

BPA BAC – Bacheloroppgave paramedisin

Legemiddelinteraksjon mellom morfin og clopidogrel – er det skadelig for Stemi pasienter?



Universitetet
i Stavanger

Det helsevitenskapelige fakultet

Bachelor i Paramedisin

Kandidatnummer: 5404

Stavanger 22.05.2022

Antall ord: 7414

Forord

Jeg vil med dette rette en stor takk til min veileder Jørgen Melau. Han har vært en stor hjelp og gitt gode tilbakemeldinger på oppgaven underveis. Jeg vil også rette en stor takk til familie og venner som har støttet meg gjennom denne krevende, men inspirerende perioden.

Sammendrag

Bakgrunn og hensikt

Dødeligheten for hjerteinfarkt har gått betydelig ned de siste 50 årene, men er allikevel en hyppig årsak til død. Paramedisinere møter denne tilstanden jevnlig. I møte med denne pasienten så vil MONA behandlingen være sentral. Slike pasienter kan oppleve smerter, smertelindring er derfor viktig. Hjerteinfarkt i form av STEMI behandles ofte med PCI hvor man åpner opp igjen kransarteriene med en stent. Før de sendes til PCI vil disse pasientene optimalt sett ha fått clopidogrel som er ordinert av vakthavende lege eller kardiolog som paramedisiner kan gi i ambulansen.

Ulike studier har vist, i senere tid, at morfin kan hindre opptaket til clopidogrel og andre p2y12-reseptorhemmere. Dette har ført til forsiktighetsadvarsler i felleskatalogen og ESC retningslinjer som advarer mot muligheten for feilbehandling.

Denne oppgavens hensikt har derfor vært å undersøke om det er trygt å kombinere clopidogrel og morfin i behandling av STEMI pasienter.

Metode

Denne oppgaven er en litteraturstudie som har søkt etter forskning fra databasene PubMed, Cochrane og Cinahl. Annet pensum ble også hentet frem for å belyse problemstillingen. Oppgaven er bygd på en tydelig IMRaD-struktur.

Resultat

Totalt fire studier ble inkludert i denne oppgaven. En studie som studerte morfins påvirkning på clopidogrel i kroppen på friske mennesker. Den viste at morfin hemmer opptaket av clopidogrel. Trolig skal årsaken være på grunn av morfinens påvirkning på tarmsystemet. Tre studier så på bruken av morfin hos STEMI pasienter før de kommer til PCI. Her viser studiene at det ikke er noe bemerkelsesverdig forskjell hos de pasientene som får både morfin og clopidogrel, mot de som ikke får morfin.

Diskusjon og avslutning

Studiene diskuterer i at det er morfinens hemodynamiske virkning på kroppen som er årsaken til at det ikke er noen forskjell i pasientgruppene. Morfin har en negativ effekt på tarmsystemet som fører til at opptaket til clopidogrel blir redusert. Men siden morfin også har en lindrende effekt på sirkulasjonssystemet i form av redusert hjertefrekvens, redusert blodtrykk og dilatasjon av venene, kan forklaringen være at dette veier opp for redusert platehemmende effekt. Det virker som om at det kan være trygt å bruke morfin og clopidogrel sammen, og at interaksjonen som morfin gir, ikke har den store negative effekten som antatt.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	3
1.1 Introduksjon	1
1.2 Bakgrunn for valg av tema	1
1.3 Hensikt	2
1.4 Problemstilling	2
1.5 Avgrensning og begrepsavklaring	3
1.6 Oppgavens disposisjon	4
2. Teori	5
2.1 Akutt koronarsyndrom med ST-elevasjon (STEMI)	5
2.1.1 Pre-hospital behandling	6
2.2 Morfin	7
2.2.1 Hvorfor behandle brystmerter?	8
2.3 Clopidogrel	9
2.4 PCI – perkutan koronar intervensjon	10
3. Metode	11
3.1 Litteraturstudie	11
3.2 Søkeprosessen	11
3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	13
3.4 Forskningsetikk	14
3.5 Kildekritikk	14
4. Resultater	15
4.1 Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Hobl et al., 2014)	15
4.2 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 (Puymirat et al., 2016)	17
4.3 In-hospital outcomes in invasively managed acute myocardial infarction patients who receive morphine (McCarthy et al., 2018)	18
4.4 Impact of periprocedural morphine use on mortality in STEMI patients treated with primary PCI (Domokos et al., 2021)	19
5. Diskusjon	20
5.1 Diskusjon av resultater	20
5.2 Avslutning	22
Litteraturliste	1

Vedlegg	3
Vedlegg 1: PICO-skjema	3
Vedlegg 2: Litteratormatrise	4

1.1 Introduksjon

I denne oppgaven skal vi vurdere om behandlingen, som vanligvis gis i ambulansen, til pasienter med hjerteinfarkt med ST-elevasjon på EKG (STEMI), kan betraktes som trygg for de aktuelle pasientene.

Pasienter med STEMI vil trenge utblokking (PCI) for å åpne opp tette eller stengte koronarkar. I ambulansen vil man gi den velkjente MONA-behandlingen som innebærer morfin, oksygen ved behov, nitroglyserin og asetylsalisylsyre (Haugen, 2019, s.134). I tillegg vil kardiolog, på det aktuelle sykehuset, se på EKG som blir tatt pre-hospitalt av ambulansen og avgjøre om det er behov for PCI, og ordinere blodplatehemmeren clopidogrel om det ikke er kontraindikasjoner til dette.

1.2 Bakgrunn for valg av tema

Ifølge FHI har dødeligheten på hjerteinfarkt blitt tydelig redusert de siste 50 årene. I 1970 var dødeligheten på menn 900 per 100 000 innbygger, mot 200 per 100 000 innbygger i 2020. Hos kvinner var dødeligheten 600 per 100 000 i 1970, mot 140 per 100 000 i 2020 (Ariansen, 2021). Selv om dødeligheten på hjerteinfarkt har gått ned, er det den «hyppigste enkeltårsaken» til død i Vesten i dagens samfunn (Arnesen, Bendz & Steigen, 2018).

Hjerteinfarkt er en vanlig problemstilling som paramedisinere må behandle daglig.

Tall fra 2020 viser at 9959 pasienter hadde akutt hjerteinfarkt. 36 790 pasienter hadde en form for iskemisk hjertesykdom eller angina pectoris. Av disse måtte 10 836 pasienter få hjelp til å åpne tette kransarterier med PCI (Ariansen, 2021).

I European Society of Cardiology (ESC), retningslinjene for behandling av akutt koronar syndrom, understrekes det at det er «ytterst viktig» å behandle smerter som oppstår akutt med denne tilstanden (Ibanez et al., 2017, s.127). Dette er ikke bare for å lindre pasientens smerteopplevelse, men også fordi smerte fører til sympatikus aktivering av nervesystemet. Denne typen aktivering vil føre til vasokonstriksjon av blodårer som videre kan/vil resultere i økt arbeidsbelastning og oksygenbehov for hjertet. Retningslinjene til American College of Cardiology Foundation (ACCF) og American Heart Association (AHA) fra 2013 anbefaler

morfin som «drug of choice» for smertelindring til pasienter med STEMI (O’Gara et al., 2013, s. 391).

I *Tiltaksbok for ambulansetjenesten i Helse Førde* står det at man har indikasjon på å gi clopidogrel ved STEMI etter ordinerings av vakthavende kardiolog/medisiner. Videre i tiltaksboken, i kapittel fire om brystmerter, står det at man har som mål at pasienten skal bli mest mulig smertefri og at man derfor gir morfin til STEMI pasienter (Helse Førde, 2021).

Leser man i felleskatalogen om clopidogrel, under kapittelet «interaksjoner», vil man se en forsiktighetsadvarsel angående bruk av clopidogrel, med samtidig bruk av opioidagonister (Felleskatalogen, 2022). Etter en rask vurdering av tilgjengelige forskningsartikler som diskuterer dette temaet, er det tydelig at det finnes forskning som støtter opp under advarselen mot samtidig bruk av clopidogrel og opioidagonister (Höbl et al., 2014). Clopidogrel, gitt sammen med opiater, skal blant annet føre til lavere serumkonsentrasjon i blodet til pasienten enn om man ikke bruker opiater. Spørsmålet blir om interaksjonen mellom morfin og clopidogrel, som da oppstår, har en negativ effekt på pasienten.

