de cette interaction médicamenteuse dans le syndrome coronarien aigu et chronique.

But de l'étude

À notre connaissance, il n'existe pas, à ce jour, d'étude montrant qu'une différence dans la dose totale de fentanyl et de morphine reçue affecte l'inhibition plaquettaire induite par les inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ oraux chez les patients présentant un STEMI. Nous avons donc cherché à comparer l'impact de différentes doses de fentanyl et de morphine reçues sur les profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du ticagrelor chez les patients présentant un STEMI traités par ICP primaire. Notre hypothèse était qu'il existe une interaction significative entre la quantité de fentanyl reçue et la perte d'inhibition plaquettaire des inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ chez les patients présentant un STEMI et prévus pour une ICP primaire, d'une manière analogue à celle observée avec la morphine.

Matériels et méthodes

La présente étude est une analyse post-hoc de l'essai prospectif, monocentrique, randomisé et contrôlé PERSEUS. Les détails de la conception de l'essai ont été rapportés précédemment (78). En résumé, nous avons analysé la population PERSEUS, à savoir des patients présentant un STEMI prévus pour une ICP primaire et nécessitant l'administration d'opioïdes intraveineux pour soulager la douleur [score sur l'échelle visuelle analogique (EVA) ≥ 3] et randomisés en ratio 1:1 pour recevoir du fentanyl (50-150 μg) ou de la morphine (4-8 mg) après un prétraitement par aspirine (500 mg) et ticagrelor (180 mg) par voie orale. Les critères d'exclusion comprenaient l'utilisation antérieure d'inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ ou d'anticoagulants avant le diagnostic de STEMI, l'administration d'antagonistes de la GP IIb/IIIa, la présence de conditions affectant l'absorption gastro-intestinale ou le métabolisme des inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ par voie orale, comme le choc cardiogénique ou la baisse de l'état de conscience. Le protocole de l'étude PERSEUS était conforme à la déclaration d'Helsinki et a reçu l'approbation du comité d'éthique du centre hospitalier universitaire Vaudois (CHUV). Tous les participants ont donné leur consentement éclairé par écrit. L'essai a été enregistré sur ClinicalTrials.gov, sous l'identifiant NCT02531165. Les résultats de l'ensemble des patients inclus dans l'essai PERSEUS ont déjà été publiés (74, 75).

Évaluations pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

Les méthodes de collecte des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du ticagrelor ont été décrites en détail précédemment (78). Nous avons évalué la réactivité plaquettaire par le PRU à l'aide du test *VerifyNow® P2Y₁₂ function* (Accumetrics, Inc., San Diego, Californie, USA). Un laboratoire externe en aveugle (Covance Laboratories, Indianapolis, Indiana, USA) a mesuré les concentrations plasmatiques de ticagrelor et de son

métabolite actif (AR-C124910XX) 1, 2, 4, 6 et 12 heures après l'administration de la DC de ticagrelor. Les concentrations plasmatiques de ticagrelor et d'AR-C124910XX avant l'administration de la DC de ticagrelor étaient supposées être de 0 mg/ml car les patients sous traitement chronique par un inhibiteur du P2Y₁₂ étaient exclus.

Issues

L'issue primaire était la réactivité plaquettaire mesurée par PRU, en fonction de la dose totale d'opioïdes intraveineux (fentanyl vs. morphine) reçue 2 heures après le prétraitement par le ticagrelor. Les issues secondaires, basées sur la dose totale d'opioïdes intraveineux administrés, étaient (1) le PRU à 1, 4, 6 et 12 heures et (2) les concentrations plasmatiques maximales de ticagrelor et d'AR-C124910XX à 1, 2, 4, 6 et 12 heures après l'administration de la DC de ticagrelor.

Analyse statistique

Il s'agit d'une analyse post-hoc, non préspecifiée, de sous-groupes de l'essai contrôlé randomisé PERSEUS. Les patients de la cohorte de l'étude ont été divisés en deux sous-groupes en fonction de la dose totale d'opioïdes intraveineux reçue (basse vs. haute). Ils ont été définis en fonction de la dose totale d'opioïdes intraveineux reçue, respectivement inférieure et supérieure à la valeur médiane. Les tests de Mann-Whitney et de Fisher ont été utilisés, lorsque cela était nécessaire. Des modèles linéaires généralisés (*Generalised Linear Models*, GLM) ont été construits et adaptés pour estimer les interactions entre la quantité d'opioïdes reçue et le PRU (variable dépendante) à différents points temporels après l'administration de la DC de ticagrelor. Le coefficient de régression (ci-après : B) ainsi que les intervalles de confiance à 95 % (IC 95%) inférés ont été utilisés pour étudier l'issue primaire. Le coefficient B représentait

la variation de la variable dépendante pour une variation d'une unité de la variable indépendante, les autres variables restant constantes.

Le PRU a également été analysé en fonction des doses brutes (non pondérées en fonction du poids) et ajustées (pondérées en fonction du poids) d'opioïdes intraveineux pour déterminer leur impact sur le PRU et la concentration plasmatique du ticagrelor. La dose brute correspondait à la quantité absolue d'opioïde intraveineux reçue, tandis que la dose ajustée pondérait la dose brute reçue par kilogramme de poids corporel du patient. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide d'IBM SPSS Statistics, version 23.0 (IBM CO., Armonk, NY), et de GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA).

Résultats

Caractéristiques de base

Entre le 18 décembre 2015 et le 22 juin 2017, 38 patients atteints de STEMI ont été inclus dans l'essai PERSEUS, parmi lesquels 19 patients ont été traités par du fentanyl et 19 patients ont par de la morphine. Pour cette nouvelle analyse, aucun patient n'a été exclu. Les caractéristiques cliniques et procédurales de base des patients dans les sous-groupes recevant des doses basses ou hautes de fentanyl et de morphine sont présentées dans le **Tableau 1**. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux sous-groupes de traitement, à l'exception de taux plus élevés d'infarctus du myocarde issus de l'artère coronaire interventriculaire antérieure (IVA) que ceux issus de l'artère coronaire droite (CD) dans le sous-groupe recevant une dose basse de fentanyl par rapport au sous-groupe recevant une dose haute.

Évaluation pharmacodynamique

Les profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du ticagrelor et de son métabolite actif AR-C124910XX en fonction des doses brutes ou ajustées de fentanyl et de morphine sont résumés dans le **Tableau 2**. L'analyse en GLM a mis en évidence une relation significative entre le PRU à 2 heures et les doses brutes (B, 0,51 ; IC 95 %, 0,02 à 0,99 ; $p=0,043$) et les doses ajustées (B, 0,54 ; IC 95 %, 0,49 à 0,59 ; $p<0,001$) de fentanyl, mais pas de morphine (B, 1,73 ; IC 95 %, -8,33 à 11,79 ; $p=0,728$, et B, 0,91 ; IC 95 %, -0,08 à 1,92 ; $p=0,066$, respectivement) (**Tableau 2**). De même, les doses brutes (B, 0,49 ; IC 95 %, 0,04 à 0,93 ; $p=0,034$) et ajustées (B, 0,52 ; IC 95 %, 0,47 à 0,57 ; $p<0,001$) de fentanyl étaient significativement corrélées au PRU 1 heure après l'administration de la DC du ticagrelor. Il n'y avait pas de relation significative entre le PRU et les doses brutes de morphine (B, -0,35 ; IC 95 %, -9,62 à 8,92 ; $p=0,939$), alors qu'une relation négative a été observée entre le PRU et les

doses de morphine ajustées en fonction du poids (B, -1,10 ; IC 95 %, -2,02 à -0,17 ; p=0,016) (**Tableau 2**).

Après stratification en fonction des doses basses ou hautes d'opioïdes reçues (**Figure 2**), le PRU mesuré à 2 heures était significativement réduit chez les patients ayant reçu une dose plus basse de fentanyl que chez ceux ayant reçu des hautes doses [147 ; intervalle interquartile (IQR), 63 à 202 ; contre 255 ; IQR, 183 à 274 ; p=0,028], alors qu'aucune différence significative n'a été constatée chez les patients ayant reçu de basses doses de morphine par rapport à de hautes doses (217 ; IQR, 165 à 266 vs. 237 ; IQR, 165 à 269 ; p=0,09). À 1 heure, le PRU était significativement réduit chez les patients traités avec de basses doses de fentanyl par rapport aux hautes doses (159 ; IQR, 67 à 231 ; vs. 247 ; IQR, 193 à 283 ; p=0,008) (**Figure 2**). Globalement, il y avait un signal suggérant qu'un PRU plus bas chez les patients recevant de basses doses de fentanyl, par rapport à de hautes doses, à 4, 6 et 12 heures, alors qu'aucune différence significative n'a été observée chez les patients recevant de basses doses de morphine par rapport à de hautes doses (**Figure 2**).

Après stratification par terciles de la dose totale d'opioïdes reçue (**Figure 3**), le PRU était significativement plus faible chez les patients du tercile de dose de fentanyl le plus bas que chez ceux du tercile de dose de fentanyl le plus haut à 1 (159 ; IQR, 67 à 255 ; vs. 259 ; IQR, 213 à 287 ; p=0,031), 2 (120 ; IQR, 52 à 216 ; vs. 255 ; IQR, 217 à 278 ; p=0,041), et 6 heures (55 ; IQR, 5 à 119 ; vs. 128 ; IQR, 9 à 220 ; p=0,039) après l'administration de la DC de ticagrelor. Aucune différence significative de PRU entre les groupes terciles à la dose la plus basse et ceux à la dose la plus haute n'a été observée à aucun moment chez les patients ayant reçu de la morphine (**Figure 3**).

Évaluation pharmacocinétique

À 2 heures, aucune association significative n'a été trouvée entre les doses brutes de fentanyl ou de morphine et les concentrations plasmatiques de ticagrelor et d'AR-C124910XX 1 heure et 2 heures après l'administration de la DC du ticagrelor (**Tableau 2**). Cependant, il existait des relations significatives entre les doses ajustées de fentanyl et de morphine et les concentrations plasmatiques de ticagrelor (B, -1,39 ; IC 95 %, -1,60 à -1,18 ; $p < 0,001$ et B, -13,47 ; IC 95 %, -17,26 à -9,68 ; $p < 0,001$, respectivement) et AR-C124910XX (B, -0,27 ; IC 95 %, -0,31 à -0,24 ; $p < 0,001$, et B, -1,10 ; IC 95 %, -1,77 à -0,43 ; $p < 0,001$, respectivement) (**Tableau 2**). À 1 heure, les doses de fentanyl ajustées au poids étaient significativement corrélées aux concentrations plasmatiques de ticagrelor (B, 1,18 ; IC 95 %, -1,34 à -1,01 ; $p < 0,001$) et d'AR-C124910XX (B, -0,14 ; IC 95 %, -0,16 à -0,12 ; $p < 0,001$), alors qu'il existait une corrélation significative entre les doses ajustées de morphine et les concentrations plasmatiques d'AR-C124910XX (B, 0,66 ; IC 95 %, 0,28 à 1,04 ; $p = 0,001$), mais pas de ticagrelor (B, 2,07 ; IC 95 %, -0,99 à 5,13 ; $p = 0,185$) (**Tableau 2**).

Après stratification en fonction de la dose totale d'opioïdes intraveineux reçue, il n'y a pas eu de différences significatives entre les patients traités par de basses et de hautes doses de fentanyl ou de morphine en ce qui concerne les concentrations plasmatiques de ticagrelor et d'AR-C124910XX 1, 2, 4, 6 et 12 heures après le prétraitement par le ticagrelor. Cependant, nous avons trouvé un signal vers des concentrations plasmatiques de ticagrelor plus élevées chez les patients recevant des doses de fentanyl plus basses que chez ceux recevant des doses plus hautes (**Figure 4**).

Discussion

Dans cette analyse post-hoc de l'essai randomisé PERSEUS, nous avons trouvé une corrélation significative entre les doses brutes et ajustées de fentanyl et l'inhibition plaquettaire induite par le ticagrelor chez les patients atteints d'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST traités par ICP primaire et ayant reçu des opioïdes intraveineux pour soulager la douleur après un prétraitement par inhibiteur P2Y₁₂ avec le ticagrelor. Une telle corrélation n'a pas été observée pour la morphine. À notre connaissance, la présente analyse est la première étude démontrant des différences pharmacologiques entre le fentanyl intraveineux et la morphine en ce qui concerne l'inhibition plaquettaire induite par un puissant inhibiteur oral de P2Y₁₂ en fonction de la dose totale d'opioïdes intraveineux reçue.

Mise en perspective avec la littérature existante

Un ensemble solide de données randomisées suggère que l'inhibition plaquettaire induite par de puissants antagonistes du récepteur P2Y₁₂ administrés par voie orale est affectée par l'utilisation concomitante d'opioïdes dans le cadre d'un STEMI (57, 61, 70, 75, 79). Il a été démontré que les opioïdes intraveineux retardent l'absorption gastro-intestinale des inhibiteurs oraux du récepteur P2Y₁₂ pendant la prise en charge du STEMI (64, 80, 81), se traduisant par une réactivité plaquettaire plus élevée et un risque accru d'événements ischémiques et thrombotiques indésirables (62, 82, 83). Des études antérieures ont suggéré une association directe potentielle entre les doses totales d'opioïdes administrées par voie intraveineuse et l'inhibition plaquettaire induite par les inhibiteurs puissants du récepteur P2Y₁₂ administrés par voie orale chez les patients symptomatiques victimes d'un STEMI qui ont bénéficié d'une ICP primaire (76, 77). La recherche visant à mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de

cette interaction médicamenteuse entre les opioïdes administrés par voie intraveineuse et les inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ est toujours en cours. La récente analyse de sous-groupe de l'essai MOVEMENT a démontré une relation dose-dépendante entre la dose totale de morphine administrée et l'inhibition plaquettaire chez les patients présentant un STEMI. Les doses plus élevées de morphine réduisaient significativement l'absorption et l'inhibition plaquettaire induites par le ticagrelor, par rapport à des doses plus basses de morphine (76). Dans la sous-analyse de l'essai PACIFY (77), il a également été démontré que le fentanyl intraveineux réduisait l'absorption du ticagrelor par une atténuation temps- et dose-dépendante de son effet antiagrégant chez les patients souffrant de syndromes coronariens chroniques et bénéficiant d'une ICP. Cependant, aucune étude n'a évalué, à ce jour, l'impact des différentes doses de fentanyl et de morphine administrées sur les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des puissants antagonistes des récepteurs P2Y₁₂ administrés par voie orale chez des patients avec un STEMI et bénéficiant d'une ICP primaire. La présente analyse de sous-groupe de l'essai randomisé PERSEUS démontre pour la première fois une association dose-dépendante entre les doses totales brutes et ajustées de fentanyl et les effets antiplaquettaires induits par le prétraitement au ticagrelor dans le cadre d'une ICP primaire pour un STEMI, avec une plus grande inhibition plaquettaire obtenue avec des doses plus faibles, par rapport à des doses plus élevées, de fentanyl. Cette association n'a cependant pas été retrouvée pour la morphine. Ces résultats sont également étayés par des analyses pharmacocinétiques démontrant un retard d'absorption du ticagrelor en fonction de sa dose, comme le suggèrent les concentrations plasmatiques plus basses de ticagrelor et de son métabolite actif avec des doses plus élevées de fentanyl administré par voie intraveineuse. Ces résultats diffèrent de ceux observés dans une sous-étude récente de l'essai MOVEMENT qui a retrouvé une augmentation de la réactivité plaquettaire induite par le ticagrelor chez les patients atteints de STEMI qui ont reçu des doses plus élevées de morphine après le

prétraitement par le ticagrelor (76). Ces résultats pourraient s'expliquer par la population différente de patients étudiés, et/ou par les doses totales de morphine administrées dans l'étude MOVEMENT qui étaient plus basses, ou par les techniques différentes qui ont été utilisées pour l'évaluation pharmacodynamique.

