Nitroglütseriin kui kiirabi ravim

Vajadus ja reaalsus Tallinna Kiirabi näitel
Helve Breiberg helve.breiberg@me.com

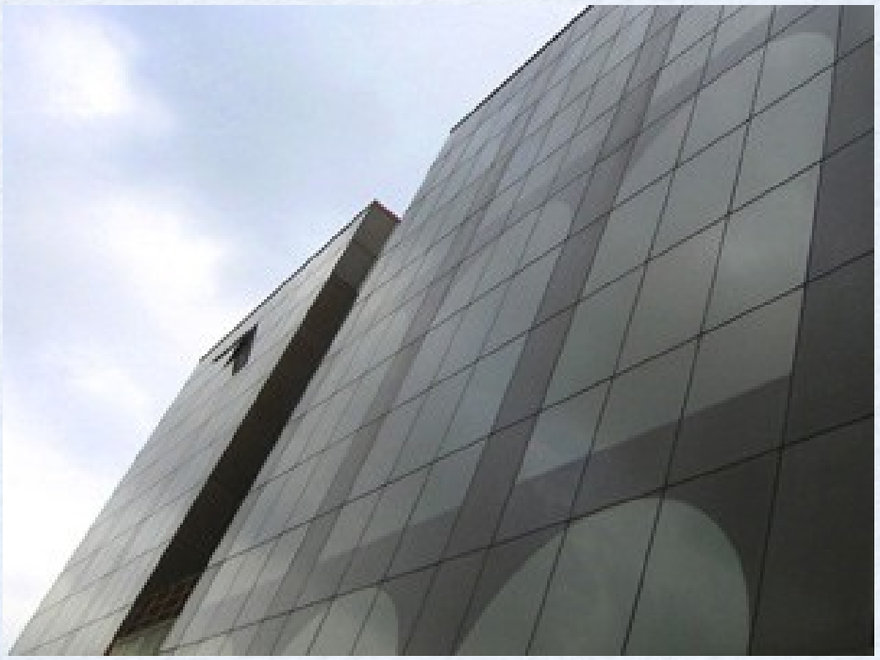
vaadeldavad momendid

- Ajalooline tagasivaade NG saamisloole
- Nitraatide kasutamine teistes maades (ravijuhised) ja meie oma ravijuhis
- NG kui ravim: ravimvormid, toime, koostoimed, vastunäidustused jne.
- NG kasutamine Tallinna Kiirabis
- Isiklikud tähelepanekud ravimi kasutamisel

veidi ng ajaloost

- Sünteesis Itaalia keemik Ascanio Sobrero 1847. aastal Torino Ülikoolis olles uute lõhkeainete otsinguil
- Õppis arstiteadust Itaalias ja Prantsusmaal, keemiat Saksamaal
- Oli Theophile-Jules Pelouze'i õpilane, hilisem Torino Ülikooli professor
- Sobrero õpingukaaslane oli Alfred Nobel

torino ülikool, a.d. 1404



ascanio sobrero 1812-1888

- Nimetas leitud aine püroglütseriiniks
- Oli väga ehmunud oma avastuse üle
- Oma töö tulemustest vaikis üle aasta
- NG ohutu käitlemisega tegeles Alfred Nobel

seda sobrero kartiski

aeg enne murrell'it

- Amüülnitriti sünteesis 1844. prantsuse keemik Antoine Jerome Balard
- Nitraatide toimet südamele kirjeldas esmakordselt 1859. Guthrie
- Täheldas naha punetust, arterite pulsatsiooni kaelal ja tahhükardiat peale amüülnitriti inhalatsiooni
- Oletas, et preparaat võiks olla kasulik südame töö stimuleerijana
- Märkas, et AN inhalatsioon tekitab tugeva vererõhu languse, mis võib olla tingitud perifeerse vastupanu ja südame väljutuse langusest

