



LA MORPHINE DIMINUE LES CONCENTRATIONS DU CLOPIDOGREL ET SES EFFETS : ETUDE RANDOMISÉE, DOUBLE AVEUGLE, AVEC PLACEBO DE CONTRÔLE



Article présenté par:
Ettaieb Iness

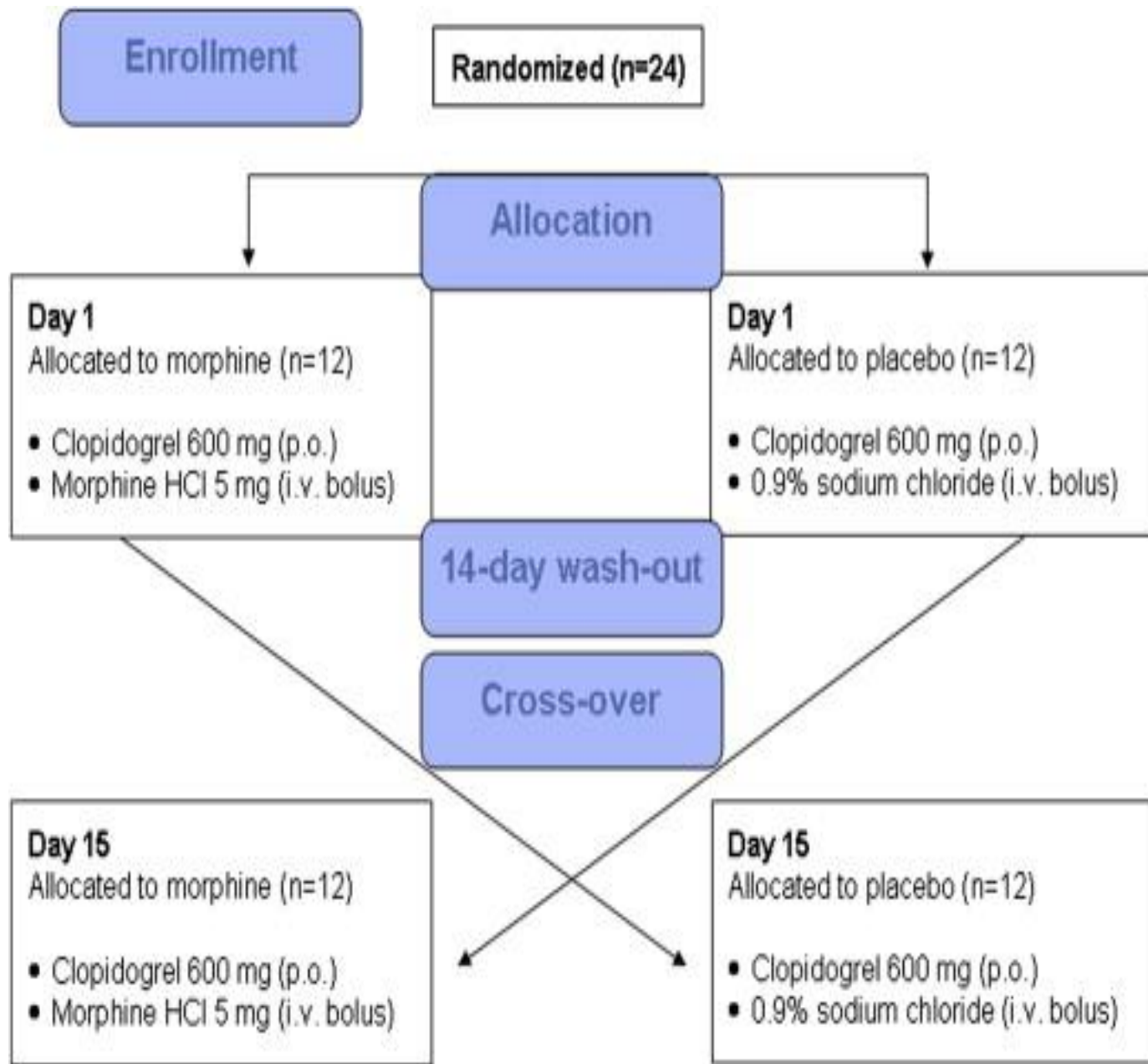
Objectifs

- Cette étude visait à examiner les interactions médicamenteuses possibles entre le clopidogrel et la morphine.

