

## Морфин при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда: pro et contra

Игнатенко Григорий Анатольевич<sup>1</sup>, Тарадин Геннадий Геннадьевич<sup>1,2</sup>,  
Ракитская Ирина Валериевна<sup>1</sup>, Гнилицкая Виктория Борисовна<sup>1</sup>,  
Куликова Светлана Олеговна<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

<sup>2</sup>ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака»

Корреспонденция, касающаяся этой статьи, должна быть адресована: Тарадину Геннадию Геннадьевичу, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», адрес: 283003, город Донецк, пр. Ильича, 16, e-mail: taradin@inbox.ru, Донецкая Народная Республика (Украина)

В обзоре обобщены данные литературы по применению морфина у пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда. Кратко сообщается о возможности назначения морфина в таких клинических ситуациях в соответствии с действующими рекомендациями Организации Американской Коллегии Кардиологов/Американской Ассоциации Сердца и Европейского Общества Кардиологов. После описания фармакологических свойств морфина, подробно обсуждаются его положительные эффекты: обезболивание, улучшение гемодинамики, предполагаемое влияние на ремоделирование миокарда. Для полноценного представления о препарате приводится информация о влиянии морфина на клинические исходы – смерть, рецидив инфаркта миокарда, инсульт, кровотечение. Обзор содержит важную информацию о взаимодействии морфина с антитромбоцитарными препаратами, назначаемыми пациентам с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда. В заключение статьи обсуждаются необходимые варианты оптимального обезболивания пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда, а также востребованность в изучении новых антитромбоцитарных препаратов в этих условиях.

**Ключевые слова:** опиоидные анальгетики, морфин, болевой синдром, анальгезия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, клинические исходы

**Перечень сокращений:** ИМ – инфаркт миокарда, ACCF/AHA – Организация Американской Коллегии Кардиологов/Американская Ассоциация Сердца, ESC – Европейское Общество Кардиологов, АД – артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, МРТ – магнитно-резонансная томография, ОКС – острый коронарный синдром, ОР – отношение рисков, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС – частота сердечных сокращений.

### Введение

В то время как в последние десятилетия достигнуты существенные успехи в медикаментозной терапии и интервенционных методах лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), применение морфина у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) остается относительно неизменным. Фармакодинамические свойства препарата, обеспечивающие его анальгетический и благоприятные гемодинамические эффекты, послужили основанием для его включения в рекомендации Организации Американской Коллегии Кардиологов/Американской Ассоциации

Сердца (ACCF/AHA) и Европейского Общества Кардиологов (ESC) по лечению нитратрезистентного ОКС (Amsterdam et al., 2014; O'Gara et al., 2013; Steg et al., 2012; Roffi et al., 2016).

Очевидные преимущества морфина были поставлены под сомнение после проведенного в 2005 г. исследования, результаты которого показали, что у пациентов с ИМ без подъёма сегмента ST, получавших морфин, наблюдались более тяжёлые клинические исходы (Meine et al., 2005). К тому же, современные исследования показывают, что морфин подавляет и замедляет абсорбцию оральных антиагрегантов с задержкой и ослаблением мак-

симального ингибиования тромбоцитов (Hobl et al., 2014; Montalescot et al., 2014; Parodi et al., 2015). Более того, действие морфина сопровождается недостаточно эффективной реперфузией при ИМ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца (De Waha et al., 2015).

Целью настоящего обзора является обсуждение места морфина в лечении ОКС/ИМ, с учетом его фармакологических свойств, преимуществ и недостатков в зависимости от варианта клинического диагноза, сопутствующего лечения и влияния на исходы острых коронарных событий.

## Методология

При работе с источниками использовались поисковые запросы в базе данных Scopus и Web of Science. В обзор были включены статьи, опубликованные на английском языке; поиск был ограничен периодом с 1999 по 2021 год. В центре внимания были статьи, опубликованные в научных журналах, прошедшие процедуру рецензирования.

## Результаты и их обсуждение

### Действующие рекомендации по использованию морфина при остром коронарном синдроме

В рекомендациях 2013 г. ACCF/AHA (O'Gara et al., 2013) указано, что при отсутствии артериальной гипертензии в анамнезе, сульфат морфина является препаратом выбора для снятия боли у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST, особенно при развитии осложнения в виде отека легких. Морфин уменьшает частоту дыхательных движений, снижает тревогу и благоприятно влияет на нагрузку желудочков (O'Gara et al., 2013). Однако класс представленной рекомендации и уровень доказательности в этом документе не указывается.

Если в рекомендациях ESC по ведению острого ИМ с подъёмом сегмента ST, опубликованных в 2012 г., морфину был присвоен класс рекомендаций I, уровень доказательств C (Steg et al., 2012), то в рекомендациях 2017 г. просто указывается возможность применения «опиоидов (например, морфина)» (Ibanez et al., 2017). В рекомендациях отмечается, что необходимость анальгезии при ИМ в первую очередь продиктована тем, что боль связана с симпатической активацией, которая вызывает вазоконстрикцию и рост нагрузки на сердце (Roffi et al., 2016; Ibanez et al., 2017). Однако,

применение морфина сочетается с замедленным началом действия и снижением эффективности оральных антиагрегантных препаратов (клопидогреля, тикагрелора иprasugrela), что может привести к недостаточным терапевтическим эффектам у отдельных больных (Ibanez et al., 2017).

### Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST

В рекомендациях 2014 г. ACC/AHA (Amsterdam et al., 2014) по ведению пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST сохраняется обоснованность применения морфина сульфата у пациентов при боли, резистентной к применению нитроглицерина, а также, если симптомы рецидивируют, несмотря на адекватную антиишемическую терапию. Вместе с тем класс рекомендаций этого положения понизился с I до IIb в сравнении с предыдущими рекомендациями ACC/AHA 2007 года. Последние руководства ESC по ведению ОКС без подъёма сегмента ST (Roffi et al., 2016), так же предлагают использовать морфин, но только в случае сохраняющейся боли в грудной клетке после терапии нитратами и β-блокаторами, однако не указывают класс рекомендаций и уровень доказательности. Эксперты ESC также отмечают, что действие морфина ассоциировано с ослаблением абсорбции антиагрегантных препаратов и его применение должно быть строго обосновано (Roffi et al., 2016).

### Фармакологические аспекты

Полученные из маковых цветков *Papaver somniferum*, опиоиды многие века использовались как анальгетики. Представители опиоидных препаратов морфин и кодеин являются агонистами опиоидных рецепторов.

Семейство опиоидных рецепторов состоит из трех основных подтипов: μ-(мю), δ-(дельта), κ-(каппа). С клинической точки зрения особенно важны μ-опиоидные рецепторы, поскольку большинство опиоидных препаратов, используемых в клинической практике, нацелены именно на них. Все три подтипа опиоидных рецепторов представлены в центральной нервной системе. В то же время δ-, и κ-опиоидные рецепторы обнаружены в миокарде взрослых. Степень экспрессии μ-опиоидных рецепторов в миокарде по-прежнему остается спорной и предположительно может изменяться при патологических состояниях (Pasternak, 2012; Wu et al., 2021).

Соединения, высоко селективные в отношении μ-опиоидных рецепторов, включают морфин, ко-

деин, фентанил, героин и другие. В течение многих лет фармакологи считали эти медикаменты взаимозаменяемыми. Однако клиницистам давно известны тонкие, но важные фармакологические различия между ними. Клинически их действие, эффективность, а также побочные эффекты могут непредсказуемо отличаться у разных пациентов (Pasternak, 2010). Воздействие на опиоидные рецепторы активирует специфические белки на внутренней стороне клеточной мембранны, вызывая, таким образом, снижение активности аденилатциклазы и приводя к подавлению внутриклеточного циклического адениозинмонофосфата. Результатом чего является гиперполяризация клеточной мембранны, ингибирование кальциевых каналов и ухудшение высвобождения медиаторов в нервных окончаниях (Kupnicka et al., 2020).

Мощные анальгетические свойства морфина связаны с возможностью имитировать эффект эндогенных опиоидных пептидов (энцефалина, эндорфина и динорфина). Активация  $\mu$ -рецепторов вызывает обезболивающее, наркотическое действие, угнетение дыхания и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в то время как дисфория (болезненно-пониженное настроение) и анксиолитическое действие опосредованы активацией  $\delta$ -опиоидных рецепторов (Devereaux et al., 2018).