william murrell

- Märkas, et lõhkeainetööstuse töötajail on tavapärasest madalam vererõhk
- Katsetas NG leevendamaks **rinnaangiini** ja alandamaks vererõhku (kasutas **peavalu** raviks)
- Alustas patsientide ravimist aastal 1878. väikestes doosides tablettidega (0,5-1 mg) keele alla
- Tableti kujul kasutatav toimeaine ei tinginud eritingimusi ravimi pakendamiseks
- Publitseeris oma tulemused ajakirjas *The Lancet* 1879.
- Meditsiinis kasutati nime all glütserüülnitraat või trinitriin

ng ja tänapäev

- NG pole õnneks “visatud ajaloo prügikasti”
- Leiab kasutamist üle maailma
- Tänu oma ülilühikesele toimeajale on suhteliselt ohutu
- Manustamisel tekkida võiv hüpotensioon on kergesti käsitletav, kui ravimi ebasoovitava kõrvaltoime - hüpotensiooni tekkimisel paluda patsienti lamada ja tõsta tema alajäsemed

nitraadid haiglaeelsel etapil

- USA-s kasutusel nii ÄMI, ÄSP kui ka HT kriisi raviks
- UK ei anna nitraatide kasutusalana HT kriisi
- Iirimaa: NG kasutamine on väga levinud ägeda valu kupeerimisel ÄMI puhul, opiaadid lubatud, kuid vähepopulaarsed

gaidlainid teistes riikides

JRCALC

JOINT ROYAL COLLEGES AMBULANCE LIAISON COMMITTEE

Clinical Guidelines for Ambulance Services
- past, present and future

Dr Iain McNeil, MB ChB, FIMC RCS(ed), MRCGP, DRCOG, DFFP, DIAEMD
Medical Director Surrey Ambulance Service NHS Trust & Associate Medical Director Kent Ambulance NHS Trust
Chairman, Clinical Guidelines Group, Joint Royal Colleges Ambulance Liaison Committee

Inglise kiirabi tegevuse kaasaegsete gaidlainide sünniajaks tuleb lugeda aastat 2000
Väga hea farmakoloogia osa 2006 aasta ravijuhistes
Saadaval:
http://www2.warwick.ac.uk/fac/med/research/hsri/emergencycare/prehospitalcare/jrcalcstakeholderwebsite/guidelines/

gaidlainid...

- Euroopa Kardioloogide Ühingu ja Euroopa Ravinõukogu (European Resuscitation Council) gaidlainid näevad küll ette ÄMI ja ÄSP raviks NG kasutamist, kuid on skeptilised, et see suurendab patsientide elunemust
- vt: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/

gaidlainid...

- Austraalia, ei erine oluliselt Euroopas ja Ameerikas kasutamisest
- samuti väga hea farmakoloogia osa
- saadaval: http://www.ambulance.vic.gov.au/Media/docs/AV_4_CPG_Drugs-watermark-abbdbf7b-fd0d-4168-ab13-bfeeca0b82bd-0.pdf

meie oma ravijuhised

- “Sünniaasta” 2008
- Nitraatide kolm põhilist kasutusala:
  - Äge **müokardi infarkt** (ÄMI)
  - Hüpertensiivne kriis (HK) ja isheemiatõbi (IT), mis kulgeb **stenokardia**ga
  - Äge **südamepuudulikkus** (ÄSP) kopsuödeemiga
- Ravijuhised leiad: http://www.tems.ee/ravijuhised/ravijuhised2.htm

NG ravimvormid

- Sublingvaalsed tabletid
- Sublingvaalne aerosool (0,4 mg annuses)
- Transdermaalsed plaastrid
- Veenisisene lahus 1 mg/ml
- Prolongeeritud toimega tabletid

ng farmakoloogia

- On veresoone valendikku laiendav
- Laiendab nii veene (põhiliselt) kui artereid
- Lõõgastav efekt tekib NO vabanemisest veresoone endoteelis (mehhanism avastati 70-tel)
- Toime saabub kiiresti ja on lühiaegne
  - limaskestadelt imendudes 30 sek - 2 min, i/v 30 sek - 1 min
  - maksimaalne kontsentratsioon plasmas s/l 5-10’, i/v 3-5’
  - toime kestvus 15-30’
- Metaboliseerub maksas