Les deux études post-hoc susmentionnées ont montré une association dose-dépendante entre la quantité d'opioïde reçue et l'altération de la pharmacologie du ticagrelor : l'une avec la morphine dans le SCA (76) et l'autre avec le fentanyl dans la maladie coronarienne stable (77). Cependant, il n'était pas établi si la relation dose-dépendante du fentanyl sur l'altération de la pharmacologie du ticagrelor existait également dans le SCA. Comme l'essai PERSEUS a constitué la première comparaison randomisée directe entre le fentanyl intraveineux et la morphine chez les patients atteints de STEMI, nous avons ensuite analysé plus en profondeur cette population afin d'explorer l'association entre la dose de fentanyl et l'inhibition plaquettaire induite par le ticagrelor dans le cas de SCA. La présente analyse apporte un éclairage nouveau sur l'interaction médicamenteuse existante entre les inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ et les doses d'opioïdes administrées par voie intraveineuse dans le cadre d'un STEMI.

Hypothèses physiopathologiques

Nos résultats, ainsi que les études précédemment citées, suggèrent que l'inhibition de l'absorption du ticagrelor serait moins prolongée avec le fentanyl qu'avec la morphine chez les patients atteints de STEMI prévus pour une ICP primaire. L'une des raisons possibles tient à la courte durée d'action du fentanyl intraveineux, estimée à environ 30-60 minutes, contre 3 à 7 heures pour la morphine (84-86). Malgré sa plus longue demi-vie, la forte liposolubilité du fentanyl favorise une redistribution tissulaire rapide, ce qui pourrait écourter la phase d'inhibition de la vidange gastrique et permettre au ticagrelor de retrouver plus précocement

une cinétique d'absorption efficace (71). Les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques principales entre les deux molécules sont présentes dans le **Tableau 3**. Dans l'essai randomisé contrôlé PERSEUS (74), portant précisément sur cette comparaison, le temps médian (T_{max}) nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique du ticagrelor chez les patients sous fentanyl intraveineux était de 6 heures (IQR, 4–12), contre 12 heures (IQR, 4–12) avec la morphine intraveineuse. Ce délai plus bref s'est également traduit par une aire sous la courbe (AUC) du ticagrelor plus élevée à 6 heures pour le groupe fentanyl (1386 ng·h·ml⁻¹ ; IQR, 96–2765) que pour le groupe morphine (579 ng·h·ml⁻¹ ; IQR, 74–1108). Ainsi, l'effet plus transitoire du fentanyl sur la motricité digestive peut faciliter une « récupération » plus rapide du transit et, par conséquent, une meilleure absorption du ticagrelor en phase initiale.

La morphine génère plusieurs métabolites actifs, dont la morphine-6-glucuronide, qui participent à son action analgésique prolongée (87). Cette prolongation pourrait se traduire par un maintien plus durable de l'hypomotricité intestinale, retardant d'autant l'absorption du ticagrelor et réduisant la biodisponibilité de ce dernier chez des patients souffrant d'un STEMI. Dans l'essai PERSEUS, la morphine a été associée à une exposition plasmatique globale plus faible au ticagrelor, un phénomène potentiellement imputable à la persistance de son effet sur le système digestif, renforcé par la présence de métabolites.

D'un point de vue pratique, cette action prolongée explique pourquoi, même à doses différentes (hautes versus basses), la morphine a semblé altérer de façon relativement stable l'absorption du ticagrelor, alors que le fentanyl s'est avéré plus sensible à des variations de posologie. Il est possible que la morphine, du fait de ses métabolites et de sa demi-vie plus longue, entraîne un effet d'inhibition gastrique moins modulable que le fentanyl, dont la pharmacocinétique est plus prévisible et davantage corrélée à la dose administrée.

En plus de leurs divergences pharmacocinétiques, le fentanyl et la morphine se distinguent par leur capacité à induire la libération d'histamine. La morphine est reconnue pour provoquer une libération d'histamine plus marquée, susceptible d'induire une vasodilatation périphérique et une hypotension, et d'affecter le flux vasculaire splanchnique (88, 89). Bien que ce mécanisme n'ait pas encore été clairement démontré par des études dédiées, il est plausible qu'une libération plus importante d'histamine sous morphine amplifie la réduction de la perfusion intestinale, retardant ainsi l'arrivée du ticagrelor dans la circulation générale. Le fentanyl, moins histamino-libérateur, exercerait donc un effet moins prononcé sur la microcirculation digestive, contribuant à une reprise plus rapide de l'absorption. Ce phénomène pourrait également partiellement expliquer l'effet hypotenseur de la morphine et son association, décrite dans certaines études rétrospectives, avec une mortalité accrue chez les patients présentant un SCA (90-92).

Enfin, la différence de voies métaboliques entre le fentanyl et la morphine pourrait influencer sur leur interaction respective avec le ticagrelor. Le fentanyl est essentiellement dégradé par le cytochrome CYP3A4, tandis que la morphine subit une glucuronidation hépatique aboutissant à la formation de métabolites actifs (84). Si la pertinence exacte de ce mécanisme reste à préciser, on peut émettre l'hypothèse que la voie CYP3A4, plus rapide et moins génératrice de métabolites potentiellement actifs, expliquerait la cinétique d'action plus courte du fentanyl dans le tube digestif. À l'inverse, la glucuronidation, associée aux métabolites de la morphine, pourrait contribuer à une action prolongée, se traduisant par un ralentissement plus durable de la motilité gastro-intestinale et de l'absorption du ticagrelor. Des études cinétiques plus fines, combinant la mesure de la vidange gastrique et le dosage séquentiel du ticagrelor, seraient nécessaires pour confirmer le rôle précis de ces voies métaboliques dans l'altération de l'effet antiplaquettaire.

Une dernière hypothèse pourrait être une interaction médicamenteuse directe entre la morphine et le ticagrelor non médiée par l'absorption digestive. A notre connaissance, une telle interaction n'a jamais été décrite (93). Une étude intéressante pourrait être l'analyse de la pharmacologie du ticagrelor intraveineux lorsqu'il est donné conjointement à des opiacés : si une réduction de l'effet antiplaquettaire du ticagrelor était mise en évidence lorsqu'il est associé à la morphine ou à un autre opiacé, cela pourrait révéler une interaction de classe entre les inhibiteurs du P2Y₁₂ et les opiacés.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, l'effet dose-dépendant observé avec le fentanyl, couplé à sa demi-vie courte et sa faible libération d'histamine, suggère un impact moins prolongé sur la vidange gastrique et, donc, une absorption plus favorable du ticagrelor dans le contexte du STEMI. Ces constats plaident pour une utilisation préférentielle du fentanyl dans les situations nécessitant une analgésie rapide, tout en préservant l'efficacité de l'inhibition plaquettaire. Néanmoins, des essais cliniques supplémentaires, évaluant spécifiquement les conséquences cliniques à long terme, restent indispensables pour consolider cette stratégie et déterminer les algorithmes d'analgésie optimaux pour les patients présentant un STEMI.

Vers une gestion plus nuancée des opioïdes dans le STEMI

Le soulagement de la douleur pendant la prise en charge du STEMI est d'une importance capitale pour le confort du patient et pour réduire l'activation du système nerveux sympathique (29, 94). Bien qu'il ait été régulièrement démontré que la morphine réduit l'absorption gastro-intestinale, retarde le début de l'action et diminue les effets antiplaquettaires des antagonistes des récepteurs P2Y₁₂ par voie orale chez les patients avec un STEMI (57, 61, 70, 75, 79), l'utilisation d'opioïdes par voie intraveineuse pour soulager la douleur thoracique aiguë est toujours recommandée (4, 28), alors que son innocuité dans le SCA n'a jamais été directement étudiée. Sur la base des résultats de notre étude et de la littérature précédemment citée, nous

suggérons que le traitement systématique de la douleur thoracique par opioïdes intraveineux proposé dans les recommandations pourrait être amené de manière plus nuancée, par exemple en privilégiant des doses initiales plus basses. Cela permettrait une titration plus efficace de la molécule choisie aux vues des effets secondaires décrit plus haut. Le choix de l'opiacé pourrait également être dirigé en faveur du fentanyl, en raison des données de cette étude, de PERSEUS et de PACIFY, qui démontrent une durée de perte d'inhibition plaquettaire plus courte sans différence d'efficacité antalgique. Le fentanyl semble également plus prédictible en termes de pharmacodynamique et pharmacocinétique lors d'un événement aigu, comme le suggère l'essai PERSEUS (74) et la présente étude (95).

D'autres stratégies ont été étudiées pour surmonter les effets indésirables de la morphine sur l'inhibition plaquettaire induite par les antagonistes du récepteur P2Y₁₂, mais n'ont pas montré d'amélioration des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ administrés par voie orale chez les patients avec un STEMI (38, 96-98). Le récent essai randomisé contrôlé TASTER (*Platelet inhibition with orodispersible ticagrelor in acute coronary syndromes according to morphine use*) a également échoué à démontrer un avantage d'inhibition plaquettaire avec l'utilisation du ticagrelor orodispersible comparé au ticagrelor en tablette chez des patients avec un SCA recevant de la morphine prévue pour une ICP primaire (99). Dans l'essai randomisé ON-TIME 3 (*Opioids aNd crushed Ticagrelor In Myocardial infarction Evaluation*) qui a comparé le traitement par fentanyl à celui par paracétamol intraveineux chez des patients atteints d'un STEMI prévus pour une ICP primaire après un prétraitement au ticagrelor, il n'y avait pas de différences significatives dans les degrés d'inhibition plaquettaire induite par le ticagrelor à 2 heures entre les groupes de traitement. Cette absence de différence va à l'encontre des concentrations plasmatiques de ticagrelor plus élevées au début et immédiatement après l'ICP primaire observées chez les patients ayant reçu du paracétamol (68). En outre, l'utilisation du cangrelor permet une inhibition puissante et

constante du récepteur P2Y₁₂ lorsqu'il est administré en association avec le ticagrelor. Cette combinaison pourrait représenter une alternative intéressante pour combler le délai nécessaire jusqu'à ce que les inhibiteurs oraux de P2Y₁₂ exercent leurs effets antiplaquettaires efficaces chez les patients avec un STEMI bénéficiant d'une ICP primaire (40, 98, 100). Cependant, à notre connaissance, aucun essai clinique n'a étudié directement l'impact des opioïdes sur la pharmacodynamique et la pharmacocinétique du cangrelor.

De plus, notre étude suggère que lorsque des opioïdes intraveineux sont nécessaires pour soulager la douleur aiguë chez des patients symptomatiques victimes d'un STEMI qui ont été prétraités avec du ticagrelor, l'utilisation de doses plus faibles de fentanyl, plutôt que plus élevées, peut accélérer l'absorption du ticagrelor et obtenir une inhibition plaquettaire plus rapide par rapport à l'utilisation de la morphine. Ces résultats présentent un intérêt clinique pertinent étant donné le manque d'alternatives thérapeutiques efficaces aux opioïdes intraveineux pour le soulagement de la douleur dans la prise en charge du STEMI (68, 101).

À la lumière de ces résultats et des autres études citées montrant une interaction significative entre les opiacés et les inhibiteurs du P2Y₁₂, nous pouvons nous interroger sur le contenu des guidelines actuelles. La recommandation de niveau IIa pour l'utilisation d'opiacés intraveineux n'est qu'un avis d'experts, car l'innocuité de ces molécules dans le SCA, tout comme leur supériorité comparée à d'autres antalgiques n'a jamais été testée formellement. L'interaction entre les inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ et les opiacés est peu connue des praticiens de médecine d'urgence, de même que les algorithmes hospitaliers de traitement du SCA diffèrent. À titre d'illustration, en Suisse romande, le protocole de prise en charge du STEMI des hôpitaux universitaires de Genève (HUG) (102) recommande l'utilisation du fentanyl alors que celui du CHUV (103) préconise la morphine.

Il existe aujourd'hui des preuves pharmacologiques solides de l'inhibition plaquettaire par les inhibiteurs du P2Y₁₂ induite par les opioïdes intraveineux. Il reste encore à le déterminer si

cette interaction a des conséquences cliniques. Il semble difficile de mener une étude randomisée contrôlée à ce sujet en raison du très grand nombre de patients atteints de STEMI prévus pour une ICP primaire qui devraient être inclus pour démontrer une différence significative. Par conséquent, il serait judicieux de réfléchir à remettre en question la pratique quelque peu automatique du traitement « SCA = morphine » qui est couramment utilisée. L'acronyme M.O.N.A. (Morphine, Oxygène, Nitrés, Aspirine) pour la prise en charge du SCA, (104), bien qu'encore régulièrement enseigné dans les facultés de médecine, est une illustration de pratique devant être repensée. Une approche multimodale de l'analgésie, par exemple en débutant par du paracétamol intraveineux, ou en ajoutant des molécules issues de l'anesthésie (comme la kétamine, la dexmédétomidine, la clonidine, le méthoxyflurane, etc.), pourrait permettre de réduire l'administration d'opioïdes, à condition que leur innocuité et leur bénéfice soient testés et confirmés dans un essai dédié. L'avènement du selatogrel ou du cangrelor pourrait, à l'avenir, changer la prise en charge du SCA en proposant d'autres formes galéniques d'inhibiteurs du P2Y₁₂ sans prise orale. Toutefois, le mécanisme d'action complet de cette interaction n'est pas encore bien compris et elle pourrait ne pas être uniquement en lien avec l'absorption digestive.

