

## گزارش موردی: استفاده از متیلن بلو برای درمان افت شدید فشار خون در

### جراحی اندارترکتومی

#### دکتر علیرضا جهانگیری فرد

مرکز تحقیقات بیماری‌های نای، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

#### بهر روز فرزندانگان

مرکز پزشکی از راه دور، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

#### سیدبشیر میرتاجانی

مرکز تحقیقات مایکوباکتریولوژی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

#### ضرغام حسین احمدی<sup>۱</sup>

مرکز تحقیقات پیوند ریه، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

### چکیده

واکنش التهابی ناشی از بای پس قلبی-ریوی، سبب کاهش تون عروقی شده و در برخی موارد منجر به سندرم وازوپلژیک می‌گردد. این سندرم پدیده‌ای همراه افت شدید فشار خون (به علت وازودیلاتاسیون عروق سیستمیک و برون‌ده قلبی نرمال یا بالا) است. متیلن بلو گزینه مناسبی برای درمان افت فشار خون مقاوم به وازوپرسورها و مایعات در آن دست از بیمارانی است که بعد از عمل جراحی قلب به وسیله پمپ قلبی ریوی، دچار هیپوتانسیون ناشی از این سندرم شده‌اند.

بیمار مورد نظر در این بررسی، مردی ۳۵ ساله با سابقه لوپوس اریتماتوز بوده که با تشخیص CTEPH کاندید جراحی اندارترکتومی شریان ریوی گردید. پس از عمل جراحی، از آنجا که درمان افت فشار خون (با داروهای وازوپرسین و نوراپی نفرین) به دلیل کاهش سیستمیک مقاومت عروقی با شکست مواجه شد، متیلن بلو جهت درمان وی مورد استفاده قرار گرفت. اجرای این روش تأثیرگذار بوده و درمان افت فشار خون بیمار با موفقیت انجام پذیرفت. بدین استفاده از متیلن بلو در بیمارانی که پس از عمل جراحی قلب دچار افت شدید فشار خون مقاوم به درمان‌های استاندارد می‌شوند، یک گزینه درمانی محسوب می‌گردد.

**کلواژگان:** هیپوتانسیون، متیلن بلو، سندروم وازوپلژیک، اندارترکتومی شریان ریوی



شدن و انتشار زیاد اکسید نیتریک و ازودیلایسیون می‌شود) حکایت دارد(۹).

متیلن بلو (MB) به عنوان مهارکننده نیتریک اکسید سنتتاز، گزینه مناسبی جهت درمان افت فشار خون مقاوم به ازوپرسورها و مایعات در بیماران مبتلا به هیپوتانسیون (متعاقب جراحی قلب به وسیله پمپ قلبی ریوی) است (۱۰ و ۱۱).

مطالعه موردی زیر استفاده از MB پس از عمل جراحی اندارترکتومی شریان پولمونر، در بیماری است که دچار سندرم ازوپلژیک شده و با وجود تزریق داروهای ازوپرسین و نوراپی نفرین، همچنان دچار هیپوتانسیون بود.

### معرفی بیمار

بیمار مردی ۳۵ ساله با وزن ۱۰۵ کیلوگرم و سابقه لوپوس اریتماتوز بود که از ۵ سال قبل مکرراً دچار PTA بوده و سه سال پیش با تشخیص CTEPH مراجعه نموده و تحت درمان با داروهای پایین آورنده فشار شریان ریوی ورپردنیزولون قرار گرفته بود. وی هنگام مراجعه به درمانگاه از تنگی نفس فعالیتی شکایت داشته و فانکشنال کلاس بیمار III بود. همچنین سچورشن بیمار با اکسیژن نازال ۸۳ درصد (بدون اکسیژن ۷۵ درصد) بود که در منزل نیز تحت درمان با اکسیژن قرار داشت و بدین ترتیب کاندید اندارترکتومی شریان ریوی گردید.

