

## بررسی مقایسه‌ای تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تجویز داروی میدودرین بر وازوپلژی حین اعمال جراحی قلب

مجتبی منصوری<sup>۱</sup>، محمد ابطی فلهیانی<sup>۲</sup>، علی مهرابی<sup>۳</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** سندرم وازوپلژیک، شکلی از شوک‌های گشاد کننده‌ی عروقی است که در نیمی از بیماران پس از جراحی بای‌پس قلبی - ریوی رخ می‌دهد و سبب افزایش مرگ و میر و بروز عوارض در این بیماران می‌شود. از این رو، هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی داروی میدودرین بر وازوپلژی حین اعمال جراحی قلب بود.

**روش‌ها:** این مطالعه، بر روی ۷۱ بیمار تحت جراحی قلب انجام گرفت. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه مورد، قرص میدودرین با دز ۵ میلی‌گرم و در گروه شاهد، دارونما یک ساعت قبل از جراحی به بیماران تجویز شد. سپس، علائم حیاتی در دو گروه در مراحل مختلف جراحی مورد مطالعه قرار گرفت. برای مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه، از آزمون‌های  $t$ ،  $\chi^2$  و Mann-Whitney استفاده شد.

**یافته‌ها:** بررسی میانگین اختلاف علائم حیاتی بیماران با قبل از القای بیهوشی در هر دو گروه مشخص نمود که میانگین اختلاف فشار خون دیاستول بعد از بیهوشی و بعد از پمپ با قبل از القای بیهوشی در گروه شاهد افت داشت؛ به گونه‌ای که به ترتیب ۰/۴۹ و ۵/۵ میلی‌متر جیوه افت با ارزش‌های اخباری مثبت ۰/۰۰۴ و ۰/۰۰۹ به دست آمد. در حالی که در گروه مورد، ثبات بیشتری وجود داشت و به ترتیب مقادیر ۱۱/۲۷ و ۴/۶۴ میلی‌متر جیوه افزایش فشار خون مشاهده شد. همچنین، میانگین دز تجویز شده‌ی آفدرین در گروه مورد (۲۰/۷۱ میلی‌گرم) کمتر از گروه شاهد (۴۱/۵۶ میلی‌گرم) بود (ارزش اخباری مثبت ۰/۰۰۱).

**نتیجه‌گیری:** تغییرات فشار خون سیستول و دیاستول در بیماران دریافت کننده‌ی میدودرین کمتر از گروه شاهد بود. از این رو، می‌توان دریافت که میدودرین سبب ثبات علائم حیاتی و کاهش خطر ابتلا به سندرم وازوپلژیک قلبی می‌شود.

**واژگان کلیدی:** سندرم وازوپلژیک قلبی، علائم حیاتی، جراحی قلب

**ارجاع:** منصوری مجتبی، ابطی فلهیانی محمد، مهرابی علی. بررسی مقایسه‌ای تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تجویز داروی میدودرین بر وازوپلژی حین اعمال جراحی قلب. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۲): ۸۵۷-۸۶۴.

## مقدمه

سندرم وازوپلژیک قلبی، شکلی از شوک‌های گشاد کننده‌ی عروقی است که در ۴۴-۹ درصد بیماران پس از جراحی بای‌پس قلبی - ریوی رخ می‌دهد (۱-۲). در این بیماران، وازودیلتشن عروق به همراه از دست رفتن مقاومت عروق سیستمیک، سبب افت شدید فشار خون می‌شود. این امر، منجر به مختل شدن خون‌رسانی بافت و بروز اسیدوز متابولیک می‌شود. درمان در این موارد، اغلب نیازمند دز بالای داروهای وازوپرسور است؛ با این حال، گاهی اوقات این سندرم به وازوپرسورها مقاوم می‌شود و در نتیجه، میزان بروز عوارض و مرگ و میر در بیماران افزایش می‌یابد (۳-۴).

سندرم وازوپلژیک، نشان دهنده‌ی فعل و انفعالات پیچیده میان

پروتئین‌های پلاسما، لکوسیت‌ها، پلاکت و سلول‌های اندوتلیال می‌باشد. ترومای جراحی و قرار گرفتن خون در معرض سطوح خارجی مانند پمپ، سبب فعال شدن مسیر آنزیم‌های متعدد و تحریک تولید واسطه‌های التهابی سیستمیک و عوامل نورهورموناتل می‌شود (۵، ۱).

Levin و همکاران، معیارهایی جهت تعریف سندرم وازوپلژیک تعریف کردند که شامل افت فشار خون، فشار متوسط شریانی کمتر از ۵۰ میلی‌متر جیوه، کاهش فشار پرشدگی، فشار ورید مرکزی کمتر از ۵ میلی‌متر جیوه و فشار مویرگی گوه‌ی کمتر از ۱۰ میلی‌متر جیوه، شاخص قلبی طبیعی یا بالاتر از ۲/۵، مقاومت محیطی پایین (کمتر از ۸۰۰) و مصرف وازوپرسور می‌باشد (۶).

