مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۷، شماره ۵، مرداد ۱۳۹۹ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

استفاده از داروهای اینودیلاتور (Inodilators) برای درمان سندرم برون ده قلبی پایین (LCOS) بعد از جراحی قلب در کودکان

حسین شهرزادی: فوق تخصصی قلب کودکان، بیمارستان قلب شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

فیصل رحیم پور: فوق تخصصی قلب کودکان، بیمارستان امام رضا علیه السلام، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران (*نویسنده مسئول) rahimpourf1@mums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: اگرچه میزان عوارض و مرگ ومیر پس از جراحی قلب کودکان در طی دهه‌های اخیر به صورت چشمگیری کاهش یافته است. ولی سندرم برون ده قلبی پایین (LCOS) همچنان به عنوان یکی از عوارض شایع جراحی قلب کودکان مطرح می‌باشد و در ۲۵٪ کودکانی که تحت عمل جراحی قلب قرار می‌گیرند دیده می شود. عوارض LCOS شامل مدت زمان طولانی اینتوباسیون-مدت زمان طولانی بستری در بیمارستان و افزایش ریسک ایجاد عفونت و در نهایت مرگ می‌باشد. اصول کلی درمان LCOS عبارت است از: کنترل صحیح پره لود قلب و تنظیم صحیح دستگاه تهویه مکانیکی به همراه استفاده از داروهایی که به طور همزمان اثرات اینوتروپیک مثبت و کاهنده مقاومت عروق سیستمیک و ریوی را دارند (Inodilators).

روش کار: ما مطالعات مختلفی راجع به اثرات داروهای قلبی در LCOS به ویژه پس از عمل جراحی قلب کودکان مورد بررسی قرار دادیم.

یافته‌ها: مطالعات اخیر نشان داده‌اند که LCOS با افزایش مقاومت عروق ریوی و سیستمیک ارتباط دارد. بنابراین دارو هایی که علاوه بر بهبود انقباض قلب و خاصیت اینو تروپیک بتوانند به طور همزمان مقاومت عروق ریوی و سیستمیک و کرونری را کاهش دهند (داروهای Inodilators) کلید اصلی پیشگیری و درمان LCOS می‌باشند. Milrinone (مهارکننده فسفو دی استراز تیپ ۳) و Levosimendan (حساس کننده کاردیومیوسیت‌ها به کلسیم) دو داروی اصلی اینو دیلاتور هستند که در حال حاضر برای پیشگیری و درمان LCOS بعد از انجام جراحی قلب استفاده می شوند. تجویز Levosimendan نه فقط بعد از عمل جراحی قلب بلکه در حین جراحی قلب و حتی قبل از جراحی قلب برای کودکانی که در خطر بالای ایجاد LCOS بعد از جراحی قلب هستند، مفید است.

نتیجه گیری: Levosimendane همانند Milrinone در جلوگیری از ایجاد LCOS موثر بود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

Milrinone،

Levosimendan،

LCOS

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۳/۲۱

تاریخ چاپ: ۹۹/۰۵/۲۵

شیوه استناد به این مقاله:

Shazadi H, Rahimpour F. Use of inodilators for the treatment of low cardiovascular syndrome (LCOS) after cardiac surgery in children. Razi J Med Sci. 2020;27(5):141-152.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-29]

Razi Journal of Medical Sciences. 2020;27(5):141-152. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Use of inodilators for the treatment of low cardiovascular syndrome (LCOS) after cardiac surgery in children

Hossein Shazadi, Shahid Rajaee Heart Center, Pediatric cardiology, Tehran, Iran
Feisal Rahimpour, Imam Reza Heart Center, Pediatric cardiology, Mashhad, Iran (*Corresponding author) rahimpourf1@mums.ac.ir