پس از عمل جراحی اندارترکتومی ریوی فشار خون پایین (MAP:42-50 میلی‌متر جیوه) بود و اندازه‌گیری کاردیاک برون‌ده با استفاده از کاتتر سوان گانز نشان دهنده کاردیاک ایندکس ۳/۴ تا ۳/۷ لیتر در دقیقه و مقاومت عروق سیستمیک (SVR) حداقل ۳۴۷ تا حداکثر ۳۷۱ بود. در ابتدا

فشار خون ریوی ناشی از ترومبوآمبولی مزمن (CTEPH) از عوامل مهم افزایش شدید فشار خون ریوی و ایجاد مرگ و میر به شمار می‌رود(۱) این در حالی است که مؤثرترین روش درمانی برای آن اندارترکتومی شریان ریوی (PEA) است. این روش، درمانی برای رفع انسداد شریان ریوی در بیماران مبتلا به CTEPH بوده و می‌توان آن را درمانی بالقوه برای فشار خون ریوی دانست(۲). روش مزبور از بعد فنی نیازمند آموزش به متخصصان و همچنین آموزش در زمینه مراقبت‌های ویژه پس از عمل است (۲-۶). با این حال، دقت در انتخاب بیمار، روش جراحی و همچنین مدیریت بعد از عمل، اندارترکتومی ریوی را به روشی بسیار مؤثر و موفقیت‌آمیز تبدیل نموده و در حال حاضر آمار مرگ و میر در بیمارستان‌ها و مراکزی که این عمل را انجام می‌دهند کمتر از ۵ درصد گزارش شده است (۳). با توجه به جدید بودن روش اندارترکتومی ریوی (کمتر از ۵۰ سال)، پژوهش در زمینه توسعه روش‌های جراحی جدیدتر الزامی است(۷).

سندرم ازوپلژیک سندرمی است که با افت فشار خون، افزایش شاخص قلبی (CI) و مقاومت عروق سیستمیک پایین همراه است. این پدیده معمولاً در بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب با استفاده از پمپ قلبی ریوی قرار می‌گیرند، رخ می‌دهد (۸).

تاکنون مکانیسم این سندرم (vs) به طور کامل مشخص نشده است؛ اما نتایج مطالعات انجام شده، از دخالت عواملی همچون همودیلوشن، اختلال در رفلکس‌های گیرنده فشار، فعال شدن سیستم کمپلمان و یک واکنش التهابی (که منجر به ساخته



قرار گرفت و به تدریج با مراقبت‌های تنفسی توانست پس از گذشت ۱ ماه کاملاً از دستگاه ونتیلاتور جدا گردد. بیمار به دلیل عوارض پس از عمل مانند ادم دست و پا و چشم (زخم و قرمزی چشم) و همچنین عفونت ناحیه جراحی شده و ترشحات غلیظ ناحیه تراکستومی، مدت ۷۰ روز در بخش ای سی یو بستری بود و سپس با بهبود این عوارض به سی سی یو منتقل شد و بعد از ۹۶ روز از بیمارستان مرخص گردید.

### بحث

وازوپلژیک، سندرمی بالقوه کشنده پس از عمل جراحی قلب به شمار می‌رود؛ گومز و همکاران افزایش میزان مرگ و میر عوارض پس از عمل را در بیمارانی که به مدت ۳۶ تا ۴۸ ساعت دچار این سندروم بودند بررسی کردند (۱۲).

بای پس قلبی- ریوی واکنش التهابی شدیدی ایجاد می‌کند که سبب آزاد شدن موادی همچون هیستامین، سیتوکین و اینترلوکین می‌گردند. این مواد سبب تبدیل آرژنین به اکسید نیتریک و افزایش سنتز اکسید نیتریک می‌شوند. اکسید نیتریک، آنزیم گوانیلات سیکلاز را تنظیم می‌کند که به نوبه خود مونوفسفات گوانوزین حلقوی داخل سلولی را افزایش می‌دهد؛ این امر منجر به وازودیلاسیون سیستمیک و هیپوتانسیون می‌گردد (۱۳-۱۵). متیلن بلو با مهار سنتز اکسید نیتریک ابزار خوبی برای مقابله با وازودیلاسیون است (۱۰).