### **Предполагаемая польза морфина при инфаркте миокарда**

#### **Анальгезия**

Боль в грудной клетке – наиболее частая манифестирующая жалоба у пациентов с острым ИМ. Была выдвинута гипотеза в отношении существования взаимосвязи между продолжительностью боли и размером ИМ (Fernando et al., 2020; Sandoval & Jaffe, 2019). Однако, точно предсказать размер инфаркта, основываясь на выраженности болевого синдрома у конкретного пациента невозможно. Теоретически боль через активацию симпатической нервной системы, может повышать потребность миокарда в кислороде и впоследствии увеличивать размеры ИМ. Поэтому контроль над болью имеет решающее значение у пациентов с ОКС.

Недавно было проведено проспективное мультицентровое рандомизированное исследование (Koh et al., 2019), оценивающее взаимосвязь между дозой морфина, назначаемого пациентам с ИМ с подъёмом ST, и размером инфаркта. Изучались эффекты морфина, вводимого внутривенно в дозировках 7 мг, 12,5 мг и 21,5 мг. Несмотря на по-

тенциальные гемодинамические преимущества, не было установлено взаимосвязи между увеличением дозы опиоидных препаратов и предполагаемым уменьшением площади ИМ. Кроме того, у пациентов, получающих высокие дозы морфина, определялись более высокие уровни креатинкиназы и тропонина I, а также отмечена тенденция к увеличению размера инфаркта по данным МРТ сердца (Koh et al., 2019).

В систематическом обзоре и мета-анализе исследований проведено изучение влияния морфина на реaktivность тромбоцитов при внутривенном введении пациентам перед проведением процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при ИМ с подъёмом ST (Parodi et al., 2014). Перед процедурой ЧКВ пациенты получали или тикарелор, или прасугрел с последующей оценкой реaktivности тромбоцитов через 1, 2 и 4 ч после приема препаратов в нагрузочной дозе. Не было обнаружено связи между применением морфина и неблагоприятными краткосрочными клиническими исходами – реaktivность тромбоцитов сохранялась на высоком уровне. Авторы обзора приходят к выводу, что следует продолжать использовать морфин по мере необходимости у пациентов в острой стадии ИМ с сильной болью в грудной клетке (Parodi et al., 2014).

Существует несколько научных работ, в которых сравнивался морфин с другими фармакологическими средствами у пациентов с ОКС. В двойном слепом рандомизированном проспективном исследовании MEMO (MEtoprolol-MOrphine) среди 265 больных с предполагаемым или подтверждённым ИМ морфин показал более быстрое и эффективное анальгетическое действие, чем метопролол (Everts et al., 1999). В другом исследовании (DeDea, 2010) меперидин, синтетический опиат, продемонстрировал анальгетический эффект при ИМ, сопоставимый по силе действия с морфином. Однако, в связи с опасениями по поводу возбудимости центральной нервной системы и возможности развития судорог его клиническое применение остается ограниченным (DeDea, 2010).

### **Влияние на гемодинамику и ремоделирование миокарда**

Активация симпатической нервной системы, связанная с болью, приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Морфин понижает ЧСС, АД и венозный возврат (благодаря дилатации вен). Предполагается, что венодилатация связана с изменением тонуса блуждающего нерва, однако, в

её генезе могут играть роль локальные гистамин-опосредованные процессы (Ellingsrud et al., 2016; Caspi & Aronson, 2020).

Благодаря этим эффектам была выдвинута гипотеза, что морфин способен снижать потребность миокарда в кислороде. Однако, реальное влияние морфина на потребность миокарда в кислороде при ИМ не было окончательно изучено. Указанное предположение основывалось на небольших исследованиях, в том числе на анализе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии без ОКС на поддерживающей искусственной вентиляции лёгких. При анализе полученных результатов высказано мнение, что морфин снижает потребление в кислороде скорее из-за снижения потребности в нём, чем из-за неадекватной доставки кислорода в связи с гиповентиляцией (Caspi & Aronson, 2020).

Одним из направлений изучения применения морфина при ИМ является оценка его возможного влияния на процессы ремоделирования миокарда. Известно, что после перенесенного ИМ сердце претерпевает ряд компенсаторных изменений, которые главным образом проявляются дилатацией желудочков и нарушением насосной функции. Было показано, что среди нескольких опиоидных препаратов морфин обеспечивает защиту от так называемого ремоделирования (Rajani et al., 2019).

#### **Побочные эффекты при использовании морфина при остром инфаркте миокарда**

##### **Toшнота и рвота**

Тошнота и рвота являются характерными побочными эффектами морфина. По результатам исследований рвота возникает почти у 15% пациентов с ИМ, получающих морфин, и только у 2% пациентов, в терапии которых морфин не применялся (Parodi, 2016; Ellingsrud et al., 2016).

Эметогенный эффект опиоидных препаратов возникает за счет нескольких механизмов, главными из которых являются раздражение хеморецепторов триггерных зон, ингибирование моторики кишечника и стимуляция вестибулярного аппарата. Ингибирование моторики кишечника опиоидными препаратами преимущественно опосредовано активацией  $\mu$ -рецепторов, что приводит к ухудшению сокращения продольных и циркулярных мышц кишечника (Kurz et al., 2003). Наступает снижение кишечной перистальтики, растяжение кишки, которое активирует серотонинergicкий сигнальный путь от ЖКТ к рвотному центру в стволе мозга (Herndon et al., 2002).

Из-за побочных эффектов со стороны ЖКТ при приеме морфина происходит ограничение всасывания основных препаратов, наиболее часто используемых в лечении ОКС, в первую очередь оральных антиагрегантов. Кроме того, ограничена абсорбция других важных пероральных препаратов, таких как  $\beta$ -блокаторов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и др.

##### **Угнетение дыхания**

Опиоид-индуцированное угнетение дыхания является еще одним осложнением, ограничивающим применение морфина. Опиоид индуцирует угнетение дыхания посредством воздействия на комплекс, генерирующий дыхательный ритм (пре-Böttinger комплекс), а так же на центральные и периферические хеморецепторы. В то время как морфин может снижать потребность миокарда в кислороде, у пациентов с достаточным подавлением дыхания может возникать обратный эффект. В частности, возникшая из-за угнетения дыхания гипоксия, может быть причиной повышения нагрузки на миокард, который уже испытывает недостаток кислорода (McCarthy et al., 2016; Caspi & Aronson, 2020).

##### **Клинические исходы**

До сих пор предметом дискуссий остается клиническая безопасность морфина у пациентов с ОКС. В крупном ретроспективном анализе оценивались исходы (смерть, нефатальный повторный ИМ, инсульт, тромбоз стента и кровотечение) и однолетняя выживаемость среди пациентов с ОКС из Французского регистра (2438 пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST/блокадой левой ножки пучка Гиса). Исследователи не обнаружили какой-либо связи между летальными случаями, однолетней выживаемостью и применением морфина до госпитализации в стационар у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST. В то же время частота нефатального повторного ИМ на фоне применения морфина была несколько выше, чем в группе больных, не принимавших опиоид (1,8% и 0,7%) (Puymirat et al., 2016).

De Waha et al. провели сравнительный анализ у 276 больных, перенесших ИМ с элевацией сегмента ST с последующим восстановлением коронарного кровотока с помощью ЧКВ. В зависимости от того, получали ли больные внутривенно морфин или нет, пациенты были разделены на 2 группы (123 вводился морфин, 153 – нет) (De Waha et al., 2015). Всем больным спустя 3 дня после инициального события (интерквартильный диапазон 2-4)

была выполнена МРТ сердца для оценки глобальной систолической функции левого желудочка, определения зон миокардиального отёка и некроза, индекса жизнеспособного миокарда, наличия и выраженности микроваскулярной обструкции. У пациентов, получавших морфин, отмечены большие значения площади инфарцированного миокарда, более выраженная микроваскулярная обструкция и низкие индексы жизнеспособного миокарда по сравнению с группой больных, которым морфин не назначался. Авторы резюмируют, что внутривенное введение морфина до ЧКВ независимо ассоциируется с субоптимальным уровнем реперфузии и полагают необходимым проведение рандомизированных клинических исследований для изучения влияния морфина на клинический исход ИМ (De Waha et al., 2015).

Последующие исследования поставили под сомнение факт неблагоприятного воздействия морфина у пациентов с ОКС. В частности, Z. Iakobishvili et al. проанализировали смертность 218 пациентов, которые получали морфин внутривенно при острой декомпенсированной сердечной недостаточности. Пациенты с ОКС составляли большую часть выборки (65,6%). Анализ не выявил связи внутривенного применения морфина с ростом смертности (Iakobishvili et al., 2011).