درمان اولیه‌ی بیماران مبتلا به وازوپلژی، انواع وازوپرسور می‌باشد،

۱- دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمد ابطی فلهیانی

افزایش داد و از تحمیل هزینه‌های درمانی در آینده در این بیماران جلوگیری کرد.

### روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور بود که با هدف بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تجویز داروی میدودرین بر وازوپلژی در بیماران تحت جراحی قلب در مرکز پزشکی چمران اصفهان در سال ۱۳۹۴ انجام شد. حجم نمونه‌ی مورد نیاز این مطالعه، با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو نسبت و با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، شیوع وازوپلژی بعد از عمل که حدود ۲۶ درصد (دامنه‌ی ۴۴-۹ درصد) برآورد شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه مورد و شاهد که ۳۵ درصد در نظر گرفته شد، به تعداد ۳۵ نفر در هر گروه برآورد گردید و در مجموع، ۷۰ نفر وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود شامل بیماران کاندیدای عمل جراحی قلب، سن بیشتر از ۴۰ سال، کسر جهشی بیشتر از ۴۰ درصد، موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه و عدم مصرف داروهایی بودند که مسبب بروز تداخل دارویی با میدودرین می‌شوند شامل آلفا بلوکرها (پرازوسین، ترازوسین و دوکسازوسین) که ممکن است بر اثر انقباض عروقی میدودرین، اثر آنتاگونیستی داشته باشند، گلوکوزیدهای قلبی که ممکن است باعث برادری کاردی، بلوک دهلیزی-بطنی و آریتمی شوند، فلودروکورتیزون که ممکن است فشار خون در حالت خوابیده را تشدید کند و منقبض کننده‌های عروق (مانند افرین، فینیل‌افرین، فنیل پروپانولامین و ...) که ممکن است اثر انقباض عروق میدودرین را افزایش دهند. معیارهای خروج شامل لغو شدن عمل به هر دلیلی، عدم امکان جمع‌آوری اطلاعات تا پایان مطالعه مانند فوت بیمار حین عمل و هر نوع تغییر در تکنیک عمل جراحی بودند.

در این کارآزمایی بالینی با استفاده از برنامه‌ی تصادفی‌سازی کامپیوتری، تعداد ۷۰ بیمار دارای شرایط ورود به مطالعه به طور تصادفی در دو گروه مساوی مورد و شاهد قرار گرفتند و فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه را تکمیل و امضا نمودند.

بیماران قبل از عمل توسط متخصص بیهوشی ویزیت شدند و آماده‌سازی قبل از عمل، به طور یکسان برای تمام بیماران انجام گرفت. پس از انتقال به اتاق عمل، همه‌ی بیماران تحت مراقبت و پایش یکسان (الکتروکاردیوگرافی، فشار خون تهاجمی، فشار ورید مرکزی، پالس‌اکسی‌متری، کاپنوگرافی و دما) قرار گرفتند و به صورت یکسان القای بیهوشی و ادراه‌ی بیهوشی انجام گرفت. تکنسین بیهوشی که نقشی در مطالعه نداشت، داروها را کدگذاری نمود و بر اساس جدول تصادفی‌سازی، دارو یا دارونما را برای بیماران تجویز کرد.

که سبب بازگرداندن وضعیت همودینامیک در بیشتر بیماران، اما نه همه‌ی بیماران می‌شود. وازوپرسورهای استفاده شده در این بیماران، اغلب شامل نوراپی‌نفرین، فینیل‌افرین و وازوپرسین می‌باشد (۷).

با این حال، دز بالای داروهای وازوپرسور، موجب عوارض جانبی جدی مانند ایسکمی مزانتر یا محیطی می‌شود. Egi و همکاران، با بررسی منابع موجود تا سال ۲۰۰۶ در زمینه‌ی درمان وازوپلژیک قلبی، نتیجه گرفتند که نوراپی‌نفرین، دوپامین با دز بالا، فینیل‌افرین، آئزوتانسین II، متیلن بلو و وازوپرسین، می‌توانند سبب افزایش فشار متوسط شریانی پس از بای‌پس قلبی-ریوی شوند. آن‌ها پیشنهاد کردند که زمانی که فشار هدف با تزریق دز بالای یک دارو نمی‌تواند سبب افزایش فشار خون شود، لازم است یک داروی دوم که مکانیسم متفاوت دارد، مورد استفاده قرار گیرد (۸).

Papadopoulos و همکاران، با بررسی تأثیر وازوپرسین در درمان بیماران مبتلا به سندرم وازوپلژیک بعد از جراحی قلب، نشان دادند که این دارو به صورت معنی‌داری سبب افزایش مقاومت سیستمیک عروق می‌شود (۹). در مطالعه‌ی دیگر که توسط Weiner و همکاران انجام گرفت، مشاهده گردید که متیلن بلو در درمان سندرم وازوپلژیک در بیماران تحت جراحی قلب، تنها سبب افزایش طول مدت بستری در بیماران، افزایش نارسایی کلیه و هایپر بیلی روبینمی می‌شود (۱۰).