گزارش‌های موردی متعددی از درمان هیپوتانسیون با متیلن بلو در مواجهه با عفونت، آنافیلاکسی و سندرم وازوپلژیک (به ویژه در موارد شکست درمان با نوراپی نفرین) پس از بای پس

انفوزیون نوراپی نفرین آغاز گردید و دوز آن تا ۰,۲ میکرو به ازای وزن در دقیقه افزایش داده شد؛ با این حال و به دلیل افت فشار خون و عدم افزایش واضح SVR، وازوپرسین با دوز ۰,۰۳-۰,۰۵ واحد در دقیقه اضافه گردید که آن نیز نتوانست MAP بیمار را به بالای ۶۵ میلی‌متر جیوه رسانده و SVR نیز بیشتر از ۴۵۵ نگردید. با توجه به شرایط، استفاده از متیلن بلو در دستور کار قرار گرفت؛ بدین ترتیب این دارو با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای وزن تزریق گردید. مدت کوتاهی پس از تجویز، فشار خون بیمار به MAP:72 میلی‌متر جیوه رسید و اندازه‌گیری SVR عدد ۷۷۹ را نشان داد. به علت پایدار بودن فشار خون به تدریج دوز داروهای نوراپی نفرین و وازوپرسین به حدود نصف کاهش داده شد.

پس از گذشت ۱۵ ساعت از جراحی به علت تداوم خونریزی و عدم پاسخ به درمان طبی مجدداً به اتاق عمل منتقل گردید و محل خونریزی توسط جراح مورد ترمیم قرار گرفت ولی به دلیل مشاهده نارسایی شدید بطن راست توسط اکوکاردیوگرافی از طریق مری، برای بیمار اکموی ونوآرتریال به صورت سانترال تعبیه شد و پس از انتقال به آی سی یو به مدت ۴۸ ساعت پس از عمل با اکمو اداره گردید و پس از آن با بهبود شرایط بالینی و کاهش شدت نارسایی بطن راست در اکوکاردیوگرافی مجدداً به اتاق عمل منتقل شده و اکموی وی جدا گردید.

پس از خروج اکمو، ۴۸ ساعت تهویه با مکانیکال ونتیلاسیون با PEEP بالا (۸-۱۲ سانتی‌متر آب) و دریافت سداسیون، تلاش در جهت جدا کردن بیمار از ونتیلاتور بیمار صورت گرفت ولی علی‌رغم به دست آوردن هوشیاری کامل، تنفس بیمار مناسب نبود و در روز هفتم پس از عمل تحت تراکیوستومی

قلبی ریوی وجود دارد (۱۹-۱۷-۱۶-۱۰). متیلن بلو برای درمان بیمارانی که تحت درمان با مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین بوده و با هیپوتانسیون مقاوم به درمان در القاء بیهوشی درگیر می شوند نیز استفاده می شود (۱۶).

در مورد بیمار ما، از آنجا که وازوپرسورهای دیگر در درمان افت شدید فشار این بیمار ناموفق بودند، از متیلن بلو به عنوان یک داروی نجات دهنده استفاده شد. متیلن بلو با مهار اکسید نیتریک، وازودیلاسیون را به تأخیر انداخته یا از وقوع آن پیشگیری می کند.

تجویز مایع و کاتکول آمین در دو مورد گزارش شده توسط بوسی و همکاران (دو مورد هیپوتانسیون مقاوم به درمان شایع در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی و کبدی) ناموفق بود؛ این در حالی است که هر دو بیمار نتایج درمانی مطلوبی با متیلن بلو داشتند (۲۰).

لوین و همکاران، در یک مطالعه به این نتیجه رسیدند که بروز سندرم وازوپلژیک در ۶۳۸ بیمار که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفتند ۸/۸٪ بوده که تا حدودی از گزارش های قبلی کمتر بود. از این بیماران، ۵۰٪ با متیلن بلو، و ۵۰٪ با دارونما درمان شدند. میزان مرگ و میر در کسانی که تحت درمان با متیلن بلو قرار گرفتند ۰٪ بود در حالی که در گروه دارونما ۲۱،۴٪ بود (۱۰).

در حال حاضر هیچ روش درمانی استاندارد برای استفاده از متیلن بلو وجود ندارد. با این حال منابع مختلف توصیه های متفاوتی در مورد میزان دوز مصرفی ارائه داده اند، بدین ترتیب بسیاری از آنها

حداکثر دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم را پیشنهاد می کنند، این در حالی است که رایج ترین دوز بین ۱ تا ۲ میلی گرم / کیلوگرم است. در این مطالعه برای بیمار مورد نظر ۱ میلی گرم / کیلوگرم متیلن بلو استفاده شد که مؤثر بوده و طی چند دقیقه شرایط همودینامیک بیمار را بهبود بخشید. (۲۲-۲۰، ۱۷-۱۰).