1.3 Hensikt

Hensikten med denne oppgaven er å se på forskning som ligger til grunn for denne advarselen som er beskrevet i felleskatalogen, se om det finnes noen opplysninger og informasjon som enda ikke er så godt kjent, og se på om morfin bør brukes i behandlingen av STEMI pasienter som samtidig får clopidogrel. Etersom både ESC, ACCF/AHA og norske retningslinjer anbefaler morfin, er det problematisk dersom det viser seg at dødeligheten og komplikasjonene øker ved kombinerings av disse medikamentene. Det endelige målet er å undersøke om praksisen, som er vanlig pre-hospitalt i Norge, er noenlunde trygg.

1.4 Problemstilling

På bakgrunn av det som er beskrevet i kapittel 1.2, angående clopidogrel og morfin til STEMI pasienter, og advarselen i felleskatalogen, vil oppgaven ha følgende problemstilling:

- ***Bør man smertelindre STEMI pasienter med morfin før de kommer til PCI, eller vil de få et bedre utfall om man bare gir clopidogrel?***

1.5 Avgrensning og begrepsavklaring

Denne oppgaven vil kun ta for seg STEMI pasienter da det er denne tilstanden som gir indikasjon på å gi både clopidogrel og morfin. Andre tilstander som non-ST-elevasjons myokard infarkt (NSTEMI) og ustabil angina pectoris (UAP) vil ikke bli omtalt. Dette gjør at oppgaven vil være relevant mot lokale prosedyrer i ambulansetjenesten rundt omkring i Norge.

Begrepsavklaring

STEMI: Defineres som ST-elevasjons myokard infarkt. For at det skal klassifiseres som STEMI må det være heving av ST segmentet på et EKG (Dalen, H., Forfang, K., Haugaa, K., Istad, H., & Wiseth, R., 2019, s.180-181).

NSTEMI: defineres som brystmerter uten heving av ST-segmentet på EKG. Må i tillegg være forhøyet troponin nivå i blodet (Dalen, H, et al., 2019, s.180).

Bedre utfall: Dette blir i denne oppgaven en fellesbetegnelse på generell risiko for økt dødelighet og komplikasjoner.

TIMI: Forkortelse for thrombolysis in myocardial infarction og er et skåringsverktøy for å definere hvor god blodgjennomstrømming som er i kransarteriene rundt hjertet etter PCI (PCI er forklart lenger ned i teksten). Graderingen går fra 0 til 3, der 0 er ingen blodgjennomstrømming og 3 er full blodgjennomstrømming (Appleby, Michaels, Chen & Michael, 2000, s.31).

Troponiner: En gruppe proteiner som finnes i musklene i kroppen. Ved å måle for den spesifikke troponintypen som er i hjertet, kan man vite om det er en lekkasje ut i blodbanen eller ikke. Lekkasje til blodbanen indikerer at hjertemuskelen får for lite oksygen, og enten har eller holder på å dø. Desto høyere troponinverdi i blodet, desto større er skaden på hjertemuskelen (Husøy, 2021).

Pre-hospitalt: Definert i denne oppgaven som ambulanse og legevakt.

Inn-hospitalt: Definert som sykehus, både universitetssykehus og mindre lokale sykehus som har mulighet for PCI.

Invasiv: «Invasiv betyr at noe føres inn i kroppen, for eksempel en intravenøs kanyle» (Kåss, 2020). Dette innebærer også PCI behandling.

Koronar Angiogram: Bildeundersøkelse av kransarteriene rundt hjertet. Kontrastvæske settes inn i kransarteriene via et spesialkateter, før det tas et røntgenbilde (Brekke & Borthne, 2022).

1.6 Oppgavens disposisjon

Oppgaven vil bygges på IMRaD-modellen. IMRaD er engelsk, men på norsk vil det bety; Introduksjon-Metode-Resultater-og-Diskusjon. Dette er en mal for vitenskapelige artikler og forteller hvordan disse bygges opp. Dette er vanlig i artikler innenfor naturvitenskap og helsefag (søk & skriv, 2021).

Først vil det komme en introduksjonsdel med hensikt, problemstilling og teori. Deretter vil metodedelen bli beskrevet. Her vil jeg først legge frem litteratursøkeprosessen. Dette innebærer databaser og hvordan søket og søkeordene ble lagt opp for å finne frem til alle de artiklene som er relevante og troverdige. Det er viktig å beskrive dette slik at andre kan vurdere om oppgaven er til å stole på. Deretter vil etiske spørsmål beskrives, det vil bli lagt frem kildekritikk av studiene som er inkludert og eksklusjons og inklusjonskriterier vil bli lagt frem. I tillegg vil det bli skrevet om forskningsetikk.

Deretter vil resultatene fra de utvalgte studiene bli presentert hver for seg. Etter det kommer diskusjonsdelen. Der skal resultatene diskuteres og tolkes, etterfulgt av en konklusjon med hva resultatene betyr for problemstillingen.

2. Teori

2.1 Akutt koronarsyndrom med ST-elevasjon (STEMI)

STEMI ligger under kategorien akutt koronarsyndrom (AKS) og er en livstruende tilstand (Dalen, H, et al., 2019, s.180). Symptomer er vanligvis akutte brystmerter (enten i bevegelse eller i hvile), akutt dyspné, hjertestans eller kardiogent sjokk, (Dalen, H, et al., 2019, s.180).

Årsaken til et STEMI vil som regel være fullstendig okklusjon, av en eller flere koronararterier, av aterosklerotisk plakk som hindrer oksygentilførsel til myokard (hjertemuskelen) (Dalen, H, et al., 2019, s.181).

Aterosklerotisk plakk, eller arteriell trombose, dannes ved skade i endotellaget inne i arterien. Normalt vil ikke trombocytene feste seg til arterieveggen, men om innsiden av veggen er skadet vil koagulasjonssystemet og trombocytene danne en vegg av trombocytter rundt den skadde delen inne i arterien. Videre vil tromben bindes sammen av koagulasjonsfaktorene trombin og fibrinogen som danner ett fibrinnett (Ørn & Bach-Gansmo, 2019, s.98).

En trombe kan være årsak til nedsatt blodtilførsel til deler av hjertet, enten ved at tromben har blitt så stor at den delvis tetter kransarterien, eller at den har løsnet og blir et såkalt embolus som reiser med blodstrømmen til den stopper og tetter arterien fullstendig (Ørn & Bach-Gansmo, 2019, s.100).

Ved hjerteinfarkt i form av STEMI er arterien så tett at myokard ikke får tilført minimumsbehovet av oksygen. Myokardcellene vil begynne å nekrotisere gradvis, og det starter der behovet er størst, nemlig innerst (Ørn & Bach-Gansmo, 2019, s.168). Når minimumsbehovet for myokardcellene har vart for lenge vil hele veggtykkelsen bli påvirket av oksygenmangelen, og man får et såkalt transmuralt infarkt. Dette vil vise seg på elektrokardiogrammet (EKG), med heving av ST-segmentet, i den delen som er affisert (Ørn & Bach-Gansmo, 2019, s.168).

Den pre-hospitale diagnostiseringen av STEMI består av klinikk og EKG. Symptomer på STEMI kan være kald, klam, og blek hud, smerter midt i brystet bak brystbenet (gjerne beskrevet som trykkende eller klemmende), smerter med utstråling til armer, hals, kjeve og rygg, tungpust, kvalme og generell uvelhet (Haugen, 2019, s.132). Kvinner og diabetikere kan debutere med atypiske smerter som magesmerter og rygg smerter (Haugen, 2019, s.132).

På EKG vil man som nevnt tidligere ofte se en heving av ST-segmentet eller en nyoppstått Q-takk. Inn-hospitalt kan man også diagnostisere med ultralyd, og blodprøver for å se etter troponiner (Ørn & Bach-Gansmo, 2019, s.170).

2.1.1 Pre-hospital behandling

Pre-hospital behandling vil ofte bestå i å lindre smerter, gjøre tiltak for å hindre videre trombose, samt forsøke å sørge for tilstrekkelig perfusjon til skadet del. For å få til dette gir man acetylsalisylsyre (ASA) som har en blodplatehemmende effekt, glyseroltrinitrat (nitro) som er med på å utvide koronarkarene sånn at blodgjennomstrømmingen blir bedre, morfin for å lindre smertene og oksygen hvor man ønsker å ligge et sted mellom 90% til 92% i metning (Haugen, 2019, s.134-135).