Compte tenu de la conception post-hoc de notre étude, nos données ne permettent que de générer des hypothèses et un essai randomisé à plus grande échelle est nécessaire pour confirmer ces résultats. Par ailleurs, il reste à déterminer si les différences de réponses pharmacologiques dose-dépendantes au prétraitement par le ticagrelor observées chez les patients symptomatiques d'un STEMI et recevant du fentanyl ou de la morphine par voie intraveineuse peuvent se traduire par des résultats cliniques significatifs.

Limitations

Les résultats de notre analyse doivent être interprétés en tenant compte de plusieurs limitations. Premièrement, cette étude est une analyse post-hoc, non préspecifiée, d'un sous-groupe de l'essai randomisé PERSEUS, dont la taille d'échantillon était déjà petite. Ses résultats doivent donc être interprétés avec prudence et sont des concepts générateurs d'hypothèses qui méritent d'être confirmés par des études dédiées à plus grande échelle. Deuxièmement, nous avons classé les patients ayant été randomisés dans l'essai PERSEUS en différents sous-groupes en fonction des doses basses ou élevées d'opioïde reçues. En raison de la petite taille initiale de l'échantillon de l'essai PERSEUS, la puissance statistique a été réduite pour comparer les issues individuelles entre les groupes de traitement. La petite taille de l'échantillon a également empêché l'analyse d'autres issues étudiées dans des études similaires, telles que la proportion de patients présentant une HTPR, l'obtention d'un flux TIMI de grade 3 dans l'artère liée à l'infarctus avant l'ICP, ou une résolution ≥ 70 % du sus-décalage du segment ST après l'ICP primaire (61, 70, 74, 77, 79). Enfin, les résultats de cette analyse pourraient ne pas être applicables à d'autres inhibiteurs oraux du récepteur P2Y₁₂ que le ticagrelor.

Conclusion

Parmi les patients atteints d'un STEMI, prétraités par ticagrelor, prévus pour une ICP et ayant reçu des opioïdes par voie intraveineuse pour soulager la douleur aiguë, nous avons trouvé une relation dose-dépendante entre la dose totale de fentanyl intraveineux administrée et la perte d'inhibition plaquettaire induite par le ticagrelor. Cette relation n'a pas été observée pour la morphine. Ces résultats suggèrent que, lorsque des opioïdes intraveineux sont nécessaires pour soulager la douleur aiguë chez des patients présentant un STEMI, l'utilisation de doses plus basses de fentanyl, plutôt que de doses plus élevées, pourrait accélérer l'absorption du ticagrelor et conduire à une inhibition plaquettaire plus rapide, par rapport à l'utilisation de la morphine.

Annexes à l'étude

Figures

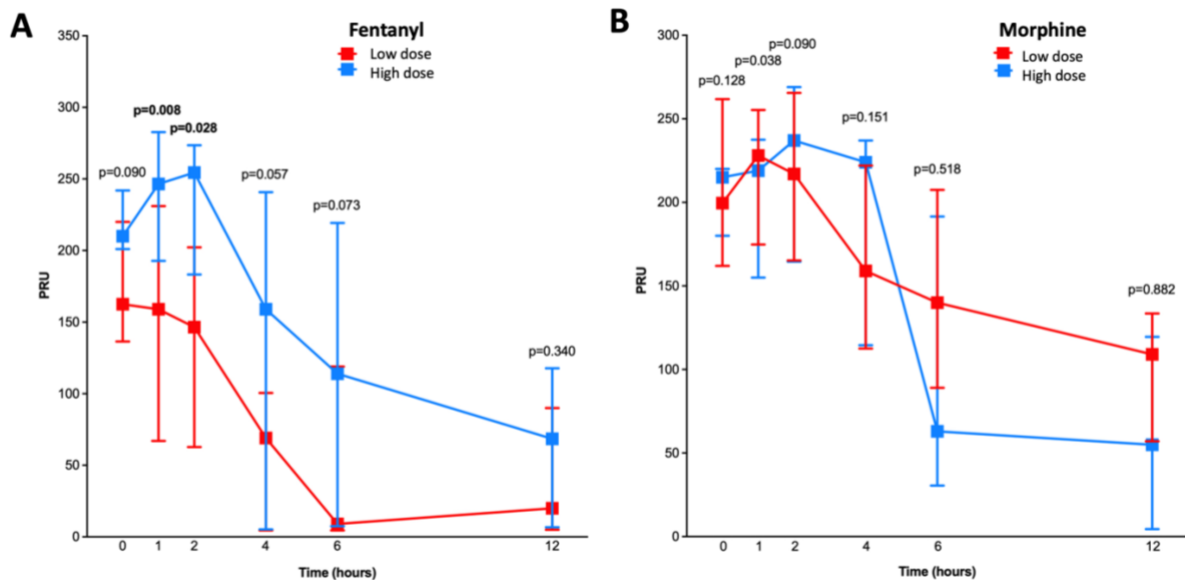


Figure 2. Évaluation pharmacodynamique chez les patients traités avec des doses basses ou hautes de fentanyl et de morphine. Graphique avec $P2Y_{12}$ reaction unit (PRU) pour des doses basses (en bleu) et hautes (en rouge) de fentanyl (A) et de morphine (B) à 1, 2, 4, 6 et 12 heures après l'administration de la dose de charge de ticagrelor. Les valeurs p pour les différences entre les deux groupes de traitement sont indiquées.

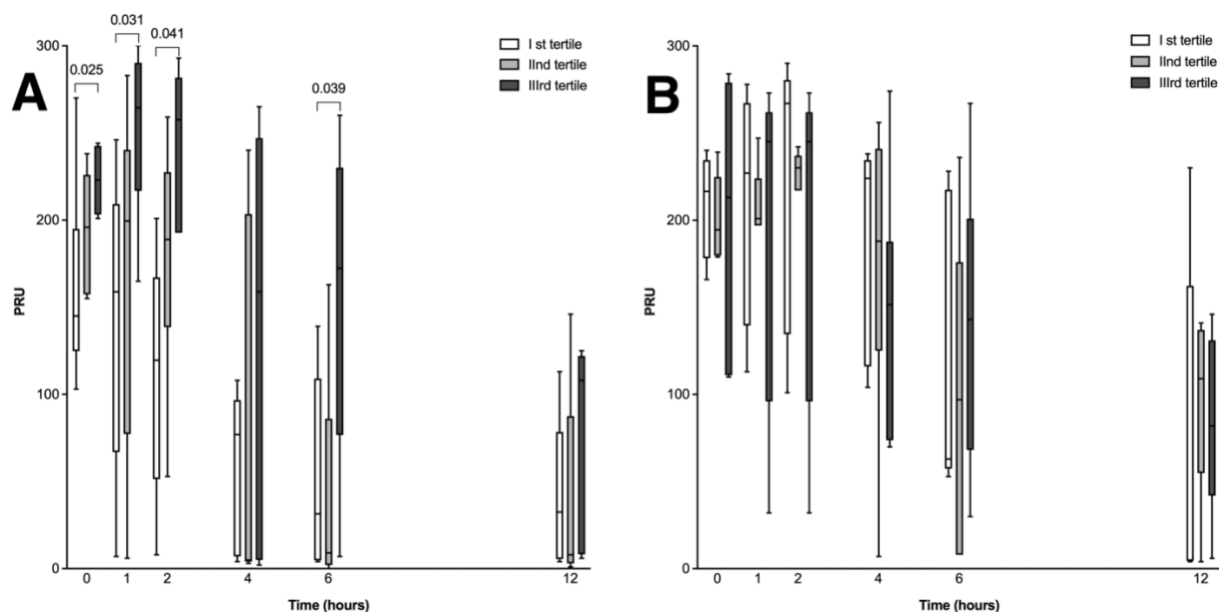


Figure 3. Évaluation pharmacodynamique chez les patients traités par fentanyl vs. morphine et stratifiés par terciles de la dose totale d'opioïde reçue. Graphiques en boîtes à moustache avec $P2Y_{12}$ reaction unit (PRU) à 1, 2, 4, 6 et 12 h après l'administration de la dose de charge de ticagrelor chez les patients traités par fentanyl (A) contre morphine (B) et stratifiés par terciles en fonction de la dose totale d'opioïdes reçue. Les valeurs $p < 0,05$ entre le tercile 1 et le tercile 3 sont indiquées.

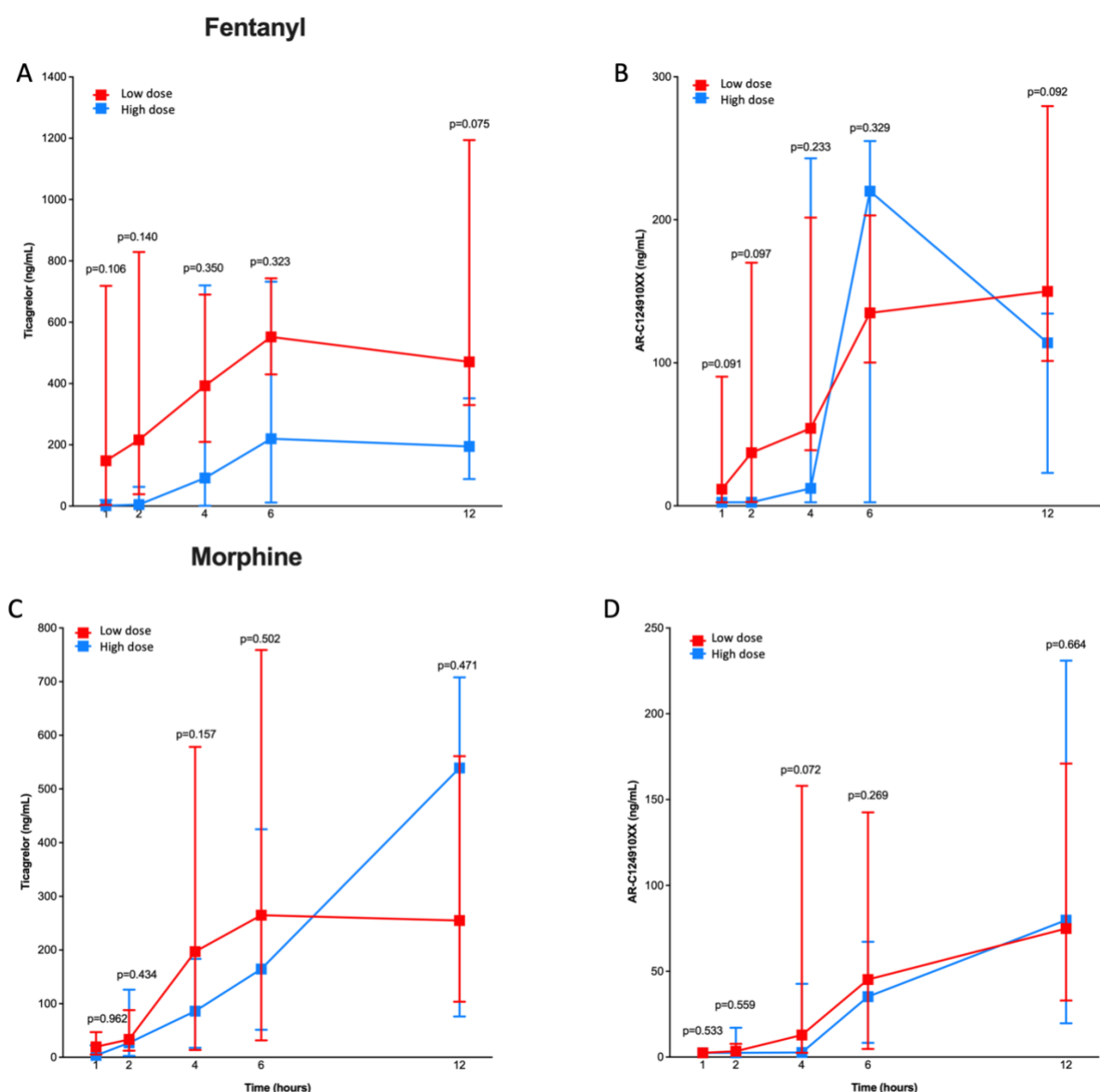


Figure 4. Évaluation pharmacocinétique chez les patients traités par des doses basses ou hautes de fentanyl et de morphine. Graphique présentant les profils pharmacocinétiques du ticagrelor (A, C) et de AR-C124910XX (B, D) pour des doses basses (en rouge) et hautes (en bleu) de fentanyl (A, B) et de morphine (C, D) 1, 2, 4, 6 et 12 h après l'administration de la dose de charge de ticagrelor. Les valeurs p pour les différences entre les deux groupes de traitement sont indiquées.

Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques de base des patients dans les groupes à doses basses contre hautes de fentanyl et de morphine.

Caractéristiques	Fentanyl			Morphine		
	Dose basse (n=10)	Haute dose (n=8)	Valeur p	Dose basse (n=10)	Haute dose (n=9)	Valeur p
Âge, année [IQR]	70 [59 – 82]	68 [52 – 82]	0.762	72 [60 – 81]	54 [46 – 74]	0.156
Sexe masculin, n (%)	8 (80.0)	4 (50.0)	0.321	8 (80.08)	6 (66.7)	0.628
Poids, Kg [IQR]	84 [63 – 92]	75 [63 – 79]	0.173	75 [73 – 89]	80 [76 – 95]	0.278
IMC, Kg/m ² [IQR]	27.7 [21.1 – 30.3]	25.3 [22.7 – 27.9]	0.573	25.7 [23.0 – 27.8]	26.3 [23.9 – 30.5]	0.315
Hypertension, n (%)	5 (50.0)	3 (37.5)	0.516	5 (50.0)	5 (55.6)	0.999
Dyslipidémie, n (%)	3 (42.9)	4 (50.0)	0.630	5 (50.0)	3 (33.3)	0.650
Diabetes mellitus, n (%)	2 (20.0)	1 (12.5)	0.999	1 (10.0)	2 (22.2)	0.582
Tabagisme						
Actif, n (%)	3 (30.0)	3 (37.5)	0.999	3 (30.0)	3 (33.3)	0.999
Ancien, n (%)	5 (50.0)	1 (12.5)	0.152	2 (20.0)	0 (0.0)	0.474
Jamais, n (%)	2 (20.0)	4 (50.0)	0.321	5 (50.0)	5 (55.6)	0.999
Maladie coronarienne connue, n (%)	0 (0.0)	1 (12.5)	0.444	3 (30.0)	0 (0.0)	0.211
Antécédent d'infarctus du myocarde, n (%)	1 (10.0)	1 (12.5)	0.358	4 (40.0)	1 (11.1)	0.073
Antécédent d'ICP, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	–	3 (30.0)	0 (0.0)	0.211
Maladie rénale chronique, n (%)	0 (0.0)	1 (12.5)	0.444	0 (0.0)	0 (0.0)	–
Choc cardiogénique, n (%)	1 (10.0)	1 (12.5)	0.999	1 (10.0)	0 (0.0)	0.999
Vaisseau infarci			0.018			0.251

Tronc commun, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Artère interventriculaire antérieure, n (%)	6 (60.0)	1 (12.5)	4 (40.0)	4 (44.4)
Artère coronaire circonflexe, n (%)	3 (30.0)	1 (12.5)	3 (30.0)	4 (44.4)
Artère coronaire droite, n (%)	1 (10.0)	6 (75.0)	3(30.0)	0 (0.0)
Flux TIMI avant l'ICP, n (%)		0.407		0.201
0	6 (60.0)	5 (62.5)	9 (90.0)	7 (77.8)
1	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	2 (20.0)	2 (25.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
3	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)

Les valeurs sont exprimées en n (%) ou en médiane [intervalle interquartile, IQR]. IMC, indice de masse corporelle ; ICP, intervention coronarienne percutanée ; TIMI, thrombolyse dans l'infarctus du myocarde.