Abstract

Background: Complications and mortality after pediatric heart surgery have declined dramatically in recent decades, low cardiac output syndrome (LCOS) remains one of the most common complications of pediatric heart surgery, occurring in 25% of children undergoing Heart surgery. The most important complications of LCOS include prolonged intubation, prolonged hospital stay, and increased risk of infection and death. Factors that predict the development of LCOS after open heart surgery include: 1) factors before heart surgery for example the presence of ventricular dysfunction and heart failure,…2) factors during surgery including the use of cardiopulmonary pump (CPB), hypothermia , type of Heart surgery, Use of cardioplegia, Myocardial ischemia during aortic clamp, Myocardial reperfusion injury, Acute systemic inflammatory syndrome (SIRS) and changes in systemic and pulmonary vascular resistance. Low cardiac output syndrome (LCOS) presents with symptoms of tachycardia, decreased diuresis, decreased systemic perfusion and metabolic acidosis.Therefore, early prevention and treatment of LCOS is very important.
The general principles of treatment in LCOS are: Proper control of preload of heart , control of mechanical ventilation with the use of drugs that simultaneously have positive inotropic effects and reduce systemic and pulmonary vascular resistance, Drugs with this property are called inodilators
Inodilators have positive inotropic effects (stronger myocardial contraction) , Lusitropic effects (relaxation or better expansion of the heart) as well as vasodilatory effects on systemic-pulmonary and coronary arteries simultaneously. Therefore, these drugs are the basis of prevention and treatment (LCOS) after heart surgery. Milrinone (phosphodiesterase inhibitor type 3) and Levosimendan (calcium myocyte sensitizers) are the two main Inodilators drugs currently available for LCOS are used after heart surgery.
Methods: We have reviewed several studies on the effects of heart medications on LCOS, especially after pediatric heart surgery.
Results: Levosimendan is a new drug that has been used to treat heart failure since 2000. The effects of this drug are through two main mechanisms on cardiomyocyt: Cardiomyocyte sensitizer to calcium, Opening potassium-dependent channels also Levosimendan has three simultaneous effects on the cardiovascular system through these two mechanisms: Positive inotropic effect (stronger myocardial contraction), Lusitropic effect (Relaxation or better expansion of the heart), Vasodilatory effect on systemic-pulmonary and coronary arteries. The usefulness of Levosimendan in the treatment (LCOS) after heart surgery has been proven in adults and children. However, the use of this drug as a first-line treatment (LCOS) after heart surgery is expensive because of this reason limited.
Levosimendan is well tolerated by patients and its most common side effects are headache (7-8%), hypotension (5-6%), hypokalemia (5%) and tachycardia.Hypotension

Keywords
Milrinone,
Levosimenda,
LCOS (Low cardiac output syndrome)

Received: 10/06/2020
Published: 15/08/2020

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-29]

and tachycardia can be controlled by giving proper fluid volume or prescribing vasopressors such as norepinephrine. Studies on the effect of Levosimendan on increasing the risk of atrial fibrillation are contraverse

It should be noted that Hypotension, tachycardia and hypokalemia are more common in children than adults. Levosimendan has a better effect on heart function in adults undergoing heart surgery than traditional inotropic drugs, improving the patient's hemodynamic function, reducing myocardial damage, and shortening the length of hospital stay.

Despite the high prevalence of LCOS after pediatric heart surgery, but we have no consensus on the choice of inotropic drug for the treatment of LCOS. Traditional LCOS therapy is the use of catecholamines. Side effects of catecholamines include increased oxygen consumption in the heart, increased ventricular after load, Down-regulation of beta-adrenergic receptors, reduces the efficacy of these drugs. Due to these side effects, Inodilator such as Milrinone are used to treat LCOS after heart surgery. In Europe, Milrinone is present in 70.7% of LCOS treatment regimens after heart surgery, and the combination of this drug with other inotropes is present in 64% of treatment regimens.

The mechanism of Milrinone is inhibition of phosphodiesterase type 3 (PDE3), which increases the intracellular concentration of CAMP. CAMP activates protein kinase, increases the entry of extracellular calcium into the heart cell, and ultimately these effects Increases the activity of contractile proteins and improves the contractile power of the heart. The effect of Milrinone on peripheral and coronary arteries is secondary to the increase in CGMP in vascular wall smooth muscle cells. These effects of Milrinone improve heart function without increasing myocardial oxygen consumption and without increasing ventricular loading. These effects are also independent of alpha and beta adrenergic receptors. More common complication of Milrinone is hypotension. The next complication is tachycardia, although there is controversy about of tachycardia as a side effect of milrinone. We have no evidence that Milrinone causes tachyarrhythmias.

The next complication of Milrinone is thrombocytopenia. Therefore, the patient's platelets should be monitored during treatment with Milrinone. Although Milrinone-induced thrombocytopenia cannot be distinguished from thrombocytopenia due to cardiovascular bypass pump (CPB).

Other side effects of milrinone include seizures, oral intolerance, and delayed in PDA closure of preterm infants.