Videre vil avstand til sykehus og varighet av symptom ha noe å si for behandling. Er det mindre enn 90-120 minutter til sykehus anbefaler man i hovedsak PCI behandling (Haugen, 2019, s.133). I dette tilfellet vil lege på sykehuset gi beskjed til ambulansen om å starte behandling med ADP-reseptorhemmer, for eksempel clopidogrel (Haugen, 2019, s.133).

Er transporttiden mer enn 90-120 minutter, og sykehistorie som er mindre enn 3 timer, er det anbefalt med trombolysebehandling. Er sykehistorien mer enn 3 timer vil man primært behandle med PCI, selv om transporttiden er mer enn 90-120 minutter (Haugen, 2019, s.133).

Trombolyse er en blodproppopløsende behandling hvor man kombinerer plasminogenaktivator, som er et trombolyserende medikament med lavmolekylært heparin (Haugen, 2019, s.133).

2.2 Morfin

Morfin er et av de vanligste smertestillende medikamentene som finnes og brukes av de fleste ambulansetjenester i verden. I Norge er det vanlig praksis, i ambulansen, å ha morfin tilgjengelig i de fleste helseforetak. Morfin kommer fra opiumsvalmuen og ble tatt i bruk tidlig på 1800-tallet (Nordeng & Spigset, 2018, s.330).

Morfin er et opiat som også ligger under kategorien opioider. Opioider virker i kroppen ved at de binder seg til en av tre opioidreseptorer; delta, kappa og my. De er delt inn etter hvilke av kroppens egne stoffer som virker på disse reseptorene (Nordeng & Spigset, 2018, s.330).

Opioidreseptorene finner man i hovedsak i sentrale deler av hjernen og i ryggmarg, men også perifert. Den smertestillende effekten, som man ønsker av opioider, videreformidles for det meste av my reseptorene. Ved høye doser vil kappa reseptorene formidle effekt som sedasjon og dysfori (Nordeng & Spigset, 2018, s.331).

Grunnen til at man får en smertestillende effekt er fordi oppadgående nociceptive signaler i ryggen blir direkte hemmet og nedadgående hemmende smertebaner fra thalamus blir aktivert (Nordeng & Spigset, 2018, s.331). Resultatet av dette er økt smerteterskel. I tillegg vil opioidene endre måten hjernen oppfatter smertesignalene på. Smerte vil ofte medføre angst og uro hos pasienten, samt økt blodtrykk og puls. Disse responsene vil også hemmes, noe som gir pasienten en opplevelse av at smertene ikke er deres. En slik respons er unik for opioidene (Nordeng & Spigset, 2018, s.331).

Selv om opioider har en god smertestillende effekt, er det viktig å være klare over bivirkningene som følger med et inntak av disse. Bivirkninger som kommer av hemming av sentralnervesystemet er respirasjonshemming (som kan gi pustestans med for mye opioider), hemmet hosterefleks (som kan føre til problemer med å få opp sekret hvis behov), og at pasienten blir sløv og trøtt (Nordeng & Spigset, 2018, s.331).

Opioider kan også ha bivirkninger med en stimulerende effekt på sentralnervesystemet. Dette innebærer kvalme og oppkast (som er grunnen til at man ofte gir kvalmestillende i tillegg) og små pupiller (miose). Opioider har også effekt på tarmsystemet med at den hemmer glatt muskulatur, noe som kan føre til obstipasjon. Dette er den eldre pasienten spesielt utsatt for (Nordeng & Spigset, 2018, s.331). Bruk av opioider kan også føre til mulig avhengighet, men dette skal ikke være fokus ved behandling av en pasient med akutte smerter. Det er imidlertid

viktig at utførende helsepersonell er klar over denne typen konsekvens (Nordeng & Spigset, 2018, s.331).

Opioider har flere administreringsmåter. Ser man for eksempel på morfin kan den administreres peroralt (via munnen), subkutant, intramuskulært (IM), intravenøst (IV) og intraossøst (IO). De tre sistnevnte er nyttige å bruke om man ønsker å unngå at en større mengde av virkestoffet metaboliseres i leveren og dermed elimineres, såkalt førstepassajeeffekt (Nordeng & Spigset, 2018, s.55).

Intravenøs administreringsmåte er måten man bruker pre-hospitalt ved akutte smerter, som for eksempel akutt hjerteinfarkt. Effekten kommer raskt og når toppunktet etter 10-15 minutter, og avtar gradvis etter 2-5 timer (Nordeng & Spigset, 2018, s.331). Leser man i Tiltaksboken til ambulansetjenesten i Helse Førde¹ står det at man hos voksne skal starte med 2,5 mg med morfin, og øke ved behov. Pasient kan maks få 20 mg. Skal man overstige dette må lege konsulteres (Helse Førde, 2021). Doseringen kan variere mellom foretakene.

2.2.1 Hvorfor behandle brystmerter?

Smerter er for folk flest veldig ubehagelig. Smerter kan deles inn i fire forskjellige smertetyper; det er nociceptive smerter (som er akutte smerter), nevrologiske smerter (smerter som kommer av feil på nervesystemet), psykogene smerter (smerter som kommer ved psykiske lidelser) og ideopatiske smerter (smerter av ukjent årsak) (Nordeng & Spigset, 2018, s.326). Smerter er følelsesmessig og fysisk ubehagelig. Smerter som har vart over en lengre periode kan være et signal på mulig vevskade (Sand, et al., 2019, s.169). Brystmerter kommer av nekrotisering av hjertemuskelen. Ved nekrotisering vil nociceptorer aktiveres, og sende smertesignal til hjernen (Sand, et al., 2019, s.170). Smertesansen er med på å aktivere det sympatiske nervesystemet, som igjen fører til økt oksygenforbruk. Dette er negativt for den nekrotiske delen av hjertet som allerede har oksygenmangel. Ved å gi smertelindring vil man redusere hjertefrekvens, redusere den perifere karmotstand og redusere muskelaktivitet (Haugen, 2019, s.135). I tillegg vil man gi pasienten en bedre følelsesmessig opplevelse når man reduserer eller fjerner smerten fullstendig.

¹ Helse Førde sin tiltaksbok ble valgt på bakgrunn av at den ligger åpent på nett, det skal sies at ambulansetjenesten i Stavanger opererer med samme prosedyre som ambulansetjenesten i Førde.

2.3 Clopidogrel

Clopidogrel (også kjent med preparatnavnet Plavix) er en adenosinfosfat (ADP) reseptorhemmer, som ligger under kategorien blodplatehemmer. Blodplatehemmere har til hensikt å hindre at blodplatene i blodet klebrer seg sammen og danner tromber i arteriene. Blodplatehemmere kan deles inn i tre kategorier: cyklooksygenase-1-hemmer, ADP-reseptorhemmer og adenylysyklasestimulatorer (Sørli Hjelden, 2019).

Er karveggen skadet vil ADP skilles ut. ADP stimulerer trombocytene til å skifte form, og sørger for at trombocytene kan klebre seg til hverandre. Dette er en forutsetning for å danne en blodpropp. I tillegg får du en utskillelse av glykoprotein IIb/IIIa (GP) som gjør at de klebrige trombocytene kan feste seg til hverandre (Nordeng & Spigset, 2018, s.135).

Når man gir clopidogrel vil man blokkere P2y12 reseptoren på blodplatene, slik at ADP ikke får bundet seg til blodplatene. Dermed stanses koagulasjonsprosessen, noe som er ønskelig ved STEMI for å hindre ytterligere dannelse av tromber (Legemiddelhåndboka, 2021). Dette er en irreversibel prosess, hvilket betyr at blodplatene ikke vil kunne endre form og klebre seg til hverandre resten av den tiden de lever. Levetiden til blodplatene er i gjennomsnitt ti dager (Sand, Sjaastad, Haug, Bjålie & Toverud, 2019, s.377).