ng toime

- Füsioloogiline mehhanism:
  - veenide laienemisest väheneb venoosne naas südamesse (langetab eelkoormust)
  - arterite laienemisest väheneb süsteemne vaskulaarne resistentsus ja arteriaalne rõhk (langetab järelkoormust)
- Sellest johtuvalt:
  - langeb müokardi hapnikuvajadus
  - vähenenud süstoolne, diastoolne ja keskmine arteriaalne rõhk parandab koronaarperfusiooni
  - mõõdukas koronaararterite kollateraalide laienemine parandab verevoolu müokardi isheemilistele aladele
  - mõõdukas tahhükardia teke on kompensatsiooniks AVR langusele

interaktsioonid

- Hüpotensiivset efekti süvendavad:
  - kaltsiumi antagonistid
  - beetablokaatorid
  - opiaadid
  - sedatiivsed preparaadid (põhiliselt kasutuses olevad bensodiasepiinid)
  - üldanesteetikumid

interaktsioonid

- Kui paljud meist küsivad, kas patsient tarvitab/on tarvitanud lähima nelja ööpäeva jooksul potentsiravimeid?
  - Sildenafiil (Viagra) - 1 ööpäev
  - Vardenafiil (Levitra) -1 ööpäev
  - Tadalafiil (Cialis) - 4 ööpäeva
- Neile patsientidele võib nitraatide manustamine põhjustada ebameeldivaid üllatusi

kõrvaltoimed

- Hüpotensioon
- Tahhükardia
- Bradükardia (harva)
- Pearinglus
- Peavalu
- Naha punetus
- liveldus ja oksendamine

vastunäidustused

- Allergia NG-le või selle komponentidele
- Parema vatsakese infarkt. Inferioorse STEMI korral registreerida ka parempoolsed rinnalülitused. Sellele viitab V4 elevatsioon
- Potentsiravimite tarvitamine viimase ööpäeva jooksul
- Ettevaatusega alljärgnevatele patsientidele:
  - eakad
  - kellele pole varem NG manustatud
  - AVR alla 90 mm Hg
  - tahhükardia, bradükardia
  - kardiomüopaatia

annused

- Erinevad allikad annavad erinevad annused
- Nitropreparaate tarvitanul on vajalikud suuremad annused (tõusnud tolerantsus)
- Raviannused 5-100 (200) μg/min
- I/v infusiooni tiitrida stenokardia korral valu kadumiseni
- I/v lahjendused:
  - 5mg/20ml=250μg/ml; v 1,2 ml/h=5μg/min
  - 10mg/50ml=200μg/ml; v 1,5 ml/h=5μg/min

Huvitav kogemus

- Paradoksaalne reaktsioon NG manustamisel
  Isiklik kliiniline kogemus patsiendi näitel:
  - Vanem meeskodanik (74 a), marevaanravil, permanentne FA
  - Keele hematoom mehhaanilisest traumast marevaani üledoosi foonil, pole vedelikku saanud ~12 tundi (neelamisraskus)
  - Suurenenud keele mahust mehhaaniline hingamistakistus koos hüpoksiast tingitud segasusseisundi ja hüpertensiooniga (180/110 mmHg)
  - ET intubatsiooniks Etomidati 10 mg, mille tulemusel süstoolne AVR langes 80 mmHg-ni
  - Kopsuödeem takistab suurendamast infusiooni mahtu, tahhükardia 130x', hüpovoleemia, inotroopi ohtlik manustada
  - 2 doosi (0,8 mg) NG sprei'd suuõõnde, AVR 5' järel 120/70 mmHg

kas 100 tbl ng tapab?