- Étant donné que la morphine est le traitement recommandé pour la douleur de l'infarctus du myocarde, nous avons supposé qu'elle réduit les niveaux de métabolites plasmatiques actifs du clopidogrel ainsi que ses effets sur les plaquettes.

Méthodes

- Vingt-quatre sujets sains ont reçu une dose de charge de 600 mg de Clopidogrel avec placebo ou 5 mg de morphine par voie intraveineuse dans une étude randomisée en double aveugle et en cross-over.
- La Pharmacocinétique a été déterminée par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse, et les effets du clopidogrel ont été mesurés par des tests de la fonction plaquettaire.



Résultats: Pharmacocinétique

- L'injection de morphine retarde les concentrations plasmatiques maximales de clopidogrel (T_{\max} : 105 vs 83 min, $p = 0,025$) et réduit à la fois la C_{\max} du métabolite actif du clopidogrel (171-113 ng / ml, $p = 0,025$) et l'exposition totale telle que mesurée par l' AUC_{0-n} de 34% (16 840 contre 11 103 \times ng h / ml, $p = 0,001$).

Table 1 Pharmacokinetic Parameters of Clopidogrel and its Active Metabolite After a Loading Dose of 600 mg

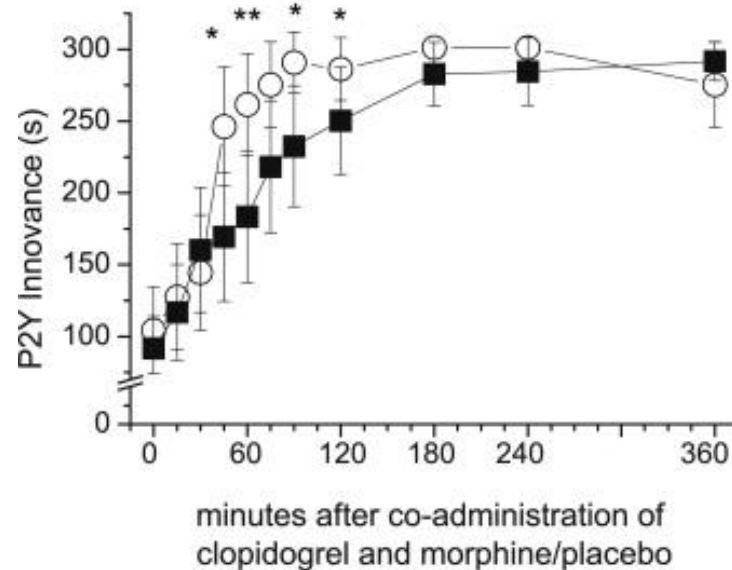
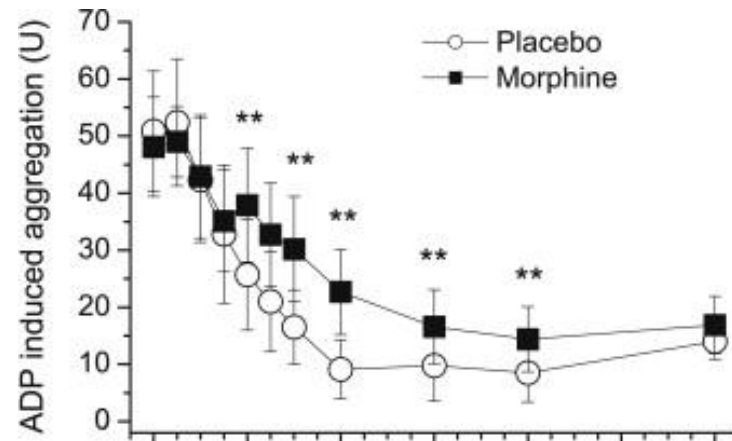
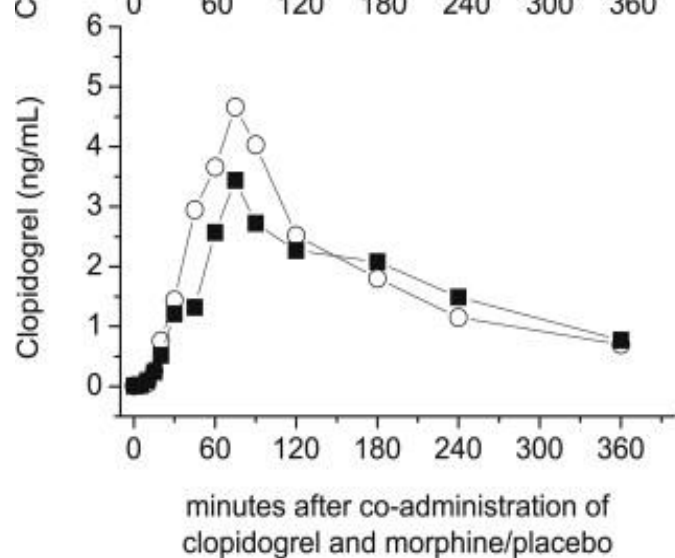
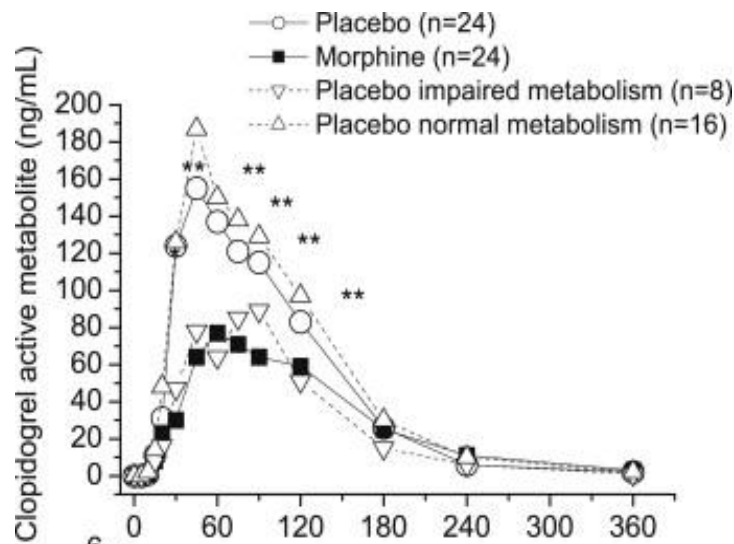
Parameter	Clopidogrel			Clopidogrel Active Metabolite		
	Placebo	Morphine	p Value	Placebo	Morphine	p Value
C _{max} (ng/ml)	5 (2-14)	5 (2-12)	0.753	171 (116-215)	113 (83-142)	0.025
T _{max} (min)	83 (68-105)	105 (60-180)	0.025	60 (45-75)	68 (60-90)	0.205
AUC _{0-n} (ng × h/ml)	662 (409-1,467)	704 (333-1,743)	1.000	16,840 (11,719-21,543)	11,103 (9,779-17,948)	0.001