Ved STEMI pasienter vil ofte clopidogrel være den andre blodplatehemmeren som blir gitt etter acetylsalisylsyre (ASA). ASA virker ikke inn på P2y12 reseptoren, men den hemmer et enzym som er med på dannelsen av tromboksan A2. Tromboksan A2 er en annen faktor som bidrar til at blodplatene kan klebre seg til hverandre og danne en trombe (Sand, et al., 2019, s.378).

Ved STEMI vil man optimalt administrere 600 mg clopidogrel peroralt pre-hospitalt før pasienten skal til PCI (Legemiddelhandboka, 2021). En vil oppnå maksimal effekt etter en gjennomsnittstid på ca. to timer.

2.4 PCI – perkutan koronar intervensjon

PCI er en invasiv behandlingsmetode som er vanlig for å åpne trange eller tette koronarkar som følge av aterosklerose og/eller embolier. Metoden ble introdusert i 1977 og ble brukt første gang i Norge i 1981. På alle universitetssykehus (Bergen, Oslo, Tromsø, Trondheim og Stavanger), Sørlandet sykehus avdeling Arendal og Feiringklinikken er PCI en rutinemessig behandling (Steigen, 2018).

Behandlingen består av røntgengjennomlysning hvor legen kan se kransarteriene og forsnevringene via en skjerm. Finner man en grunn til å legge inn en ballong vil ett ledekater føres forsiktig inn gjennom pulsårene, i lysken eller håndleddet, til det tette/trange området. Deretter ledes en tynn ledesonde inn, etterfulgt av en krympet ballong. Når ballongen er ledet inn der den skal fylles den med fysiologisk saltvann, og presser ut arterien slik at blodet kan strømme fritt gjennom (Steigen, 2018) og du får reperfusjon til hjertemuskelen.

Når åren har blitt utvidet, trekker man ut ballongen og lar stenten stå, for å sikre at det ikke blir tett igjen (Ørn & Bach-Gansmo, 2019, s.173). Noen ganger kan det være behov for flere stenter, avhengig av hvor omfattende aterosklerosen er. Diameteren på årene kan variere mellom 2,5 til 3,5 mm (Steigan, 2018).

På grunn av moderne utstyr og teknikk blir det mindre behov for bypass operasjoner, og man velger heller PCI (Steigan, 2018).

Målet med hele inngrepet er å åpne tette eller trange koronarkar og mer enn 95% av pasientene vil få ett varig og godt resultat. Alvorlige komplikasjoner kan forekomme med mindre enn 1 % av pasientene (Steigen, 2018).

3. Metode

3.1 Litteraturstudie

Denne oppgaven er en litterær kvantitativ oppgave. Dette betyr at det i oppgaven blir hentet frem data fra «eksisterende fagkunnskap, forskning og teori» (Dalland, 2021, s.199). Dette vil være den beste måten å belyse problemstillingen som er lagt frem. Fordelen med å benytte denne metoden er at oppgaven kan hjelpe leseren med å se temaet fra en ny vinkel, stille spørsmål med etablert fagkunnskap, sette forskning opp imot hverandre og gi ett nytt teoretisk perspektiv. I tillegg går man i bredden av kunnskapen, kunnskapen kan enklere systematiseres og man får målbare enheter som gjør det mulig å regne på resultatene (Dalland, 2021, s.54). Ulempen er at det ikke nødvendigvis blir mye dybdekunnskap, og kanskje ikke mye forståelse i faget sammenlignet ved å benytte kvalitative metoder (Dalland, 2021, s.55).

3.2 Søkeprosessen

I starten av oppgaveskrivingen, og før valg av tema ble bestemt, ble det gjennomført usystematiske søk i PubMed og google for å se om det var skrevet noe fra før av om temaet. Søkeordene som ble brukt var hovedsakelig «morphine interaction clopidogrel». «Morphine» ble byttet ut med «opioids» og «clopidogrel» med «p2y12-receptor inhibitor», men siden problemstillingen kun angår morfin og clopidogrel ble de andre variantene utelukket. Alt dette ble gjort før PICO-skjemaet var lagd.

PICO-skjema ble lagd før søkeprosessen gikk videre. Når man skal skrive en bacheloroppgave er det essensielt med spørsmål og en problemstilling som er direkte, relevant, tydelig og presis. Får å oppnå dette kan man bruke PICO som anses å være ett bra hjelpemiddel. «PICO gir struktur og klargjør spørsmålet for litteratursøk, utvelgelse og kritisk vurdering av litteraturen» (Helsebiblioteket, 2016).

Ved videre arbeid med PICO var målet å finne studier som både tok for seg selve interaksjonen, eller mangel på interaksjon, mellom morfin og clopidogrel, og eventuelle utfall hos STEMI pasienter. Det var utfordrende å finne studier som tok for seg begge deler. Løsningen ble derfor å dele søkeordene opp. På denne måten var det enklere å finne relevante studier basert på overskrift og abstrakt. I denne søkeprosessen ble det brukt tre forskjellige databaser: PubMed, Cinahl og Cochrane.

Antall studier funnet i databasene er beskrevet i skjema under.

Emneord	Databaser	Antall artikler	Artikler utvalgt på tittel og abstrakt	Endelige utvalgte artikler
(Morphine OR opioids) Interaction (Clopidogrel OR Plavix)	PubMed	14	4	0
(Pre-hospital morphine OR morphine) AND st-elevation myocardial infarct	PubMed	56	13	3
(Morphine OR opioids) Interaction (Clopidogrel OR Plavix)	Cochrane	11	1	1
(Pre-hospital morphine OR morphine) AND st-elevation myocardial infarct	Cochrane	37	3	0

Morphine OR opioids) AND (Clopidogrel OR Plavix)	Cinahl	11	1	0
(Pre-hospital morphine OR morphine) AND st-elevation myocardial infarct	Cinahl	10	4	0

3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

De studiene som blir inkludert i denne oppgaven må være skrevet på enten norsk, svensk, dansk eller engelsk. De må ha en tydelig IMRaD-struktur, en abstrakt, være tilgjengelig i fulltekst via databasene PubMed, Cinahl og Cochrane, eller biblioteket til UiS. Studiene kan heller ikke være eldre enn 10 år, dette fordi man ønsker å finne frem til den nyeste kunnskapen innenfor fagfeltet.

Studiene kan ikke inkludere personer under 18 år. I tillegg er det viktig at det i studiene er brukt både clopidogrel og morfin. Dette fordi ambulansetjenestene i Norge bruker begge disse medikamentene, og det vil da være relevant for tjenesten her hjemme i Norge.

Studiene må inneholde STEMI pasienter. Dette fordi prosedyrene i Norge sier at clopidogrel bare skal gis til STEMI pasienter. Studier som bare omtaler NSTEMI pasienter blir ikke regnet som relevant for oppgaven. Alle studiene må i tillegg være fagfelleurdert. Dette for å sikre at studiene er av kvalitet. Men siden studiene er hentet fra PubMed, Cinahl eller Cochrane blir de automatisk regnet som fagfelleurdert.

I tillegg ble sjekklister for randomisert kontrollert studie og kohortstudie fra helsebiblioteket brukt for å kvalitetssikre studiene.

3.4 Forskningsetikk

Når man jobber med bacheloroppgaver, masteroppgaver eller forskning, må man følge forskningsetikk. Etikk er beskrevet i Dalland som «*normene for god og riktig livsførsel*» (Dalland, 2021, s.168). Forskningsetikk skiller seg ikke fra annen etikk, men er ett område, også kalt for «områdeetikk» (Dalland, 2021, s.168).

I forskningsetikk ligger det en løpende vurdering. Vurdering av metodevalg, planlegging, problemstilling, og på hvilken måte resultatene kan vurderes og brukes (Dalland, 2021, s.168).

Videre er det viktig at det innen forskning praktiseres anonymitet av personer som bidrar og at det er taushetsplikt. «*Forskning er avhengig av at informanter har tillit til at forskere har taushetsplikt om opplysningene de får gjennom sine undersøkelser*» (Dalland, 2021, s.173). Personene som er inkludert bør også ha gitt skriftlig samtykke til å være med.

Studiene som er inkludert i denne oppgaven følger god forskningsetikk. De har gjort en god vurdering på valg av metode og de har tydelig problemstilling. Studiene er heller ikke for bastante i sin konklusjon og i hvordan resultatene skal anvendes. Pasientene som er inkludert i studiene har alle gitt skriftlig samtykke til å være med, og studiene følger det gjeldene lovverk i de landene de er i når det gjelder anonymisering, ivaretagelse av taushetsplikt og lagring av data.