Еще одно исследование, выполненное теми же авторами (Iakobishvili et al., 2011), касалось изучения летальных исходов только у пациентов с ОКС, которые получали морфин. Авторы выполнили ретроспективный анализ исходов на 30-й день госпитализации среди 249 пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST в сравнении с контрольной группой. Смертность в указанные сроки оказалась ниже в группе, которая получала наркотические препараты (2,4% в сравнении с 6,2%, p=0,04) (Iakobishvili et al., 2010). Аналогичные результаты получены в исследовании пациентов с ИМ без подъёма сегмента ST (смертность на 30-й день у пациентов, которые внутривенно получали наркотические анальгетики составила 2,2% и 6,3% у пациентов, которые их не получали) (Iakobishvili et al., 2010).

Безусловный интерес представляют результаты крупного мета-анализа, охватившего 64 323 больных и выполненного R. Ghadban et al. (Ghadban et al., 2019). Авторы оценивали безопасность применения морфина по уровням внутрибольничного ИМ, смертности от любой причины, инсульта, массивного и немассивного кровотечения и развития одышки у больных ОКС, разделенных на 2 группы: получавших или нет морфин (19215 и 45108 пациентов соответственно). Назначение морфина ассо-

циировалось с повышенным риском повторного внутрибольничного ИМ (отношение рисков (ОР) 1,30, доверительный интервал (ДИ) 95% 1,18-1,43, p < 0,00001). Выявлены различия, однако, не достигшие статистической достоверности, в уровнях смертности от любой причины (ОР 0,87, 95% ДИ 0,62-1,22, p=0,44), инсульта (ОР 0,81, 95% ДИ 0,39-1,66, p=0,57), массивных кровотечений (ОР 0,49, 95% ДИ 0,24-1,00, p=0,05), немассивных кровотечений (ОР 0,98, 95% ДИ 0,41-2,34, p=0,97) и одышки (ОР 0,55, 95% ДИ 0,16-1,83, p=0,33).

Повышенный риск рецидива ИМ у пациентов, получавших морфин при поступлении, был отмечен независимо от типа ОКС (т. е. с подъёмом или без сегмента ST). Кроме этого, морфин ассоциировался со снижением всасывания, пролонгацией максимального эффекта антитромбоцитарных препаратов и недостаточной реперфузией миокарда. В заключении авторы отмечают, что использование морфина при ОКС связано с повышенным риском рецидива ИМ в течение госпитализации больного. Требуется проведение рандомизированных клинических исследований в будущем для всесторонней оценки безопасности морфина при ОКС и определения предпочтительного антитромбоцитарного режима при одновременном использовании морфина (Ghadban et al., 2019).

Как морфин, так и другие методы анальгезии не являются абсолютно безопасными при использовании у пациентов с ОКС. Так сравнительное исследование (Burduk et al., 2000) оценивало применение морфина и нейролептаналгезию (комбинация фентанила и дроперидола) для обезболивания 112 пациентов с нестабильной стенокардией. Те, кто получал нейролептаналгезию, имели более неблагоприятные клинические исходы (гемодинамическая нестабильность в периоде госпитализации и рецидивы ИМ в течение 12 мес.) по сравнению с исходами больных, получавших только морфин (Burduk et al., 2000). Однако это сравнительное исследование было ограничено относительно небольшим размером выборки больных.

### **Взаимодействие с антитромбоцитарными препаратами**

Со временем появляется все больше данных, свидетельствующих, что морфин может ингибиривать и задерживать абсорбцию оральных антитромбоцитарных препаратов. С учетом важности быстрого ингибирования тромбоцитов при ОКС, подобный эффект может быть связанным с неблагоприятными исходами у части больных. В не-

большом исследовании с участием 24 здоровых лиц E. Hobl et al. проанализировали эффекты морфина на абсорбцию клопидогреля и ингибирование тромбоцитов (Hobl et al., 2013). Пациенты получали нагрузочные дозы клопидогреля по 600 мг вместе с плацебо или 5 мг морфина внутривенно в рандомизированном двойном слепом плаце-бо-контролируемом перекрестном исследовании. Авторы обнаружили, что введение морфина замедляло абсорбцию клопидогреля ( $T_{max} = 105$  и 85 мин,  $p=0,025$ ), уменьшая концентрацию и общее действие активных метаболитов клопидогреля. Кроме того было установлено, что морфин приводил к повышению остаточной реактивности тромбоцитов и замедлению максимального их ингибирования в среднем на 2 часа (Hobl et al., 2013). Для объяснения механизма возникновения наблюдавшихся эффектов авторы выдвинули гипотезу об ингибировании опорожнения желудка и ограничении моторики ЖКТ, обусловленные морфином.

Эта же группа авторов в следующем исследовании с участием 24 здоровых людей, оценивала влияние морфина на абсорбцию тикагрелора и ингибирование тромбоцитов (Hobl et al., 2016). Морфин замедлял всасывание тикагрелора на один час и уменьшал уровень его активных метаболитов в плазме на 25%. Аналогичные результаты в 2016 г. были получены для прасугреля (Hobl et al., 2016). Однако, влияние морфина на реактивность тромбоцитов у пациентов, принимающих эти два мощных препарата, менее выражено, чем у больных, которым назначался клопидогрель.

Вместе с тем, в мультицентровом исследовании, проведенном G. Parodi et al., с участием 300 пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST, перенесших ЧКВ, и получавших нагрузочные дозы тикагрелора или прасугреля, авторы продемонстрировали, что резидуальная реактивность тромбоцитов у больных, принимавших морфин, была выше, чем у пациентов, которым он не назначался. Обнаруженная особенность наблюдалась в обеих подгруппах (тикагрелора или прасугреля), на основании чего можно предположить, что взаимодействие морфина и оральных антитромбоцитарных препаратов не является лекарственно (фармакологически) специфичным, а скорее, объясняется побочными действием морфина на ЖКТ (Parodi et al., 2015).

В ретроспективном исследовании PINPOINT-PCI (Johnson et al., 2015) проводился анализ воздействия морфина на активность тромбоцитов у пациентов при назначении прасугреля и бивалирудина. Ингибирование активности тромбоци-

тарного аденоцина дифосфата морфином значительно варьировало во времени. Максимальный эффект наблюдался в конце процедуры первичного ЧКВ, причем пациенты, получавшие морфин перед процедурой, имели более высокий уровень аденоцина дифосфата по сравнению с теми, кто получал морфин плюс противорвотные средства, или теми, кто опиоид не получал. Подавление активности тромбоцитов у пациентов, получавших морфин, сохранялось спустя 1 и 2 часа после первичного ЧКВ и существенно снижалось через 24 часа после завершения процедуры (Johnson et al., 2015). Аналогичные результаты были получены в другом ретроспективном исследовании, проведенном I. Xanthopoulou et al., где морфин приводил к росту тромбоцитарной активности на 40% спустя два часа после нагрузочной дозы антагонистов рецепторов P2Y12 у пациентов, подвергающихся ЧКВ (Xanthopoulou et al., 2016).

Эти результаты обсервационных и ретроспективных исследований были подкреплены проспективным двойным слепым рандомизированным контролируемым исследованием, посвященным влиянию морфина на фармакокинетику и фармакодинамику тикагрелора у больных с ИМ (IMPRESSION) (Kubica et al., 2016). В нем 70 пациентов были рандомизированы в группу, получавших морфин (5 мг), или группу плацебо, а затем нагрузочную дозу тикагрелора 180 мг. Морфин понижал суммарное действие тикагрелора и его активных метаболитов на 36% с сопутствующим замедлением максимальной концентрации в плазме тикагрелора (Kubica et al., 2016). Несмотря на значимость полученных результатов, исследование имело ряд недостатков. Размер выборки был мал, отсутствовали данные о дозозависимом эффекте морфина, в связи с чем, трудно судить о влиянии дозы менее 5 мг. Кроме того, из исследования были исключены пациенты с «нестерпимой болью в груди» и те, кто «просили обезболивание», что могло повлиять на полученные результаты.

Результаты других исследований дают возможность предположить, что морфин имеет непосредственное воздействие на функцию тромбоцитов. Например, J. Sheu et al. (Sheu et al., 2002) продемонстрировали дозозависимый эффект в потенцировании агрегации тромбоцитов и реакции высвобождения АТФ, стимулируемой агонистами (например, коллагеном и U46619) посредством концентрации морфина с повышением тромбообразования в мезентериальных венулах. Перечисленные эффекты могут быть связаны с взаимодействием морфина с тромбоцитами,  $\alpha$ -2-

адренорецепторами с последующими эффектами на циклический аденоzinмонофосфат и ионы кальция (Sheu et al., 2002).