Tableau 2. Profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du ticagrelor et de son métabolite actif AR-C124910XX en fonction des doses brutes ou ajustées de fentanyl et de morphine.

Temps après DC	Fentanyl				Morphine			
	Dose brute		Dose ajustée au poids		Dose brute		Dose ajustée au poids	
	B (IC 95%)	Valeur p	B (IC 95%)	Valeur p	B (IC 95%)	Valeur p	B (IC 95%)	Valeur p
PRU								
1 heure	0.49 (0.04 – 0.93)	0.034	0.52 (0.47 – 0.57)	<0.001	-0.35 (-9.62 – 8.92)	0.939	-1.10 (-2.02 – -0.17)	0.016
2 heures	0.51 (0.02 – 0.99)	0.043	0.54 (0.49 – 0.59)	<0.001	1.73 (-8.33 – 11.79)	0.728	0.91 (-0.08 – 1.92)	0.066
Concentration de ticagrelor								
1 heure	-1.18 (-2.69 – 0.34)	0.123	-1.18 (-1.34 – -1.01)	<0.001	1.23 (-29.10 – 31.56)	0.935	2.07 (-0.99 – 5.13)	0.185
2 heures	-1.40 (-3.30 – 0.49)	0.142	-1.39 (-1.60 – -1.18)	<0.001	-13.85 (-51.82 – 24.12)	0.463	-13.47 (-17.26 – -9.68)	<0.001
Concentration d'AR-C124910XX								
1 heure	-0.14 (-0.33 – 0.05)	0.145	-0.14 (-0.16 – -0.12)	<0.001	0.52 (-3.27 – 4.31)	0.782	0.66 (0.28 – 1.04)	0.001

2 heures	-0.26 (-0.59 – 0.07)	0.113	-0.27 (-0.31 – - 0.24)	<0.001	-1.25 (-7.86 – 5.35)	0.702	-1.10 (-1.77 – -0.43)	0.001
----------	----------------------	-------	---------------------------	--------	----------------------	-------	-----------------------	-------

B, coefficient de régression pour la variable prédictive à partir de modèles linéaires généralisés ; DC, dose de charge ; IC, intervalle de confiance ; PRU, *P2Y₁₂ reaction unit*.

Tableau 3. Différences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du fentanyl intraveineux et de la morphine intraveineuse

Caractéristiques	Fentanyl	Morphine
Délai d'action	2-3 min	15-20 min
Durée d'action	30min-1h	3-7h
Liposolubilité	Haute	Basse
Volume de distribution	4 L/kg	1-2 L/kg
Demi-vie	3-4h	2-4h (2h pour son métabolite)
Métabolisme	Hépatique (CYP3A4)	Hépatique (glucuronidation par UGT2B7)
Puissance sur le récepteur μ	~100	1
Métabolite	Inactif	Actif

Les valeurs indiquées sont pour la forme galénique intraveineuse des molécules et sont issues des références (71, 84, 105-107).

CYP3A4, cytochrome P450 3A4;UGT2B7 , UDP-Glucuronosyltransferase-2B7.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à mon premier codirecteur de thèse, le PD Dr Juan Iglesias, pour sa confiance, son aide précieuse, ses retours toujours développés et pertinents, et son mentorat irremplaçable tout au long de ce parcours académique. Son expertise et ses conseils avisés ont été essentiels à la réalisation de ce travail. Je remercie également le Pr Marco Roffi, mon second directeur de thèse, d'avoir accepté de diriger cette thèse, ainsi que pour son soutien et ses précieux conseils qui ont grandement contribué à l'enrichissement de ce travail. Je suis particulièrement reconnaissant envers le Pr. Federico Carbone pour son assistance statistique inestimable et sa disponibilité.

Je remercie également ma famille pour son soutien indéfectible. À ma mère, qui a éveillé et nourri ma curiosité scientifique depuis mon plus jeune âge ; à Jean-Pierre, qui m'a toujours soutenu et encouragé ; à mon père, qui m'a transmis une aisance pour l'informatique, bien utile à la recherche clinique. Merci à ma sœur, qui a toujours été une source de challenge et d'encouragement dans toutes mes entreprises.

Enfin, je remercie Camille pour sa relecture assidue, ses encouragements et sa patience. Merci de m'avoir fait comprendre l'importance du sens des mots. Merci de tolérer mes longues heures de travail et de recherche. Merci de me stimuler à persévérer dans mes projets et de toujours me pousser à questionner plus profondément mes idées.

Cette thèse est non seulement le fruit de mon travail, mais aussi celui de toutes les personnes qui ont cru en moi et qui m'ont accompagné avec tant de générosité et d'encouragements.

Références

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*. 2016;37(42):3232-45.
2. statistique Ofdl. Maladies cardiovasculaires 2024 [Available from: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/krankheiten/herz-kreislauf-erkrankungen.html>].
3. Meyer K, Mürner N, Laederach-Hofmann K, Simmet A, Hess OM. Heart failure events, and case fatalities in Switzerland based on hospital statistics and cause of death statistics. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(35-36):506-11.
4. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720-826.
5. Vogel RF, Delewi R, Badimon L, Angiolillo DJ, Vlachojannis GJ. Current Status and Future Direction of Antithrombotic Therapy for Patients with STEMI Undergoing Primary PCI. *RCM*. 2022;23(9).
6. Ali M, Lange SA, Wittlinger T, Lehnert G, Rigopoulos AG, Noutsias M. In-hospital mortality after acute STEMI in patients undergoing primary PCI. *Herz*. 2018;43(8):741-5.
7. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(21):2004-13.
8. Mehta SR, Yusuf S. Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4_Supplement):S79-S88.

9. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation*. 1985;72(6):1177-84.
10. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(24):2482-94.
11. Hong Y, Gengo FM, Rainka MM, Bates VE, Mager DE. Population pharmacodynamic modelling of aspirin-and ibuprofen-induced inhibition of platelet aggregation in healthy subjects. *Clinical pharmacokinetics*. 2008;47:129-37.
12. Evans DJW, Jackman LE, Chamberlain J, Crosdale DJ, Judge HM, Jetha K, et al. Platelet P2Y₁₂ Receptor Influences the Vessel Wall Response to Arterial Injury and Thrombosis. *Circulation*. 2009;119(1):116-22.
13. Cattaneo M. P2Y₁₂ receptors: structure and function. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1:S10-6.
14. Beavers CJ, Effoe SA, Dobesh PP. Selatogrel: A Novel Subcutaneous P2Y₁₂ Inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79(2):161-7.
15. Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*. 2010;70(1):65-77.
16. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(1):30-47.
17. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metabolism and Disposition*. 2010;38(9):1514-21.
18. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary

syndromes: the PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(18):1456-62.

19. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122(21):2131-41.

20. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Bmj*. 1998;316(7141):1337-43.

21. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.

22. Collaboration AT. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308(6921):81-106.

23. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2017;39(3):213-60.

24. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, et al. Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(21):1981-90.

25. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(20):2001-15.
26. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1297-309.
27. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045-57.
28. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):529-55.
29. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-77.
30. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(25):1895-903.
31. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients

with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. JAMA. 2005;294(10):1224-32.

32. Zeymer U, Arntz H-R, Mark B, Fichtlscherer S, Werner G, Schöller R, et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. Clinical Research in Cardiology. 2012;101:305-12.

33. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012;308(23):2507-16.

34. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine. 2013;369(11):999-1010.

35. Montalescot G, Hof AWvt, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 2014;371(11):1016-27.

36. Almendro-Delia M, Hernández-Meneses B, Padilla-Rodríguez G, Blanco-Ponce E, Arboleda-Sánchez JA, Rodríguez-Yáñez JC, et al. Timing of P2Y₁₂ Inhibitor Administration in Patients With STEMI Undergoing Primary PCI. Journal of the American College of Cardiology. 2024;83(25):2629-39.

37. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9784):2193-204.

38. Parodi G, Xanthopoulou I, Bellandi B, Gkizas V, Valenti R, Karanikas S, et al. Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: the MOJITO study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(5):511-2.
39. Franchi F, Rollini F, Rivas A, Wali M, Briceno M, Agarwal M, et al. Platelet Inhibition With Cangrelor and Crushed Ticagrelor in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2019;139(14):1661-70.
40. Alexopoulos D, Pappas C, Sfantou D, Xanthopoulou I, Didagelos M, Kikas P, et al. Cangrelor in Ticagrelor-Loaded STEMI Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):1750-1.
41. Rollini F, Franchi F, Hu J, Kureti M, Aggarwal N, Durairaj A, et al. Crushed Prasugrel Tablets in Patients With STEMI Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CRUSH Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(17):1994-2004.
42. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation.* 2004;109(22):2737-43.
43. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;50(19):1822-34.
44. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, Macaluso G, Commeau P, Comet B, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheterization and cardiovascular interventions.* 2003;59(3):295-302.

45. Fernando H, Shaw JA, Myles PS, Peter K, Stub D. The opioid-P2Y₁₂ inhibitor interaction: potential strategies to mitigate the interaction and consideration of alternative analgesic agents in myocardial infarction. *Pharmacology & Therapeutics*. 2021;217:107665.
46. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(12):919-33.
47. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(25):3171-5.
48. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Gaborit B, Castelli C, Poyet R, et al. Predictive Values of Post-Treatment Adenosine Diphosphate–Induced Aggregation and Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Index for Stent Thrombosis After Acute Coronary Syndrome in Clopidogrel-Treated Patients. *The American journal of cardiology*. 2009;104(8):1078-82.
49. Frere C, Cuisset T, Quilici J, Camoin L, Carvajal J, Morange PE, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2007;98(10):838-43.
50. Marcucci R, Gori AM, Panicia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119(2):237-42.
51. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, Kassimis G, Theodoropoulos KC, Makris G, et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):797-804.

52. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Marcucci R, Comito V, et al. Comparison of Prasugrel and Ticagrelor Loading Doses in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) Primary PCI Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(15):1601-6.
53. Heestertermans AA, van Werkum JW, Taubert D, Seesing TH, von Beckerath N, Hackeng CM, et al. Impaired bioavailability of clopidogrel in patients with a ST-segment elevation myocardial infarction. *Thrombosis research*. 2008;122(6):776-81.
54. Alexopoulos D. P2Y12 inhibitors adjunctive to primary PCI therapy in STEMI: fighting against the activated platelets. *Int J Cardiol*. 2013;163(3):249-55.
55. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, Gorchakova O, Lazar A, von Beckerath N, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost*. 2004;92(08):311-6.
56. McCann MJ, Nice-Lepard K, Rogers RC. Dorsal medullary injection of atrial natriuretic factor (ANF) excites vagal efferents and inhibits gastric motility. *Brain research*. 1991;549(2):247-52.
57. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(1).
58. Herlitz J, Bång A, Omerovic E, Wireklint-Sundström B. Is pre-hospital treatment of chest pain optimal in acute coronary syndrome? The relief of both pain and anxiety is needed. *Int J Cardiol*. 2011;149(2):147-51.
59. Moor F. Intravenous use of morphine in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1930;216:959-60.

60. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(9):2542-54.
61. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *European Heart Journal*. 2016;37(3):245-52.
62. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *American heart journal*. 2005;149(6):1043-9.
63. Parodi G, Bellandi B, Valenti R, Migliorini A, Marcucci R, Carrabba N, et al. Comparison of double (360 mg) ticagrelor loading dose with standard (60 mg) prasugrel loading dose in ST-elevation myocardial infarction patients: the Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs (RAPID) primary PCI 2 study. *American heart journal*. 2014;167(6):909-14.
64. Nimmo WS, Heading RC, Wilson J, Tothill P, Prescott LF. Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. *Br J Clin Pharmacol*. 1975;2(6):509-13.
65. Hobl EL, Reiter B, Schoergenhofer C, Schwameis M, Derhaschnig U, Kubica J, et al. Morphine decreases ticagrelor concentrations but not its antiplatelet effects: a randomized trial in healthy volunteers. *European journal of clinical investigation*. 2016;46(1):7-14.
66. Zeymer U, Mark B, Montalescot G, Thiele H, Zahn R, editors. Influence of morphine on the effect of clopidogrel and prasugrel in patients with ST elevation myocardial infarction. Results of the ETAMI trial. *European Heart Journal*; 2015: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.

67. Farag M, Srinivasan M, Gorog D. Morphine use impairs thrombotic status in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(13S):40-.
68. Tavenier AH, Hermanides RS, Ottervanger JP, Tolsma R, van Beurden A, Slingerland RJ, et al. Impact of opioids on P2Y12 receptor inhibition in patients with ST-elevation myocardial infarction who are pre-treated with crushed ticagrelor: Opioids and crushed Ticagrelor In Myocardial infarction Evaluation (ON-TIME 3) trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(1):4-12.
69. Saad M, Meyer-Saraei R, Waha-Thiele Sd, Stiermaier T, Graf T, Fuernau G, et al. Impact of Morphine Treatment With and Without Metoclopramide Coadministration on Ticagrelor-Induced Platelet Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2020;141(16):1354-6.
70. Holm M, Tornvall P, Henareh L, Jensen U, Golster N, Alström P, et al. The MOVEMENT Trial. *JAHA*. 2019;8(2):e010152.
71. Stanley TH. Fentanyl. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(5 Suppl):S67-71.
72. Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. *Drugs*. 2017;77(7):747-63.
73. Lavi S, Jolly SS, Bainbridge D, Manji F, Randhawa V, Lavi R. Sedation, analgesia, and anaesthesia variability in laboratory-based cardiac procedures: an international survey. *Can J Cardiol*. 2014;30(6):627-33.
74. Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, Lauriers N, Masci P-G, 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. *Cardiology Journal*. 2022;29(4):591-600.

75. Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, Lauriers N, Giorgio Masci P, Degrauwe S. Effects of Fentanyl Versus Morphine on Ticagrelor-Induced Platelet Inhibition in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The PERSEUS Randomized Trial. *Circulation*. 2020;142(25):2479-81.
76. Holm M, Tornvall P, Beck O, Fux T, van der Linden J. Impact of morphine dose on ticagrelor uptake and platelet inhibition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction – A substudy from the prospective randomized MOVEMENT trial. *Thrombosis Update*. 2021;5:100071.
77. Rakesh R. Goli B, Khalil Ibrahim M, Rohan Shah M, Thomas S. Kickler M, William A. Clarke P, Jon R. Resar M, et al. The Dose and Timing of Fentanyl Impacts on Ticagrelor Absorption and Platelet Inhibition During Percutaneous Coronary Intervention: The PACIFY Randomized Clinical Trial. *Journal of Invasive Cardiology*. 2019;31(9).
78. Degrauwe S, Roffi M, Lauriers N, Muller O, Masci PG, Valgimigli M, et al. Influence of intravenous fentanyl compared with morphine on ticagrelor absorption and platelet inhibition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: rationale and design of the PERSEUS randomized trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2019;5(3):158-63.
79. Senguttuvan NB, Suman F, Paneerselvam T, Malepati B, Ramesh S, Vallivedu MV, et al. Comparison of the effect of Morphine and Fentanyl in patients with acute coronary syndrome receiving Ticagrelor - The COMET (Comparison Morphine, Fentayl and Ticagrelor) randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2021;330:1-6.
80. Giannopoulos G, Deftereos S, Kolokathis F, Xanthopoulou I, Lekakis J, Alexopoulos D. P2Y12 Receptor Antagonists and Morphine: A Dangerous Liaison? *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(9).

81. Mori T, Shibasaki Y, Matsumoto K, Shibasaki M, Hasegawa M, Wang E, et al. Mechanisms that underlie mu-opioid receptor agonist-induced constipation: differential involvement of mu-opioid receptor sites and responsible regions. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;347(1):91-9.
82. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-105.
83. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2261-73.
84. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S133-53.
85. Guzin MT, López R, Estrada J, Ortigosa E. Neuraxial Blockade: Subarachnoid Anesthesia. In: Kaye AD, Urman RD, Vadivelu N, editors. *Essentials of Regional Anesthesia*. New York, NY: Springer New York; 2012. p. 261-91.
86. Berkowitz BA. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clin Pharmacokinet*. 1976;1(3):219-30.
87. Roeckel LA, Utard V, Reiss D, Mouheiche J, Maurin H, Robé A, et al. Morphine-induced hyperalgesia involves mu opioid receptors and the metabolite morphine-3-glucuronide. *Sci Rep*. 2017;7(1):10406.
88. Curley TL, Thamm DH, Johnson SW, Boscan P. Effects of morphine on histamine release from two cell lines of canine mast cell tumor and on plasma histamine concentrations in dogs with cutaneous mast cell tumor. *Am J Vet Res*. 2021;82(12):1013-8.

89. Umukoro NN, Aruldas BW, Rossos R, Pawale D, Renschler JS, Sadhasivam S. Pharmacogenomics of oxycodone: a narrative literature review. *Pharmacogenomics*. 2021;22(5):275-90.
90. Zhang Y, Wang N, Gu Q. Effects of morphine on P2Y(12) platelet inhibitors in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;41:219-28.
91. Furtado RHM, Nicolau JC, Guo J, Im K, White JA, Sabatine MS, et al. Morphine and Cardiovascular Outcomes Among Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(3):289-300.
92. Watso JC, Belval LN, Cimino FA, 3rd, Orth BD, Hendrix JM, Huang M, et al. Low-dose morphine reduces pain perception and blood pressure, but not muscle sympathetic outflow, responses during the cold pressor test. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;323(1):H223-h34.
93. Gelbenegger G, Jilma B. Clinical pharmacology of antiplatelet drugs. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2022;15(10):1177-97.
94. Parodi G. Editor's Choice-Chest pain relief in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2016;5(3):277-81.
95. Garin D, Degrauwe S, Carbone F, Musayeb Y, Lauriers N, Valgimigli M, et al. Differential impact of fentanyl and morphine doses on ticagrelor-induced platelet inhibition in ST-segment elevation myocardial infarction: a subgroup analysis from the PERSEUS randomized trial. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;10:1324641.
96. Sikora J, Niezgoda P, Barańska M, Buszko K, Skibińska N, Sroka W, et al. METoclopramide Administration as a Strategy to Overcome MORPHine-ticagrelOr Interaction in PatientS with Unstable Angina PectorIS-The METAMORPHOSIS Trial. *Thromb Haemost*. 2018;118(12):2126-33.

97. Franchi F, Rollini F, Park Y, Hu J, Kureti M, Rivas Rios J, et al. Effects of Methylnaltrexone on Ticagrelor-Induced Antiplatelet Effects in Coronary Artery Disease Patients Treated With Morphine. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(16):1538-49.
98. Mohammad MA, Andell P, Koul S, James S, Schersten F, Gotberg M, et al. Cangrelor in combination with ticagrelor provides consistent and potent P2Y₁₂-inhibition during and after primary percutaneous coronary intervention in real-world patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Platelets*. 2017;28(4):414-6.
99. Parodi G, Dossi F, Raccis M, Talanas G, Mura E, Siciliano R, et al. Platelet inhibition with orodispersible ticagrelor in acute coronary syndromes according to morphine use: the TASTER study final results. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2023.
100. Charpentier S, Galinski M, Bounes V, Ricard-Hibon A, El-Khoury C, Elbaz M, et al. Nitrous oxide/oxygen plus acetaminophen versus morphine in ST elevation myocardial infarction: open-label, cluster-randomized, non-inferiority study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2020;28(1):36.
101. Niezgoda P, Baranska MA, Sikora J, Sobczak P, Buszko K, Sikora A, et al. Oral NAlloxone to overcome the moRphine effect in acute COronary syndrome patients treated with TICagrelor - NARCOTIC trial. *Cardiol J*. 2022;29(3):432-40.
102. Protocole pour la prise en charge du Syndrome Coronarien Aigu SCA, service modbile d'urgence et de réanimation (SMUR), hopitaux universitaires de Genève (HUG). [Available from:
https://www.vd.ch/fileadmin/user_upload/themes/sante/Professionnels/Mesures_sanitaires_d_urgence/Inter_soins/INTER_SOIN_STEMI_MEMENTO_SSP.pdf.
103. Recommandations pour la prise en charge du Syndrome Coronarien Aigu, service de cardiologie, médecine intensive adulte, des urgences et de médecine interne, centre

hospitalier universitaire vaudois (CHUV). [Available from:
https://www.vd.ch/fileadmin/user_upload/themes/sante/Professionnels/Mesures_sanitaires_d_urgence/Inter_soins/INTER_SOIN_STEMI_MEMENTO_SSP.pdf.

104. de Alencar Neto JN. Morphine, Oxygen, Nitrates, and Mortality Reducing Pharmacological Treatment for Acute Coronary Syndrome: An Evidence-based Review. *Cureus*. 2018;10(1):e2114.

105. Compendium. MORPHINE HCL Bichsel 2 mg/10ml [Available from:
<https://compendium.ch/product/70359-morphine-hcl-bichsel-2-mg-10ml/mpro#MPro7600>.

106. Compendium. FENTANYL Mepha 100 mcg/2ml i.v./i.m [Available from:
<https://compendium.ch/fr/product/1453739-fentanyl-mepha-100-mcg-2ml-i-v-i-m>.

107. De Luca A, Coupar IM. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacology & Therapeutics*. 1996;69(2):103-15.

Annexes

Article original (95)

Auteurs : Garin D, Degrauwe S, Carbone F, Musayeb Y, Lauriers N, Valgimigli M, Iglesias JF.

Titre : Differential impact of fentanyl and morphine doses on ticagrelor-induced platelet inhibition in ST-segment elevation myocardial infarction: a subgroup analysis from the PERSEUS randomized trial.

Journal: Frontiers in Cardiovascular Medicine (2024;10:1324641)

Éditeur : Frontiers

Date de la publication : 02.04.2024

DOI : 10.3389/fcvm.2024.1324641

PMID : 38628315



OPEN ACCESS

EDITED BY

Hiroki Teragawa,
JR Hiroshima Hospital, Japan

REVIEWED BY

Rami Khouzam,
University of Tennessee Health Science Center
(UTHSC), United States
Jacek Kubica,
Nicolaus Copernicus University in Toruń,
Poland
Chenggang Li,
Xuzhou Medical University, China

*CORRESPONDENCE

Juan F. Iglesias
✉ juanfernando.iglesias@hcuge.ch

RECEIVED 19 October 2023

ACCEPTED 22 March 2024

PUBLISHED 02 April 2024

CITATION

Garin D, Degrauwe S, Carbone F, Musayeb Y,
Lauriers N, Valgimigli M and Iglesias JF (2024)
Differential impact of fentanyl and morphine
doses on ticagrelor-induced platelet inhibition
in ST-segment elevation myocardial infarction:
a subgroup analysis from the PERSEUS
randomized trial.
Front. Cardiovasc. Med. 11:1324641.
doi: 10.3389/fcvm.2024.1324641

COPYRIGHT

© 2024 Garin, Degrauwe, Carbone, Musayeb,
Lauriers, Valgimigli and Iglesias. This is an
open-access article distributed under the
terms of the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic practice.
No use, distribution or reproduction is
permitted which does not comply with
these terms.

Differential impact of fentanyl and morphine doses on ticagrelor-induced platelet inhibition in ST-segment elevation myocardial infarction: a subgroup analysis from the PERSEUS randomized trial

Dorian Garin¹, Sophie Degrauwe¹, Federico Carbone^{2,3},
Yazan Musayeb¹, Nathalie Lauriers⁴, Marco Valgimigli⁵ and
Juan F. Iglesias^{1*}

¹Department of Cardiology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, ²Department of Internal Medicine, First Clinic of Internal Medicine, University of Genoa, Genoa, Italy, ³IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genoa, Italian Cardiovascular Network, Genoa, Italy, ⁴Department of Cardiology, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland, ⁵Istituto Cardiocentro Ticino, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Switzerland

Introduction: Among patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI), intravenous fentanyl does not enhance ticagrelor-induced platelet inhibition within 2 h compared to morphine. The impact of the total dose of fentanyl and morphine received on ticagrelor pharmacodynamic and pharmacokinetic responses in patients with STEMI remains however undetermined.

Materials and methods: We performed a post-hoc subanalysis of the prospective, open-label, single-center, randomized PERSEUS trial (NCT02531165) that compared treatment with intravenous fentanyl vs. morphine among symptomatic patients with STEMI treated with primary PCI after ticagrelor pretreatment. Patients from the same population as PERSEUS were further stratified according to the total dose of intravenous opioids received. The primary outcome was platelet reactivity using P2Y₁₂ reaction units (PRU) at 2 h following administration of a loading dose (LD) of ticagrelor. Secondary outcomes were platelet reactivity and peak plasma levels of ticagrelor and AR-C124910XX, its active metabolite, at up to 12 h after ticagrelor LD administration. Generalized linear models for repeated measures were built to determine the relationship between raw and weight-weighted doses of fentanyl and morphine.

Results: 38 patients with STEMI were included between December 18, 2015, and June 22, 2017. Baseline clinical and procedural characteristics were similar between low- and high-dose opioid subgroups. At 2 h, there was a significant correlation between PRU and both raw [regression coefficient (B), 0.51; 95% confidence interval (CI), 0.02–0.99; $p = 0.043$] and weight-weighted (B, 0.54; 95% CI, 0.49–0.59; $p < 0.001$) doses of fentanyl, but not morphine. Median PRU at 2 h was significantly lower in patients receiving low, as compared to high, doses of fentanyl [147; interquartile range (IQR), 63–202; vs. 255; IQR, 183–274; $p = 0.028$], whereas no significant difference was found in those receiving morphine (217; IQR, 165–266; vs. 237; IQR, 165–269; $p = 0.09$).

At 2 h, weight-weighted doses of fentanyl and morphine were significantly correlated to plasma levels of ticagrelor and AR-C124910XX.

Conclusion: In symptomatic patients with STEMI who underwent primary PCI after ticagrelor pretreatment and who received intravenous opioids, we found a dose-dependent relationship between the administration of intravenous fentanyl, but not morphine, and ticagrelor-induced platelet inhibition.

KEYWORDS

fentanyl, dose, pharmacodynamics, pharmacokinetics, ST-segment elevation myocardial infarction, ticagrelor

1 Introduction

Early initiation of dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and a potent orally administered P2Y₁₂ receptor inhibitor is the mainstay of pharmacological management for patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) treated with primary percutaneous intervention (PCI) to reduce adverse ischemic and thrombotic events (1). However, in the setting of acute STEMI, platelet inhibition elicited by potent oral P2Y₁₂ receptor antagonists is delayed due to the adverse hemodynamic conditions and delayed gastro-intestinal absorption (2, 3). High on-treatment platelet reactivity (HTPR) after oral P2Y₁₂ receptor inhibitor administration has been shown to increase the risk of major adverse ischemic outcomes, including death, myocardial infarction, and stent thrombosis among patients with acute coronary syndrome (ACS) who underwent PCI (4).

Intravenous morphine, which is widely used during STEMI management to relieve acute pain and anxiety, further impairs the antiplatelet response to potent orally administered P2Y₁₂ receptor inhibitors due to delayed gastro-intestinal drug absorption (5, 6), which may be further potentiated by nausea and vomiting resulting from morphine administration (7, 8). During the last years, several strategies aimed at achieving earlier platelet inhibition among STEMI patients undergoing primary PCI have been investigated, such as alternative routes (9–13) and timing (14) of P2Y₁₂ receptor inhibitors administration, the use of different opioid (15) and non-opioid (16) analgesic agents, and the concomitant use of prokinetic agents (17) or peripheral opioid antagonists (18) to promote gastro-intestinal motility. In the PERSEUS (“Platelet Inhibition after Pre-hospital Ticagrelor using Fentanyl compared to Morphine in patients with ST-segment elevation Myocardial Infarction undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention”) randomized trial, intravenous fentanyl administration failed to improve platelet inhibition induced by ticagrelor within 2 h as compared to morphine among symptomatic STEMI patients treated with primary PCI, despite a signal suggesting improved ticagrelor bioavailability and more potent platelet inhibition with fentanyl compared to morphine (15, 19). Recent studies have suggested a dose-dependent relationship between intravenous opioids administered and platelet inhibition induced by potent oral P2Y₁₂ receptor antagonists in patients treated with PCI (20, 21). Higher doses of morphine have been shown to significantly reduce ticagrelor absorption and attenuate its antiplatelet effects as compared to lower morphine

doses among patients with STEMI treated with primary PCI (20). However, potential differences in the effects of total doses of fentanyl vs. morphine received on platelet inhibition elicited by orally administered P2Y₁₂ inhibitors among patients with STEMI have never been reported to date. Therefore, we sought to compare the impact of fentanyl and morphine doses received on the pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of ticagrelor among patients with STEMI treated with primary PCI.

