

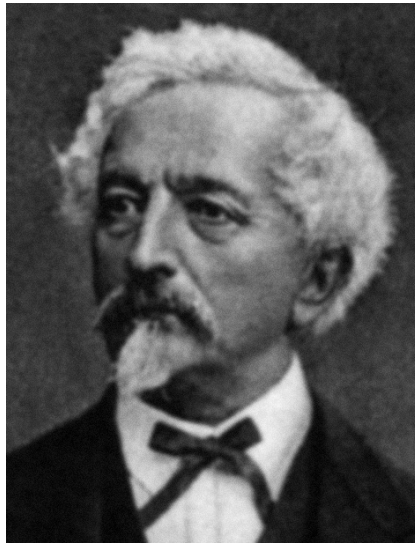
Nitroglütseriin: tõhus ravim ja purustav lõhkeaine

Väino Sinisalu – Eesti Arst

Esimesena sünteesis nitroglütseriini Itaalia teadlane, Torino ülikooli keemiaprofessor Ascanio Sobrero (1812–1888) 1847. aastal (1). Enne 1845. aastal Itaaliasse siirdumist oli oli ta töötanud Pariisis omaaegse kuulsu keemiku Theophile-Jules Pelouze'i assistendina, uurides nitroühendeid. Väävelhappe, lämmastikhappe ja glütserooli baasil sünteesis Sobrero värvitu õlitaolise vedeliku – glütserüültrinitraadi –, mis on tänapäeval tuntud kui nitroglütseriin ja mille keemiline valem on $C_3H_5N_3O_9$. Uus keemiline ühend osutus raskesti käsitletavaks, olles väga tundlik kuumutamise ja mehaaniliste mõjutuste suhtes, mille tagajärjel plahvatas. Ka Sobrero ise ja tema kaastöötajad said korduvalt vigastusi, kui nitroglütseriini katsete ajal katseklaasis plahvatas. Testides uue ühendi maitset vaid keeleot-saga, sai Sobrero tugeva peavalu hoo, mis teda väga häiris (2). Nende negatiivsete kogemuste tõttu jõudis Sobrero järeldusele, et nitroglütseriin on liiga destruktiivne, et seda saaks kasutada mingitel praktilistel eesmärkidel (1).

NITROGLÜTSEERIIN RAVIMINA

Esimesena hakkas nitroglütseriini ravimina kasutama Ameerika homöopaat Konstantin Hering 1849. aastal peavalu ravimiseks, andes sellele nime „glonoin“. Homoöpaatia doktriin on sarnase ravimine sarnasega: kui nitroglütseriini maitsemine põhjustab peavalu, siis väga väikeses annuses ravib see peavalu. Laiemat levikut Heringu soovitus ei leidnud. Siiski jätkusid uuringud nitroglütseriini kasutamise võimalustest meditsiinis.



Ascanio Sobrero (1812–1888)

Alfred Field, Henry Fuller ja George Harley Londoni ülikoolist avaldasid 1858. aastal uurimuse nitroglütseriini mõjust katseloomadele ja katsetasid seda ka iseendil. Nitroglütseriinil ilmnas tahhükardiad tekitav toime. Saksa arst Johann Albers huvitus oma uuringutes nitroglütseriini toimest südamele ja vereringele ning järeldas 1864. aastal avaldatud artiklis, et nitroglütseriin põhjustab vasomotoorsete närvide paralüüsi – veresoonte laienemist (3).

1860. aastatel levis Euroopas, eriti noorte hulgas, komme nuusutada mõnutunde saamiseks ja libiido tõstmiseks teist lämmastikuühendit – amüülnitritit. Amüülnitritit osutus ka vasodilataatoriks. Oma 1867. aastal ajakirjas Lancet avaldatud artiklis soovitas kardiovaskulaarse farmakoloogia pioneer Lauder Bunton kasutada amüülnitritit stenokardia hoogude kupeerimiseks (3). Amüülnitritit laialdasemat



William Murrell (1853–1912)

kasutamist sel eesmärgil hakkas piirama ravimi lühiajaline toime (3–5 min) ja kitsas terapeutiline laius – seda võis kergesti üle doseerida ja kõrvaltoimetena esines sageli süngoop, vererõhu langus, koljusisese ja silmasisese rõhu tõus ning methemoglobineemia (2). Bunton katsetas stenokardia raviks ka nitroglütseriini, kuid loobus kõrvaltoimena tekkiva tugeva peavalu tõttu.

Aastal 1876 ilmus ajakirjas Lancet inglise arsti William Murrelli (1853–1912) artikkel, kus ta kirjeldas nitroglütseriini soodsat toimet stenokardia hoogude kupeerimiseks (3). See soovitus põhines autori mitme aasta pikkusel kogemusel, ta oli jälginud nitroglütseriini 1% lahuse toimet nii patsientidel kui iseendal. Sel ajal kirjeldas Briti farmakopöa nitroglütseriini vererõhu ravimina, Murrell soovitas esimesena maailmas seda stenokardia raviks (4).

Kuna nitroglütseriini doseerimine vedelikuna oli tülikas, paiguti ka ohtlik, valmistas inglise farmatseut William Martindale nitroglütseriini tahke ravimivormi, lisades šokolaadile ühe sajandiku graani nitroglütseriini (1 graan = 64,8 mg). Nitroglütseriini võidukäik stenokardia ravimina oli kiire. Murrelli artikkel nitroglütseriini kasutamisest stenokardia ravimisel ilmus eraldi väljaandena Londonis 1882. aastal. Samal aastal tunnistas Briti arst William Green, et nitroglütseriin on – liialdamata – südamehaiguste ravis teisel kohal digitaalise järel (3).

