

## عوارض و مرگ‌ومیر ناشی از تجویز نیتروگلیسرین وریدی در سکنه حاد تحتانی

دکتر مرتضی آبدار اصفهانی\* دکتر ماندانا ابراهیمی اشکوری\*\* دکتر سید محسن موسوی\*\*\*

## Evaluation of side effects, morbidity and mortality rate in patients with acute inferior infarction following the intravenous use of nitroglycerin

M. Abdar Isfahani\* M. Ebrahimi Ashkouri SM. Moosavi

## \*Abstract

**Background:** Different methods are being used for treatment of acute inferior myocardial (MI) infarction. Intravenous nitroglycerin is one of these methods although with some side effects especially when reperfusion of the artery is impossible.

**Objective:** This research was performed to determine the side effects, mortality and morbidity rate associated with the use of this drug in hospitals.

**Methods:** This is an existing data study, which was carried out on 1080 patients with inferior MI who were hospitalized in Kashan Shahid Beheshti Hospital. The patients were treated with or without intravenous nitroglycerin during 8 years from 1994-2001. One hundred eighty eight patients with isolated acute inferior MI with no electrocardiographic sign of right ventricular MI or MI of other parts without any history of MI were chosen. Out of 188 patients, 112 patients were treated with intravenous nitroglycerin (TNG<sup>+</sup>) and 76 patients treated without this drug (TNG<sup>-</sup>). The age range of patients was between 25 to 85 years old (59.84±10.82) and with a sex distribution of 40 women and 148 men.

**Findings:** The mean value of hospitalization period among the TNG<sup>+</sup> group was significantly more than the control group (P= 0.046). The rate of hospital mortality and morbidity in patients treated with intravenous nitroglycerin was less than the TNG<sup>-</sup> group, although statistically insignificant. The reduction of blood pressure in TNG<sup>+</sup> patients was significantly more than the TNG<sup>-</sup> group (P=0.027). Sinus bradycardia in patients treated with TNG was significantly less than the TNG<sup>-</sup> group (P= 0.037). Sinus tachycardia in group treated with TNG was more than the TNG<sup>-</sup> group, however, no statistically significant difference seen (P= 0.434). There was no statistical difference between two groups when the signs of other types of dysrhythmia were compared.

**Conclusion:** Regarding the observation of more side effects among the patients with acute inferior MI treated with intravenous TNG, more caution is needed when this type of therapy is administered.

**Keywords:** Heart Block, Nitroglycerin, Death

## \*چکیده

**زمینه:** استفاده از نیتروگلیسرین وریدی از جمله روش‌های درمانی در سکنه منحصر حاد تحتانی است که در صورت عدم برقراری خون‌رسانی مجدد با بروز عوارضی همراه است.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین عوارض و مرگ و میر داخل بیمارستانی استفاده از نیتروگلیسرین وریدی در سکنه منحصر حاد تحتانی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه گذشته‌نگر از میان ۱۰۸۰ بیمار مبتلا به سکنه تحتانی جدار قلب بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان که طی ۸ سال (۱۳۷۳ تا ۱۳۸۰) با یا بدون نیتروگلیسرین وریدی درمان شده بودند، ۱۸۸ بیماری که تنها دچار سکنه تحتانی قلب بدون علائم الکتروکاردیوگرام سکنه بطن راست یا سایر قسمت‌های میوکارد و بدون سابقه سکنه قدیمی بودند، انتخاب شدند. از این تعداد ۱۱۲ بیمار که با نیتروگلیسرین وریدی و ۷۶ بیمار بدون آن درمان شده بودند به روش نمونه‌گیری تصادفی انتخاب شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران ۵۹/۸۴ ± ۱۰/۸۲ بود. ۴۰ بیمار زن و ۱۴۸ بیمار مرد بودند. میانگین طول مدت بستری در گروه درمان با نیتروگلیسرین وریدی ۸/۶۴ ± ۳/۵۲ روز و در گروه بدون نیتروگلیسرین ۷/۶۳ ± ۳/۶۲ روز بود (p=۰/۰۴۶). میزان مرگ داخل بیمارستانی بیماران گروه با نیتروگلیسرین ۳/۵۷٪ و در گروه بدون نیتروگلیسرین ۹/۲٪ بود. کاهش فشارخون در بیماران با نیتروگلیسرین ۴۹/۱۲٪ و در گروه بدون نیتروگلیسرین ۳۹/۹٪ بود (p=۰/۰۲۷). سینوس برادیکاردی در بیماران با نیتروگلیسرین ۱۵/۱۸٪ و در گروه بدون نیتروگلیسرین ۲۷/۶۶٪ رخ داده بود (p=۰/۰۳۷). سینوس تاکیکاردی در گروه با نیتروگلیسرین ۹/۸٪ و در گروه دیگر ۶/۵۸٪ بود (p=۰/۴۳۴). سایر موارد آریتمی در دو گروه اختلاف معنی‌دار آماری نداشت.