Результаты некоторых исследований, посвященные оценке применения морфина при ОКС и ИМ представлены в таблице.

Таблица

*Результаты исследований применения морфина при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда*

Оцениваемый показатель	Автор, год публикации	Дизайн исследования	Количествобольных	Количество пациентов, получавших морфин	Результат
Размер зоны инфаркта	Gwag et al. (2017) (Gwag et al., 2017)	Проспективное, не-рандомизированное, обсервационное	299	96 (32,1%)	увеличение
	de Waha et al. (2015) (de Waha et al., 2015)	Ретроспективное, не-рандомизированное, когортное	276	123 (44,6%)	увеличение
	Hobl et al. (2014) (Hobl et al., 2014)	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	24	12 (50%)	замедление
Время абсорбции антиагрегантов	Kubica et al. (2016) (Kubica et al., 2016)	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	70	35 (50%)	замедление
	Parodi et al. (2015) (Parodi et al., 2015)	Проспективное, обсервационное	300	95 (31,7%)	замедление
Смертность	Meine et al. (2005) (Meine et al., 2005)	Ретроспективное, не-рандомизированное, обсервационное	57 039	17 003 (29,8%)	увеличение
	Iakobishvili et al., (2011) (Iakobishvili et al., 2011)	Ретроспективное, не-рандомизированное, когортное	1 758	358 (20,4%)	нет значимых различий
	Farag et al. (2018) (Farag et al., 2018)	Проспективное, нерандомизированное	300	218 (72,7%)	нет значимых различий

Адаптировано из A. Chen et al. (Chen et al., 2018)

### **Оценка роли морфина в лечении острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда на современном этапе**

Несмотря на колossalную распространённость ОКС во многих странах мира, на данный момент нет достаточного количества результатов исследований, свидетельствующих об оптимальном обезболивании при ИМ. В то же время планирование и проведение исследований существенно затруднено из-за этических моментов (например, право-мочность применения плацебо) и необходимости обеспечения адекватной анальгезии.

Первым рандомизированным плацебо контролируемым исследованием применения морфина у пациентов с ИМ был анализ IMPRESSION (Kubica et al., 2016). Однако, чтобы оценить клинические результаты в полной мере, масштаб исследования оказал-

ся недостаточным, опять-таки в связи с этическими соображениями. Кроме того, из исследования были исключены пациенты с выраженной болью в грудной клетке и те, кто просил обезболивание. Поэтому, необходимы альтернативные подходы для организации и проведения исследований в будущем.

McCarthy et al. (McCarthy et al., 2016) полагают, что будущие научные работы должны быть предприняты по одному из двух направлений: 1. поиск альтернативных методов анальгезии или; 2. использование антитромбоцитарных препаратов, на фармакокинетический профиль которых не влияют опиаты.

#### **1. Альтернативная стратегия анальгезии**

Идеальный анальгетик должен быть не только мощным болеутоляющим, но и препаратом, ко-

торый имел бы минимум побочных эффектов, в частности не ограничивал бы моторику ЖКТ. Например, G. Parodi (Parodi, 2016) предлагает применять парацетамол при устойчивой боли в груди при оценке болевых ощущений по шкале до 7 баллов, резервируя морфин для случаев, когда индекс боли превышает 7 (Parodi, 2016). Хотя седативные препараты, например бензодиазепин, не относятся к анальгетикам, они часто используются при лечении боли в грудной клетке, особенно в состоянии морфин-индуцированной ишемии. Имеются предварительные данные о том, что седативные средства уменьшают уровень катехоламинов, вызывают дилатацию коронарных артерий, предупреждают возникновение нарушений ритма и даже могут блокировать агрегацию тромбоцитов (при применении высоких доз) (Huffman et al., 2010).

Исследователи из IMPRESSION предложили другой  $\mu$ -агонист алфентанил, как возможное решение проблемы. Алфентанил является мощным и быстродействующим опиоидным препаратом. Несмотря на схожие с морфином влияния на ЖКТ, продолжительность действия алфентамила короче. Однако, этот препарат часто вызывает аритмии, непредсказуемое угнетение дыхания (даже при применении низких доз) и довольно часто тошноту и рвоту. Несмотря на то, что авторы из IMPRESSION предлагают использовать прокинетики, такие как метоклопрамид (Kubica et al., 2016), у пациентов с ИМ, следует с осторожностью относиться к его широкому применению, что обусловлено ассоциацией этого препарата с развитием нарушений ритма сердца (Cowan et al., 2020).

В качестве альтернативы рассматривается назначение налоксона *per os*, который противодействует эффекту морфина на опиоидные  $\mu$ -рецепторы кишечника. При пероральном приёме налоксон оказывает минимальные системные эффекты в связи с ограниченной его абсорбцией в кишечнике (Corli et al., 2019). Налоксегол – производный налоксона оральный антагонист опиоидных  $\mu$ -рецепторов, специфичный для некоторых периферических тканей (например, ЖКТ), и за счет пегилирования не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако, в связи с тем, что максимальная концентрация этих препаратов достигается спустя 2 часа, применение налоксона и налоксегола у пациентов с ИМ с интенсивной болью в грудной клетке в основном в первые часы ограничено.

Новый быстродействующий антагонист  $\mu$ -опиоидных рецепторов периферического действия метилналтрексон лишь в минимальных количествах

проникает через гематоэнцефалический барьер. Несмотря на ожидаемую пользу его применения, в исследованиях, изучавших безопасность метилналтрексона со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, принимавших его 2 р/сут, отмечено увеличение частоты ИМ (Yuan et al., 2000; Pergolizzi et al., 2020).

Следует отметить, что широко используемый при ЧКВ препарат фентанил, вводимый в таких ситуациях вместе с антитромбоцитарными препаратами, оказывает такой же эффект на ЖКТ, как и морфин, в связи с чем его польза довольно сомнительна (Goli et al., 2019).

## 2. Альтернативные подходы к назначению антитромбоцитарных препаратов

Еще одно направление исследований – это изучение парентеральных антиагрегантов, у пациентов с ИМ, принимающих морфин, в частности внутривенно вводимых гликопротеин IIb/IIIa средств и прямого ингибитора рецепторов тромбоцитов P2Y12 кангрелора (Angiolillo et al., 2012). Кангрелор был одобрен к применению на основании исследования CHAMPION PHOENIX, у 11145 пациентов, которым было выполнено ургентное или плановое ЧКВ. Пациенты были рандомизированы на тех, кто принимал кангрелор в нагрузочной дозе 600 мг, и тех, кто принимал 300 мг кло-пидогреля. Первичные конечные точки, включая смерть, ИМ, ишемия миокарда, реваскуляризация, обусловленная ишемией миокарда или тромбозом стента в течении 48 ч после рандомизации, были ниже после приёма кангрелора (OP 0,78 [0,66-0,93]) (Bhatt et al., 2013). Учитывая, что кангрелор не абсорбируется в ЖКТ, его применение у пациентов, получающих морфин при ОКС считается предпочтительным других пуринergicких антитромбоцитарных препаратов.

Очередным перспективным направлением будущих научных разработок является изучение эффекта измельченных оральных P2Y12 препаратов у пациентов, получающих морфин. В 2015 г. опубликованы результаты проспективного мультицентрового рандомизированного исследования MOJITO (Mashed Or Just Integral pill of TicagrelOr). Его целью стало сравнение влияния измельченных таблеток тикарелора с его целыми таблетками на реактивность тромбоцитов у 82 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которым выполняется первичное ЧКВ. Значение единиц действия P2Y12 через 1 час после нагрузочной дозы было 168 (допустимый диапазон 61-251) в группе пациентов принявших измельченные таблетки и 252

(допустимый диапазон 167 до 301) в группе пациентов, принявших таблетки целыми без значимых различий спустя 2, 4 и 8 ч. Среди группы пациентов, принимавших измельченные таблетки тикагрелора в сочетании с морфином, значение единиц реакции P2Y12 спустя 1 час были выше ( $p=0,001$ ) (Parodi et al., 2015). Авторы считают, что использование измельченных таблеток тикагрелора в лечении пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST ассоциировано с более ранним ингибированием тромбоцитов по сравнению со стандартной терапией. Однако данное наблюдение было ограничено небольшим количеством пациентов и отсутствием фармакокинетического анализа.