3.5 Kildekritikk

Kilder defineres i Dalland til «*alt som kan bidra til dine skriftlige arbeider*» (Dalland, 2021, s.139). En kilde kan altså være bøker, artikler, internett, aviser, personer et setra. Det er dessverre slik at ikke alt som man finner av kilder, er sanne eller korrekte. Det er ikke alt man egentlig kan stole på, derfor trenger man kildekritikk.

Kildekritikk betyr, ifølge Dalland, å «vurdere og å karakterisere den litteraturen du har funnet» (Dalland, 2021, s.152). Han sier videre at kildekritikk innebærer to sider. Det ene er å finne all litteratur som på best mulig måte «*belyser den problemstillingen*» som en har valgt, altså litteratursøking². Den andre siden omhandler å «*gjøre rede for*» den litteraturen som en har valgt å bruke i teksten sin (Dalland, 2021, s.143).

² Siden litteratursøket allerede er beskrevet tidligere blir det ikke omtalt mer her.

Den andre litteraturen som er brukt i denne oppgaven er i hovedsak pensumbøker fra paramedisinstudiet. Dette blir brukt da det blir sett på som trygge kilder, og det er dette som er «fasiten» vår. Videre er noen kilder hentet fra biblioteket. Biblioteket ble brukt fordi det inneholder masse fysiske og digitale kilder, som også er «kvalitetssikret» (Dalland, 2021, s.141). I tillegg er biblioteket bra å bruke da man har mulighet til å få tak i artikler man ikke vil få tak i ellers.

Internett har også blitt brukt for å hente frem kilder til denne teksten. Her er det viktig å være kildekritisk, da alle kan legge ut informasjon på nettet, og man har liten garanti for at informasjonen som kommer ut er korrekt. Her er i hovedsak Store Norske Leksikon (SNL) brukt. Dette fordi det er fagfolk som skriver tekstene, det blir fagvurdert og er blant annet eid av de norske universitetene. Andre kilder som er hentet fra internett, som ikke er fra SNL, har blitt nøye vurdert før det har blitt brukt som kilde til oppgaven.

Kildekompasset har blitt brukt som veiledning for å få en korrekt referering i teksten. Dette fordi man ønsker å oppfylle de «*akademiske verdier som åpenhet, etterprøvbarehet, vitenskapelig redelighet og kritisk diskusjon*» (Dalland, 2021, s.139).

Studien til Hobl et al., fra 2014, er randomisert. Dette er en stor styrke siden dataene med stor sannsynlighet er upåvirket. Studiene til Domokos et al., McCarthy et al og Puymirat et al. er observasjonsstudier. Dette betyr at informasjonen om pasientene som er inkludert er åpen for de som analyserer dataene. Det vil være umulig for dem å holde seg helt nøytrale i analyseringen. Dette kan påvirke resultatene.

4. Resultater

4.1 Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Hobl et al., 2014)

Denne studien fra Østerrike er en dobbelblindet, blokkrandomisert, placebokontrollert og cross-over-studie som hadde til hensikt å undersøke effekten morfin har på farmakokinetikken og farmakodynamikken til clopidogrel.

Studien inkluderte 24 friske personer. Av disse var 17 menn, og 7 kvinner. Alderen på deltakerne var 32+9 år, og vekten var 75+11 kg.

Inklusjonskriteriet for å delta i studien var at en skulle være over 18 år. Eksklusjonskriteriene var brukere av platehemmende medikamenter og ikke-steroid anti-inflammatoriske medisiner (NSAIDs), kjente koagulasjonsforstyrrelser, nedsatt nyre- og lever funksjon, kroniske infeksjonssykdommer (HIV, hepatitt B og C), og blodprøver som viste unormale verdier som kan påvirke resultatene.

Deltakerne ble tilfeldig delt inn i to grupper. På dag én fikk hver enkelt i morfin gruppen, på 12 personer, en injeksjon med 5 mg morfin intravenøst. Rett etter injeksjonen fikk de administrert 600 mg med clopidogrel peroralt sammen med 250 ml vann.

I placebo gruppen fikk hver enkelt administrert en bolus med 0,9 % natriumklorid (NaCl). Rett etterpå fikk de administrert 600 mg clopidogrel peroralt med 250 ml vann. Deltakerne fikk ikke lov å spise, drikke eller røyke på fire timer. Deltakerne ble bare observert i seks timer. Blodprøver ble tatt gjennom ett intravenøst kateter og analysert. Første prøve ble kastet.

Etter 14 dager skulle deltakerne komme tilbake. Dette for å være sikker på at effekten av blodplatehemmingen var helt ute av kroppen. Gruppene skulle gjennom samme prosedyre på dag 15, men denne gangen motsatt. De som fikk morfin forrige gang skulle nå få placebo, og de som fikk placebo forrige gang skulle nå få morfin.

Studien viste innenfor farmakokinetikken at morfin økte tiden for å få maksimal serumkonsentrasjon fra 83 minutter hos deltakere uten morfin til 105 minutter hos deltakere med morfin. I tillegg kunne de se at maks serumkonsentrasjon av clopidogrel ble redusert fra 171 ng/ml hos deltakerne uten morfin, til 113 ng/ml hos deltakerne med morfin. De som fikk clopidogrel, sammen med morfin, hadde 34% lavere serumkonsentrasjon sammenlignet med gruppen som bare fikk clopidogrel.

Innenfor farmakodynamikken viste studien at tiden det tok for å få maksimal platehemming økte fra 1,25 time til 3 timer, nesten 2 timer mer. I noen tilfeller var det opp i 5 timer.

Studien konkluderer med at det kan se ut til at morfin har en hemmende effekt på clopidogrel. Ikke bare på opptakstiden, men også på evnen til å oppnå maksimal serumkonsentrasjon og på den platehemmende effekten. Studien mener det kan sammenlignes med å bare gi 300 mg med clopidogrel. Studien stiller dermed spørsmål om dette vil få en alvorlig konsekvens for pasienter med hjertesykdom, for eksempel forverring av myokardskade, eller om dette kan føre til død hos pasienten. Studien mener at det etter 4 timer ikke vil være noen forskjell i platehemming eller maksimal serumkonsentrasjon.

4.2 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 (Puymirat et al., 2016)

Målet med denne studien var å undersøke om det er noen sammenheng mellom pre-hospital administrering av morfin til STEMI og NSTEMI³ pasienter. Studien hentet data fra det franske registeret for STEMI og NSTEMI pasienter. Data fra 2005 og 2010 ble hentet frem og analysert. Pasientgruppen fra 2005 ble en kohort, mens 2010 gruppen ble en annen kohort. Hovedanalysen ble gjort av 2010 kohorten, mens 2005 kohorten var en sammenligning og kontrollgruppe.

I 2010 kohorten ble alle pasienter over 18 år inkludert (uavhengig av kjønn), pasienter som hadde blitt innlagt innen 48 timer etter symptomdebut, pasienter som hadde symptomer som er typiske for myokard iskemi, de måtte ha nye patologiske Q-forandringer på EKG, ST-T forandringer som er typiske for iskemi, nyoppstått venstre grenblokk (VGB) og de må ha gitt skriftlig samtykke til å være med i studien.

Av 4169 pasienter, hadde 2438 pasienter STEMI eller nyoppstått VGB. Av disse fikk 453 (19%) morfin pre-hospitalt. Av disse 453 som fikk morfin var det 328 som fikk clopidogrel pre-hospitalt. 1985 pasienter fikk ikke morfin, og i denne pasientgruppen var det 1398 som fikk clopidogrel. Etter at dataene ble justert for ulikheter, som alder, tidligere sykdom, risiko for infarkt, kan en se at det ikke er noen forskjell på inn-hospital dødelighet eller komplikasjoner mellom gruppen som har fått morfin og gruppen uten morfin før de sendes til PCI. Raten av nytt infarkt, som ikke var særlig fatal, var noe høyere i gruppen morfin versus uten morfin (1.8 % vs. 0.7 %). Ser man på étt års dødelighet og fare for komplikasjoner, var raten lavere i gruppen med morfin versus gruppen uten morfin (3.3% vs. 8.7%).