**نتیجه‌گیری:** مصرف نیتروگلیسرین وریدی در بیماران مبتلا به سکنه منحصر حاد میوکارد تحتانی قلب با عوارض بیش‌تری نسبت به گروه شاهد همراه بوده است که احتیاط بیش‌تری در تجویز آن در این بیماران را می‌طلبد.

**کلید واژه‌ها:** سکنه قلبی، نیتروگلیسرین، مرگ

\*\* پزشک عمومی

\* استادیار قلب و عروق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

\*\*\* استادیار آمار حیاتی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

✉ Email : abdariranian@yahoo.com

آدرس مکاتبه: اصفهان، خیابان مهرآباد، فرعی ۶ پلاک ۸، تلفن ۲۶۶۷۵۵۹

**\* مقدمه :**

عوارض نیتروگلیسیرین در صورت مصرف نادرست، این مطالعه با هدف تعیین میزان مرگ و میر داخل بیمارستانی و بروز عوارض در بیماران مبتلا به سکته حاد تحتانی قلب با یا بدون مصرف نیتروگلیسیرین وریدی انجام شد.

در بین بیماری‌های قلبی، سکته حاد میوکارد (AMI) شکل بدخیمی از سندرم‌های کرونری ناپایدار بوده که با از دست رفتن و نکروز بافت میوکارد همراه است.<sup>(۱)</sup> علی‌رغم کاهش میزان مرگ و میر در دهه‌های اخیر هنوز یک سوم بیماران مبتلا می‌میرند.<sup>(۳و۲)</sup>

**\* مواد و روش‌ها :**

در این مطالعه توصیفی پرونده ۱۰۸۰ بیمار مبتلا به سکته جدار تحتانی قلب که طی ۸ سال (سال‌های ۸۰-۱۳۷۳) در بیمارستان شهید بهشتی کاشان بستری بودند مورد بررسی قرار گرفت. پرونده بیمارانی که سکته حاد میوکارد جدار تحتانی قلب بدون شواهد الکتروکاردیوگرام مبنی بر سکته بطن راست یا سایر قسمت‌ها داشتند و بدون سابقه سکته میوکارد قلبی بودند (۱۸۸ پرونده) وارد مطالعه شدند. بیماران به دو گروه با و بدون درمان به وسیله نیتروگلیسیرین وریدی تقسیم شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری مجذور کای تجزیه و تحلیل شد.

**\* یافته‌ها :**

۱۱۲ نفر (۵۹/۶ درصد) با نیتروگلیسیرین وریدی و ۷۶ نفر (۴۰/۴ درصد) بدون این دارو تحت درمان قرار گرفته بودند. دامنه سنی بیماران در هر دو گروه ۲۵ تا ۸۵ سال و میانگین سن افراد  $59/84 \pm 10/82$  سال بود. ۱۴۸ بیمار (۷۸/۷۲ درصد) مذکر و ۴۰ نفر (۲۱/۲۸ درصد) مؤنث بودند. ۹۵ نفر (۶۴/۱۹ درصد) از آقایان و ۱۷ نفر (۴/۲۵ درصد) از خانمها با نیتروگلیسیرین وریدی و ۵۳ نفر (۳۵/۸۱ درصد) از آقایان و ۲۳ نفر (۵۷/۵۰ درصد) از خانمها بدون این دارو تحت درمان بوده‌اند. ۱۸ بیمار (۹/۶ درصد) مبتلا به دیابت بودند که ۱۶ نفر (۸۸/۸۹ درصد) با سرم نیتروگلیسیرین و ۲ نفر (۱۱/۱۱ درصد) بدون آن تحت درمان بودند. در کل ۱۱ مورد (۵/۹ درصد) مرگ