- Ei tapa!
- Isiklikus praktikas on üleannusega vaid 1 patsient
- Kliiniline näide:
  - 46 a mees, suitsiidkatse
  - summaarne NG annus 50 mg, tabletid alla neelatud 1h tagasi
  - kaasub alkoholne joove
  - AVR, pulss, saturatsioon kliinilise hälbeta
  - loputamine mõttetu
  - tilkinfusioon, hospitaliseeritud jälgimiseks, kulg soodne

NG kasutamine tallinna kiirabis (apteek, 2009 väljaminek)

- Brigaadidele väljastati 70 originaali Nitrolingual spray'd (1 originaal sisaldab 200 annust)
  - Originaal maksab keskmiselt 81 krooni
  - 1 annuse maksumus on ~40 senti
- 210 ampulli Nitrocine 1mg/ml
  - 1 ampulli hind sõltuvalt müüjast on vahemikus 19.40-24.80 EEK (keskmiselt 22 krooni)
  - Lisandub tarvikute (süstal + perfuusori liin) maksumus

paar retoorilist küsimust

- NG pihustipudelis on ravimiametis registreerimata. Kas poleks otstarbekas see ravimiametis registreerida?
  - Sellega väldiks kiirabibrigaadide pidajate ja haiglate apteekide bürokraatiapabereid, sest peale kiirabi tarbivad seda ka kõik EMO'd
- Kas peaks kiirabis NG vastavalt ravijuhisele manustama i/v, kui s/l manustatud ravim on efektiivne?
  - Leian, et ei pea, kuid 1-2 annust á 0,4 mg on selgelt liialt vähe ja tuleb arvestada korduva manustamisega

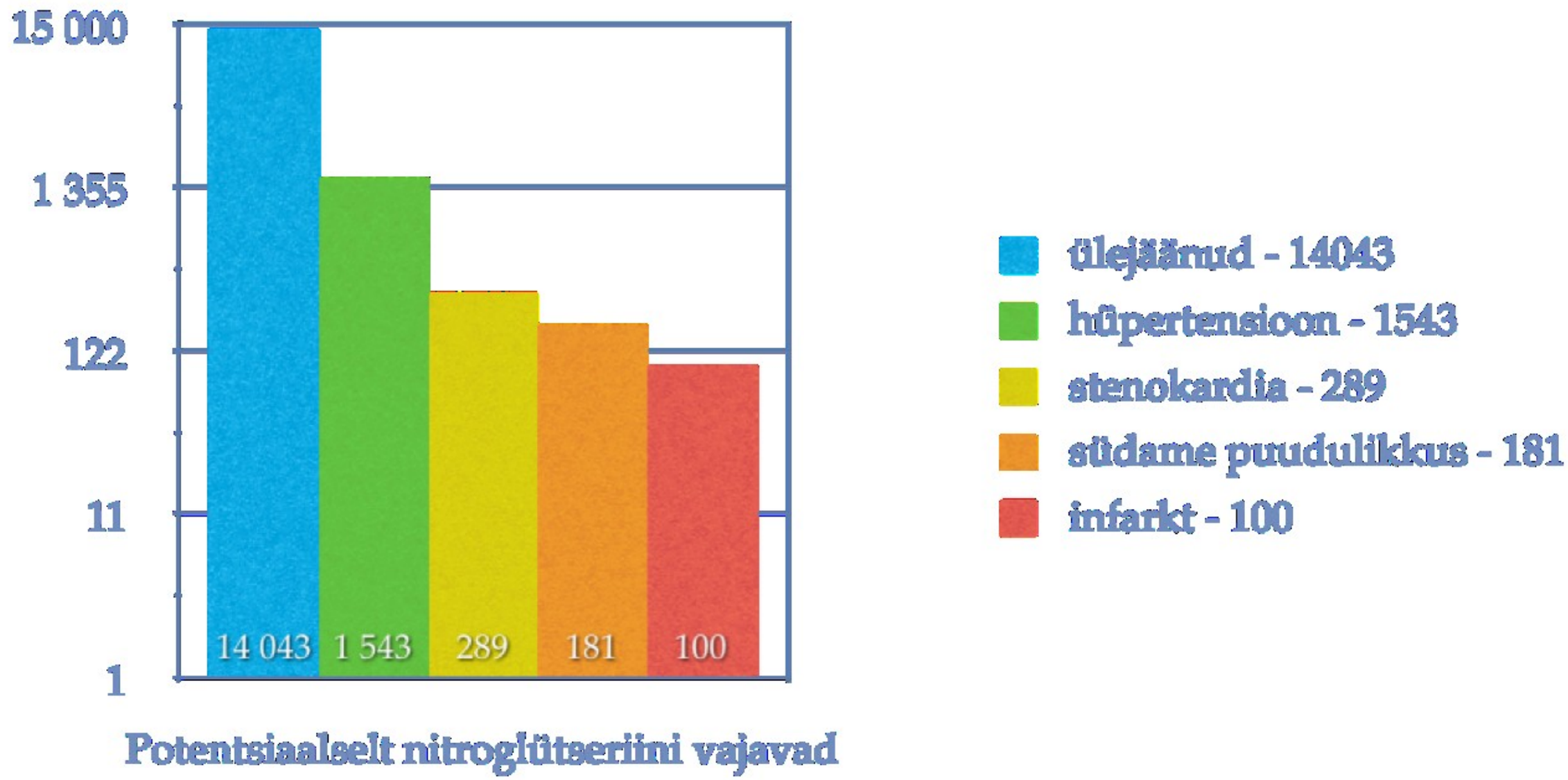
ng kasutamine
(IV kvartal 2009; i kvartal 2010)