میدودرین، یک پیش‌داروی غیر فعال است که در نتیجه‌ی هیدرولیز طی مصرف خوراکی به دزگلیمیدودرین (Desglymidodrine) تبدیل می‌شود. دزگلیمیدودرین، ۱۵ مرتبه از میدودرین فعال‌تر است. این ماده‌ی فعال، به عنوان یک تنگ‌کننده‌ی عروقی عمل می‌کند. این دارو، گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک شریان‌ها و وریدها را فعال می‌کند و در نتیجه، باعث افزایش انقباض عروق و بالا رفتن فشار خون می‌شود. این دارو، در درمان افت فشار خون سمپاتومیمتیک وضعیتی در بیمارانی که با وجود تزریق مایعات، همچنان فشار خون پایین دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

در یک مطالعه‌ی متا آنالیز که بر روی ۷ مطالعه انجام شد، بیان شد که میدودرین در بیماران مبتلا به ارتوستاتیک هایپوتنشن به صورت معنی‌داری سبب بهبود فشار خون در این بیماران می‌شود؛ به گونه‌ای که با دادن میدودرین، میزان تغییرات فشار خون برابر با ۲۱/۵ بود (۱۱).

با توجه به مطالعات انجام شده و مؤثر بودن میدودرین در افزایش فشار خون و عدم وجود مطالعه‌ی در رابطه با بررسی تأثیر میدودرین در بیماران مبتلا به سندرم وازوپلژیک بعد از جراحی قلب و از آن جایی که افت فشار خون مقاوم به درمان، از جمله عوارض شایع پس از جراحی قلب می‌باشد و توانایی به خطر انداختن جان بیمار را دارد، می‌توان با انجام برنامه‌های درمانی مناسب در افراد تحت جراحی قلب، از ابتلا به این نوع عارضه جلوگیری کرد و کیفیت زندگی افراد را

در صورت برقرار نبودن مفروضات اولیه همانند طبیعی بودن داده‌ها، از آزمون ناپارامتری Mann-Whitney استفاده شد. همه‌ی آزمون‌ها در سطح خطای ۵ درصد مورد بررسی قرار گرفتند.

### یافته‌ها

از میان ۷۱ نفر از مراجعین مرکز آموزشی - درمانی چمران اصفهان که وارد این مطالعه شدند، تعداد ۳۵ نفر (۴۹/۳ درصد) در گروه مورد (دریافت کننده‌ی میدودرین) و ۳۶ نفر (۵۰/۷ درصد) در گروه شاهد قرار گرفتند. نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر نشان داد که متغیرهای دموگرافیک و کیفی (شامل سن، جنسیت، وزن، قد، شاخص توده‌ی بدنی، سابقه‌ی بیماری شامل دیابت و فشار خون و وجود اعتیاد) در بین دو گروه معنی‌دار نشد (PPV یا Positive predicting value بیشتر از ۰/۰۵۰) (جدول ۱).

در زمینه‌ی بررسی متغیرهای کمی (کسر جهشی و هموگلوبین) و علائم حیاتی در بدو ورود بیماران، مشخص شد که تنها فشار خون دیاستول قبل از بیهوشی میان دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت؛ به گونه‌ای که فشار خون دیاستول در بیماران دریافت کننده‌ی میدودرین برابر با  $12/20 \pm 53/96$  میلی‌متر جیوه و در گروه شاهد برابر با  $13/37 \pm 60/38$  میلی‌متر جیوه بود (PPV = ۰/۰۴۱) (جدول ۲).

در گروه مورد، قرص میدودرین با دز ۵ میلی‌گرم یک ساعت قبل از جراحی به بیماران تجویز شد و در گروه شاهد نیز دارونما (قرص بدون ماده‌ی مؤثر) یک ساعت قبل از جراحی به بیماران تجویز شد. سپس، بیماران از لحاظ مشخصات دموگرافیک (سن، جنس، قد، نوع عمل، کسر جهشی، هموگلوبین قبل از عمل، بیماری زمینه‌ای و اعتیاد)، علائم حیاتی (فشار خون و تعداد نبض) در زمان‌های قبل از بیهوشی، بعد از القای بیهوشی، هر ۱۵ دقیقه تا شروع پمپ قلبی - ریوی، حین پمپ قلبی - ریوی و هر ۱۵ دقیقه بعد از پمپ قلبی - ریوی، میزان مایعات، خون و فراورده‌های خونی دریافتی و برون‌ده ادراری و میزان دریافت داروهای اینوتروپ و وازوپرسور با هم مقایسه شدند. تمام اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران ثبت و وارد نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) شد و آنالیز آماری در دو بخش توصیفی و تحلیلی صورت گرفت. در بخش توصیفی، میانگین و انحراف معیار علائم حیاتی به عنوان متغیر اصلی در گروه‌های مختلف ارایه گردید و تمامی خواص دموگرافیک و بالینی بیماران نیز بر اساس معیارهای توصیفی گزارش شد. در بخش تحلیلی، بنا بر برقراری پیش‌فرض‌های آماری، از آزمون‌های متناسب پارامتری و ناپارامتری استفاده شد. برای آنالیز یافته‌های کیفی، از آزمون  $\chi^2$  و برای مقایسه‌ی داده‌های کمی از آزمون Independent t استفاده شد.