اکسیدنیتریک موجود در نیترات‌ها با اتساع عروق موجب کاهش مقاومت در برابر جریان خون و ایسکمی می‌شود و تجویز به موقع نیتروگلیسیرین مانع از گسترش ناحیه دچار سکته می‌شود و به نوبه خود تأثیر مهمی در پیش‌آگهی بیماری دارد.<sup>(۵و۴)</sup> به طور معمول تجویز نیتروگلیسیرین وریدی به عنوان مُسکن درد و گشادکننده عروق در بیمارانی که کار می‌رود که با سکته حاد میوکارد دچار نارسایی بطن چپ شده‌اند.<sup>(۶و۷و۶)</sup> نیتروگلیسیرین زیرزبانی باید پس از اندازه‌گیری فشارخون و میزان نبض در دقیقه تجویز شود.<sup>(۷و۸)</sup> تجویز نیتروگلیسیرین وریدی در صورت وجود سکته حاد جدار تحتانی قلب به ویژه در مواردی که با سکته بطن راست همراه باشد، یا در بیمارانی که فشارخون سیستولیک زیر ۹۰ میلی‌متر جیوه دارند (به ویژه زمانی که با بردی‌کاردی همراه باشد) توصیه نشده و در صورت لزوم با احتیاط بسیار توصیه شده است.<sup>(۹)</sup> این دسته از داروها علی‌رغم تأثیر مثبتی که دارند می‌توانند عوارض جانبی مانند سردرد و کاهش فشارخون را به دنبال داشته باشند که در بیماران دارای کاهش حجم خون می‌تواند به سنکوپ و هیپوکسمی بافتی شدیدتر منجر شود.<sup>(۱۵)</sup> با وجود عوارض فوق‌المروزه خط اول درمان در سکته حاد میوکارد، استفاده از داروهای حل‌کننده لخته است.<sup>(۹)</sup> در صورت منع مصرف داروهای حل‌کننده لخته، درمان با استفاده از بالون آنژیوپلاستی انجام می‌شود که امکان انجام آن در برخی نقاط وجود ندارد. لذا با توجه به

از ۸۰ بیمار (۴۲/۵ درصد) دچار کاهش فشار خون شدند که این میزان در گروه بیماران تحت درمان با نیتروگلیسرین ۵۵ نفر (۴۹/۱۲ درصد) و در بیماران بدون نیتروگلیسرین ۲۵ نفر (۳۲/۸۹ درصد) بود (جدول شماره ۳).

جدول ۳- فراوانی میزان بروز عوارض در بیماران مبتلا به سکنه حاد تحتانی با و بدون تجویز نیتروگلیسرین وریدی

عوارض	کاهش فشار خون	برادیکاردی سینوسی	تاکیکاردی سینوسی
با نیتروگلیسرین	۵۵ (۴۹/۱۲٪)	۱۷ (۱۵/۲٪)	۱۱ (۹/۸٪)
بدون نیتروگلیسرین	۲۵ (۲۲/۹٪)	۲۱ (۲۷/۶٪)	۵ (۶/۶٪)
جمع	۸۰ (۴۲/۵٪)	۳۸ (۲۰/۲٪)	۱۶ (۸/۵٪)
سطح معنی‌داری	p = ۰/۰۲۷	p = ۰/۰۳۷	p = ۰/۰۴۳۴

در این مطالعه در مجموع یک مورد فیبریلاسیون دهلیزی (۰/۵۳ درصد)، ۸ مورد فیبریلاسیون بطنی (۴/۷۸ درصد)، ۲۱ مورد ضربان‌های مکرر بطنی (۱۱ درصد) و ۹ مورد تاکیکاردی بطنی (۴/۷۸ درصد) دیده شد که تفاوت آن در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود.