## Выводы

Морфин остается основным анальгетиком для купирования интенсивной боли в грудной клетке при ОКС/ИМ. Клиницисты должны быть осведомлены о возможных осложнениях, которые могут возникнуть при применении морфина при ОКС, в частности нарушение всасывания в ЖКТ оральных антиагрегантов, возможное увеличение частоты неблагоприятных исходов, отмеченных в обсервационных исследованиях. До появления результатов дополнительных рандомизированных исследований, морфин должен использоваться только у пациентов с ОКС с болью в грудной клетке резистентной к стандартной терапии. Приоритетом научных исследований, посвященных вопросам лечения ОКС, должны стать направления по изучению альтернативных методов обезболивания и новых антиагрегантов, назначаемых парентерально.

## Литература

- Amsterdam, E. A., Wenger, N. K., Brindis, R. G., Casey, D. E., Ganiats, T. G., Holmes, D. R., Jaffe, A. S., Jneid, H., Kelly, R. F., Kontos, M. C., Levine, G. N., Liebson, P. R., Mukherjee, D., Peterson, E. D., Sabatine, M. S., Smalling, R. W., & Zieman, S. J. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*, 130, e344-426. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000134>
- Angiolillo, D. J., Schneider, D. J., Bhatt, D. L., French, W. J., Price, M. J., Saucedo, J. F., Shaburishvili, T., Huber, K., Prats, J., Liu, T., Harrington, R. A., & Becker, R. C. (2012). Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: The platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition (CHAMPION) trials. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 34, 44-55. <http://doi.org/10.1007/s11239-012-0737-3>
- Batchelor, R., Liu, D. H., Bloom, J., Noaman, S., & Chan, W. (2020). Association of periprocedural intravenous morphine use on clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction (STEMI) treated by primary percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 96, 76-88. <http://doi.org/10.1002/ccd.28561>
- Bhatt, D. L., Stone, G. W., Mahaffey, K. W., Gibson, C. M., Steq, P. G., Hamm, C. W., Price, M. J., Leonardi, S., Gallup, D., Bramucci, E., Radke, P. W., Widimsky, P., Tousek, F., Tauth, J., Spriqqs, D., McLaurin, B. T., Angiolillo, D. J., Genereux, P., Liu, T., Pratz, J., Todd, M., Skerjanec, S., White, H. D., & Harrington, R. A. (2013). Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *New England Journal of Medicine*, 368, 1303-1313. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1300815>
- Burduk, P., Guzik, P., Piechocka, M., Bronisz, M., Rozek, A., Jazdon, M., & Jordan, M. R. (2000). Comparison of fentanyl and droperidol mixture (neuroleptanalgesia II) with morphine on clinical outcomes in unstable angina patients. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 14, 259-269. <http://doi.org/10.1023/a:1007826506825>
- Caspi, O. & Aronson, D. (2020). Morphine in the setting of acute heart failure: Do the risks outweigh the benefits? *Cardiac Failure Review*, 28, 6:e20. <http://doi.org/10.15420/cfr.2019.22>
- Chen, A., Shariati, F., Chan, T., & Lebowitz, D. (2018). A review of adverse outcomes following intravenous morphine usage for pain relief in Acute Coronary Syndrome. *Cureus*, 10, e3246. <http://doi.org/7759/cureus.3246>.
- Corli, O., Iorno, V., Legramandi, L., Rulli, E., Roberto, A., Azzarello, G., Schiavon, S., Cavanna, L., De Santis, S., Cartoni, C., Di Marco, P., Dauri, M., Mistretta, R., Bortolussi, R., Clerico, M., Pacchioni, M., Crispino, C., Marabese, M., & Corsi, N. (2019). Oral prolonged-release oxycodone-naloxone: Analgesic response, safety profile, and factors influencing the response in advanced cancer patients. *Pain Practice*, Mar 27. <http://doi.org/10.1111/papr.12784>
- Cowan, A., Garg, A. X., McArthur, E., Tsobo, F. M., & Weir, M. A. (2020). Cardiovascular safety of metoclopramide compared to domperidone: A population-based cohort study. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, XX(XX), 1-10. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwaa041>
- DeDea L. (2010). Meperidine versus morphine, and PPIs with clopidogrel. *Journal of the American*

- Academy of Physician Assistants*, 23, 13. <http://doi.org/10.1097/01720610-201009000-00002>
- Devereaux, A. L., Mercer, S. L., & Cunningham, C. W. (2018). DARK classics in chemical neuroscience: Morphine. *ACS Chemical Neuroscience*, 9, 2395-2407. <http://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00150>
- De Waha, S., Eitel, I., Desch, S., Fuernau, G., Lurz, P., Urban, D., Schuler, G., & Thiele, H. (2015). Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: Insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Clinical Research in Cardiology*, 104, 727-734. <http://doi.org/10.1007/s00392-015-0835-2>
- Ellingsrud, C. & Agewall, S. (2016). Morphine in the treatment of acute pulmonary oedema – Why? *International Journal of Cardiology*, 202, 870-873. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.014>
- Everts, B., Karlson, B., Abdon, N. J., Herlitz, J., & Hedner, T. (1999). A comparison of metoprolol and morphine in the treatment of chest pain in patients with suspected acute myocardial infarction – the MEMO study. *Journal of Internal Medicine*, 245, 133-141. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00415.x>
- Farag, M., Spinthakis, N., Srinivasan, M., Sullivan, K., Wellsted, D., & Gorog, D. A. (2018). Morphine analgesia Pre-PCI is associated with prothrombotic state, reduced spontaneous reperfusion and greater infarct size. *Thrombosis and Haemostasis*, 118, 601-612. <http://doi.org/10.1055/s-0038-1629896>
- Fernando, H., Nehme, Z., Peter, K., Bernard, S., Stephenson, M., Bray, J., Cameron, P., Ellims, A., Taylor, A., Kaye, D. M., Smith, K., & Stub, D. (2020). Prehospital opioid dose and myocardial injury in patients with ST elevation myocardial infarction. *Open Heart*, 7, e001307. <http://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001307>
- Furtado, R. H. M., Nicolau, J. C., Guo, J., Im, K., White, J. A., Sabatine, M. S., Newby, L. K., & Giugliano, R. P. (2020). Morphine and cardiovascular outcomes among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 75, 289-300. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.035>
- Ghadban, R., Enezate, T., Payne, J., Allaham, H., Halawa, A., Fong, H. K., Abdullah, O., & Aggarwal K. (2019). The safety of morphine use in acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Heart Asia*, 11, e011142. <http://doi.org/10.1136/heartasia-2018-011142>
- Goli, R. R., Ibrahim, K., Shah, R., Kickler, T. S., Clarke, W. A., Resar, J. R., Schulman, S. P., & McEvoy, J. W. (2019). 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*, 31, 265-271.
- Gwag, H. B., Park, T. K., Song, Y. B., Kim, E. K., Jang, W. J., Yang, J. H., Hahn, J-Y., Choi, S-H., Choi, J-H., Lee, S. H., Choe, Y. H., Ahn, J., Carriere, K. C., & Gwon, H-C. (2017). Morphine does not affect myocardial salvage in ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One*, 12, e0170115. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0170115>
- Herndon, C. M., Jackson, K. C. 2nd., & Hallin, P. A. (2021). Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy*, 22, 240-250. <http://doi.org/10.1592/phco.22.3.240.33552>
- Hobl, E. L., Reiter, B., Schoergenhofer, C., Schwameis, M., Derhaschnig, U., Lang, I. M., Stimpfl, T., & Jilma, B. (2016). Morphine interaction with prasugrel: A double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clinical Research in Cardiology*, 105, 349-355. <http://doi.org/10.1007/s00392-015-0927-z>
- Hobl, E. L., Stimpfl, T., Ebner, J., Schoergenhofer, C., Derhaschnig, U., Sunder-Plassmann, R., Jilma-Stohlawetz, P., Mannhalter, C., Posch, M., & Jilma, B. (2014). Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 63, 630-635. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.068>
- Huffman, J. C., Celano, C. M., & Januzzi, J. L. (2010). The relationship between depression, anxiety, and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6, 123-36. <http://doi.org/10.2147/ndt.s6880>
- Iakobishvili, Z., Cohen, E., Garty, M., Behar, S., Shotan, A., Sandach, A., Gottlieb, S., Mager, A., Battler, A., & Hasdai, D. (2011). Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Cardiac Care*, 13, 76-80. <http://doi.org/10.3109/17482941.2011.575165>
- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., & Widimský, P. (2017). 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*, 39, 119-177. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