For å få en bedre sammenligning gjorde studien en «propensity score-matching» hvor man lagde to kohorter på 388 personer med samme karakteristikk. Her ser man at gruppen med

³ NSTEMI pasientgruppen vil ikke bli omtalt mer fra denne studien da den ikke er relevant for problemstillingen, og siden studien skiller veldig på STEMI og NSTEMI pasientgruppene.

morfin og gruppen uten morfin ikke skiller seg bemerkelsesverdig fra hverandre når det kommer til inn-hospital dødelighet (1.0% vs. 1.5%) og étt års dødelighet (3.4% vs. 5.4%). Graden av TIMI (se begrepsavklaring) var lavere i gruppen som fikk morfin kontra gruppen uten morfin (40% vs. 46%).

I 2005 kohorten var det 3059 pasienter. Av disse hadde 1726 pasienter STEMI eller VGB. 279 (16%) pasienter fikk morfin pre-hospitalt. Det man kunne se her var at trenden er relativ lik når det kom til risiko for komplikasjoner. Inn-hospital dødelighet var lavere i morfin gruppen. Étt års dødelighet var nokså lik mellom gruppene, og når det kom til bruken av clopidogrel kunne man ikke finne store forskjeller i overlevelse mellom gruppen med morfin og gruppen uten morfin.

Det ble gjort gentester på 160 pasienter som mottok clopidogrel. Dette for å se på varianter av ABCB1 genen som styrer absorpsjon av clopidogrel. Her konkluderes det med at det ikke er noen signifikante forskjeller på 30 dager overlevelse og 1 års overlevelse på de som mottok morfin pre-hospitalt, og de som ikke mottok morfin.

Studien konkluderer med at det i hele STEMI pasientgruppen ikke var noen forskjell i utfall uavhengig av om morfin ble gitt sammen med clopidogrel eller ikke. De konkluderer videre med at det er smart å fortsette å smertelindre med morfin hos STEMI pasienter, inntil det skulle komme ny forskning som viser at morfin hos STEMI pasienter ikke er bra.

4.3 In-hospital outcomes in invasively managed acute myocardial infarction patients who receive morphine (McCarthy et al., 2018)

Denne retrospektive studien hadde som mål å analysere de inn-hospitale utfallene hos STEMI og NSTEMI pasienter som har fått morfin. Studien inkluderte alle STEMI pasienter som har fått koronar angiogram og PCI mellom 2009 og 2016 ved Massachusetts General Hospital (MGH).

STEMI ble definert med EKG som viste ST heving som var mer enn 0,1 mV i avledningene. Men i avledning V2-V3 ble STEMI definert som ST heving med 0,2 mV hos menn eldre enn 40 år, 0,25 mV hos menn som var under 40 år, og 0,15 mV heving hos kvinner. Nyoppstått venstre grenblokk (VGB) og posterior infarkt ble også inkludert og definert som STEMI. Pasientdata ble samlet på sykehus og lagret i MGH sin database. De utfallene som studien var

interessert i var inn-hospital dødelighet, raten av kardiogent sjokk etter behandling, akutt nyresvikt etter behandling, hvor lenge pasientene var på sykehus og størrelsen på infarkt målt ved troponiner.

Alle pasientene som hadde gjennomgått PCI ble undersøkt i studien. Av disse var 1287 (42.52%) STEMI pasienter. 359 pasienter (27.89 %) fikk morfin før PCI, 928 pasienter fikk ikke morfin. I morfin gruppen fikk 264/359 clopidogrel, i gruppen uten morfin var det 645/928 som fikk clopidogrel.

Ujustert hadde den gruppen som fikk morfin en lavere dødelighet på sykehus med 4.18 % vs 7.54 % uten. De hadde også ett mindre infarkt om man måler troponin nivået i blodet (0.75 ng/mL vs 1.29 ng/mL). Når det gjelder raten for kardiogent sjokk etter behandling, raten for akutt nyresvikt og tiden pasientene var på sykehus sier studien at det ikke var noen betydelige forskjeller. Studien sier her at raten for kardiogent sjokk var 1.95 % vs 3.13 %. For akutt nyresvikt etter behandling var raten 1.95 % vs 3.77 %. Gjennomsnittlig tid på sykehus var 5.40 dager vs 5.91 dager. STEMI gruppen hadde derimot en trend mot økt sjans for tromber i koronarkarene med 54 % i morfin gruppen vs 48 % i gruppen uten morfin.

To «propensity score matched» kohorter på 107 pasienter ble opprettet. Disse pasientgruppene har like karakteristikk. Når man deretter ser på utfallene som er justert ser man at dødeligheten var tilnærmet lik i gruppen med morfin kontra gruppen uten morfin. Når det kommer til lengden på sykehusetiden, og størrelsen på infarkt, var det ifølge studien ingen forskjell i de to gruppene.

Studien konkluderer med at det i STEMI gruppen ikke var noen tegn til uønskede effekter hos pasientene som fikk morfin før de ble sendt til PCI.

4.4 Impact of periprocedural morphine use on mortality in STEMI patients treated with primary PCI (Domokos et al., 2021)

Denne studien hadde som mål å se på bruken av morfin til pasienter før de skulle til PCI, dødelighet uansett årsak etter PCI, og pumpeevnen til venstre venstrikkel etter behandling. Dataene ble samlet fra et register fra det medisinske senteret i Budapest og fra Ungarns forsvar. Data fra 1255 pasienter ble samlet inn fra perioden September 2007 til Desember 2011. Oppfølgings tiden var på 7.5 år, og alle pasienter ble fulgt opp. Av disse fikk 397 (31.6 %) morfin intravenøst, basert på behandlerens vurdering, i «før-behandlings» perioden før de skal til

PCI. Denne «før-behandlings» perioden blir i studien definert til å være fra symptomstart til 2 timer etter behandling. 858 pasienter fikk ikke morfin. I Gruppen med morfin fikk 331 pasienter pre-hospital clopidogrel, mens i gruppen som ikke fikk morfin var det 577 som fikk clopidogrel pre-hospitalt. Propensity score matching gruppe ble laget for å justere for variabler på 728 pasienter for å se på gjennomsnittlig behandlings effekt for de som ble behandlet. Gjennomsnittlig mengde morfin som ble gitt var 4 mg.

Ujustert sier studien at morfin gruppen vil få et litt bedre utfall. Hazard ratioen (HR) lå her på 0,79-0,97 i favør med morfin behandling. Etter å ha justert for mulige variabler som kan påvirke behandlingen og utfallene lå, HR på 0.98 til 1.26. Dette betyr at det ikke var noen forskjell i utfall i gruppen med morfin versus gruppen uten morfin. Når de så på pumpeevnen til venstre ventrikkel var det ingen forskjell i noen av gruppene etter behandling.

Studien konkluderer videre med, at tross tidligere antydninger med at morfin hemmer opptak av p2y12-hemmere som clopidogrel, kunne ikke de finne noen tegn til at morfin har en negativ effekt på pasienter som sendes til PCI. De mener det altså var trygt å bruke morfin.

5. Diskusjon

5.1 Diskusjon av resultater

Felleskatalogen viser til en generell forsiktighet når det gjelder å bruke clopidogrel sammen med morfin (Felleskatalogen, 2022). Advarselen er i tillegg nevnt i retningslinjene til ESC (Ibanez et al., 2017, s.127). Det var blant annet ønskelig å se hva som lå til grunn for denne advarselen. Studien til Hobl et al, fra 2013, gir oss en god innsikt i problemet. De gjorde en dobbelblindet, blokkrandomisert, cross-over studie på 24 friske personer. Studien viser at morfin har en negativ effekt på opptaket til clopidogrel. På de personene som fikk morfin kunne de se at tiden det tar før man har oppnådd full serumkonsentrasjon økte i snitt fra 83 min til 105 min, altså en økning på 22 min. Man kunne se at den fulle serumkonsentrasjonen, målt i nanogram per milliliter, gikk ned fra 171 ng/ml til 113 ng/ml. Dette betyr at kroppen ikke klarer å hente ut like mye virkestoff med clopidogrel når morfin er i kroppen. Tilgjengelig virkestoff går ned med 58 ng/ml. Man kunne også se at tiden det tar for å oppnå komplett platehemming går opp fra 1,25 t til 3 t. Dette er en markant økning og kan være problematisk da en pasient ofte blir sendt direkte til PCI, gjerne innen en time. Teorien til studien er at den negative effekten

morfin har på clopidogrel kommer av at morfin vil hemme peristaltikken i tarmsystemet, som igjen kan føre til redusert opptak av clopidogrel (Olsen, 2013, s.279).