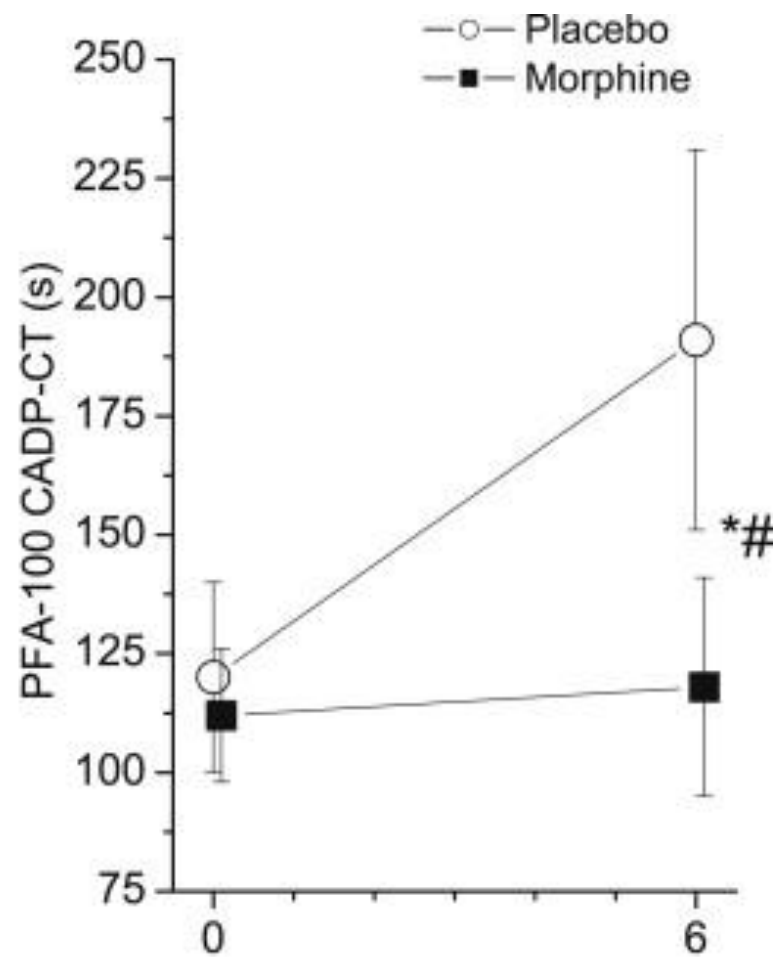
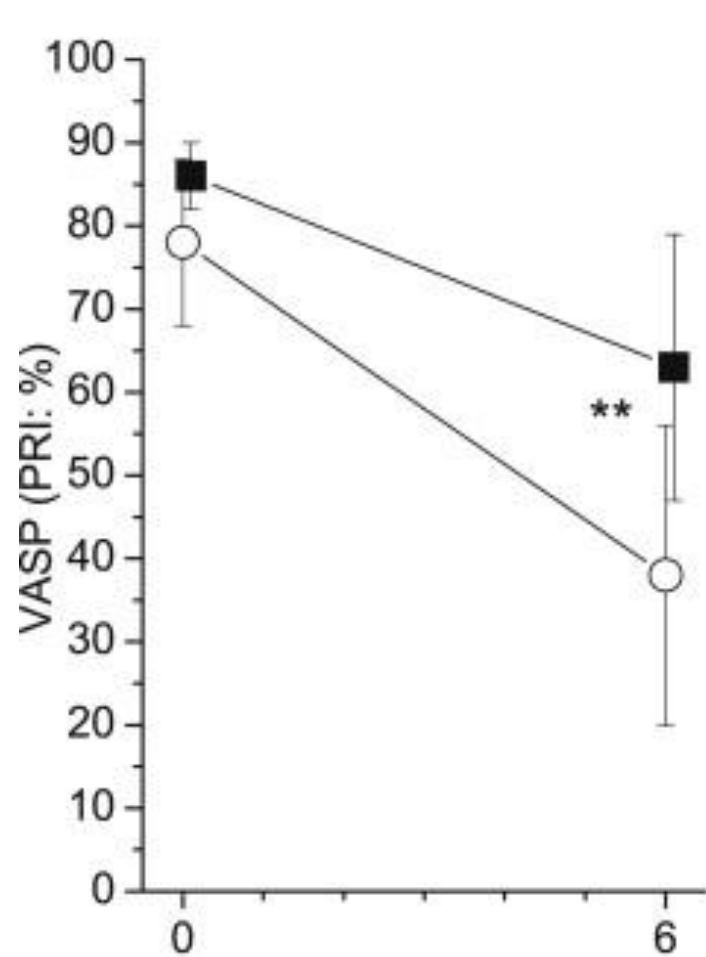
Values are median (interquartile range); n = 24.