- Iakobishvili, Z., Porter, A., Battler, A., Behar, S., Roth, A., Atar, S., Boyko, V., Mager, A., & Hasdai, D. (2010). Effect of narcotic treatment on outcomes of acute coronary syndromes. *The American Journal of Cardiology*, 105, 912-916. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.11.027>
- Johnson, T. W., Mumford, A. D., Scott, L. J., Mundell, S., Butler, M., Strange, J. W., Rogers, C. A., Reeves, B. C., & Baumbach, A. (2015). A study of platelet inhibition, using a 'Point of care' platelet function test, following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One*, 10, e0144984. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0144984>
- Koh, J. Q. S., Fernando, H., Peter, K., & Stub, D. (2019). Opioids and ST elevation myocardial infarction: A systematic review. *Heart, Lung and Circulation*, 28, 697-706. <http://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.12.015>
- Kubica, J., Adamski, P., Ostrowska, M., Sikora, J., Kubica, J. M., Sroka, W. D., Stankowska, K., Buszko, K., Navarese, E. P., Jilma, B., Siller-Matula, J. M., Marszał, M. P., Rośc, D., & Koziński, M. (2016). Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: The randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *European Heart Journal*, 37, 245-252. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv547>
- Kupnicka, P., Kojder, K., Metryka, E., Kapczuk, P., Jeżewski, D., Gutowska, I., Goschorska, M., & Chlubek, D., Baranowska-Bosiacka, I. (2020). Morphine-element interactions - The influence of selected chemical elements on neural pathways associated with addiction. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 60, 126495. <http://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126495>
- Kurz, A. & Sessler, D. I. (2003). Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and potential new therapies. *Drugs*, 63, 649-671. <http://doi.org/10.2165/00003495-200363070-00003>
- McCarthy, C. P., Mullins, K. V., Sidhu, S. S., Schulman, S. P., & McEvoy, J. W. (2016). The on- and off-target effects of morphine in acute coronary syndrome: A narrative review. *American Heart Journal*, 176, 114-121. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.04.004>
- Meine, T. J., Roe, M. T., Chen, A. Y., Patel, M. R., Washam, J. B., Ohman, E. M., Peacock, W. F., Pollack, C. V., Gibler, W. B., & Peterson, E. D. CRUSADE Investigators. (2005). Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *American Heart Journal*, 149, 1043-1049. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.010>
- Montalescot, G., van't Hof, A. W., Lapostolle, F., Silvain, J., Lassen, J. F., Bolognese, L., Cantor, W. J., Cequier, A., Chettibi, M., Goodman, S. G., Hamm, C. J., Huber, K., Janzon, M., Merkely, B., Storey, R. F., Zeymer, U., Stibbe, O., Ecollan, P., Heutz, W. M. J. M., Swahn, E., Collet, J. P., Willems, F. F., Baradat, C., Licour, M., Tsatsaris, A., Vicaut, E., & Hamm, C. W. (2014). Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 371, 1016-1027. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1407024>
- O'Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E., Chung, M. K., de Lemos, J. A., Ettinger, S. M., Fang, J. C., Fesmire, F. M., Franklin, B. A., Granger, C. B., Krumholz, H. M., Linderbaum, J. A., Morrow, D. A., Newby, L. K., Ornato, J. P., Ou, N., Radford, M. J., Tamis-Holland, J. E., Tommaso, C. L., Tracy, C. M., Woo, Y. J., Zhao, D. X., Anderson, J. L., Jacobs, A. K., Halperin, J. L., Albert, N. M., Brindis, R. G., Creager, M. A., DeMets, D., Guyton, R. A., Hochman, J. S., Kovacs, R. J., Kushner, F. G., Ohman, E. M., Stevenson, W. G., & Yancy, C. W. (2013). American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 127, e362-425. <http://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>
- Parodi, G., Bellandi, B., Xanthopoulou, I., Capranzano, P., Capodanno, D., Valenti, R., Stavrou, K., Migliorini, A., Antonucci, D., Tamburino, C., & Alexopoulos, D. (2014). Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation: Cardiovascular Intervention*, 8, e001593. <http://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001593>
- Parodi, G., Xanthopoulou, I., Bellandi, B., Gkizas, V., Valenti, R., Karanikas, S., Migliorini, A., Angelidis, C., Abbate, R., Patsilinakos, S., Baldereschi, G. J., Marcucci, R., Gensini, G. F., Antonucci, D., & Alexopoulos D. (2015). Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: The MOJITO study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65, 511-512. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.056>
- Parodi G. (2016). Editor's Choice-Chest pain relief in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 5, 277-281. <http://doi.org/10.1177/2048872615584078>
- Pasternak, G. W. (2010). Molecular insights into mu opioid pharmacology: From the clinic to the bench. *The Clinical Journal of Pain*, 26 Suppl 10(Suppl 10), S3-9. <http://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181c49d2e>

- Pasternak, G. W. (2012). Preclinical pharmacology and opioid combinations. *Pain Medicine*, 13 Suppl 1(s1), S4-11. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01335.x>
- Pergolizzi, Jr. J. V., Christo, P. J., LeQuang, J. A., & Magnusson, P. (2020). The use of peripheral  $\mu$ -opioid receptor antagonists (PAMORA) in the management of opioid-induced constipation: An update on their efficacy and safety. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 1009-1025. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S221278>
- Puymirat, E., Lamhaut, L., Bonnet, N., Aissaoui, N., Henry, P., Cayla, G., Cattan, S., Steg, G., Mock, L., Ducrocq, G., Goldstein, P., Schiele, F., Bonnefoy-Cudraz, E., Simon, T., & Danchin, N. (2016). Correlates of pre-hospital morphine use in ST-elevation myocardial infarction patients and its association with in-hospital outcomes and long-term mortality: The FAST-MI (French Registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction) programme. *European Heart Journal*, 37, 1063-1071. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv567>
- Rajani, S. F., Imani, A., Faghihi, M., Izad, M., Kardar, G. A., & Salehi, Z. (2019). Post-infarct morphine treatment mitigates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of ischemia-reperfusion. *European Journal of Pharmacology*, 847, 61-71. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.023>
- Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., & Windecker, S. (2016). ESC scientific document group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37, 267-315. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- Sandoval, Y. & Jaffe, A. S. (2019). Type 2 Myocardial infarction: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 73, 1846-1860. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.018>
- Sheu, J. R., Yeh, G. C., Fang, C. L., Lin, C. H., & Hsiao, G. (2002). Morphine-potentiated agonist-induced platelet aggregation through alpha<sub>2</sub>-adrenoceptors in human platelets. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 40, 743-750. <http://doi.org/10.1097/00005344-200211000-00012>
- Steg, Ph. G., James, S. K., Atar, D., Badano, L.P., Blömstrom-Lundqvist, C., Borger, M. A., Mario, C. Di., Dickstein, K., Ducrocq, G., Fernandez-Aviles, F., Gershlick, A. H., Giannuzzi, P., Halvorsen, S., Huber, K., Juni, P., Kastrati, A., Knuuti, J., Lenzen, M. J., Mahaffey, K. W., Valgimigli, M., van't Hof, A., Widimsky, P., & Zahger, D. (2012). ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 33, 2569-2619. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>
- Xanthopoulou, I., Davlouros, P., Tsigkas, G., Koutsogiannis, N., Patsilinakos, S., Deftereos, S., Hahalis, G., & Alexopoulos, D. (2016). Factors affecting platelet reactivity 2 hours after P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist loading in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction - impact of pain-to-loading time. *Circulation Journal*, 80, 442-449. <http://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0495>
- Yuan, C. S., Foss, J. F., O'Connor, M., Osinski, J., Karrison, T., Moss, J., & Roizen, M. F. (2000). Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use. *JAMA*, 283, 367-372. <http://doi.org/10.1001/jama.283.3.367>
- Wu, L. N., Hu, R., & Yu, J. M. (2021). Morphine and myocardial ischaemia-reperfusion. *European Journal of Pharmacology*, 891, 173683. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173683>

# Morphine in Acute Coronary Syndrome and Myocardial Infarction: Pro et Contra

Grigoriy A. Ignatenko<sup>1</sup>, Gennadiy G. Taradin<sup>1,2</sup>, Irina V. Rakitskaya<sup>1</sup>,  
Viktoriya B. Gnilitskaya<sup>1</sup>, Svetlana O. Kulikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Educational Organization of Higher Professional Education "M. Gorky Donetsk National Medical University"

<sup>2</sup> State Institution "Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak"

Correspondence concerning this article should be addressed to Gennadiy G. Taradin, State Educational Organization of Higher Professional Education "M. Gorky Donetsk National Medical University", 16 Ilyicha avenue, Donetsk, 283003, e-mail: taradin@inbox.ru

The review summarizes the current literature data on the use of the morphine in patients with acute coronary syndrome and myocardial infarction. It briefly reports on the possibility of prescribing morphine in such clinical situations in accordance with the current guidance of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association and the European Society of Cardiology. After describing the pharmacological properties of the morphine, including its effect on the heart, the positive effects of the drug are discussed in detail: pain relief, hemodynamic effects, and the alleged effect on myocardial remodeling. To form a complete understanding of the analyzed opioid drug, information on the effect of morphine on clinical outcomes – death, recurrence of myocardial infarction, stroke, bleeding is provided. Equally important is the section describing the interaction of morphine with antiplatelet drugs prescribed to the patients with acute coronary syndrome and myocardial infarction. In conclusion, the article discusses the necessary options for optimal pain relief in the patients with acute coronary syndrome and myocardial infarction, as well as the need to study new antiplatelet drugs.