2 Materials and methods

The present study is a *post-hoc* subgroup analysis of the PERSEUS prospective, single-centre, open-label, randomized controlled trial. Details on the rationale and design of the PERSEUS trial have been previously reported (22). In summary, the same population as PERSEUS of patients with acute STEMI planned to undergo primary PCI and who required intravenous opioids for pain relief [Visual Analog Scale Score (VAS) ≥ 3] were randomized (1:1) to receive fentanyl (50–150 μ g) or morphine (4–8 mg) after pretreatment with intravenous aspirin (500 mg) and ticagrelor (180 mg). Subsequent doses of intravenous opioids were administered to achieve a VAS <3 . Exclusion criteria included prior use of P2Y₁₂ receptor inhibitors or anticoagulants before STEMI diagnosis, administration of glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and the presence of conditions affecting gastro-intestinal absorption or metabolism of oral P2Y₁₂ receptor inhibitors, such as cardiogenic shock. Comatose patients were also excluded. The PERSEUS study protocol complied with the Declaration of Helsinki and received approval from the Ethics Committee at Lausanne University Hospital, Switzerland. Written informed consent was obtained from all participants. The trial was registered with ClinicalTrials.gov, identifier NCT02531165. The results of the overall patient population included in the PERSEUS trial have been reported elsewhere (15, 19).

2.1 Pharmacodynamic and pharmacokinetic assessments

Complete details on ticagrelor pharmacodynamic and pharmacokinetic data collection methods were described previously (22). We assessed platelet reactivity by P2Y₁₂ reaction units (PRU) using the VerifyNow® P2Y₁₂ function test (Accumetrics, Inc., San Diego, California, USA). A blinded external laboratory (Covance

Laboratories, Indianapolis, Indiana, USA) measured plasma levels of ticagrelor and its active metabolite (AR-C124910XX) at 1, 2, 4, 6, and 12 h after ticagrelor LD administration. Plasma concentrations of ticagrelor and AR-C124910XX before ticagrelor LD were assumed to be 0 mg/ml because patients on chronic P2Y₁₂ inhibitor treatment were excluded.

2.2 Study outcomes

The primary outcome of this study was platelet reactivity measured by PRU, according to the total dose of intravenous opioids (fentanyl vs. morphine) received at 2 h following ticagrelor pretreatment. The secondary outcomes, based on the total dose of intravenous opioids given, were (1) PRU at 1, 4, 6, and 12 h and (2) maximum plasma concentrations of ticagrelor and AR-C124910XX at 1, 2, 4, 6, and 12 h post-ticagrelor LD administration.

2.3 Statistical analysis

This is a post-hoc, non-prespecified, subgroup analysis from the PERSEUS randomized controlled trial. Patients from the total study cohort who were randomly allocated to receive intravenous fentanyl or morphine were further divided into two subgroups (low vs. high) according to the total dose of intravenous opioids received. Low vs. high doses subgroups were defined according

to the total dose of intravenous opioids received below vs. above the median value, respectively. Mann-Whitney and Fisher exact tests were used, when appropriate. Generalized linear models (GLM) using B (regression coefficient) and corresponding 95% confidence intervals (CI) were built to estimate interactions between the randomized opioid treatment and time at different timepoints following ticagrelor LD administration. B coefficients represented the change in the dependent variable for a one-unit change in the independent variable, while holding other variables constant. Both raw and weight-weighted doses of intravenous opioids were integrated as independent variables to determine their impact on dependent variables. The raw dose corresponded for the absolute quantity of intravenous opioid received, whereas the “weight-weighted” dose adjusted the raw dose received per kilogram of patient body weight. A *p* value < 0.05 was considered as statistically significant. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics, Version 23.0 (IBM CO., Armonk, NY) and GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA).

3 Results

3.1 Baseline characteristics

Between December 18, 2015, and June 22, 2017, 38 patients with STEMI were included in the PERSEUS trial, of which 19 patients were treated with fentanyl and 19 patients received

TABLE 1 Patient baseline clinical and angiographic characteristics in low and high fentanyl vs. morphine doses groups.

Characteristics	Fentanyl			Morphine		
	Low dose (<i>n</i> = 10)	High dose (<i>n</i> = 8)	<i>p</i> -value	Low dose (<i>n</i> = 10)	High dose (<i>n</i> = 9)	<i>p</i> -value
Age, years [IQR]	70 (59–82)	68 (52–82)	0.762	72 (60–81)	54 (46–74)	0.156
Male sex, <i>n</i> (%)	8 (80.0)	4 (50.0)	0.321	8 (80.08)	6 (66.7)	0.628
Weight, kg [IQR]	84 (63–92)	75 (63–79)	0.173	75 (73–89)	80 (76–95)	0.278
BMI, kg/m ² [IQR]	27.7 (21.1–30.3)	25.3 (22.7–27.9)	0.573	25.7 (23.0–27.8)	26.3 (23.9–30.5)	0.315
Hypertension, <i>n</i> (%)	5 (50.0)	3 (37.5)	0.516	5 (50.0)	5 (55.6)	0.999
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	3 (42.9)	4 (50.0)	0.630	5 (50.0)	3 (33.3)	0.650
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	2 (20.0)	1 (12.5)	0.999	1 (10.0)	2 (22.2)	0.582
Smoking						
Active, <i>n</i> (%)	3 (30.0)	3 (37.5)	0.999	3 (30.0)	3 (33.3)	0.999
Former, <i>n</i> (%)	5 (50.0)	1 (12.5)	0.152	2 (20.0)	0 (0.0)	0.474
Never, <i>n</i> (%)	2 (20.0)	4 (50.0)	0.321	5 (50.0)	5 (55.6)	0.999
Prior coronary artery disease	0 (0.0)	1 (12.5)	0.444	3 (30.0)	0 (0.0)	0.211
Prior myocardial infarction	1 (10.0)	1 (12.5)	0.358	4 (40.0)	1 (11.1)	0.073
Prior PCI	0 (0.0)	0 (0.0)	–	3 (30.0)	0 (0.0)	0.211
Chronic kidney disease	0 (0.0)	1 (12.5)	0.444	0 (0.0)	0 (0.0)	–
Cardiogenic shock	1 (10.0)	1 (12.5)	0.999	1 (10.0)	0 (0.0)	0.999
Infarct-related coronary vessel			0.018			0.251
Left main artery	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	1 (11.1)	
Left anterior descending artery	6 (60.0)	1 (12.5)		4 (40.0)	4 (44.4)	
Left circumflex artery	3 (30.0)	1 (12.5)		3 (30.0)	4 (44.4)	
Right coronary artery	1 (10.0)	6 (75.0)		3 (30.0)	0 (0.0)	
TIMI flow grade pre-PCI			0.407			0.201
0	6 (60.0)	5 (62.5)		9 (90.0)	7 (77.8)	
1	0 (0.0)	1 (12.5)		0 (0.0)	0 (0.0)	
2	2 (20.0)	2 (25.0)		1 (10.0)	0 (0.0)	
3	2 (20.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2 (22.2)	

Values are *n* (%), or median [interquartile range, IQR]. BMI, body mass index; PCI, percutaneous coronary intervention; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

morphine. For this new analysis, no patient was excluded. Patient baseline clinical and procedural characteristics in the subgroups receiving low vs. high doses of fentanyl and morphine are reported in [Table 1](#). There were no significant differences between the two treatment arms with the exception of higher rates of left anterior descending artery and lower rates of right coronary artery involvements in the low vs. high fentanyl dose subgroup.

3.2 Pharmacodynamic assessment

Pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of ticagrelor and its active metabolite AR-C124910XX according to raw- vs. weight-weighted doses of fentanyl and morphine are summarized in [Table 2](#). Using GLM, there was a significant relationship between PRU at 2 h and both raw (B, 0.51; 95% CI, 0.02–0.99; $p=0.043$) and weight-weighted (B, 0.54; 95% CI, 0.49–0.59; $p<0.001$) doses of fentanyl, but not morphine (B, 1.73; 95% CI, –8.33–11.79; $p=0.728$, and B, 0.91; 95% CI, –0.08–1.92; $p=0.066$, respectively) ([Table 2](#)). Similarly, both raw (B, 0.49; 95% CI, 0.04–0.93; $p=0.034$) and weight-weighted (B, 0.52; 95% CI, 0.47–0.57; $p<0.001$) doses of fentanyl were significantly correlated with PRU at 1 h following ticagrelor LD administration. There was no significant relationship between PRU and raw doses of morphine (B, –0.35; 95% CI, –9.62–8.92; $p=0.939$), whereas a negative relationship was observed between PRU and weight-weighted doses of morphine (B, –1.10; 95% CI, –2.02––0.17; $p=0.016$) ([Table 2](#)).

When stratified according to low vs. high doses of opioids received ([Figure 1](#)), PRU measured at 2 h was significantly lower among patients who received low, as compared to high, doses of fentanyl [147; interquartile range (IQR), 63–202; vs. 255; IQR, 183–274; $p=0.028$], whereas no significant difference was found in those receiving low vs. high doses of morphine (217; IQR, 165–266 vs. 237; IQR, 165–269; $p=0.09$). At 1 h, PRU values were significantly lower in patients treated with low vs. high doses of fentanyl (159; IQR, 67–231; vs. 247; IQR, 193–283; $p=0.008$) ([Figure 1](#)). Overall, there was a signal suggesting lower

PRU values in patients receiving low, as compared to high, doses of fentanyl at 4, 6 and 12 h, whereas no significant differences were observed in patients who received low vs. high doses of morphine ([Figure 1](#)).

When stratified by terciles of the total dose of opioids received ([Supplementary Figure S1](#)), PRU was significantly lower among patients in the lowest, as compared to those in the higher, fentanyl dose tercile group at 1 (159; IQR, 67–255; vs. 259; IQR, 213–287; $p=0.031$), 2 (120; IQR, 52–216; vs. 255; IQR, 217–278; $p=0.041$), and 6 (55; IQR, 5–119; vs. 128; IQR, 9–220; $p=0.039$) hours after ticagrelor LD administration. No significant differences in PRU between lowest vs. highest dose tercile groups were found at any timepoint among patients who received morphine ([Supplementary Figure S1](#)).

3.3 Pharmacokinetic assessment

At 2 h, no significant associations were found between raw doses of fentanyl or morphine and plasma concentrations of ticagrelor and AR-C124910XX at 1 and 2 h following ticagrelor LD administration ([Table 2](#)). However, there were significant relationships between weight-weighted doses of fentanyl and morphine and plasma concentrations of ticagrelor (B, –1.39; 95% CI, –1.60––1.18; $p<0.001$ and B, –13.47; 95% CI, –17.26––9.68; $p<0.001$, respectively) and AR-C124910XX (B, –0.27; 95% CI, –0.31––0.24; $p<0.001$, and B, –1.10; 95% CI, –1.77––0.43; $p<0.001$, respectively) ([Table 2](#)). At 1 h, weight-weighted doses of fentanyl were significantly correlated with ticagrelor (B, 1.18; 95% CI, –1.34––1.01; $p<0.001$) and AR-C124910XX (B, –0.14; 95% CI, –0.16––0.12; $p<0.001$) plasma concentrations, whereas there was a significant correlation between weight-weighted doses of morphine and plasma concentrations of AR-C124910XX (B, 0.66; 95% CI, 0.28–1.04; $p=0.001$), but not ticagrelor (B, 2.07; 95% CI, –0.99–5.13; $p=0.185$) ([Table 2](#)).

When stratified according to total intravenous opioid dose received ([Figure 2](#)), there were no significant differences between patients treated with low vs. high doses of fentanyl or morphine with regards to ticagrelor and AR-C124910XX plasma

TABLE 2 Pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of ticagrelor and its active metabolite AR-C124910XX according to raw- vs. weight-weighted doses of fentanyl and morphine.

	Fentanyl				Morphine			
	Raw-dose		Weight-weighted dose		Raw-dose		Weight-weighted dose	
	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value
PRU								
At 1 h	0.49 (0.04–0.93)	0.034	0.52 (0.47–0.57)	<0.001	–0.35 (–9.62–8.92)	0.939	–1.10 (–2.02 – –0.17)	0.016
At 2 h	0.51 (0.02–0.99)	0.043	0.54 (0.49–0.59)	<0.001	1.73 (–8.33–11.79)	0.728	0.91 (–0.08–1.92)	0.066
Ticagrelor concentration								
At 1 h	–1.18 (–2.69–0.34)	0.123	–1.18 (–1.34 – –1.01)	<0.001	1.23 (–29.10–31.56)	0.935	2.07 (–0.99–5.13)	0.185
At 2 h	–1.40 (–3.30–0.49)	0.142	–1.39 (–1.60 – –1.18)	<0.001	–13.85 (–51.82–24.12)	0.463	–13.47 (–17.26 – –9.68)	<0.001
AR-C124910XX concentration								
At 1 h	–0.14 (–0.33–0.05)	0.145	–0.14 (–0.16 – –0.12)	<0.001	0.52 (–3.27–4.31)	0.782	0.66 (0.28–1.04)	0.001
At 2 h	–0.26 (–0.59–0.07)	0.113	–0.27 (–0.31 – –0.24)	<0.001	–1.25 (–7.86–5.35)	0.702	–1.10 (–1.77 – –0.43)	0.001

B, regression coefficient for the predictor variable from generalized linear models; CI, confidence interval; PRU, platelet reactivity unit.