Brigaadi number	Nitrolingual spray (mg)	Nitrocine (mg)
1	65,4 + 60,0	40 + 30
2	65,0 + 86,4	40 + 30
3	65,8 + 67,8	50 + 60
4	57,6 + 60,8	30 + 20
5 (arst)	60,8 + 38,6	70 + 30
6	79,2 + 56,2	150? + 50 (statist. müra?)
7	70,4 + 55,2	20 + 30
8	47,2 + 36,8	80 + 20
9	57,6 + 42,8	30 + 10
10 (arst)	48,4 + 26,2	30 + 70
11 (arst)	74.4 + 46,0	120 + 100
12 (arst)	34,4 + 38,6	80 + 60
13	72,2 + 53,6	20 + 10
14	52,2 + 53,2	50 +20
15 (transport)	3,2 + 0,8	0

kiirabikaartide analüüs

- Vaatluse all oli 2010 I kvartal
- Kutseid kokku 16 158
  - neist hüpertensioon (I10-I15) - 1543
  - stenokardia - (I20) 289, neist omakorda ebastabiilse stenokardiaga 63 patsienti
  - äge müokardi infarkt (I21) - 100
  - südamepuudulikkus (I50) ja kopsuturse (J81) - 181

kes võiks vajada NG?

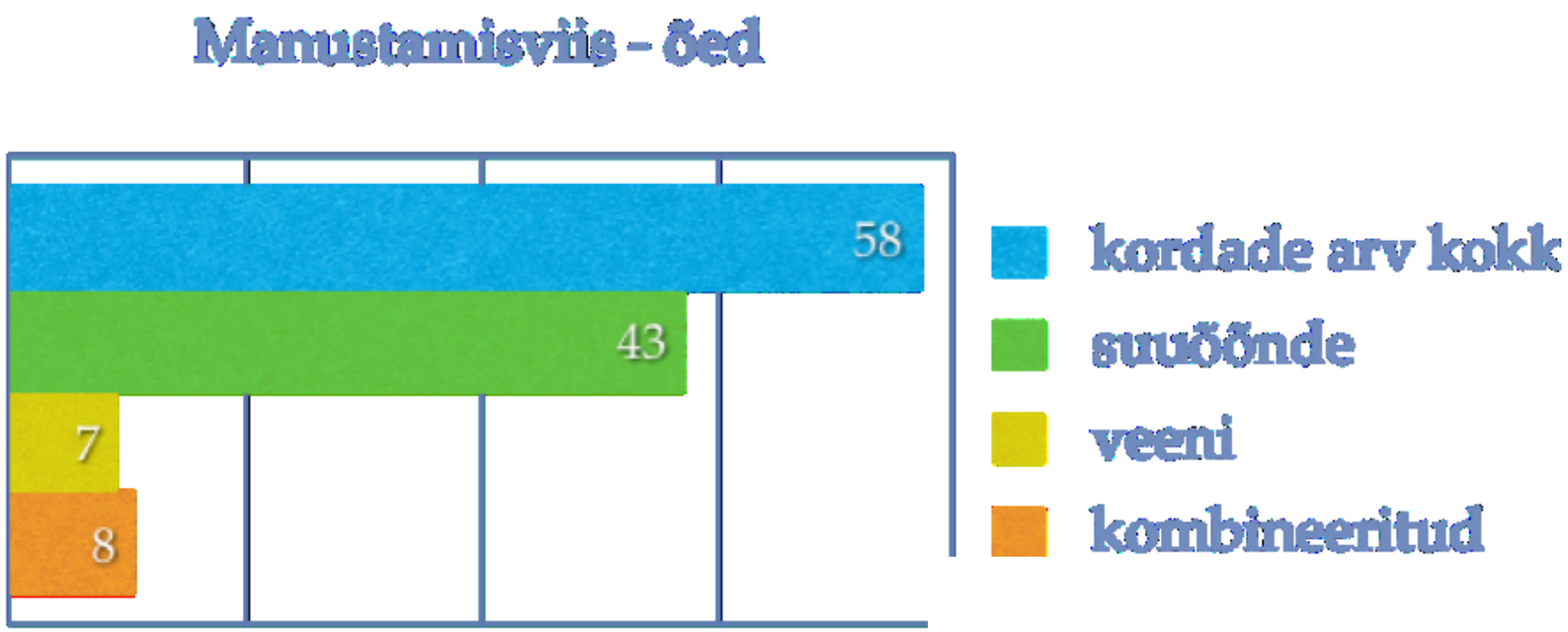


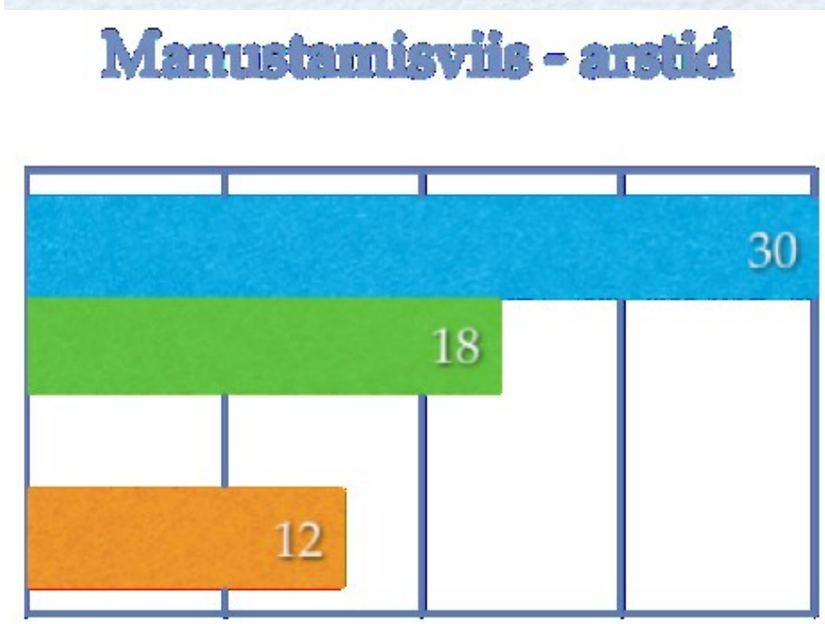
Potentsiaalselt NG vajavaid patsiente on ~12% kutsete üldarvust