جدول ۱. فراوانی متغیرهای دموگرافیک مورد مطالعه در بیماران دو گروه

گروه	متغیر	میانگین $\pm$ انحراف معیار	
		مورد	شاهد
	سن (سال)	$54/60 \pm 15/54$	$56/66 \pm 13/88$
	قد (سانتی‌متر)	$165/00 \pm 8/89$	$161/66 \pm 8/80$
	وزن (کیلوگرم)	$71/31 \pm 12/59$	$71/44 \pm 10/34$
	کسر جهشی (درصد)	$47/26 \pm 14/11$	$52/85 \pm 8/88$
	هموگلوبین (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	$13/7 \pm 1/68$	$13/75 \pm 1/26$
	شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	$26/21 \pm 4/22$	$27/36 \pm 3/63$
	جنسیت	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
	مرد	۲۳ (۶۷/۶)	۲۴ (۶۶/۷)
	زن	۱۱ (۳۲/۴)	۱۲ (۳۳/۳)
	نوع جراحی	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
	نارسایی دریچه‌ی میترال	۴ (۱۱/۸)	۲ (۵/۶)
	پیوند بای‌پس شریان کرونری	۲۴ (۷۰/۶)	۳۲ (۸۸/۹)
	نقص سپتوم دهلیزی	۴ (۱۱/۸)	۲ (۵/۶)
	نارسایی دریچه‌ی آئورت	۲ (۵/۹)	۰
	سابقه‌ی فشار خون	۱۴ (۴۱/۲)	۱۰ (۲۷/۸)
	سابقه‌ی دیابت	۱۴ (۴۱/۲)	۱۲ (۳۳/۳)
	اعتیاد	۹ (۲۶/۵)	۸ (۲۲/۲)
	مواد مخدر	۰	۰
	الکل	۲ (۵/۹)	۰

PPV: Positive predicting value

جدول ۲. متغیرهای کمی و علائم حیاتی در بدو ورود و حین مراحل مختلف در بیماران دو گروه