Conclusion: Milrinone and Levosimenda are both effective drugs in treatmen of LCOS in children, however, due to the availability and lower price of Milrinon, the use of Milrinon is more common.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Shazadi H, Rahimpour F. Use of inodilators for the treatment of low cardiovascular syndrome (LCOS) after cardiac surgery in children. Razi J Med Sci. 2020;27(5):141-152.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-29]

مقدمه

اگرچه میزان عوارض و مرگ ومیر پس از جراحی قلب کودکان در طی دهه‌های اخیر به صورت چشمگیری کاهش یافته است (۱) ولی سندرم برون ده قلبی پایین (LCOS) همچنان به عنوان یکی از عوارض شایع جراحی قلب کودکان مطرح می باشد و در ۲۵٪ کودکانی که تحت عمل جراحی قلب قرار می گیرند دیده می‌شود (۲). عوارض (LCOS) شامل مدت زمان طولانی اینتوباسیون-مدت زمان طولانی بستری در بیمارستان وافزایش ریسک ایجاد عفونت و در نهایت مرگ می‌باشد (۳).

عواملی که پیش گویی کننده ایجاد (LCOS) پس از جراحی قلب می‌باشد عبارتند از: وجود اختلال عملکرد بطنی و نارسایی قلب پیش از جراحی قلب و عوامل حین انجام جراحی شامل استفاده از پمپ قلبی-ریوی (CPB) - ایجاد هایپوترمی - نوع عمل جراحی قلب – استفاده از کاردیوپلژیا – ایسکمی میوکارد در طی کراس کلامپ آیورت – آسیب رپرفیوژن میوکارد – سندرم التهابی سیستمیک حاد (SIRS) و تغییرات در مقاومت عروق سیستمیک و ریوی (۲، ۴، ۵) سندرم برون ده قلبی پایین (LCOS) در طی ۱۲-۶ ساعت اول بعد از جراحی قلب با علایم تاکی کاردی – کاهش دیورز – کاهش پرفیوژن یا خون رسانی سیستمیک و اسیدوز متابولیک خود را نشان می‌دهد (۶)؛ بنابراین پیشگیری و درمان زودرس (LCOS) بسیار مهم میباشد (۷). اصول کلی درمان (LCOS) عبارت است از: کنترل صحیح پره لود قلب وتنظیم صحیح دستگاه تهویه مکانیکی به همراه استفاده از داروهایی که به طور همزمان اثرات اینوتروپیک مثبت و کاهنده مقاومت عروق سیستمیک و ریوی را دارند (Inodilators) (۸).

داروهای اینو تروپیک با پایه کاتکول آمین ها (اپی نفرین – نوراپی نفرین – دوپامین – دوبوتامین) اثرات خود را از طریق رسپتورهای آدرنرژیک آلفا و بتا اعمال می‌کنند و باعث انقباض بهتر عضله قلب می‌شوند (۹). کاتکول آمین‌ها به خصوص در دوزهای بالا عوارض جانبی شدیدی مثل افزایش مصرف اکسیژن میوکارد – ایسکمی میوکارد – آریتمی – اختلال عملکرد دیاستولیک قلب و انقباض عروق سیستمیک و ریوی را دارند. همچنین بیمارانی که قبل از انجام جراحی قلب اختلال عملکرد قلب دارند ممکن است نسبت به کاتکول آمین‌ها تاکی فیلاکسی نشان بدهند که این به علت حساسیت زدایی رسپتورهای آدرنرژیک به خاطر سطوح بالای آنها در خون بیمار قبل از انجام جراحی قلب می‌باشد (۸ و ۱۰). مطالعات اخیر نشان داده اند که (LCOS) با افزایش مقاومت عروق ریوی و سیستمیک ارتباط دارد (۲)؛ بنابراین دارو هایی که علاوه بر بهبود انقباض قلب و خاصیت اینو تروپیک بتوانند به طور همزمان مقاومت عروق ریوی و سیستمیک و کرونری را کاهش دهند (داروهای Inodilators) کلید اصلی پیشگیری و درمان (LCOS) می‌باشند (۵ و ۱۱).

داروهای اینو دیلاتور (Inodilators) اثرات اینوتروپیک مثبت (انقباض قوی تر میوکارد) – اثرات لوزی تروپیک (Lusitropic) (Relaxation یا انبساط بهتر قلب) و همچنین اثرات وازودیلاتوری روی عروق سیستمیک-ریوی و کرونری را به طور همزمان دارند؛ بنابراین این داروها اساس پیشگیری و درمان (LCOS) بعد از انجام جراحی قلب می باشند. Milrinone (مهارکننده فسفو دی استراز تیپ ۳) و Levosimendan (حساس کننده کاردیومیوسیت ها به کلسیم) دو داروی اصلی اینو دیلاتور هستند که در حال حاضر برای پیشگیری و درمان (LCOS) بعد از انجام جراحی قلب استفاده می‌شوند (۱۲ و ۱۳).