Man ser altså at det ligger noe relevant i advarslene til Felleskatalogen og ESC. Den negative effekten morfin har på clopidogrel, vist i denne studien, åpner opp for et nytt spørsmål: Har det en negativ effekt på pasienten?

Puymirat et al. sammenligner STEMI pasienter som har fått morfin pre-hospitalt, og de som ikke har fått morfin før de skal til PCI. Dataene er justert, det betyr at de har tatt høyde for ulikheter blant pasientgruppen, som for eksempel alder, kjønn, tidligere sykdommer, risikofaktorer og bruk av egne medisiner. De finner i 2010 kohorten at faren for inn-hospital dødelighet er likt, dødeligheten etter ett år er likt, og finner ubetydelige forskjeller i komplikasjoner som trombosering rundt stenten og risiko for nytt infarkt (Puymirat et al., 2015). Ser man på 2005 kohorten er trenden lik. Studien finner ingen bevis på at det er økt fare for komplikasjoner med den ene eller andre gruppen, ingen forskjell i dødelighet inne på sykehuset, eller etter ett år, og heller ingen forskjell i gruppen som får morfin og gruppen som ikke får morfin blant de som får clopidogrel (Puymirat et al., 2015).

Ser man videre på studien til McCarthy et al. er trenden her lik. Etter å ha justert for ulikheter blant pasientene ser man at studien ikke viste forskjell på inn-hospital dødelighet. Studien viste heller ingen forskjell i lengde på sykehusinnleggelsen og heller ingen forskjell i størrelse på infarkt blant STEMI pasientene som får morfin og de som ikke får morfin (McCarthy et al., 2017).

Studien til Domokos et al. ønsket å se etter forskjell i dødelighet hos STEMI pasienter som får morfin før PCI mot de som ikke får morfin. Denne studien er den som har den lengste oppfølgingstiden. Studien fulgte opp pasientene i 7,5 år etter de hadde fått STEMI og kunne heller ikke finne noen økende dødelighet i den ene eller andre gruppen. De konkluderte med at morfin, inntil annet er bevist, fint kan brukes før PCI (Domokos et al., 2021).

Selv om morfin hemmer opptaket til clopidogrel er det ingen av studiene som viser at dette vil ha en negativ effekt hos pasientene. Studiene finner altså ingen forskjell på dødeligheten etter behandling, ingen forskjell i risiko for nytt infarkt, ingen forskjell i komplikasjonsfaren. Tiden på sykehus er lik og størrelsen på infarkt er likt. En forklaring på dette kan være den positive effekten morfin har på kroppen. Morfin vil dilatere, blant annet, venene inn til hjertet, senke blodtrykket, fjerne smerte og fjerne stress (Olsen, 2013, s.279). Alt dette kan føre til mindre belastning og mindre oksygenbehov som igjen kan ha en positiv effekt på hjertet. Denne

effekten kan veie opp for den reduserte platehemmende effekten som morfin angivelig forårsaker. Dette er også diskutert i studiene til Puymirat et al. og McCarthy et al. Begge diskuterer om den hemodynamiske effekten morfin har på kroppen er en forklaring til at man ikke kan se ulikheter i utfall hos pasientgruppene. Puymirat et al. trekker frem redusert hjertefrekvens og blodtrykk som en mulig forklaring. McCarthy et al. trekker frem redusert blodtrykk, redusert hjertefrekvens og dilatering av venene som gir redusert venøs tilbakestrømning til hjertet (Puymirat et al., 2016, s.1070; McCarthy et al., 2018, s.154). Alt dette mener Puymirat et al. og McCarthy et al. er en positiv effekt hos pasienter med STEMI og at dette muligens veier opp for den reduserte platehemmende effekten.

Morfin har samme effekt på andre p2y12-hemmere. Det å bytte fra clopidogrel til for eksempel ticagrelor, eller prasugrel, vil ha liten hensikt. Morfin og opioider vil ha samme effekt på disse som ved clopidogrel. Studien til Hobl et al., 2016, viser en time lenger absorpsjonstid av ticagrelor og 25-31% mindre tilgjengelig virkestoff i blodet (Hobl et al, 2016, s.7). Hobl et al. har også sett på interaksjon mellom morfin og prasugrel. Her har de funnet at morfin gir nedsatt maksimal plasmakonsentrasjon og forlenget tid til full platehemming (Hobl, et al., 2016, s.349). Morfin vil altså påvirke flere typer p2y12-hemmere.

5.2 Avslutning

Denne litteraturstudien skulle se nærmere på gjeldende behandling til pasienter med STEMI i Norge i dag. Felleskatalogen og ESC kommer begge med en advarsel angående kombinerings av opiat og clopidogrel. Dette fordi opiat, den vanligste av disse morfin, angivelig hemmer opptaket til clopidogrel og kan føre til feilbehandling. Denne oppgaven ønsket å se nærmere på studier som ligger til grunn for advarslene og om det er studier som sammenligner pasientgrupper som får morfin og clopidogrel, og pasientgrupper som bare får clopidogrel før de sendes til PCI. Målet var å se på utfallene hos disse pasientene etter PCI. I denne studien ble det gjort litteratursøk i databasene PubMed, Cochrane og Cinahl. Selvvalgt pensum ble valgt for å legge frem relevant teori.

Morfin er et vanlig opiat som er brukt mye. Den er effektiv mot smerter og er veldig relevant å bruke hos STEMI pasienter som har smerter. Clopidogrel er en ADP-reseptorhemmer som hindrer blodplatene i å klebre seg til hverandre og danne nye tromber. Dette er viktig for å hindre at tromben blir større i akutfasen, men også viktig når pasienten skal til PCI for utblokking, da nye tromber kan dannes rundt stenten. Clopidogrel er viktig for pasienten. Det

er problematisk om morfin hindrer virkningen til clopidogrel. Studien til Hobl et al., fra 2014, viser at morfin hemmer opptaket av clopidogrel. Spørsmålet har vært om det allikevel betyr at pasienten får en dårligere behandling om man kombinerer morfin og clopidogrel. Studiene til Puymirat et al., McCarthy et al. og Domokos et al. antyder at morfin og clopidogrel er trygge å kombinere. Det ser ut til at den inn-hospitale dødeligheten er lik i begge pasientgrupper. Dødeligheten etter ett år er lik, faren for nytt infarkt, faren for komplikasjoner og størrelsen på infarkt skal også angivelig være likt. Puymirat et al. og McCarthy et al. diskuterer i studiene sine hva som kan være årsaken til at det er slik. De mener en mulig forklaring kan være den positive hemodynamiske effekten morfin har på kroppen, som redusert hjertefrekvens, redusert blodtrykk og dilaterte vener. Dette kan føre til nedsatt oksygenbehov i en skadet del av kroppen som allerede er i underskudd av oksygen, hvilket kan være bra.

Dette svarer problemstillingen til denne oppgaven på en tilfredsstillende måte. Etter å ha sett på litteraturen virker det som at morfin og clopidogrel er trygge å kombinere. Men videre studier på temaet er nødvendig for å få bekreftet allerede kjent kunnskap og å sette lys på ny kunnskap som kan være oversett av studiene inkludert i denne oppgaven. Det hadde for eksempel vært interessant å undersøke om man kunne bruke andre måter å smertelindre pasientene på, uten å bruke opiater, og sett om dette ville vært bedre for pasientene.