**Key words:** opioid analgesics, morphine, pain syndrome, analgesia, acute coronary syndrome, myocardial infarction, clinical outcomes

## References

- Amsterdam, E. A., Wenger, N. K., Brindis, R. G., Casey, D. E., Ganiats, T. G., Holmes, D. R., Jaffe, A. S., Jneid, H., Kelly, R. F., Kontos, M. C., Levine, G. N., Liebson, P. R., Mukherjee, D., Peterson, E. D., Sabatine, M. S., Smalling, R. W., & Zieman, S. J. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*, 130, e344-426. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000134>
- Angiolillo, D. J., Schneider, D. J., Bhatt, D. L., French, W. J., Price, M. J., Saucedo, J. F., Shaburishvili, T., Huber, K., Prats, J., Liu, T., Harrington, R. A., & Becker, R. C. (2012). Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: The platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition (CHAMPION) trials. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 34, 44-55. <http://doi.org/10.1007/s11239-012-0737-3>
- Batchelor, R., Liu, D. H., Bloom, J., Noaman, S., & Chan, W. (2020). Association of periprocedural intravenous morphine use on clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction (STEMI) treated by primary percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 96, 76-88. <http://doi.org/10.1002/ccd.28561>
- Bhatt, D. L., Stone, G. W., Mahaffey, K. W., Gibson, C. M., Steq, P. G., Hamm, C. W., Price, M. J., Leonardi, S., Gallup, D., Bramucci, E., Radke, P. W., Widimsky, P., Tousek, F., Tauth, J., Spriqqs, D., McLaurin, B. T., Anqiolillo, D. J., Genereux, P., Liu, T., Pratz, J., Todd, M., Skerjanec, S., White, H. D., & Harrington, R. A. (2013). Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *New England Journal of Medicine*, 368, 1303-1313. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1300815>
- Burduk, P., Guzik, P., Piechocka, M., Bronisz, M., Rozek, A., Jazdon, M., & Jordan, M. R. (2000).

- Comparison of fentanyl and droperidol mixture (neuroleptanalgesia II) with morphine on clinical outcomes in unstable angina patients. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 14, 259-269. <http://doi.org/10.1023/a:1007826506825>
- Caspi, O. & Aronson, D. (2020). Morphine in the setting of acute heart failure: Do the risks outweigh the benefits? *Cardiac Failure Review*, 28, 6:e20. <http://doi.org/10.15420/cfr.2019.22>
- Chen, A., Shariati, F., Chan, T., & Lebowitz, D. (2018). A review of adverse outcomes following intravenous morphine usage for pain relief in Acute Coronary Syndrome. *Cureus*, 10, e3246. <http://doi.org/7759/cureus.3246>.
- Corli, O., Iorno, V., Legramandi, L., Rulli, E., Roberto, A., Azzarello, G., Schiavon, S., Cavanna, L., De Santis, S., Cartoni, C., Di Marco, P., Dauri, M., Mistretta, R., Bortolussi, R., Clerico, M., Pacchioni, M., Crispino, C., Marabese, M., & Corsi, N. (2019). Oral prolonged-release oxycodone-naloxone: Analgesic response, safety profile, and factors influencing the response in advanced cancer patients. *Pain Practice*, Mar 27. <http://doi.org/10.1111/papr.12784>
- Cowan, A., Garg, A. X., McArthur, E., Tsobo, F. M., & Weir, M. A. (2020). Cardiovascular safety of metoclopramide compared to domperidone: A population-based cohort study. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, XX(XX), 1–10. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwaa041>
- DeDea L. (2010). Meperidine versus morphine, and PPIs with clopidogrel. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 23, 13. <http://doi.org/10.1097/01720610-201009000-00002>
- Devereaux, A. L., Mercer, S. L., & Cunningham, C. W. (2018). DARK classics in chemical neuroscience: Morphine. *ACS Chemical Neuroscience*, 9, 2395-2407. <http://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00150>
- De Waha, S., Eitel, I., Desch, S., Fuernau, G., Lurz, P., Urban, D., Schuler, G., & Thiele, H. (2015). Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: Insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Clinical Research in Cardiology*, 104, 727-734. <http://doi.org/10.1007/s00392-015-0835-2>
- Ellingsrud, C. & Agewall, S. (2016). Morphine in the treatment of acute pulmonary oedema – Why? *International Journal of Cardiology*, 202, 870-873. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.014>
- Everts, B., Karlson, B., Abdon, N. J., Herlitz, J., & Hedner, T. (1999). A comparison of metoprolol and morphine in the treatment of chest pain in patients with suspected acute myocardial infarction – the MEMO study. *Journal of Internal Medicine*, 245, 133-141. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00415.x>
- Farag, M., Spinthakis, N., Srinivasan, M., Sullivan, K., Wellsted, D., & Gorog, D. A. (2018). Morphine analgesia Pre-PPCI is associated with prothrombotic state, reduced spontaneous reperfusion and greater infarct size. *Thrombosis and Haemostasis*, 118, 601-612. <http://doi.org/10.1055/s-0038-1629896>
- Fernando, H., Nehme, Z., Peter, K., Bernard, S., Stephenson, M., Bray, J., Cameron, P., Ellims, A., Taylor, A., Kaye, D. M., Smith, K., & Stub, D. (2020). Prehospital opioid dose and myocardial injury in patients with ST elevation myocardial infarction. *Open Heart*, 7, e001307. <http://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001307>
- Furtado, R. H. M., Nicolau, J. C., Guo, J., Im, K., White, J. A., Sabatine, M. S., Newby, L. K., & Giugliano, R. P. (2020). Morphine and cardiovascular outcomes among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 75, 289-300. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.035>
- Ghadban, R., Enezate, T., Payne, J., Allaham, H., Halawa, A., Fong, H. K., Abdullah, O., & Aggarwal K. (2019). The safety of morphine use in acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Heart Asia*, 11, e011142. <http://doi.org/10.1136/heartasia-2018-011142>
- Goli, R. R., Ibrahim, K., Shah, R., Kickler, T. S., Clarke, W. A., Resar, J. R., Schulman, S. P., & McEvoy, J. W. (2019). 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*, 31, 265-271.
- Gwag, H.B., Park, T.K., Song, Y.B., Kim, E.K., Jang, W.J., Yang, J. H., Hahn, J-Y., Choi, S-H., Choi, J-H., Lee, S. H., Choe, Y. H., Ahn, J., Carriere, K. C., & Gwon, H-C. (2017). Morphine does not affect myocardial salvage in ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One*, 12, e0170115. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0170115>
- Herndon, C. M., Jackson, K. C. 2nd., & Hallin, P. A. (2021). Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy*, 22, 240-250. <http://doi.org/10.1592/phco.22.3.240.33552>
- Hobl, E. L., Reiter, B., Schoergenhofer, C., Schwameis, M., Derhaschnig, U., Lang, I. M., Stimpfl, T., & Jilma, B. (2016). Morphine interaction with prasugrel: A double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clinical Research in Cardiology*, 105, 349-355. <http://doi.org/10.1007/s00392-015-0927-z>
- Hobl, E. L., Stimpfl, T., Ebner, J., Schoergenhofer, C., Derhaschnig, U., Sunder-Plassmann, R., Jilma-