analüüs jätkub

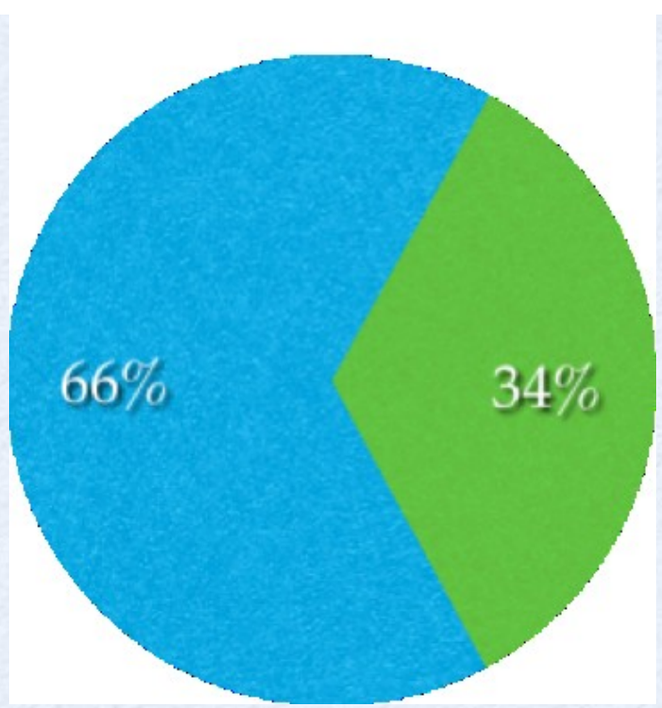
- Läbi vaadatud 281 kaarti
- Diagnoosi järgi
  - äge müokardi infarkt
  - äge südame puudulikkus
- NG kasutati ÄSP puhul
  - õed 43 korral, arstid 13 korral
- ÄMI puhul
  - õed 58 korral, arstid 30 korral