Litteraturliste

- Ariansen, I. (2019, 26. november). Hjerte- og karsykdommer i Norge. Hentet fra <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/Hjerte-kar/>
- Arnesen, H., Bendz, B., & Steigen T. (2018, 14. september). Hjerteinfarkt. Hentet fra <https://sml.sn.no/hjerteinfarkt>
- Appleby, A., Michaels, A.D, Chen, M. & Gibson, C.M. (2000). Importance of the TIMI frame count: implications for future trials. *Trials* 1, 31 (2000). <https://doi.org/10.1186/cvm-1-1-031>
- Brekke, M. & Borthne, A. (27. April 2022). koronar angiografi. Hentet fra: https://sml.sn.no/koronar_angiografi
- Dalen, H., Forfang, K., Haugaa, K., Istad, H., & Wiseth, R. (2019). *Kardiologi – Klinisk veileder*. Oslo: Gyldendal Forlag
- Dalland, O. (2021). *Metode og oppgaveskriving* (7.utg.) Oslo: Gyldendal forlag
- Domokos, D., Szabo, A., Banhegyi, G., Major, L., Kiss, R. G., Becker, D., Edes, I. F., Ruzsa, Z., Merkely, B., & Hizoh, I. (2021). Impact of periprocedural morphine use on mortality in STEMI patients treated with primary PCI. *PloS one*, 16(1), e0245433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245433>
- Felleskatalogen. (17.02.2022). Interaksjoner plavix. Hentet fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/plavix-sanofi-aventis-562883#interaksjon>
- Haugen, J. E (2019). *Akuttmedisin – utenfor sykehus* (4.utg.) Oslo: Gyldendal forlag
- Helsebiblioteket. (3.juni 2016). PICO. Hentet fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico>
- Helse Førde. (24. februar 2021). Tiltaksbok ambulansetjenesten Helse Førde. Hentet fra https://helse-forde.no/seksjon/pko/Documents/Tiltaksbok%20Ambulanse_Helse_F%C3%B8rde_240221.pdf
- Hobl, E. L., Reiter, B., Schoergenhofer, C., Schwameis, M., Derhaschnig, U., Kubica, J., Stimpfl, T., & Jilma, B. (2016). Morphine decreases ticagrelor concentrations but not its antiplatelet effects: a randomized trial in healthy volunteers. *European journal of clinical investigation*, 46(1), 7–14. <https://doi.org/10.1111/eci.12550>
- 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 : official journal of the German Cardiac Society*, 105(4), 349–355. <https://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(7), 630–635. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.068>
- Husøy, A-M. (3. januar 2021) Troponiner. Hentet fra: <https://sml.sn.no/troponiner>

- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A., Crea, F., Goudevenos, J., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimský, P. ESC Scientific Document Group, 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*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Kåss, E. (6. August 2020) Invasiv. Hentet fra: <https://sml.snl.no/invasiv>
- Legemiddelhåndboka. (2021, 19. november). ADP-reseptorantagonister. Hentet fra <https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.7.4/ADP-reseptorantagonister>
- Legemiddelhåndboka. (2021, 19. november). Klopido­grel. Hentet fra <https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.7.4.1/Klopido­grel>
- McCarthy, C. P., Bhambhani, V., Pomerantsev, E., & Wasfy, J. H. (2018). In-hospital outcomes in invasively managed acute myocardial infarction patients who receive morphine. *Journal of interventional cardiology*, 31(2), 150–158. <https://doi.org/10.1111/joic.12464>
- Nordeng, H. & Spigset, O. (2018) *Legemidler og bruken av dem* (3.utg.) Oslo: Gyldendal forlag
- Olsen, I. (2013) *Farmakologi for sykepleiere og vernepleiere* (2.utg.) Oslo: Universitetsforlaget
- O'Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E., Jr, 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., ... American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2013). 2013 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(4), e362–e425. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>
- 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(13), 1063–1071. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv567>
- Sand, O., Sjaastad, Ø., Haug, E., Bjålie, J., & Toverud, K. (2019). *Menneskekroppen – Fysiologi og anatomi*. Oslo: Gyldendal forlag
- Steigen, T. (2018, 23. oktober). PCI. Hentet fra <https://sml.snl.no/PCI>
- Sørli Hjelden, M. (2019, 22. august). Blodplatehemmere. Hentet fra <https://sml.snl.no/blodplatehemmere>
- Søk & skriv. (1. juni 2021). IMRaD-modellen. Hentet fra: <https://sokogskriv.no/skriving/imrad-modellen.html#diskusjon>
- Ørn, S. & Bach-Gansmo, E. (2019) *Sykdom og behandling* (2.utg.) Oslo: Gyldendal

Vedlegg

Vedlegg 1: PICO-skjema

P	I	C	O
Population/problem	Intervention	Comparison	Outcome
Pasienter med ST-elevasjons hjerteinfarkt, som er over 18 år, og skal til PCI.	Vil disse pasientene få det bedre med bare clopidogrel	Sammenligne med de pasientene som får både morfin og clopidogrel	Størrelse på infarkt og risiko for infarkt igjen, andre komplikasjoner og generell dødelighet.

Vedlegg 2: Litteratormatrise

Tittel	Morphine decreases Clopidogrel concentrations and effects
Forfattere	Eva-Luise hobl, Thomas Stimpfl, Josef Ebner, Christian Schoergenhofer, Ulla Derhasching, Raute Sunder-Plassmann, Petra Jilma-Stohlawetz, Christine Mannhalter, Martin Posch & Bernd Jilma.
Årstall	2014
Hensikt	Undersøke mulig legemiddel interaksjon mellom morfin og clopidogrel
Metode	Randomisert, dobbel-blindet, placebo-kontrollert, blokk-randomisert & cross over trial.
Utvalg/populasjon	24 friske personer som er en blanding mellom kvinner og menn.
Resultat	Morfin hemmer opptak av plavix og hindret konsentrasjon av aktiv metabolitt med 34%. Platehemmingen ble i gjennomsnitt forsinket med 2 timer.
Kvalitetsvurdering	Vurderes til å være av god kvalitet.

Tittel	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
Forfattere	Etienne Puymirat, Lionel Lamhaut, Nicolas Bonnet, Nadia Aissaoui, Patrick Henry, Guillaume Cayla, Simon Cattan, Gabriel Steg, Laurent Mock, Gregory Ducrocq, Patrick Goldstein, Francois Schiele, Eric Bonnefoy-Cudraz, Tabassome Simon & Nicolas Danchin.
Årstall	2016
Hensikt	Se på sammenhengen av pre-hospital morfin og inn-hospital utfall hos STEMI pasienter.
Metode	Observasjonsstudie av to kohorter fra 2005 og 2010
Utvalg/populasjon	Alle STEMI pasienter i registeret fra 2005 og 2010
Resultat	Morfin var ikke forbundet med være utfall inn-hospitalt som stent trombose og forverring i 1 års dødelighet.
Kvalitetsvurdering	Vurderes til å være av god kvalitet.

Tittel	In-hospital outcomes in invasively managed acute myocardial infarction patients who receive morphine
Forfattere	Cian P. McCarthy, Vijeta Bhambhani, Eugene Pomerantsev, Jason H. Wasfy
Årstall	2018
Hensikt	Analysere sammenhengen mellom morfin og in-hospitalt utfall hos STEMI pasienter som får invasiv behandling.
Metode	Retrospektiv kohortstudie
Utvalg/populasjon	Alle STEMI og NSTEMI pasienter som har gjennomgått PCI og koronar angiogram hos Massachusetts Medical Hospital i perioden Januar 2009 til Juli 2016.
Resultat	I stemi pasienter som fikk morfin var det ingen tegn til økt uheldig effekt hos pasientgruppen som fikk morfin versus pasientgruppen som ikke fikk morfin i STEMI kohorten.
Kvalitetsvurdering	Vurderes til å være av god kvalitet

Tittel	Impact of periprocedural morphine use on mortality in STEMI patients treated with primary PCI
Forfattere	Dominika Domokos, Andras Szabo, Gyongyver Banhegyi, Laszlo Major, Robert Gabor Kiss, David Becker, Istvan Ferenc Edes, Zoltan Ruzsa, Bela Merkely & Istvan Hizoh.
Årstall	2021
Hensikt	Undersøke effekten morfin har på dødelighet hos de pasienter som har STEMI og som blir behandlet med PCI
Metode	Undersøkt data fra de 1255 pasienter som har gjennomgått STEMI fra September 2007 til Desember 2011. Data hentet fra det medisinske senteret, Ungarns forsvar, Budapest.
Utvalg/populasjon	1255 pasienter som har gjennomgått STEMI fra September 2007 til Desember 2011.
Resultat	Studien fant ingen sammenheng mellom bruken av Morfin og før PCI og forverret utfall.
Kvalitetsvurdering	Vurderes til å være av god kvalitet.