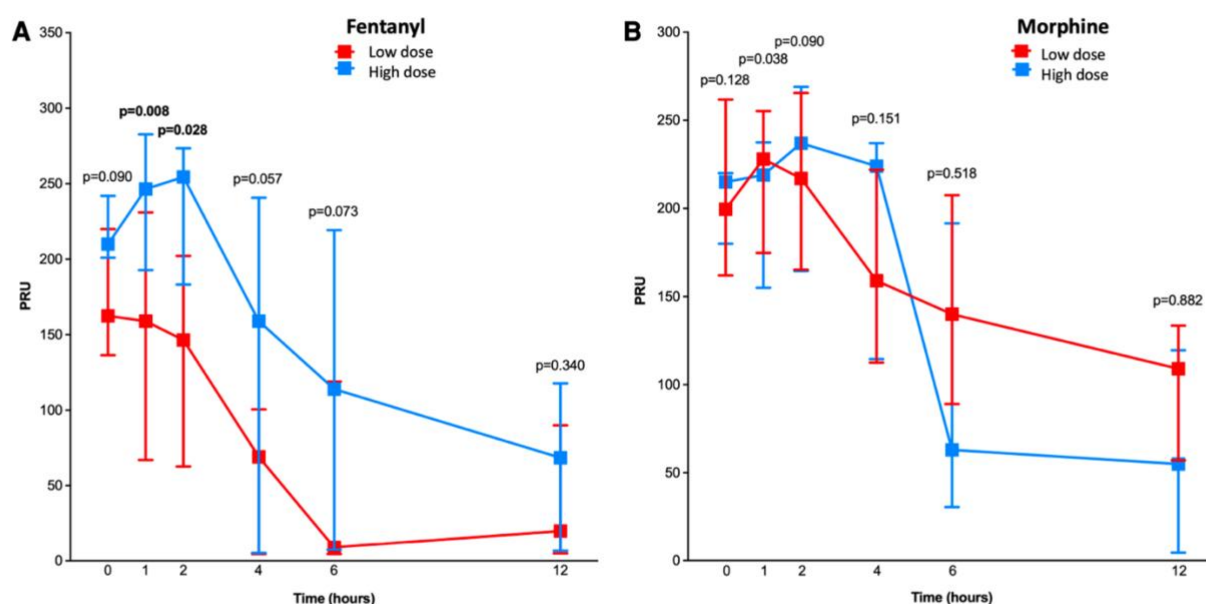


FIGURE 1

Pharmacodynamic assessment in patients treated with low vs. high doses of fentanyl and morphine. Line chart with P2Y₁₂ reaction units (PRU) for low (in red) and high (in blue) doses of fentanyl (A) and morphine (B) at 1, 2, 4, 6, and 12 h after ticagrelor loading dose administration. P-values for differences between the two treatment groups are shown.

concentrations at 1, 2, 4, 6 and 12 h after ticagrelor pretreatment. However, we found a signal towards higher ticagrelor plasma concentrations among patients receiving lower, as compared to those who received higher, doses of fentanyl (Figure 2).

4 Discussion

In this *post hoc* subgroup analysis from the PERSEUS randomized trial, we found a significant correlation between both raw and weight-weighted doses of fentanyl, but not morphine, and ticagrelor-induced platelet inhibition among patients with STEMI treated with primary PCI and who received intravenous opioids for pain relief after P2Y₁₂ inhibitor pretreatment with ticagrelor. To our knowledge, the present analysis is the first study demonstrating pharmacological differences between intravenous fentanyl and morphine with respect to platelet inhibition induced by a potent oral P2Y₁₂ inhibitors according to the total dose of intravenous opioids received.

A robust body of randomized evidence suggests that platelet inhibition induced by potent orally administered P2Y₁₂ receptor antagonists is affected by the concomitant use of opioids in the setting of STEMI (5, 6, 18, 19, 23). Intravenous opioids have been shown to delay gastro-intestinal drug absorption of oral P2Y₁₂ inhibitors during the management of STEMI (24–26), which results in higher platelet reactivity and an increased risk for adverse ischemic and thrombotic events (4, 27, 28). Previous studies have suggested a potential direct association between total doses of intravenous opioids administered and platelet inhibition induced by potent oral P2Y₁₂ inhibitors among symptomatic

STEMI patients who underwent primary PCI (20, 21), and clinical research to further understand the underlying mechanisms for this drug-drug interaction between intravenous opioids and P2Y₁₂ receptor inhibitors is still underway. A recent subgroup analysis from the MOVEMENT (“Methylnaltrexone to Improve Platelet Inhibition of Ticagrelor in Morphine-Treated Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction”) trial demonstrated a dose-dependent relationship between the total dose of morphine administered and platelet inhibition among STEMI patients, with higher morphine doses significantly reducing absorption and platelet inhibition induced by ticagrelor as compared to lower doses of morphine (20). In a subanalysis from the PACIFY (“Platelet Aggregation with ticagrelor Inhibition and Fentanyl”) trial (21), intravenous fentanyl was also shown to reduce ticagrelor absorption by a dose- and time-dependent attenuation of its platelet inhibitory effects among patients with chronic coronary syndromes undergoing PCI. However, no previous study has evaluated to date the differential impact of the total doses of fentanyl vs. morphine administered on pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of potent oral P2Y₁₂ receptor antagonists among patients with STEMI undergoing primary PCI. This present subgroup analysis from the PERSEUS randomized trial demonstrates for the first time a dose-dependent association between total raw and weight-weighted doses of fentanyl, but not morphine, and the antiplatelet effects induced by ticagrelor pretreatment in the setting of primary PCI for STEMI, with greater platelet inhibition achieved with lower doses, as compared to higher doses, of fentanyl. These results are further supported by pharmacokinetic analyses demonstrating a dose-dependent delay

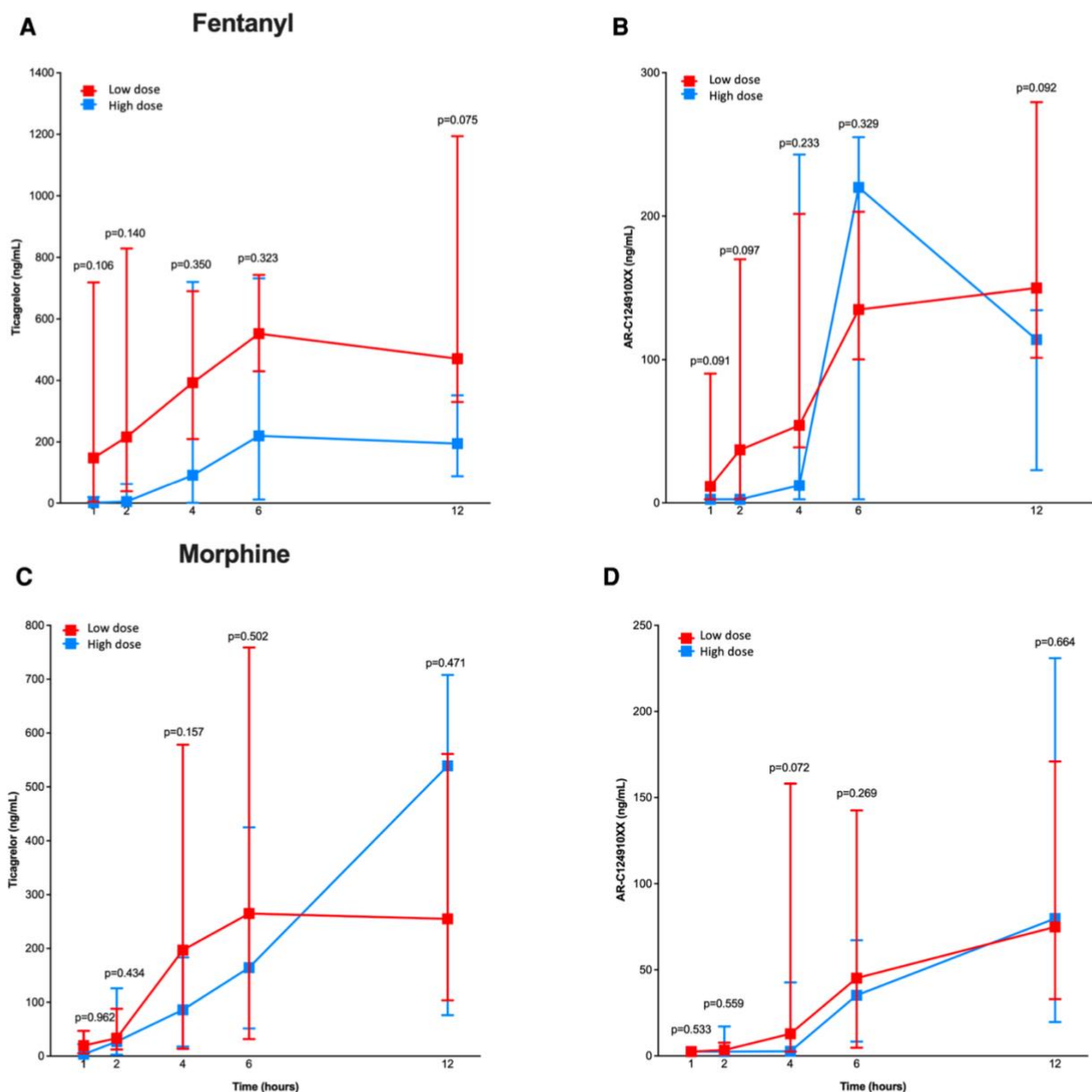


FIGURE 2

Pharmacokinetic assessment in patients treated with low vs. high doses of fentanyl and morphine. Line chart with pharmacokinetic profiles of ticagrelor (A,C) and AR-C124910XX (B,D) for low (in red) and high (in blue) doses of fentanyl (A,B) and morphine (C,D) at 1, 2, 4, 6 and 12 h after ticagrelor loading dose administration. *P*-values for differences between the two groups treatment are shown.

in ticagrelor absorption, as suggested by lower plasma concentrations of ticagrelor and its active metabolite with higher doses of intravenous fentanyl administered. Our findings differ from those observed in a recent substudy from the MOVEMENT trial that found increased ticagrelor-induced platelet reactivity among patients with STEMI who received higher doses of morphine after ticagrelor pretreatment (20). These different results might be explained by significant differences between the two studies in total morphine doses administered, techniques used for pharmacodynamic assessment, and statistical methods.

The two aforementioned post-hoc studies showed a dose-dependent association between the amount of opioid received

and altered ticagrelor pharmacology: one with morphine in ACS (20) and the other with fentanyl in stable coronary artery disease (21). However, it was not known whether the dose-dependent relationship of fentanyl on altered ticagrelor pharmacology also existed in ACS. As the PERSEUS trial was the first direct randomized comparison between intravenous fentanyl and morphine in STEMI patients, we reanalyzed this population to explore the association between fentanyl dose and ticagrelor-induced platelet inhibition in ACS. The present analysis provides novel insights into the existing drug-drug interaction between P2Y₁₂ receptor inhibitors and intravenous opioids doses administered in the setting of STEMI. Pain relief during STEMI

management is of paramount importance for patient comfort and to reduce sympathetic activation that causes vasoconstriction and increases cardiac workload (29, 30). Despite morphine has been consistently shown to reduce gastro-intestinal absorption, delay the onset of action, and decrease the antiplatelet effects of oral P2Y₁₂ receptor antagonists in STEMI patients (5, 6, 18, 23), the use of intravenous opioids to relieve acute chest pain is still recommended (1, 31). Alternative strategies have been investigated to overcome the adverse effects of morphine on platelet inhibition induced by P2Y₁₂ receptor antagonists but have not consistently shown improvements in pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of potent oral P2Y₁₂ receptor inhibitors in STEMI patients (10, 32–35). Recently, in the ON-TIME 3 (“*Opioids aNd crushed Ticagrelor In Myocardial infarction Evaluation*”) randomized trial that compared treatment with fentanyl vs. intravenous paracetamol among STEMI patients undergoing primary PCI after ticagrelor pretreatment, there was no significant differences in ticagrelor-induced platelet inhibition at 2 h between treatment arms, despite higher plasma concentrations of ticagrelor at the start and immediately after primary PCI observed in patients who received paracetamol (16). The use of cangrelor, an intravenous P2Y₁₂ antagonist with rapid onset and offset of action, results in consistent and potent P2Y₁₂ receptor inhibition when administered in combination with ticagrelor and may represent an attractive alternative to bridge the gap until oral P2Y₁₂ inhibitors achieve effective antiplatelet effects in STEMI patients undergoing primary PCI (12, 13, 36). However, to the best of our knowledge, no dedicated clinical trial has directly studied the impact of opioids on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of cangrelor. Our study suggests that when intravenous opioids are needed to relieve acute pain in symptomatic STEMI patients who were pre-treated with ticagrelor, the use of lower, instead of higher, doses of fentanyl may accelerate ticagrelor absorption and achieve faster platelet inhibition compared to the use of morphine. These findings may be of relevant clinical interest given the lack of effective therapeutic alternatives to intravenous opioids for pain relief in the management of STEMI (16, 37). However, considering the post-hoc and non-prespecified design of the present study and the small number of patients included, these results are hypothesis-generating and a larger-scale dedicated randomized trial is needed to confirm our findings. Finally, the question of whether potential differences in dose-dependent pharmacological responses to ticagrelor pretreatment found in symptomatic patients with STEMI receiving intravenous fentanyl or morphine may translate into differential clinical outcomes remains to be determined.

The results of the present analysis should be interpreted in view of several limitations. First, this study is a *post hoc*, non-prespecified, subgroup analysis from the PERSEUS randomized trial, whose sample size was already small; its results should therefore be interpreted with caution and are hypothesis-generating concepts that warrant confirmation from larger-scale dedicated studies. Second, whereas patients were randomly allocated to fentanyl or morphine, we did not stratify randomization according to the dose of intravenous opioids administered. Third, we categorized patients who were randomized in the PERSEUS trial into different small

subgroups according to low vs. high doses of opioids received. Considering the initial small sample size of the PERSEUS trial, this may have further reduced statistical power to compare individual outcomes between treatment groups and prevented from analyzing other relevant outcomes investigated in the main analysis and in similar studies, such as the proportion of patients with HTPR, achievement of Thrombolysis In Myocardial Infarction grade 3 flow in the infarct-related artery prior to PCI, or $\geq 70\%$ ST-segment elevation resolution after primary PCI (5, 15, 18, 21, 23). Finally, the results of this analysis may not be applicable to other oral P2Y₁₂ receptor inhibitors than ticagrelor.

4.1 Conclusion

In patients with STEMI undergoing primary PCI after ticagrelor pretreatment and who have received intravenous opioids for acute pain relief, there was a dose-dependent relationship between the doses of intravenous fentanyl, but not morphine, administered and ticagrelor-induced platelet inhibition. These findings suggest that when intravenous opioids are needed to relieve acute pain in the management of STEMI, the use of lower, instead of higher, doses of fentanyl may accelerate ticagrelor absorption and achieve faster platelet inhibition compared to the use of morphine.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by Ethics Committee at Lausanne University Hospital. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

DG: Writing – original draft. SD: Conceptualization, Data curation, Writing – review & editing. FC: Formal Analysis, Writing – review & editing. YM: Writing – review & editing. NL: Writing – review & editing. MV: Writing – review & editing. JJ: Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare that financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

PERSEUS was supported by a dedicated research grant to Lausanne University Hospital from AstraZeneca AG, Switzerland. The principal (JFI) and co-principal (SD) investigators are solely responsible for the design and conduct of the study, and all study analyses. The funding source was not involved in the study design, data collection, and management, and played no role in the study data analysis or interpretation. The data supporting these findings are available from the corresponding author on reasonable request. Open access funding by University of Geneva.