NG kasutamine - i21



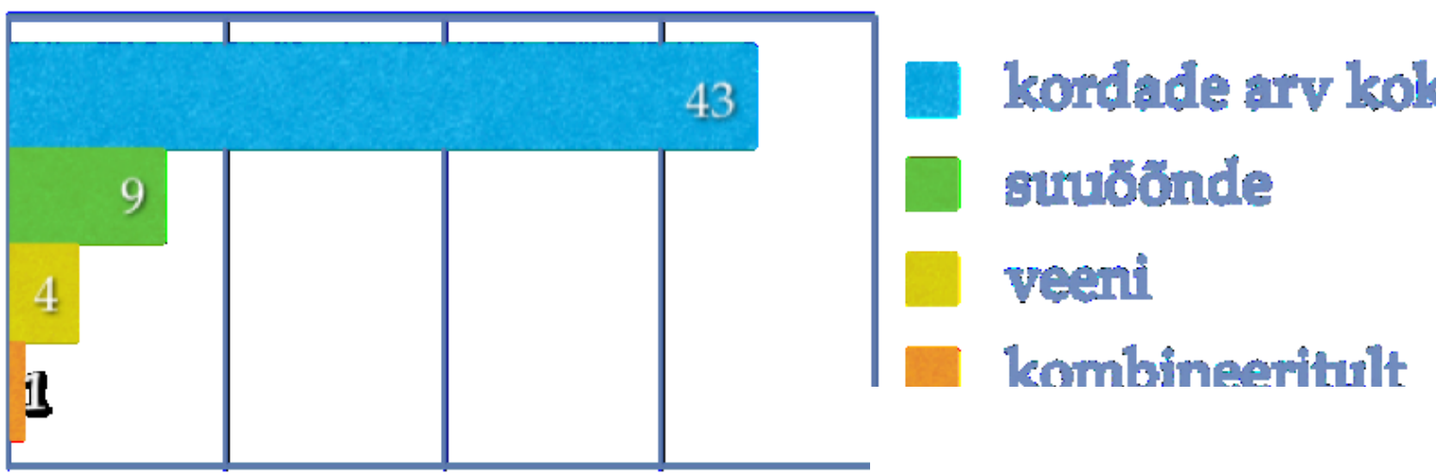


Õed

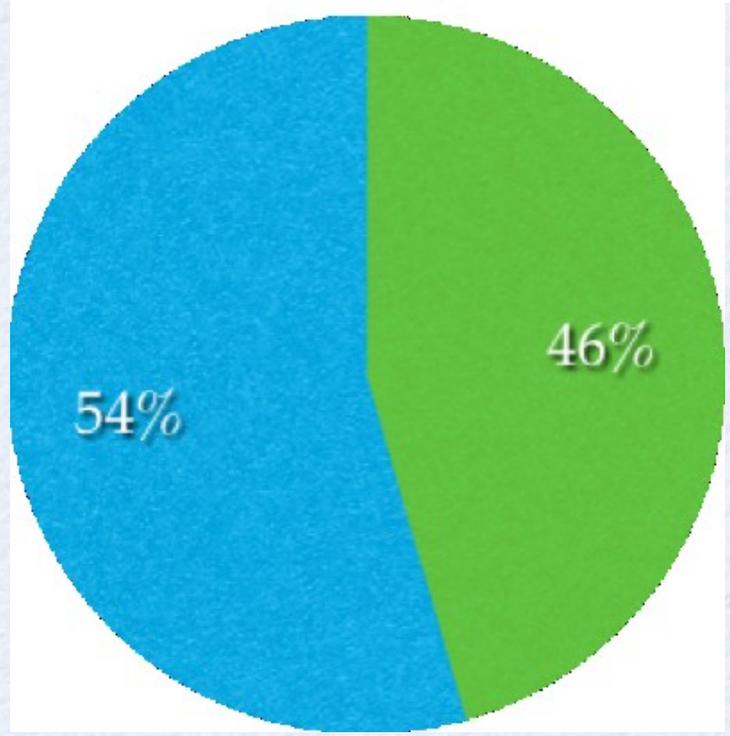


Arstid

NG kasutamine i50, j81



Õed



Arstid

tähelepanekuid analüüsi kohta

- Arstid ja õed kasutavad NG enam-vähem võrdses annuses
- Julgemad kasutajad on õdedest need, kes on töötanud/töötavad EMO-s või mujal haiglas
- Kasutatakse NG kombineerimist nii beetablokaatorite kui kaltsiumkanalite blokaatoritega, kopsuödeemi korral diureetikumidega
- Transpordil ühest raviasutusest teise reeglina ravimeid ei kasutata (märkimata?)
- Suhteliselt lühiaegsete kutsete korral ei ole hemodünaamika parameetreid teistkordselt hinnatud

analüüs jätkub...

- Kasutatakse nii s/l, i/v kui ka nende manustamisviiside omavahelist kombinatsiooni
- Maksimaalne kasutatud s/l annus, kus patsient oli valuvaba või saavutati positiivne dünaamika kopsuödeemi korral, oli 8 doosi (3,2 mg), manustatud fraktsioneeritult
- Enamasti olid hemodünaamika parameetrid jäänud samaks olenemata annuse suurusest või täheldati minimaalset AVR langust