### \* بحث و نتیجه‌گیری :

بر اساس نتایج این مطالعه تجویز نیتروگلیسرین وریدی در بیماران مبتلا به سکنه حاد تحتانی قلب با عوارض بیش‌تری نسبت به گروهی که از این دارو استفاده نکردند همراه بوده است. در تحقیقات گسترده GISS-3 و ISIS-4 طی سال‌های ۱۹۹۴ و ۱۹۹۵، میزان مرگ و میر در مرحله حاد انفارکتوس میوکارد در بیمارانی که با نیترات‌ها درمان شدند، در مقایسه با آنهایی که بدون این دارو درمان شدند تفاوت بسیار کم و قابل چشم‌پوشی داشت.<sup>(۲)</sup> در این مطالعه نیز مرگ و میر

مشاهده شد که ۹ مورد آن (۶/۰۸ درصد) در آقایان و ۲ مورد (۵ درصد) در خانم‌ها بود. میزان مرگ و میر در گروه درمان شده با نیتروگلیسرین ۴ مورد (۳/۵۷ درصد) و در گروه مقابل ۷ مورد (۹/۲۲ درصد) و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول شماره ۱).

جدول ۱- فراوانی « عاقبت بیماری » در بیماران مبتلا به سکنه حاد جدار تحتانی قلب با و بدون

### نیتروگلیسرین وریدی

عاقبت بیماری	مرگ (درصد)	بهبودی (درصد)	ترخیص با رضایت شخصی (درصد)	جمع (درصد)
با نیتروگلیسرین	۴ (۳/۵۷)	۱۰۳ (۹۱/۹۷)	۵ (۴/۴۶)	۱۱۲ (۵۹/۶)
بدون نیتروگلیسرین	۷ (۹/۲۲)	۶۶ (۸۶/۸۴)	۳ (۳/۹۴)	۷۶ (۴۰/۴)
جمع	۱۱ (۵/۸۶)	۱۶۹ (۸۹/۸۹)	۸ (۴/۲۵)	۱۸۸ (۱۰۰)

در این پژوهش حداقل طول مدت بستری یک روز و حداکثر آن ۲۳ روز با میانگین  $۸/۳۰ \pm ۳/۶$  روز بود. میانگین طول مدت بستری در بیماران تحت درمان با نیتروگلیسرین  $۸/۶۳ \pm ۳/۵۲$  روز و در گروه بدون نیتروگلیسرین  $۷/۶۳ \pm ۳/۶۲$  روز و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=۰/۰۴۶$ ) (جدول شماره ۲).

جدول ۲- فراوانی « طول مدت بستری » در بیماران مبتلا به سکنه حاد تحتانی با و بدون نیتروگلیسرین وریدی

طول مدت بستری (روز)	< ۳ (درصد)	۳-۵ (درصد)	۵-۷ (درصد)	> ۷ (درصد)	جمع (درصد)
با نیتروگلیسرین	۳ (۲/۶۸)	۱۵ (۱۳/۳۹)	۲۵ (۲۲/۳۲)	۶۹ (۶۱/۶۱)	۱۱۲ (۵۹/۶)
بدون نیتروگلیسرین	۱۰ (۱۳/۱۶)	۱۱ (۱۴/۴۷)	۱۴ (۱۸/۴۲)	۴۱ (۵۳/۹۵)	۷۶ (۴۰/۴)
جمع	۱۳ (۶/۹۱)	۲۶ (۱۳/۸۳)	۳۹ (۲۰/۷۴)	۱۱۰ (۵۸/۵۲)	۱۸۸ (۱۰۰)