داروی Levosimendan

Levosimendan یک داروی جدید است که از سال ۲۰۰۰ میلادی در درمان نارسایی قلب استفاده می شود. اثرات این دارو از طریق دو مکانیسم اصلی روی کاردیو میوسیت‌ها می‌باشد:

۱- حساس کننده کاردیو میوسیت‌ها به کلسیم

۲- باز کردن کانال‌های وابسته به پتاسیم

این دارو از طریق این دو مکانیسم سه اثر همزمان روی سیستم قلب و عروق دارد:

۱- اثر اینوتروپیک مثبت (انقباض قوی تر میوکارد)

۲- اثر لوزی تروپیک (Lusitropic) (Relaxation یا انبساط بهتر قلب)

۳- اثر وازودیلاتوری روی عروق سیستمیک-ریوی و کرونری

سود مندی استفاده از Levosimendan در درمان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-29]

(LCOS) پس از عمل جراحی قلب در بالغین و کودکان ثابت شده است (۷ و ۱۲). با این وجود استفاده از این دارو به عنوان خط اول درمان (LCOS) پس از عمل جراحی قلب به علت قیمت گران آن محدود می‌باشد.

Levosimendan در ۱۲ کشور اروپایی – آسیا – آمریکای جنوبی و استرالیا Approved شده است ولی در ایالات متحده آمریکا Approved نشده است (۱۴). هیچ اندیکاسیون قطعی برای استفاده از این دارو در سن کمتر از ۱۸ سال وجود ندارد بنابراین تجویز این دارو در شرایط خاص بالینی و با رضایت آگاهانه صورت می‌پذیرد (۱۰ و ۱۴).

فارماکولوژی

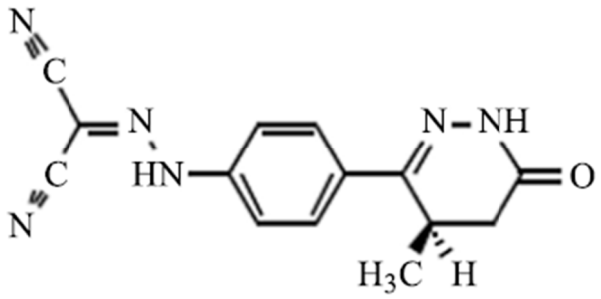
Levosimendan یک داروی مشتق از مولکول Pyridazinone-dinitrile می باشد (شکل ۱).

فارماکوکینتیک Levosimendan پیچیده است و اثرات دارو به واسطه متابولیت اصلی دارو یعنی OR-1896 می باشد (جدول ۱).

فارماکوکینتیک

Levosimendan به صورت داخل وریدی تجویز می شود و به صورت کامل در کبد متابولیزه می شود و فقط مقدار کمی از آن از طریق کلیه ها و مدفوع دفع می شود. ۹۸٪ از مولکول اولیه دارو در خون متصل به پروتیین های سرم است در صورتی که فقط ۴۳٪ از متابولیت فعال دارو یعنی OR-1896 در خون متصل به پروتیین‌های سرم است.

نیمه عمر Levosimendan ۱/۵-۱ ساعت است در صورتی که نیمه عمر OR-1896 ۸۰-۷۵ ساعت است که این باعث میشود در صورتی که دریپ تزریقی دارو بیشتر از ۲۴ ساعت ادامه یابد اثرات دارو تا ۹-۷ روز پس از قطع دارو ادامه یابد (۱۴ و ۱۵).



شکل ۱– فرمول ساختمانی Levosimendan

جدول ۱– سه مکانیسم اصلی Levosimendan

	Positive inotropy	Vasodilation	Cardioprotection
Cellular target	Cardiomyocytes	Vascular smooth muscle cells	Cardiomyocytes
Subcellular target	Myofilaments	Sarcolemma	Mithochondria
Molecular target	Calcium saturated form of troponin C	ATP-sensitive K^+-channels	ATP-sensitive K^+-channels
Molecular mechanism	Calcium sensitization	Hyperpolarization	Protection of mitochondria in ischemia-reperfusion

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-29]

فارماکوکینتیک دارو در حضور نارسایی شدید کلیه ونارسایی متوسط کبد تغییری نمی یابد (۱۵).

فارماکودینامیک و اثرات بالینی Levosimendan

این دارو به تروپونین C متصل می شود و باعث افزایش میل ترکیبی تروپونین C به کلسیم می شود و این باعث پایدار شدن ساختار تروپونین می شود و در نتیجه اثرات اینوتروپیک مثبت دارو ایجاد می شود.