Acknowledgments

The authors extend their gratitude to F. Dami, L. Alberio, and O. Muller from Lausanne University Hospital, Switzerland, E. Ciavatta from Morges Hospital, Switzerland, J. Rossat and J. Ombelli from Yverdon Hospital, Switzerland, along with T. Bolognini, M. Burion, and I. Renaud from Riviera-Chablais Hospital, Switzerland, for their essential collaboration and input to the research.

Conflict of interest

JFI has disclosed receiving research funding for his institution (Lausanne University Hospital, Switzerland) and personal compensation from AstraZeneca during the study; institutional research grants and personal fees from Abbott Vascular, Biotronik, Biosensors, Concept Medical, Philips Volcano, Terumo Corporation, in addition to personal fees from AstraZeneca, Biotronik, Biosensors, Concept Medical, Terumo Corporation,

Medtronic, Medalliance, Novartis, Pfizer, Bristol Myers Squibb, and Cordis, related to activities outside the submitted manuscript; MV has acknowledged receiving both grants and personal fees from Abbott, Terumo Corporation, and AstraZeneca, personal fees from Bayer, Daiichi Sankyo, Amgen, Alvimedica, Idorsia, Coreflow, Vifor, BristolMyers Squibb, and iVascular, and funding from Medicare, all concerning endeavors outside the submitted work; SD has reported obtaining grants and personal fees from Biotronik, also unrelated to the submitted work.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2024.1324641/full#supplementary-material>

References

- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* (2023) 44(38):3720–826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191
- Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Gkizas V, Kassimis G, Theodoropoulos KC, Makris G, et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* (2012) 5(6):797–804. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.972323
- Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Marcucci R, Comito V, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: rapid (rapid activity of platelet inhibitor drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol.* (2013) 61(15):1601–6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.024
- Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol.* (2013) 62(24):2261–73. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.101
- Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled impression trial. *Eur Heart J.* (2016) 37(3):245–52. doi: 10.1093/eurheartj/ehv547
- Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulos I, Caprazano P, Capodanno D, Valenti R, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* (2015) 8(1). doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001593
- Tavenier AH, Hermanides RS, Ottervanger JP, Belitser SV, Klungel OH, van 't Hof AWJ. Impact of vomiting on P2Y12 platelet inhibition in patients with ST-elevation myocardial infarction: a prespecified subanalysis of the on-time 3 trial. *Am Heart J.* (2022) 243:39–42. doi: 10.1016/j.ahj.2021.08.011
- De Luca A, Coupar IM. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther.* (1996) 69(2):103–15. doi: 10.1016/0163-7258(95)02053-5
- Stone GW, Witzensichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (horizons-ami): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* (2011) 377(9784):2193–204. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60764-2
- Parodi G, Xanthopoulos I, Bellandi B, Gkizas V, Valenti R, Karanikas S, et al. Ticagrelor crushed tablets administration in stemi patients: the mojito study. *J Am Coll Cardiol.* (2015) 65(5):511–2. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.056
- Rollini F, Franchi F, Hu J, Kureti M, Aggarwal N, Durairaj A, et al. Crushed prasugrel tablets in patients with stemi undergoing primary percutaneous coronary intervention: the crush study. *J Am Coll Cardiol.* (2016) 67(17):1994–2004. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.045
- Alexopoulos D, Pappas C, Sfântou D, Xanthopoulos I, Didagelos M, Kikas P, et al. Cangrelor in ticagrelor-loaded stemi patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* (2018) 72(14):1750–1. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.041
- Franchi F, Rollini F, Rivas A, Wali M, Briceno M, Agarwal M, et al. Platelet inhibition with cangrelor and crushed ticagrelor in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation.* (2019) 139(14):1661–70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038317
- Montalescot G, van 't Hof AW, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chetibi M, et al. Effect of pre-hospital ticagrelor during the first 24 h after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction:

the atlantic-H²⁴ analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* (2016) 9(7):646–56. doi: 10.1016/j.jcin.2015.12.024

15. Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, Lauriers N, Masci P-G, 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(4):591–600. doi: 10.5603/CJ.a2022.0049

16. Tavenier AH, Hermanides RS, Ottervanger JP, Tolsma R, van Beurden A, Slingerland RJ, et al. Impact of opioids on P2Y₁₂ receptor inhibition in patients with ST-elevation myocardial infarction who are pre-treated with crushed ticagrelor: opioids and crushed ticagrelor in myocardial infarction evaluation (on-time 3) trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* (2022) 8(1):4–12. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa095

17. Saad M, Meyer-Saraei R, de Waha-Thiele S, Stiermaier T, Graf T, Fuernau G, et al. Impact of morphine treatment with and without metoclopramide coadministration on ticagrelor-induced platelet inhibition in acute myocardial infarction: the randomized monami trial. *Circulation.* (2020) 141(16):1354–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042816

18. Holm M, Tornvall P, Henareh L, Jensen U, Golster N, Alstrom P, et al. The movement trial. *J Am Heart Assoc.* (2019) 8(2):e010152. doi: 10.1161/JAHA.118.010152

19. Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, Lauriers N, Giorgio Masci P, Degrauwe S. Effects of fentanyl versus morphine on ticagrelor-induced platelet inhibition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the perseus randomized trial. *Circulation.* (2020) 142(25):2479–81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049287

20. Holm M, Tornvall P, Beck O, Fux T, van der Linden J. Impact of morphine dose on ticagrelor uptake and platelet inhibition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction—a substudy from the prospective randomized movement trial. *Thrombosis Update.* (2021) 5:100071. doi: 10.1016/j.tru.2021.100071

21. Goli RR, Ibrahim K, Shah R, Kickler TS, Clarke WA, Resar JR, et al. The dose and timing of fentanyl impacts on ticagrelor absorption and platelet inhibition during percutaneous coronary intervention: the pacify randomized clinical trial. *J Invasive Cardiol.* (2019) 31(9):265–71.

22. Degrauwe S, Roffi M, Lauriers N, Muller O, Masci PG, Valgimigli M, et al. Influence of intravenous fentanyl compared with morphine on ticagrelor absorption and platelet inhibition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: rationale and design of the perseus randomized trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy.* (2019) 5(3):158–63. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy031

23. Senguttuvan NB, Suman F, Paneerselvam T, Malepati B, Ramesh S, Vallivedu MV, et al. Comparison of the effect of morphine and fentanyl in patients with acute coronary syndrome receiving ticagrelor—the comet (comparison morphine, fentanyl and ticagrelor) randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* (2021) 330:1–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.02.037

24. Nimmo WS, Heading RC, Wilson J, Tothill P, Prescott LF. Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. *Br J Clin Pharmacol.* (1975) 2(6):509–13. doi: 10.1111/j.1365-2125.1975.tb00568.x

25. Giannopoulos G, Deftereos S, Kolokathis F, Xanthopoulou I, Lekakis J, Alexopoulos D. P2y₁₂ receptor antagonists and morphine: a dangerous liaison? *Circ Cardiovasc Interv.* (2016) 9(9). doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004229

26. Mori T, Shibasaki Y, Matsumoto K, Shibasaki M, Hasegawa M, Wang E, et al. Mechanisms that underlie mu-opioid receptor agonist-induced constipation: differential involvement of mu-opioid receptor sites and responsible regions. *J Pharmacol Exp Ther.* (2013) 347(1):91–9. doi: 10.1124/jpet.113.204313

27. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the gravitas randomized trial. *JAMA.* (2011) 305(11):1097–105. doi: 10.1001/jama.2011.290

28. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the crusade quality improvement initiative. *Am Heart J.* (2005) 149(6):1043–9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.010

29. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* (2018) 39(2):119–77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393

30. Parodi G. Editor's choice-chest pain relief in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* (2016) 5(3):277–81. doi: 10.1177/2048872615584078

31. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* (2013) 127(4):529–55. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742c84

32. Niezgoda P, Baranska MA, Sikora J, Sobczak P, Buszko K, Sikora A, et al. Oral naloxone to overcome the morphine effect in acute coronary syndrome patients treated with ticagrelor—narcotic trial. *Cardiol J.* (2022) 29(3):432–40. doi: 10.5603/CJ.a2020.0040

33. Sikora J, Niezgoda P, Barańska M, Buszko K, Skibińska N, Sroka W, et al. Metoclopramide administration as a strategy to overcome morphine-ticagrelor interaction in patients with unstable angina pectoris: the metamorphosis trial. *Thromb Haemost.* (2018) 118(12):2126–33. doi: 10.1055/s-0038-1675605

34. Parodi G, Dossi F, Raccis M, Talanas G, Mura E, Siciliano R, et al. Platelet inhibition with orodispersible ticagrelor in acute coronary syndromes according to morphine use: the taster study final results. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy.* (2023) 9(8):692–700. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad061

35. Franchi F, Rollini F, Park Y, Hu J, Kureti M, Rivas Rios J, et al. Effects of methylnaltrexone on ticagrelor-induced antiplatelet effects in coronary artery disease patients treated with morphine. *JACC: Cardiovasc Interv.* (2019) 12(16):1538–49. doi: 10.1016/j.jcin.2019.05.028

36. Mohammad MA, Andell P, Koul S, James S, Schersten F, Gotberg M, et al. Cangrelor in combination with ticagrelor provides consistent and potent P2Y₁₂-inhibition during and after primary percutaneous coronary intervention in real-world patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Platelets.* (2017) 28(4):414–6. doi: 10.1080/09537104.2016.1246714

37. Charpentier S, Galinski M, Bounes V, Ricard-Hibon A, El-Khoury C, Elbaz M, et al. 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) 28(1):36. doi: 10.1186/s13049-020-00731-y

GARIN D., DEGRAUWE S., CARBONE F., LAURIERS N., VALGIMIGLI M., IGLESIAS J.

William Wijns



Congrès de la Société Suisse de Cardiologie 2023

Présentation

SSC/SSCS - SSP/SSTS Joint Annual Meeting 2023 - Presentation Detail

18.07.2024, 13:44



SSC/SSCS - SSP/SSTS
JOINT ANNUAL MEETING 2023
21-23 June 2023, Messe Basel

[Login](#)

[← Back](#)

[Share](#) [Share](#) [Share Link](#)

POSTER ID P093 [« Previous](#) [Next »](#)

- Differential effects of fentanyl and morphine weighted-dose on ticagrelor-induced platelet inhibition in ST-segment elevation myocardial infarction: a subgroup analysis from the PERSEUS randomized trial

Session-Type Poster Walks Cardiology Cardiac Surgery 7 

Presentation-Type Poster presentation only

Speaker information **Dorian Garin** (Geneva, Switzerland)

Room **Poster Area Cardiology**

Date Thursday, 22 Jun, 12:44 - 12:48 CEST

Part of session [> Poster Walk: Coronary artery disease / Acute cardiovascular care - 1](#)

 [Save calendar file \(.ics\)](#)

Speakers



Dorian Garin
Hôpitaux Universitaires de
Genève

[Lecture](#) [Abstract](#)



SSC/SSCS – SSP/SSTS
JOINT ANNUAL MEETING 2023

21 – 23 June 2023, Messe Basel

Abstract N°: 83

Topic: 10. Coronary artery disease / Acute cardiovascular care

Title: P093 - Differential effects of fentanyl and morphine weighted-dose on ticagrelor-induced platelet inhibition in ST-segment elevation myocardial infarction: a subgroup analysis from the PERSEUS randomized trial

Dorian Garin¹, Sophie Degrauwe², Federico Carbone³, Nathalie Lauriers⁴, Marco Valgimigli⁵, Juan Iglesias⁶

¹Hôpitaux Universitaires de Genève, Service de cardiologie, Genève, Switzerland, ²Hôpitaux Universitaires de Genève, Service de cardiologie, Genève, Switzerland, ³First Clinic of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Genoa, Italy, ⁴Lausanne University Hospital, Department of Cardiology, Lausanne, Switzerland, ⁵Istituto Cardiocentro Ticino, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Switzerland, ⁶Hôpitaux Universitaires de Genève, Service de cardiologie, Genève, Switzerland

Introduction

Fentanyl does not improve ticagrelor-induced platelet inhibition at 2 hours compared with morphine in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI). The differential effects of fentanyl and morphine dose on ticagrelor pharmacokinetic and pharmacodynamic response in STEMI patients remain undetermined.

Method

PERSEUS (NCT02531165) was a prospective, single-center, open-label, randomized controlled trial that compared fentanyl vs. morphine on ticagrelor pharmacokinetics and pharmacodynamics among symptomatic STEMI patients. In this post-hoc analysis, patients were further categorized for weight-adjusted fentanyl and morphine doses (above vs. below the median). Spearman correlation rank coefficients (ρ) were used to determine the relationship between weight-adjusted opioid doses and platelet reactivity assessed by P2Y₁₂ reaction units (PRU) at 2 hours after ticagrelor loading dose (LD).

Results

Between December 18, 2015 and June 22, 2017, 38 patients were included. Baseline clinical and procedural characteristics were similar between treatment groups. At 2 hours, there was a significant correlation between unadjusted ($\rho=0.503$; $p=0.033$) and weight-adjusted ($\rho=0.699$; $p=0.001$) fentanyl doses and PRU at 2 hours, whereas no significant relationship was found with unadjusted ($\rho=0.141$; $p=0.056$) and weight-adjusted ($\rho=0.086$; $p=0.73$) doses of morphine. Unadjusted and weight-adjusted fentanyl, but not morphine, doses were significantly correlated with greater ticagrelor ($\rho=-0.692$; $p=0.001$, and $\rho=-0.655$; $p=0.003$, respectively) and its active metabolite AR-C124910XX2 ($\rho=-0.530$; $p=0.024$, and $\rho=-0.530$; $p=0.024$, respectively) concentrations at 2 hours after ticagrelor LD. In a linear regression



SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE
SOCIÉTÉ SUISSE DE PNEUMOLOGIE
SOCIETÀ SVIZZERA DI PNEUMOLOGIA



SSC/SSCS – SSP/SSTS
JOINT ANNUAL MEETING 2023

21 – 23 June 2023, Messe Basel

analysis, weight-adjusted ($p=0.044$), but not unadjusted ($p=0.10$), fentanyl dose was independently associated with lower PRU at 2 hours after ticagrelor LD.

Conclusion

Among symptomatic STEMI patients undergoing primary PCI, we found a significant relationship between weight-adjusted fentanyl, but not morphine, doses and increased ticagrelor-induced platelet inhibition at 2 hours after LD administration.

Abstract publié dans *Swiss Medical Weekly*

Garin, D; Degrauwe, S; Carbone, F; Lauriers, N; Valgimigli, M; Iglesias, JF. Differential effects of fentanyl and morphine weighted-dose on ticagrelor-induced platelet inhibition in ST-segment elevation myocardial infarction: a subgroup analysis from the PERSEUS randomized trial. Swiss Med Wkly. 2023 Jun 7; 153(6)119:S268:A:P093.

WOSUID: WOS:001035336500113