هدف از این مطالعه، تأکید بر اثرات مفید متیلن بلو در درمان سندروم وازوپلژیک است. در این مطالعه متیلن بلو در جراحی اندارترکتومی جهت درمان افت شدید فشار خون پس از عمل استفاده گردید. بدین ترتیب مناسب بودن متیلن بلو به عنوان ابزاری موفق در مبارزه با افت فشار خون مقاوم به درمان های روتین تأیید شد (۲۲).

با وجود غیر معمول بودن واکنش های شدید پروتامین و وازوپلژیک، میزان مرگ و میر ناشی از آنها، و همچنین افزایش هزینه های بیمارستانی زیاد است (۲۳). چرا که هر دو منجر به هیپوپرفیوژن سیستمیک به واسطه یک مسیر پاتوفیزیولوژیک می شوند، که ممکن است با متیلن بلو کاملاً موفقیت آمیز درمان شود (۲۴).

### نتیجه گیری

آگاهی از نشانه های سندرم وازوپلژیک و نیز کاربرد صحیح متیلن بلو به عنوان یک درمان بالقوه در آن برای دست اندرکاران بیهوشی، امری منطقی به نظر می رسد.

REFERENCES

1. Riedel, M., Stanek, V., Widimsky, J., & Prerovsky, I. (1982). Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*, 81(2), 151-158.
2. Galie N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263.
3. Hooper MM, Madani MM, Nakanishi N, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir*
4. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97–103.
5. Darteville P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637–648.
6. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: Suppl. 25, D92–D99.
7. Karbhase, J. N., Srivastava, R. K., Kaul, S. K., Patel, A. P., Kadam, S. S., & Langote, M. (2015). Pulmonary Thromboembolctomy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Case Report and Review of Literature.
8. Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010;22(2):140-4.
9. Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology, and clinical importance. *J Card Surg* 2000;15(5):347-53.
10. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, Bouillon FJ. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77(2):496-9.
11. Leyh RG, Kof idis 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):1426-32.
12. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, Buffolo E. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998;39(5):619-23.
13. Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010;22(2):140-4.
14. Mayer B, Brunner F, Schmidt K. Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue. *Biochem Pharmacol* 1993; 45(2): 367-74.
15. Shanmugam G. Vasoplegic syndrome--the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28(5):705-10.
16. Grayling, M., & Deakin, C. D. (2003). Methylene blue during cardiopulmonary bypass to treat refractory hypotension in septic endocarditis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 125(2), 426-427.
17. Viaro, F., Dalio, M. B., & Evora, P. R. B. (2002). Catastrophic cardiovascular adverse reactions to protamine are nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate dependent and endothelium mediated: should methylene blue be the treatment of choice? *CHEST Journal*, 122(3), 1061-1066.
18. Maslow, A. D., Stearns, G., Batula, P., Schwartz, C. S., Gough, J., & Singh, A. K. (2006). The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. *Anesthesia & Analgesia*, 103(1), 2-8.
19. Shanmugam, G. (2005). Vasoplegic syndrome—the role of methylene blue. *European journal of cardiothoracic surgery*, 28(5), 705-710.
20. Bosoy D, Axelband J, Pursell RN, Lukaszczyk JJ, Stawicki SP. Utilization of methylene blue in the setting of hypotension associated with concurrent renal and hepatic failure: a concise review. *Opus 12 Scientist*. 2008; 2(1): 21-29.
21. Dagenais F, Mathieu P. Rescue therapy with methylene blue in systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2003; 19 (2):167-169.
22. Yang, D., Gluais, P., Zhang, J. N., Vanhoutte, P. M., & Félétou, M. (2004). Nitric oxide and inactivation of the endothelium-dependent contracting factor released by acetylcholine in spontaneously hypertensive rat. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 43(6), 815-820.
23. Levy JH, Adkinson NF Jr. Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. *Anesth Analg*. 2008; 106 (2):392-403.
24. Dagenais F, Mathieu P. Rescue therapy with methylene blue in systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2003; 19 (2):167-169.