برخلاف دیگر داروهای اینوتروپیک دوزهای درمانی Levosimendan عملکرد انقباضی میوکارد قلب را بدون افزایش مصرف اکسیژن توسط قلب و بدون افزایش میزان داخل سلولی CAMP و بدون افزایش میزان داخل سلولی کلسیم، بهبود می بخشد (۱۵) (شکل ۲).

Levosimendan علاوه بر اثرات اینوتروپیک مثبت روی قلب واثرات وازودیلاتوری، اثر Lusitropic مثبت روی قلب دارد (بهبود انبساط وشل شدن عضله قلب) وباعث کاهش فشارپرشدگی بطن‌ها وبهبود عملکرد دیاستولیک بطن ها (هر دو بطن راست و چپ) می‌شود (۱۱ و ۱۴).

همچنین Levosimendan اثر محافظتی یا Cardioprotection روی قلب دارد. این عملکرد به واسطه کاهش پیش بار، پس بار، وازودیلاتاسیون کرونری و بهبود عملکرد سیستولی ودیاستولی می‌باشد که همگی باعث خونرسانی بهتر به عضله قلب می‌شوند (۱۹).

Levosimendan در دوزهای بالا شبیه میلرینون فسفو دی استراز ۳ را مهار می‌کند و باعث افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود (۱۶).

همچنین اثر محافظتی Levosimendan روی قلب به علت باز شدن کانال‌های پتاسیمی در میتوکندری‌های کاردیومیوسیت‌ها می‌باشد (۷) که این اثر باعث محدود شدن استرس اکسیداتیو و ایسکمی و آسیب قلبی به علت رپرفیوزن می شود. این اثر در مراحل بعد از جراحی قلب جهت درمان LCOS مفید است.

همچنین Levosimendan اثر آنتی آپوپتوزیس روی کاردیومیوسیت‌ها دارد و به طور بالقوه remodeling سلول‌های قلبی را بهبود می‌بخشد. اثرات محافظتی Levosimendan بر روی قلب می تواند باعث بهبود عملکرد دیگر ارگان‌های بدن نیز شود.

اثرات این دارو غیر وابسته به رسپتورهای بتا آدرنرژیک می باشد و همچنین وابسته به افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی نمی باشد که این موارد باعث کاهش فعالیت سیستم اتونومیک و کاهش میزان بروز آریتمی می‌شود.

در نهایت Levosimendan اثرات ایمونومدولاتوری (تنظیم دستگاه ایمنی) دارد؛ و باعث کاهش سطح سیتوکین های پیش التهابی اینترلوکین ۶ و TNF آلفا در خون می شود و این اثرات باعث بهبود عملکرد نوروهورمونال در بیماران دچار نارسایی قلبی می‌شوند.

به طور مشخص و چشمگیر سطح خونی BNP بعد از تزریق Levosimendan کاهش می یابد و می شود از BNP به عنوان یک مارکر پاسخ به درمان با Levosimendan در درمان نارسایی احتقانی قلب کمک گرفت (۱۴).

مطالعات انجام شده در مورد فارماکوکینتیک و اثرات بالینی Levosimendan در کودکان کم است و بیشتر تجربیات با این دارو مربوط به مطالعات انجام شده در بالغین می باشد. با این وجود در سه مطالعه اخیر روی اثرات این دارو در بچه‌ها کار شده است.

اولین مطالعه روی مدل حیوانی شبیه سازی شده با استفاده از پمپ قلبی-ریوی (CPB) اطفال، اثرات Levosimendan با Milrinone مقایسه شد (۱۱). در این مطالعه ۱۸ سگ تحت پمپ قلبی-ریوی (CPB) قرار گرفتند و وقفه قلبی با کاردیو پلژی داده شد. بعد از ۱۲۰ دقیقه به سه گروه تقسیم شدند (گروه کنترل – گروهی که Levosimendan دریافت کردند - گروهی که Milrinone دریافت کردند) ۱۲۰ دقیقه پس از تجویزداروها هر سه گروه تحت بررسی قرار گرفتند و مشخص شد که Milrinone وLevosimendan باعث کاهش پس بار قلب، کاهش مقاومت عروق ریوی و بهبود مصرف اکسیژن توسط قلب شدند اگرچه Levosimendan اثرات اینوتروپیک بهتری داشت.