در تمام ۲۴ ساعت می‌تواند به اعتبار مطالعه بیفزاید و شاید ثبت تنها چند نوبت ضربان قلب به عنوان معیار، علت تفاوت این مطالعه باشد. اختلاف معنی‌داری بین دو گروه شاهد و مورد در میزان تائیکاردی سینوسی دیده نشد (۹/۸ درصد در مقابل ۶/۵۸ درصد). این یافته با مطالب عنوان شده در کتب مرجع که یکی از عوارض نیتروگلیسرین را تائیکاردی می‌دانند همخوانی ندارد. (۷ و ۳ و ۲) فراوانی نسبی تائیکاردی در تحقیق آقای دکتر رفیق دوست ۴۷/۸ درصد گزارش شده است که این میزان از آنچه که در این مطالعه به دست آمده بیش تر بوده است. (۱۳) علت این مورد شاید ناشی از این باشد که تحقیق حاضر تنها بر روی سکتته جدار تحتانی قلب بوده است. در خصوص سایر موارد آریتمی (AF و VF و Vtac و PVC مکرر) در اغلب بررسی‌ها VF اولیه (در ۲۴ ساعت اول) در سکتته حاد جدار تحتانی بیش تر از سایر نواحی قلب بوده است. (۲ و ۱) در این بررسی بروز آریتمی‌های قلبی در گروه استفاده کننده از سرم وریدی نیتروگلیسرین و گروه مقابل اختلاف معنی‌داری نداشته است. این مطلب با محتوای کتب مرجع مبنی بر این که نیتروگلیسرین با سایر آریتمی‌ها (به جز برادیکاردی و تائیکاردی) ارتباطی ندارد را تأکید می‌کند. (۳) در بررسی دیگری ضربه زودرس بطنی شایع‌ترین آریتمی و میزان آن و همچنین میزان فیبریلاسیون بطنی در خانم‌ها بیش تر از آقایان بوده است، ولی تائیکاردی بطنی Vtac در آقایان بیش تر از خانم‌ها دیده شد و فیبریلاسیون بطنی اولیه (در ۲۴ ساعت اول) در انفارکتوس حاد جدار تحتانی بیش تر از سایر نواحی قلب بوده است. (۱۱)

با توجه به نتایج این مطالعه، لزوم احتیاط بیش تر جهت تجویز نیتروگلیسرین وریدی در بیماران مبتلا به سکتته جدار تحتانی قلب پیشنهاد می‌شود. نشان‌گرهای

گروهی که نیتروگلیسرین وریدی گرفته بودند کمتر از گروه مقابل بود، ولی این اختلاف معنی‌دار نبود.

در تحقیقی که توسط CDC منتشر شده نیز نسبت مرگ و میر در مردان بالای ۳۵ سال بیش تر از زنان بالای ۳۵ سال ذکر شده است. (۹) در حالی که در مطالعه مشابه در ایران میزان مرگ و میر ناشی از سکتته حاد قلبی ۶ درصد گزارش شده است که این میزان در زنان ۸ درصد و در مردان ۳/۵ درصد بوده است. (۱۰) ولی در تحقیق وسیعی که بر روی ۲۰۱۱۱۴ مرد و زن توسط دانشگاه گلاسکو انجام شد، میزان مرگ و میر در مردان بیش تر از زنان بود که نتایج تحقیق حاضر نیز مشابه مورد اخیر است. (۸) در مطالعه حاضر در کل ۵/۸۶ درصد مرگ و میر وجود داشت که ۶/۰۸ درصد متعلق به مردان و ۵ درصد متعلق به خانم‌ها بود.

همان‌طور که نتایج نشان داد کاهش فشار خون در بیمارانی که نیتروگلیسرین مصرف می‌کردند، شایع تر بود که این نتیجه‌گیری با محتوای کتب مرجع مبنی بر این که نیتروگلیسرین می‌تواند به کاهش فشار خون تهدید کننده حیات منجر شود همخوانی دارد. (۲ و ۳) در یک بررسی کاهش فشار خون در سنین بالاتر از ۶۰ سالگی بیش تر از سایر گروه‌های سنی دیده شد. (۱۰ و ۱۱) در حالی که در بررسی حاضر بیش ترین میزان کاهش فشار خون در سنین کمتر از ۴۵ سال روی داده است. میزان کاهش فشار خون برگشت‌ناپذیر در بیماران دیابتی ۱۶ درصد ذکر شده است. (۱۲) ولی در این بررسی افراد دیابتی در نیمی از موارد دچار افت فشار خون برگشت‌پذیر شدند که این تفاوت قابل توجه نیست و نیاز به بررسی بیش تر به صورت اختصاصی دارد.