- 12 juhul saavutati **AVR tõus**, 8 juhul AVR langus, mida võiks pidada märkimisväärseks (kuni 40% algsest vererõhu väärtusest)

miks õed rohkem kasutavad?

- Õebrigaade on rohkem
- Õde kutsub kriitilise patsiendi juurde arsti (loomulikult iga kord ei vajata arsti appi)
- Arst oma kaardis ja saatekirjal õe poolt alustatud ravi ei dubleeri
- Maksimaalne suuõõnde manustatud NG annus õdede puhul oli 5 doosi (2 mg)
- Kombineeritud manustamist (s/l+i/v) kasutati õdede poolt ÄSP puhul 4 korral, ÄMI puhul 8 korral

Kokkuvõtteks

- Nitroglütseriin on endiselt hea ravivahend eluohtlike kardiaalsete patoloogiate korral
- Nitroglütseriini manustamisel on hüpotensiooni tekkimine üleliia kardetud probleem
- Hüpotensiooni võivad soodustada nitroglütseriiniga koos manustatud ravimid, eelkõige opiaadid, sedatiivsed ja üldanesteesiaks kasutatavad preparaadid
- Nitroglütseriini kõrvaltoimena tekkida võiv peavalu ei ole vastunäidustus kasutamiseks ja on hõlpsasti kõrvaldatav tavapäraste valuvaigistite, eelkõige NSAID’ide manustamisega

KUMMARDUS ALMA MATERILE

Tänan!