در مطالعه دوم ۱۳ کودک با بیماری مادرزادی قلبی که قبل از عمل جراحی تحت آنژیوگرافی قرار گرفته بودند، به آنها یک دوز Loading از Levosimendan (۱۲mcg/kg) در عرض ۱۰ دقیقه در طی کاتتریزاسیون داده شد (۱۷). نتایج نشان دهنده اثرات مشابه فارماکوکینتیک Levosimendan در بالغین بود اگرچه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-29]

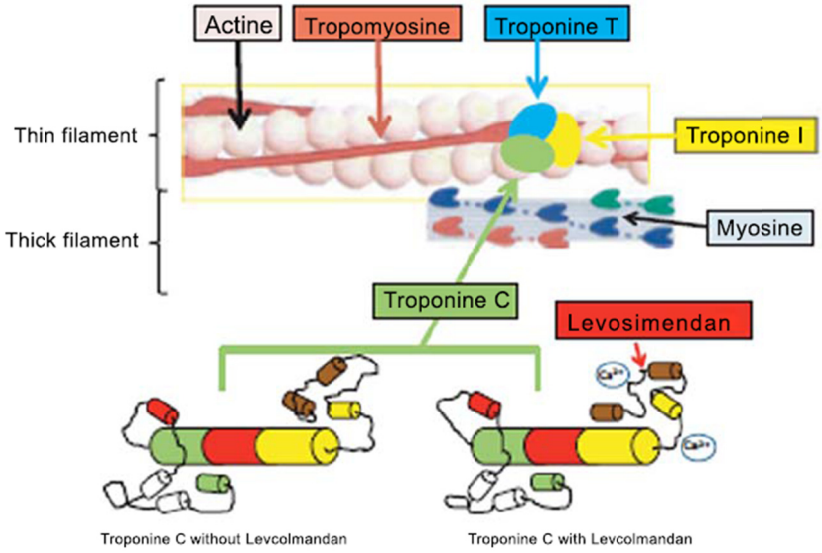
حجم توزیعی در کودکان ۲ برابر بالغین بود. بنابراین نشان دهنده این موضوع بود که دوز Loading در کودکان حتما باید بر اساس سطح بدن داده شود. اثرات همودینامیک مشاهده شده پس از یک تک دوز دارو اندک بود.

در مطالعه سوم توسط Pellicer و همکاران (۱۸) مقایسه شد اثرات Levosimendan وMilrinone در نوزادان دارای بیماری مادرزادی قلبی که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته بودند. داروها به صورت دریپ تزریقی بدون دوز Loading داده شد و مشاهده شد اثرات فارماکوکینتیک Levosimendan در نوزادان مشابه بالغین بود و دارو به خوبی توسط نوزادان تحمل شد.

دوزاژ

میزان دوزاژتوصیه شده تجویز Levosimendan برای بالغین وکودکان توسط گایدلاین انجمن قلب اروپا در سال ۲۰۰۸ برای درمان نارسایی قلبی حاد اعلام شده است (جدول ۲).

در بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته‌اند به علت فشارخون پایین پس از جراحی دوز Loading داده نمی‌شود. به طور کلی Levosimendan در



شکل ۲- فارماکودینامیک Levosimendan

جدول ۲- راهنمای دوزمناسب تجویز Levosimendan

• Administration: only intravenous.
• Loading dose: 6 – 12 mcg/kg over 10 minutes.
• Maintenance infusion: 0,05 – 0,2 mcg/kg/min.
• Duration of infusion: 24 hours.
• Not loading dose if hypotension is not avoided (fluid or vasopressors).
• Avoid hypokalemia

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-29]

کودکانی که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته‌اند جهت درمان LCOS بدون دوز Loading تجویز می‌شود (۱۸).

عوارض جانبی

به طور کلی Levosimendan داروی بی خطری می‌باشد. در دو مطالعه بزرگ آینده نگر انجام شده بی‌خطر بودن این دارو ثابت شده است (۲۰ و ۱۹).

اولین مطالعه LIDO(Levosimendan Infusion versus Dobutamine) و دومین مطالعه RUSSLAN (Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular Failure after an acute Myocardial Infarction) می‌باشند.

Levosimendan به خوبی توسط بیماران تحمل می شود و شایع ترین عوارض آن عبارتند از: سردرد (۸-۷ درصد موارد)، هایپو تانسیون (۶-۵ درصد موارد)، هایپوکالمی (۵ درص موارد) و تاکی کاردی.

هایپو تانسیون و تاکی کاردی با دادن حجم مایع مناسب و یا تجویز وازوپرسورها مثل نور اپی نفرین کنترل می‌شوند.

مطالعات در مورد اثر Levosimendan در افزایش ریسک ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی کنترا ورسی هستند (۲۰ و ۱۹).