AUC = area under the curve.

Résultats: Pharmacodynamique

- La co-administration de morphine retarde le temps nécessaire pour inhiber l'agrégation maximale des plaquettes de 2 fois (3 h vs 1,25, $p < 0,001$) et, dans certains cas, même jusqu'à 5 h. L'agrégation plaquettaire résiduelle était plus élevée de 1 à 4 h après l'injection de morphine ($p < 0,005$) ($n = 24$).
- La morphine a également retardé l'inhibition de la formation de clou plaquettaire sous des vitesses de cisaillement élevées (IC100 la médiane a été observée 75 par rapport à 45 min avec la cartouche P2Y-Innovance: $p < 0,004$) ([figure 3.](#)) ($n = 21$).
- Le clopidogrel prolonge les collagène/ADP temps de fermeture induite classiques (PCA-CT) 6 h après la prise d'une médiane de 110 à 162 s ($p < 0,01$) sous placebo, mais pas quand la morphine a été co-administrée (105 à 106 s, $p = 0,97$) ($n = 23$, $p = 0,012$ entre les traitements).
- Le clopidogrel a réduit l'indice de plaquettes médianes de la réactivité dans l'essai de phosphorylation de VASP d'une médiane de 81% à 41% ($p = 0,008$, $n = 10$) et de la tendance à goutte en moins après la morphine (87% vs 59%, $p = 0,004$; $p = 0,30$ entre les traitements) .





hours after co-administration of clopidogrel and morphine/placebo

Conclusion

- L'injection concomitante de morphine ralentit l'absorption du clopidogrel, diminue les taux plasmatiques de son métabolite actif et retarde et diminue ses effets.