متغیر	گروه	تعداد	میانگین $\pm$ انحراف معیار	PPV
فشار خون سیستول قبل از بیهوشی (میلی متر جیوه)	مورد	۳۵	۱۰۷/۷۲۷۳ $\pm$ ۱۵/۵۰۸۶	۰/۴۱۰
	شاهد	۳۶	۱۱۰/۶۶۶۷ $\pm$ ۱۳/۷۹۰۲	
فشار خون سیستول بعد از القای بیهوشی تا شروع پمپ قلبی - ریوی (میلی متر جیوه)	مورد	۳۵	۱۳۹/۵۵۸۸ $\pm$ ۳۱/۵۵۲۹	۰/۷۱۱
	شاهد	۳۶	۱۴۲/۲۲۲۰ $\pm$ ۲۸/۰۵۷۲	
فشار خون سیستول حین پمپ قلبی - ریوی (میلی متر جیوه)	مورد	۳۵	۱۰۹/۷۲۵۵ $\pm$ ۱۳/۶۲۹۰	۰/۴۰۸
	شاهد	۳۶	۱۰۷/۱۴۸۱ $\pm$ ۱۱/۹۹۲۹	
فشار خون سیستول بعد از پمپ قلبی - ریوی (میلی متر جیوه)	مورد	۳۵	۱۰۵/۸۱۰۶ $\pm$ ۹/۷۷۱۶	۰/۴۹
	شاهد	۳۶	۱۰۰/۸۰۰۰ $\pm$ ۱۰/۸۳۷۳	
فشار خون دیاستول قبل از بیهوشی (میلی متر جیوه)	مورد	۳۵	۵۳/۹۶۹۷ $\pm$ ۱۲/۲۰۵۲	۰/۴۱
	شاهد	۳۶	۶۰/۳۸۸۹ $\pm$ ۱۳/۳۷۰۰	
فشار خون دیاستول بعد از القای بیهوشی تا شروع پمپ قلبی - ریوی (میلی متر جیوه)	مورد	۳۵	۷۲/۴۱۱۸ $\pm$ ۱۶/۵۸۹۷	۰/۶۳۷
	شاهد	۳۶	۷۴/۲۷۷۸ $\pm$ ۱۶/۲۸۹۵	
فشار خون دیاستول حین پمپ قلبی - ریوی (میلی متر جیوه)	مورد	۳۵	۶۵/۱۴۷۱ $\pm$ ۱۰/۶۴۵۲	۰/۳۰
	شاهد	۳۶	۵۹/۸۹۸۱ $\pm$ ۸/۹۷۴۶	
فشار خون دیاستول بعد از پمپ قلبی - ریوی (میلی متر جیوه)	مورد	۳۵	۵۹/۴۱۶۷ $\pm$ ۷/۴۸۸۷	۰/۱۱
	شاهد	۳۶	۵۴/۶۶۴۳ $\pm$ ۷/۴۷۵۶	
میانگین فشار خون قبل از بیهوشی (میلی متر جیوه)	مورد	۳۵	۷۴/۲۴۲۴ $\pm$ ۱۱/۸۰۸۴	۰/۲۸۲
	شاهد	۳۶	۷۷/۲۷۷۸ $\pm$ ۱۱/۳۸۵۷	
میانگین فشار خون بعد از القای بیهوشی تا شروع پمپ قلبی - ریوی (میلی متر جیوه)	مورد	۳۵	۹۶/۰۲۹۴ $\pm$ ۲۱/۲۸۰۹	۰/۷۴۶
	شاهد	۳۶	۹۴/۳۳۳۳ $\pm$ ۲۲/۳۵۰۴	
میانگین فشار خون حین پمپ قلبی - ریوی (میلی متر جیوه)	مورد	۳۵	۶۵/۰۷۷۸ $\pm$ ۷/۹۱۲۳	۰/۲۵
	شاهد	۳۶	۵۹/۹۶۲۱ $\pm$ ۹/۶۶۹۵	
میانگین فشار خون بعد از پمپ قلبی - ریوی (میلی متر جیوه)	مورد	۳۵	۷۷/۴۴۱۲ $\pm$ ۹/۶۵۴۲	۰/۰۰۴
	شاهد	۳۶	۷۰/۹۶۴۳ $\pm$ ۸/۱۶۳۵	
ضربان قلب قبل از بیهوشی (تعداد ضربان در دقیقه)	مورد	۳۵	۸۰/۰۳۰۳ $\pm$ ۱۶/۴۵۱۶	۰/۰۷۳
	شاهد	۳۶	۸۶/۸۸۸۹ $\pm$ ۱۴/۷۰۶۲	
ضربان قلب بعد از القای بیهوشی تا شروع پمپ قلبی - ریوی (تعداد ضربان در دقیقه)	مورد	۳۵	۸۴/۱۴۷۱ $\pm$ ۱۴/۹۷۲۹	۰/۰۸۰
	شاهد	۳۶	۹۱/۳۸۸۹ $\pm$ ۱۹/۰۱۱۶	
ضربان قلب حین پمپ قلبی - ریوی (تعداد ضربان در دقیقه)	مورد	۳۵	۸۱/۳۶۲۷ $\pm$ ۱۱/۹۵۳۴	۰/۲۳۳
	شاهد	۳۶	۸۵/۰۱۸۵ $\pm$ ۱۳/۴۶۷۱	
ضربان قلب بعد از پمپ قلبی - ریوی (تعداد ضربان در دقیقه)	مورد	۳۵	۱۰۰/۶۱۰۳ $\pm$ ۱۳/۳۲۷۷	۰/۶۶۱
	شاهد	۳۶	۹۹/۲۰۰۰ $\pm$ ۱۳/۲۵۳۵	
حجم مایعات دریافتی قبل از بای پس قلبی - ریوی (میلی لیتر)	مورد	۳۴	۱۲۹۴/۱۱۰۰ $\pm$ ۳۲۸/۳۹۴۷	۰/۱۶۷
	شاهد	۳۶	۱۴۲۵/۰۰۰۰ $\pm$ ۴۴۸/۷۲۸۳	
حجم مایعات دریافتی حین بای پس قلبی - ریوی (میلی لیتر)	مورد	۳۳	۲۴۲۱/۲۱۰۰ $\pm$ ۶۵۰/۲۴۳۹	۰/۴۰۰
	شاهد	۳۶	۲۳۱۳/۸۰۰۰ $\pm$ ۳۷۶/۱۸۵۹	
حجم مایعات دریافتی بعد از بای پس قلبی - ریوی (میلی لیتر)	مورد	۳۳	۸۳۶/۳۶۳۶ $\pm$ ۵۶۶/۶۸۸۹	۰/۱۶۰
	شاهد	۳۴	۱۰۱۴/۷۰۰۰ $\pm$ ۴۵۲/۰۲۰۶	

PPV: Positive predicting value

جدول ۲. متغیرهای کمی و علائم حیاتی در بدو ورود و حین مراحل مختلف در بیماران دو گروه (ادامه)