هایپو تانسیون، تاکی کاردی و هایپوکالمی در کودکان نسبت به بالغین شایع‌تر است.

توکسیکولوژی

مطالعات در حیوانات نشان داده اند که Levosimendan اثرات تراتوژنیک ندارد. اگرچه این دارو روی متابولیسم استخوان و توانایی بار دار شدن اثر می گذارد. همچنین این دارو در شیر مادر ترشح می‌شود.

شواهد و تحقیقات موجود درباره Levosimendan

این دارو در حال حاضر به صورت گسترده در بالغین بررسی شده است (۱۳). این دارو در بالغین برون ده قلبی بهتر می کند و فشار دهلیز چپ را کاهش می‌دهد وآریتمی‌زایی کمتری نسبت به دیگر اینوتروپ‌ها دارد.

مطالعات کلاسیک انجام شده شامل LIDO (۲۸)، RUSSLAN (۲۹)، SURVIVE (۳۰)، REVIVE II (۳۱) نشان داده‌اند که این دارو در بیماران با نارسایی قلبی حاد اولیه و یا نارسایی مزمن قلبی که از کنترل خارج شده است، موثر است. همچنین مطالعات متعدد نشان داده اند که این دارو به خوبی تحمل می‌شود وعوارض جانبی کمی دارد (۷ و ۱۲ و ۱۳).

این دارو نسبت به داروهای اینوتروپیک قدیمی اثر بهتری روی عملکرد قلب در بالغینی که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته اند دارد و باعث بهبود عملکرد همودینامیک بیمار، کاهش آسیب میوکارد و کاهش مدت زمان بستری می‌شود (۷).

در مطالعه متا آنالیز اخیر روی تجویز داخل وریدی Levosimendan بعد از عمل جراحی قلب، Landoni وهمکاران ۱۷ مطالعه انجام شده در این زمینه را که جمعا بر روی ۱۲۳۳ بیمار انجام شده بود را آنالیز کرد و نشان داد که تجویز داخل وریدی Levosimendan بعد از عمل جراحی قلب باعث کاهش چشم گیری در میزان مرگ ومیر بیماران بعد از عمل جراحی قلب می شود (۱۳). به علاوه تجویز این دارو در حین عمل جراحی و قبل از عمل جراحی قلب اثرات محافظتی خوبی روی قلب دارد (۷ و ۱۲).

در کودکان مطالعات انجام شده روی Levosimendan عموما در کودکانی که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته‌اند و در ICU هستند انجام شده است.

اولین بررسی در کودکان یک Case Report توسط Braun و همکاران در سال ۲۰۰۴ بود. آنها یک شیرخوار ۲ ماهه را گزارش کردند که پس از عمل جراحی قلب با تجویز Levosimendan در وی عملکرد بطن چپ بهبود یافت و همزمان کاهش مقاومت عروق سیستمیک داشت (۲۱).

اخیرا Angadi و همکاران همه مطالعات انجام شده روی Levosimendan در کودکان را جمع آوری کرده‌اند (جدول ۳) این بررسی نشان داد که Inodilatorها در کودکانی که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته اندباعث بهبود برون ده قلب و کاهش پس بار بطن چپ می شوند. همچنین Levosimendan در کاهش دوز مورد نیاز کاتکول آمین‌ها و کاهش مدت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-29]

زمان بستری در ICU موثر است.

در همه مطالعات انجام شده در کودکان این دارو بی خطر بوده و به خوبی تحمل می شود و عوارض جانبی کمی دارد. توصیه شده است Levosimendan به عنوان خط دوم درمان LCOS در کودکانی که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته‌اند، استفاده شود.

مطالعاتی که بررسی کننده هزینه-فایده تجویز Levosimendan را در مقایسه با دیگر اینوتروپ ها مانند Milrinone باشند در اطفال انجام نشده است هرچند که این بررسی بسیار ضروری است چون Levosimendan داروی بسیار گران قیمتی است.

در مطالعه Ebade وهمکاران بر روی کودکان با سن کمتر از ۴ سال که تحت عمل جراحی بستن ASD قرار گرفته بودند، مقایسه کردند اثر Levosimendan با Dobutamine را و نشان دادند که Levosimendan به صورت موثرتری هم برون ده قلبی را افزایش می‌دهد و هم فشار شریان ریوی را کاهش می‌دهد (۲۲).