- Stohlawetz, P., Mannhalter, C., Posch, M., & Jilma, B. (2014). Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 63, 630-635. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.068>
- Huffman, J. C., Celano, C. M., & Januzzi, J. L. (2010). The relationship between depression, anxiety, and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6, 123-36. <http://doi.org/10.2147/ndt.s6880>
- Iakobishvili, Z., Cohen, E., Garty, M., Behar, S., Shotan, A., Sandach, A., Gottlieb, S., Mager, A., Battler, A., & Hasdai, D. (2011). Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Cardiac Care*, 13, 76-80. <http://doi.org/10.3109/17482941.2011.575165>
- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., & Widimský, P. (2017). 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*, 39, 119-177. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Iakobishvili, Z., Porter, A., Battler, A., Behar, S., Roth, A., Atar, S., Boyko, V., Mager, A., & Hasdai, D. (2010). Effect of narcotic treatment on outcomes of acute coronary syndromes. *The American Journal of Cardiology*, 105, 912-916. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.11.027>
- Johnson, T. W., Mumford, A. D., Scott, L. J., Mundell, S., Butler, M., Strange, J. W., Rogers, C. A., Reeves, B. C., & Baumbach, A. (2015). A study of platelet inhibition, using a 'Point of care' platelet function test, following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One*, 10, e0144984. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0144984>
- Koh, J. Q. S., Fernando, H., Peter, K., & Stub, D. (2019). Opioids and ST elevation myocardial infarction: A systematic review. *Heart, Lung and Circulation*, 28, 697-706. <http://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.12.015>
- Kubica, J., Adamski, P., Ostrowska, M., Sikora, J., Kubica, J. M., Sroka, W. D., Stankowska, K., Buszko, K., Navarese, E. P., Jilma, B., Siller-Matula, J. M., Marszał, M. P., Rośc, D., & Koziński, M. (2016). Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: The randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *European Heart Journal*, 37, 245-252. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv547>
- Kupnicka, P., Kojder, K., Metryka, E., Kapczuk, P., Jeżewski, D., Gutowska, I., Goschorska, M., & Chlubek, D., Baranowska-Bosiacka, I. (2020). Morphine-element interactions - The influence of selected chemical elements on neural pathways associated with addiction. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 60, 126495. <http://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126495>
- Kurz, A. & Sessler, D. I. (2003). Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and potential new therapies. *Drugs*, 63, 649-671. <http://doi.org/10.2165/00003495-200363070-00003>
- McCarthy, C. P., Mullins, K. V., Sidhu, S. S., Schulman, S. P., & McEvoy, J. W. (2016). The on- and off-target effects of morphine in acute coronary syndrome: A narrative review. *American Heart Journal*, 176, 114-121. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.04.004>
- Meine, T. J., Roe, M. T., Chen, A. Y., Patel, M. R., Washam, J. B., Ohman, E. M., Peacock, W. F., Pollack, C. V., Gibler, W. B., & Peterson, E. D. CRUSADE Investigators. (2005). Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *American Heart Journal*, 149, 1043-1049. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.010>
- Montalescot, G., van't Hof, A. W., Lapostolle, F., Silvain, J., Lassen, J. F., Bolognese, L., Cantor, W. J., Cequier, A., Chettibi, M., Goodman, S. G., Hammett, C. J., Huber, K., Janzon, M., Merkely, B., Storey, R. F., Zeymer, U., Stibbe, O., Ecollan, P., Heutz, W. M. J. M., Swahn, E., Collet, J. P., Willems, F. F., Baradat, C., Licour, M., Tsatsaris, A., Vicaut, E., & Hamm, C. W. (2014). Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 371, 1016-1027. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1407024>
- O'Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E., Chung, M. K., de Lemos, J. A., Ettinger, S. M., Fang, J. C., Fesmire, F. M., Franklin, B. A., Granger, C. B., Krumholz, H. M., Linderbaum, J. A., Morrow, D. A., Newby, L. K., Ornato, J. P., Ou, N., Radford, M. J., Tamis-Holland, J. E., Tommaso, C. L., Tracy, C. M., Woo, Y. J., Zhao, D. X., Anderson, J. L., Jacobs, A. K., Halperin, J. L., Albert, N. M., Brindis, R. G., Creager, M. A., DeMets, D., Guyton, R. A., Hochman, J. S., Kovacs, R. J., Kushner, F. G., Ohman, E. M., Stevenson, W. G., & Yancy, C. W. (2013). American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Guideline for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 127, 242-273. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000001>

- force on practice guidelines. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 127, e362-425. <http://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>
- Parodi, G., Bellandi, B., Xanthopoulou, I., Capranzano, P., Capodanno, D., Valenti, R., Stavrou, K., Migliorini, A., Antonucci, D., Tamburino, C., & Alexopoulos, D. (2014). Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation: Cardiovascular Intervention*, 8, e001593. <http://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001593>
- Parodi, G., Xanthopoulou, I., Bellandi, B., Gkizas, V., Valenti, R., Karanikas, S., Migliorini, A., Angelidis, C., Abbate, R., Patsilinakos, S., Baldereschi, G. J., Marcucci, R., Gensini, G. F., Antonucci, D., & Alexopoulos D. (2015). Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: The MOJITO study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65, 511-512. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.056>
- Parodi G. (2016). Editor's Choice-Chest pain relief in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 5, 277-281. <http://doi.org/10.1177/2048872615584078>
- Pasternak, G. W. (2010). Molecular insights into mu opioid pharmacology: From the clinic to the bench. *The Clinical Journal of Pain*, 26 Suppl 10(Suppl 10), S3-9. <http://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181c49d2e>
- Pasternak, G. W. (2010). Molecular insights into mu opioid pharmacology: From the clinic to the bench. *The Clinical Journal of Pain*, 26 Suppl 10(Suppl 10), S3-9. <http://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181c49d2e>
- Pasternak, G. W. (2012). Preclinical pharmacology and opioid combinations. *Pain Medicine*, 13 Suppl 1(s1), S4-11. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01335.x>
- Pergolizzi, Jr. J. V., Christo, P. J., LeQuang, J. A., & Magnusson, P. (2020). The use of peripheral  $\mu$ -opioid receptor antagonists (PAMORA) in the management of opioid-induced constipation: An update on their efficacy and safety. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 1009-1025. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S221278>
- Puymirat, E., Lamhaut, L., Bonnet, N., Aissaoui, N., Henry, P., Cayla, G., Cattan, S., Steg, G., Mock, L., Ducrocq, G., Goldstein, P., Schiele, F., Bonnefoy-Cudraz, E., Simon, T., & Danchin, N. (2016). Correlates of pre-hospital morphine use in ST-elevation myocardial infarction patients and its association with in-hospital outcomes and long-term mortality: The FAST-MI (French Registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction) programme. *European Heart Journal*, 37, 1063-1071. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv567>
- Rajani, S. F., Imani, A., Faghihi, M., Izad, M., Kardar, G. A., & Salehi, Z. (2019). Post-infarct morphine treatment mitigates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of ischemia-reperfusion. *European Journal of Pharmacology*, 847, 61-71. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.023>
- Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., & Windecker, S. (2016). ESC scientific document group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37, 267-315. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- Sandoval, Y. & Jaffe, A. S. (2019). Type 2 Myocardial infarction: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 73, 1846-1860. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.018>
- Sheu, J. R., Yeh, G. C., Fang, C. L., Lin, C. H., & Hsiao, G. (2002). Morphine-potentiated agonist-induced platelet aggregation through alpha<sub>2</sub>-adrenoceptors in human platelets. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 40, 743-750. <http://doi.org/10.1097/00005344-200211000-00012>
- Steg, Ph. G., James, S. K., Atar, D., Badano, L.P., Blömstrom-Lundqvist, C., Borger, M. A., Mario, C. Di., Dickstein, K., Ducrocq, G., Fernandez-Aviles, F., Gershlick, A. H., Giannuzzi, P., Halvorsen, S., Huber, K., Juni, P., Kastrati, A., Knuuti, J., Lenzen, M. J., Mahaffey, K. W., Valgimigli, M., van't Hof, A., Widimsky, P., & Zahger, D. (2012). ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 33, 2569-2619. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>
- Xanthopoulou, I., Davlouros, P., Tsigkas, G., Koutsogiannis, N., Patsilinakos, S., Deftereos, S., Hahalis, G., & Alexopoulos, D. (2016). Factors affecting platelet reactivity 2 hours after P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist loading in primary percutaneous coronary intervention for ST-

- elevation myocardial infarction - impact of pain-to-loading time. *Circulation Journal*, 80, 442-449. <http://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0495>
- Yuan, C. S., Foss, J. F., O'Connor, M., Osinski, J., Garrison, T., Moss, J., & Roizen, M. F. (2000). Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use. *JAMA*. 283, 367-372. <http://doi.org/10.1001/jama.283.3.367>
- Wu, L. N., Hu, R., & Yu, J. M. (2021). Morphine and myocardial ischaemia-reperfusion. *European Journal of Pharmacology*, 891, 173683. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173683>