متغیر	گروه	تعداد	میانگین $\pm$ انحراف معیار	PPV
برونده ادراری قبل از بای پس قلبی - ریوی (میلی لیتر)	مورد	۳۴	۳۶۹/۱۱۷۶ $\pm$ ۲۳۲/۲۵۰۰	۰/۷۶۰
	شاهد	۳۲	۳۹۸/۴۳۷۵ $\pm$ ۴۹۱/۴۵۶۷	
برونده ادراری حین بای پس قلبی - ریوی (میلی لیتر)	مورد	۳۴	۳۴۴۲/۶۴۰۰ $\pm$ ۹۷۷/۷۹۳۷	۰/۷۸۴
	شاهد	۳۶	۳۳۸۰/۵۵۰۰ $\pm$ ۹۰۷/۶۸۷۶	
برونده ادراری بعد از بای پس قلبی - ریوی (میلی لیتر)	مورد	۳۴	۷۶۴/۷۰۵۹ $\pm$ ۴۳۶/۳۲۹۲	۰/۰۸۳
	شاهد	۳۱	۹۷۲/۵۸۰۶ $\pm$ ۵۰۸/۰۷۴۵	
خون دریافتی (واحد)	مورد	۲۳	۱/۳۴۷۸ $\pm$ ۰/۵۲۲۷۷	۰/۶۶۴
	شاهد	۲۴	۱/۴۱۶۷ $\pm$ ۰/۵۰۳۶	
پلاسمای تازه منجمد شده (واحد)	مورد	۱۱	۰/۸۱۸۲ $\pm$ ۱/۷۷۸۶	۰/۷۰۳
	شاهد	۸	۴/۱۲۵۰ $\pm$ ۱/۶۴۲۰	
پلاکت (واحد)	مورد	۴	۵/۰۰۰۰ $\pm$ ۴/۰۸۲۴	۰/۴۹۵
	شاهد	۳	۳/۳۳۳۳ $\pm$ ۱/۵۲۷۵	
افدرین (میلی گرم)	مورد	۱۶	۲۰/۷۱۸۸ $\pm$ ۱۰/۵۹۵۵	۰/۰۰۱
	شاهد	۳۲	۴۱/۵۶۲۵ $\pm$ ۲۱/۶۴۳۶	

PPV: Positive predicting value

قبل از القای بیهوشی در گروه شاهد بیش از گروه مورد بوده است. به عبارتی، افت فشار خون دیاستول در گروه شاهد بیش از گروه مورد بوده است؛ چرا که با وجود افزایش معنی دار فشار خون دیاستول در گروه شاهد نسبت به گروه مورد در قبل از القای بیهوشی، پس از القای بیهوشی و پس از پمپ میزان فشار خون دیاستول، کمتر از گروه مورد شد. این امر، نشان دهنده عدم وجود ثبات همودینامیک در گروه شاهد در قیاس با گروه مورد بود.

همچنین، با بررسی اختلاف میانگین ضربان قلب بعد از پمپ با قبل از القای بیهوشی، مشخص شد که میانگین تغییرات در گروه مورد (افزایش  $20/74$  ضربان در دقیقه) بیش از گروه شاهد (افزایش  $11/85$  ضربان در دقیقه) بود ( $PPV = 0/036$ ) (جدول ۲).

همچنین نتایج نشان داد که حجم مایعات دریافتی قبل، حین و پس از بای پس قلبی - ریوی، مقدار خون، پلاکت و پلاسمای تازه منجمد شده دریافتی در دو گروه مشابه بوده ( $PPV < 0/050$ ) (جدول ۲) و نیز، میزان برون ده اداری ثبت شده از بیماران قبل، حین و بعد از بای پس قلبی - ریوی در بیماران گروه مورد و شاهد مشابه یکدیگر بود و اختلاف آماری معنی داری نداشت ( $PPV < 0/050$ ) (جدول ۲)، اما با بررسی میزان افدرین دریافتی بیماران مشخص شد که میانگین افدرین در گروه مورد برابر با  $20/71$  میلی گرم بود، اما در بیماران گروه شاهد برابر با  $41/56$  میلی گرم بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود ( $PPV = 0/001$ ) (جدول ۲).

در بررسی متغیرهای همودینامیک در بیماران هر دو گروه در طی ساعات پس از دریافت دارو (قبل از بیهوشی، بعد از القای بیهوشی تا شروع پمپ، حین پمپ و پس از پمپ تا پایان عمل) مشخص شد که از جمله متغیرهایی که میان دو گروه از لحاظ آماری معنی دار شده بود، فشار خون سیستول پس از پمپ بوده است؛ به گونه ای که در گروه مورد برابر با  $105/81$  میلی متر جیوه و در گروه شاهد برابر با  $100/8$  میلی متر جیوه بود ( $PPV = 0/490$ ) (جدول ۲).

همچنین، فشار خون دیاستول پس از القای بیهوشی تا شروع پمپ و پس از پمپ، در بیماران دریافت کننده میدودرین به ترتیب برابر با  $65/14$  و  $59/41$  میلی متر جیوه بود و این در حالی است که در گروه شاهد برابر با  $59/89$  و  $54/66$  میلی متر جیوه بود (به ترتیب  $PPV$  برابر با  $0/030$  و  $0/011$ ) (جدول ۲).

ضمن این که فشار خون میانگین حین پمپ و بعد از پمپ در هر دو گروه از لحاظ آماری معنی دار شد؛ به گونه ای که در گروه مورد به ترتیب برابر با  $65/07$  و  $77/44$  و در گروه شاهد به ترتیب برابر با  $59/96$  و  $70/96$  میلی متر جیوه و در گروه مورد، بیشتر از گروه شاهد بود. این امر، نشان دهنده ثبات بیشتر همودینامیک در بیماران گروه مورد می باشد (به ترتیب  $PPV$  برابر با  $0/025$  و  $0/004$ ) (جدول ۲).