Praeguse ajani, pea 150 aasta vältel, on nitroglütseriin olnud kasutusel tõhusa ravimina stenokardiahoogude kupeerimiseks. Enamasti on kasutusel 0,5 mg nitroglütseriini sisaldavad tabletid, mis manustatakse keele alla kohe pärast stenokardiahoo tekkimist, toime peaks saabuma kohe. Vajaduse korral võib 5minutilise intervalliga võtta veel teise või kolmanda tableti, kuid mitte rohkem kui 3 tabletti 15 minuti jooksul (5).

Selgitatud on ka nitroglütseriini vasodilatatoorse toime täpsemad mehhanismid: nitroglütseriinist vabanev lämmastikoksiid NO toimib signaalmolekulina, vallandades atsetüülkoliinist indutseeritud veresoone-laienemise. Sellealaste tööde eest pälvisid 1998. aastal Nobeli preemia meditsiini- ja füsioloogia alal USA teadlased Ferid Murad, Robert R. Furchgott ja Louis Ignarro.

ALFRED NOBEL, NITROGLÜTSRIIN, DÜNAMIIT JA NOBELI AUHINNAD

Rootsi keemik ja leiutaja Alfred Nobel (1833–1896) töötas oma keemiaõpingute ajal mõned kuud Pariisis Theophile Pelouze'i laboratooriumis ning tutvus Alfredo



Alfred Nobel (1833–1896)

Sobrero 1846. aastal sünteesitud nitroglütseriini omadustega (6). Nobel huvitus lõhkeainete valmistamisest, mille järele oli tol ajal seoses tööstuse intensiivse arenguga suur vajadus. Rajati raudteid, tunnelid, sildu ning kaevandusi ja sobivate lõhkeainete olemasolu oleks tublisti kergendanud ehitajate tööd.

Nobel rajas 1862. aastal Stockholmis lähisteleväikese vabriku ja hakkas seal katsetama nitroglütseriini baasil ohutult käsitletava lõhkeaine loomist. Katsetuste käigus juhtus 1864. aastal õnnetus, kui kuumutamisel plahvatas 100 kg nitroglütseriini ja hukkus 4 töötajat, nende hulgas ka Alfred Nobeli noorem vend Emil. Katsetusi jätkati ja nitroglütseriini segu settekivimi diatomiidi (*kieselguhr*) pulbriga osutus stabiilseks, ohutult käsitletavaks, kuid plahvatuse korral suure purustusjõuga materjaliks. Nobel nimetas koostise dünamiidiks vanakreeka sõna *dýnamis* järgi, mis tähendab jõudu, ja patenteeris selle 1867. aastal. Dünamiidi lõhkamiseks loodi detonaator, milles põlema pandud püssirohi kuumutas nitroglütseriini segu plahvatamiseni (1, 6).

Nobel jätkas edasi nitroglütseriini põhineva lõhkeaine täiustamist, luues stabiilsemaid koostisi – želatiindünamiidi ja ballistiidi (6). Neist viimane on suitsuta põlev lõhkeaine ja see oli kasutusel ka 20. sajandi kahes maailmasõjas. Esimest korda kasutati dünamiiti sõjalisel otstarbel 1870. aastal Preisi-Prantsuse sõjas.

Juba Alfred Nobeli eluajal sai tema leiutus vastakaid hinnanguid – ühelt poolt inimtegevust abistav, teisalt inimesi hävitav. Tolleaegses ajakirjanduses nimetati teda ka surmavabrikandiks. Nobel ise uskus, et tema leiutus aitab kaasa rahule ja stabiilsusele maailmas – inimesed ei julge suure hävitusjõuga lõhkeainete ja relvade olemasolul enam sõda alustada.

Üheks oma elu suureks paradoksiks pidas Nobel seda, et nitroglütseriini sisaldava lõhkeaine loojana pidi ta end vanemas eas nitroglütseriini tablettidega ravima. Alfred Nobel suri 1896. aastal jõuka mehe- nena: tal oli 90 vabrikut 30 riigis. Oma testamendis annetas ta tolle aja kohta ülisuure rahasumma – 250 miljonit dollarit – rahvusvahelise iga-aastase auhinna väljaandmiseks füüsika, keemia, meditsiini ja füsioloogia ning kirjanduse alal ning iga-aastase rahuauhinna tarbeks. Nobeli fond asutati 1900. aastal. Esimesed auhinnad – Nobeli preemiad – anti välja 1901 ja see jätkub tänapäevani.

REFEREERITUD

1. Eschner K. The Man Who Invented Nitroglycerin Was Horrified By Dynamite. <https://www.smithsonianmag.com/smart-news/man-who-invented-nitroglycerin-was-horrified-dynamite-180965192/>.
2. Warmflash D. Nitroglycerin: How An Explosive Became a Cardiac Drug. Medscape <https://www.medscape.com/viewarticle/987903>.
3. Fye WB. Profiles in cardiology William Murrell. *Clin Cardiol* 1995;18:426–7.
4. March N, March A. A short history of nitroglycerin and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:313–9.
5. Hambrecht R, Berra K, Calfas KJ. Managing your angina symptoms with nitroglycerin. *Circulation* 2013;127:e642–5.
6. Science History Institute. Alfred Nobel. <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/alfred-nobel>.