برادیکاردی ناشی از تجویز سرم نیتروگلیسرین در ۱۵ درصد بیماران مشاهده شد، در حالی که این میزان در مطالعه دکتر رفیق دوست ۱۳/۵ درصد بوده است (با بیش ترین نسبت در سکتته جدار تحتانی قلب) و در کتب مرجع نیز ۴۰ درصد گزارش شده است. (۱۲ و ۱۳) بررسی روند ضربان قلب

6. Garcia Mollm. Principles and rules of the use of Nitrates. *Ann Cardiol Angeiol Iparis* 1997 Jul-Sep; 46(7): 399-405
7. Muller R, Sxheidt S. Nitroglycerin. In: Messer et al, (eds). *Cardiovascular drug therapy*. 2<sup>nd</sup> ed, United State, W B Saunders, 1996, 865-72
8. Kerins D. Drugs used for the treatment of myocardial infarction. In: Hardmor G J et al, (eds). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10<sup>th</sup> ed, New York, International pub, 2001, 844-54
9. Skvaril J. Nitrates in cardiology practice. *Cas Lek* 2000 Jul 7; 139 (11): 343-9
۱۰. فال سلیمان هما، محمدی سید محمد. بررسی عوارض زودرس (فاز بیمارستانی) انفارکتوس حاد میوکارد در CCU و بخش قلب بیمارستان امام رضا (ع) بیرجند. *مجله دانشگاه علوم پزشکی بیرجند*، سال چهارم، بهار و تابستان ۱۳۷۶، ۸۹، ۸۴-۷۷
11. Donnan PT, Boyle DI et al. Prognosis following first acute myocardial infarction in type 2 diabetes: a comparative population study. *Diabet Med* 2002 Jun; 19 (6): 448-55
۱۲. رفیق دوست عباسعلی. تحقیقی بر پراکندگی سنی و جنسی بی‌نظمی‌های قلب در اولین شبانه‌روز سکته قلبی حاد (در مشاهد). *مجله علمی بیماری‌های قلب و عروق*، شماره ۱۸، ۱۰۱۲-۱۰۰۷
13. Macintyre K, Stewart S et al. Gender and survival: a population-based study of 201114 men and women following first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001 Sep; 38(3): 729-35

وضعیت گردش خون مانند فشار خون و ضربان قلب در طول مدت بستری مورد توجه قرار گیرند تا استفاده از این روش درمانی در مراکزی که دسترسی آسان به درمان با داروهای حل‌کننده لخته یا امکان استفاده از این داروها را ندارند به درستی صورت گیرد.

#### \* سپاسگزاری :

بدین وسیله از همکاری کارکنان بیمارستان شهید بهشتی کاشان و مرکز تحقیقات و توسعه پژوهش‌های بالینی الزهرا (س) دانشگاه علوم پزشکی اصفهان قدردانی می‌شود.

#### \* مراجع :

1. WA Veheugt F. Early phase of acute myocardial infarction. In: Crawford M et al, (eds). *Cardiology*, 1<sup>st</sup> ed, London, Richard fun pub, 2001, 214-6
2. Antman E, Braunwald E. Acute myocardial infarction, Heart disease in Braunwald E et al, (eds). *Text book of cardiovascular medicine*. 13<sup>th</sup> ed, New York, W B Saunders, 2001, 1289-99
3. Antman E, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E et al, (eds). *Harrison principles of internal medicine*. 15<sup>th</sup> ed, New York, W B Saunders, 2001, 1386-91
4. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications, Effect of timing, dosage and infarct location. *Circulation* 1989 May; 79 (5): 151
5. HUST M. Acute myocardial infarction. In: Fuster V, (ed). *V2 Hurst's the heart et al* (eds). 10<sup>th</sup> ed, New York, International publisher, 2001, 1275-386