بررسی میانگین اختلافات علائم حیاتی بیماران در هر دو گروه با قبل از القای بیهوشی نشان داد که میانگین اختلاف فشار خون دیاستول بعد از بیهوشی ( $PPV = 0/004$ ) و بعد از پمپ ( $PPV = 0/009$ ) با

## بحث

سندرم وازوپلژی قلبی، شکلی از شوک‌های گشاد کننده‌ی عروقی است که در ۴۴-۹ درصد بیماران پس از جراحی بای‌پس قلبی-ریوی رخ می‌دهد (۱-۲). در این بیماران، وازودیلیلشن عروق به همراه از دست رفتن مقاومت عروق سیستمیک روی می‌دهد و در نتیجه، سبب افت شدید فشار خون در بیمار می‌شود. این امر، منجر به مختل شدن خون‌رسانی بافت و بروز اسیدوز متابولیک می‌شود. درمان در این موارد، اغلب نیازمند دز بالای داروهای وازوپرسور می‌باشد. با این حال، گاهی اوقات این سندرم به وازوپرسورها مقاوم می‌شود و در نتیجه، عوارض و مرگ و میر در بیماران افزایش می‌یابد (۳-۴).

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ثبات فشار خون سیستول و دیاستول در بیماران دریافت کننده‌ی میدودرین، بیشتر از گروه شاهد بود. با وجود این که حتی فشار خون دیاستول قبل از بیهوشی در گروه شاهد به صورت معنی‌داری بیش از گروه مورد بوده است، اما پس از بیهوشی و در مراحل بعدی مشخص شد که فشار خون در گروه مورد به صورت معنی‌داری بیش از گروه شاهد بود که این امر، نشان دهنده‌ی ثبات در فشار خون دیاستول در گروه مورد می‌باشد. به عبارت دیگر، میزان تغییرات فشار خون سیستول و دیاستول در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود و این امر، نشان دهنده‌ی اثر حفاظتی میدودرین در برابر سندرم وازوپلژی قلبی بود.

بر اساس بررسی‌های صورت گرفته، مطالعه‌ای با عنوان مشابه انجام نشده بود و تنها مطالعاتی به منظور بررسی داروی میدودرین در درمان فشار خون وضعیتی در بیماران مختلف انجام شده بود. در مطالعه‌ای سیستماتیک که توسط Izcovich و همکاران انجام گرفت، نشان داده شد که میدودرین در بیماران مبتلا به سنکوپ متناوب، سبب بهبود افت فشار خون ارتوستاتیک می‌شود (۱۲).

در یک متا آنالیز که بر روی ۷ مطالعه انجام شد، مشاهده گردید که میدودرین در بیماران مبتلا به ارتوستاتیک هایپوتنشن، به صورت معنی‌داری سبب بهبود فشار خون در این بیماران می‌شود؛ به گونه‌ای که با تجویز میدودرین، میزان تغییرات فشار خون برابر با ۲۱/۵ بود (۱۱).

در مطالعه‌ی Ramirez و همکاران، مشاهده شد که میدودرین توانایی بهبود افت فشار خون وضعیتی را ندارد و قدرت آن در کنترل این علائم حیاتی برابر با گروه شاهد بود که دارویی دریافت نکردند (۱۳). نتایج این مطالعه به طور کامل بر خلاف نتایج مطالعه‌ی حاضر و

مطالعات دیگر می‌باشد و علت آن، ممکن است ناشی از خصوصیات جمعیت مورد مطالعه، حجم نمونه‌ی کم و عدم حذف عوامل مخدوش کننده نظیر سن و جنس بوده باشد؛ چرا که در مطالعه‌ی پیش گفته، تفاوت سنی ۱۰ سال میان دو گروه وجود داشته است.

میدودرین، یک پیش‌داروی غیر فعال است که در نتیجه‌ی هیدرولیز طی مصرف خوراکی به دزگلیمیدودرین تبدیل می‌شود. دزگلیمیدودرین ۱۵ مرتبه از میدودرین فعال‌تر است. این ماده‌ی فعال، به عنوان یک تنگ کننده‌ی عروقی عمل می‌کند و این دارو، گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک شریان‌ها و وریدها را فعال می‌کند و در نتیجه، باعث افزایش انقباض عروق و بالا رفتن فشار خون می‌شود. این دارو در درمان افت فشار خون سمپاتومیمتیک وضعیتی در بیماران که با وجود تزریق مایعات، همچنان فشار خون پایین دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱).

از آن جایی که سندرم وازوپلژی قلبی، مشکلی شایع در جراحی‌های قلب می‌باشد و این سندرم، ارتباطی با از دست رفتن مایعات بدن ندارد و از طرفی، داروی میدودرین در بیماران که دچار کاهش فشار خون به علتی غیر از فقدان مایعات می‌شوند، اثر دارد. از این رو، این دارو در این بیماران سبب ثبات فشار خون می‌شود. از طرف دیگر، با تجویز این دارو، می‌توان سبب ثبات فشار خون در بیماران شود و از نیاز به دزهای بالاتر وازوپرسورها که همراه با عوارض جانبی می‌باشد، کاست.

نتیجه‌گیری نهایی این که تغییرات فشار خون سیستول و دیاستول در حین جراحی در بیماران دریافت کننده‌ی میدودرین کمتر از گروه شاهد می‌باشد. از این رو، می‌توان دریافت که میدودرین، موجب ثبات علائم حیاتی می‌شود و به دنبال آن، خطر ابتلا به سندرم وازوپلژی قلبی را در بیماران کاهش می‌دهد. بنا بر این، می‌توان از این دارو به عنوان پروفیلاکسی در بیماران تحت جراحی قلب استفاده نمود و از مرگ و میر و عوارض جراحی مرتبط با سندرم وازوپلژی در این بیماران کاست.

## تشکر و قدردانی

این پژوهش، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی بود که با حمایت‌های معنوی و مادی حوزه‌ی معاونت محترم پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام یافت. بدین‌وسیله از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

## References

1. Byrne JG, Leacche M, Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Shernan SK, et al. Risk factors and outcomes for 'vasoplegia syndrome' following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(3): 327-32.
2. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998; 39(5): 619-23.

3. Leyh RG, Kofidis T, Struber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B, et al. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(6): 1426-31.
4. Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Kucukarslan N, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(5): 1615-9.
5. Blackstone EH, Kirklin JW, Stewart RW, Chenoweth DE. The damaging effects of cardiopulmonary bypass. In: Wu KK, Rossi EC, Editors. *Prostaglandins in Clinical Medicine: Cardiovascular and Thrombotic Disorders*. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers; 1982. p. 355.
6. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(2): 496-9.
7. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116(6): 973-80.  
Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase A, Doolan L, et al. Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(2): 715-23.
8. Papadopoulos G, Sintou E, Siminelakis S, Koletsis E, Baikoussis NG, Apostolakis E. Perioperative infusion of low-dose of vasopressin for prevention and management of vasodilatory vasoplegic syndrome in patients undergoing coronary artery bypass grafting-A double-blind randomized study. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5: 17.
9. Weiner MM, Lin HM, Danforth D, Rao S, Hosseinian L, Fischer GW. Methylene blue is associated with poor outcomes in vasoplegic shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(6): 1233-8.
10. Parsaik AK, Singh B, Altayar O, Mascarenhas SS, Singh SK, Erwin PJ, et al. Midodrine for orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Gen Intern Med* 2013; 28(11): 1496-503.
11. Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology* 2014; 83(13): 1170-7.
12. Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC, Gamboa A, Diedrich A, Choi L, et al. Efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2014; 64(6): 1235-40.

## Evaluation of the Preventive Effect of Midodrine Administration on Vasoplegia during Cardiac Surgery, Compared with the Control Group

Mojtaba Mansouri<sup>1</sup>, Mohammad Abtahi-Fahliani<sup>2</sup>, Ali Mehrabi<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Cardiac vasoplegic syndrome is vasodilatory shock that occurs in half of the patients after cardiopulmonary bypass surgery and increases mortality and morbidity rates in these patients. The aim of this study was to evaluate the preventive effect of midodrine administration on vasoplegia during cardiac surgery.

**Methods:** The study included 71 patients undergone cardiac surgery. The patients were randomly divided into two groups and the intervention group received a tablet of 5 mg midodrine and control group received placebo one hour before the surgery. Vital signs in both groups during different levels of surgery were studied. The data were compared using t, chi-square and Mann-Whitney tests.

**Findings:** According to mean differences in patients' vital signs in both groups before induction of anesthesia, we found that the mean difference in diastolic blood pressure after anesthesia ( $P = 0.004$ ) and after pump ( $P = 0.009$ ), dropped in the control group for 0.49 and 5.5 mmHg, respectively; while in the intervention group it was stable. Administered ephedrine was lower in intervention group (20.71 mg) than the control group (41.56 mg) ( $P = 0.001$ ).

**Conclusion:** This study showed that systolic and diastolic blood pressures in patients receiving midodrine were greater than the control group during cardiac surgery. Midodrine stabilizes vital signs and reduces the risk of cardiac vasoplegic syndrome.

**Keywords:** Cardiac vasoplegic syndrome, Vital signs, Cardiac surgery

**Citation:** Mansouri M, Abtahi-Fahliani M, Mehrabi A. Evaluation of the Preventive Effect of Midodrine Administration on Vasoplegia during Cardiac Surgery, Compared with the Control Group. J Isfahan Med Sch 2016; 34(392): 857-64.

1- Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
2- Student of Medicine, School of Medicine AND Students Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
3- Assistant Professor, Department of Epidemiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
**Corresponding Author:** Mohammad Abtahi-Fahliani, Email: mohamad87a@yahoo.com