در مطالعه Pellicer و همکاران (۱۸) اثر تجویز Levosimendan و Milrinone را در نوزادانی که به علت بیماری مادرزادی قلبی تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند را بررسی کردند. در این بررسی نوزادانی که Levosimendan دریافت کرده بودند فشار ریوی بالاتری داشتند واندکس کنترل قند پایین تری داشتند واینوتروپ کمتری دریافت کرده بودند.

درروش اروپایی Milrinone در کودکان خط اول درمان LCOS بعد از عمل جراحی قلب می باشد در صورتی که در بالغین Levosimendan خط اول درمان LCOS بعد از عمل جراحی قلب می باشد. این تفاوت شاید به علت تحقیقات کم انجام شده در کودکان برای Levosimendan، قیمت گران این دارو و نبود توافق بین المللی برای تجویز این دارو باشد.

Reyerson و همکاران پیشنهاد کرده اند بصورت چرخشی و دوره ایی اینو تروپ ها در کودکان تغییر یابد که استفاده هفتگی از Levosimendan اصلی ترین هدف این روش درمانی است.

به طور کلی تجویز Levosimendan نه فقط بعد از عمل جراحی قلب بلکه در حین جراحی قلب وحتی قبل از جراحی قلب برای کودکانی که در خطر بالای ایجاد LCOS بعد از جراحی قلب هستند، مفید است.

Milrinone

علی رغم شیوع بالای LCOS بعد از جراحی قلب کودکان هیچ اتفاق نظری روی نوع انتخابی داروی اینوتروپ برای درمان LCOS نداریم. درمان سنتی LCOS استفاده از کاتکول آمین ها است. عوارض استفاده از کاتکول آمین‌ها شامل افزایش مصرف اکسیژن توسط قلب، افزایش پس بار بطنی و تنظیم منفی (Down Regulation) رسپتورهای بتا آدرنرژیک می باشد که این عوارض باعث کاهش عملکرد این داروها می شود. به جهت وجود این عوارض از داروهای Inodilator مثل Milrinone جهت درمان LCOS پس از جراحی قلب استفاده می‌شود.

در اروپا Milrinone در ۷۰/۷٪ از رژیم های درمانی LCOS بعد از جراحی قلب وجود دارد و ترکیب این دارو با دیگر اینوتروپ‌ها در ۶۴٪ از رژیم‌های درمانی وجود دارد (۲۲ و ۲۳).

نکات فارماکولوژیک و دوزاژ

مکانیسم اثر Milrinone مهار فسفو دی استراز تیپ ۳ (PDE3) می باشد که باعث افزایش غلظت داخل سلولی CAMP می شود.CAMP پروتیین کیناز را فعال می‌کند، باعث افزایش ورود کلسیم خارج سلولی به داخل سول قلبی می‌شود و در نهایت این اثرات باعث افزایش فعالیت پروتیین‌های انقباضی وبهبود قدرت انقباض قلب می‌شود (اثر اینوتروپیک مثبت). فعال شدن Phospholamban بوسیله CAMP باعث تسریع برداشتن کلسیم از سیتوزول می شود و باعث کوتاه شدن زمان انقباض و دادن زمان بیشتر به انبساط قلب در هر سیکل قلبی می شود (اثر Lusitropic).

اثر Milrinone روی عروق محیطی و کرونری ثانویه به افزایش CGMP در سلول های عضلات صاف دیواره عروق است (اثر وازودیلاتوری).

این اثرات Milrinone باعث بهبود عملکرد قلب بدون افزایش مصرف اکسیژن توسط میوکارد و بدون افزایش پس بار بطنی می شود. همچنین این اثرات غیر وابسته به رسپتور های آلفا وبتا آدرنرژیک می‌باشد.

اثرات اینوتروپیک و وازودیلاتوری Milrinone وابسته به دوز می باشد. چندین مطالعه نشان داده اند که غلظت خونی درمانی این دارو در بالغین و کودکان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-29]

جدول ۳- دوز مناسب تجویز میلرینون

MILRINONE USUAL DOSAGE		
Effective plasma concentration	100-300 ng/ml	
Bolus	50 - 75 mcg/kg	Specially in neonates If hemodynamic stability in operating room
Continuous infusion rate	0.50 - 0.75 mcg/kg/min	In neonates consider low dose: 0.25-0.5 mcg/kg/min

یکسان است و غلظت خونی مناسب ۱۰۰-۳۰۰ ng/ml می‌باشد (۲۴ و ۲۵).

فارماکوکینتیک Milrinone شامل متابولیسم، حجم توضیعی، اتصال به پروتئین‌های پلاسما و کلیرانس دارو وابسته به سن است (۲۶ و ۲۷).

بین پارامترهای فارماکوکینتیک شامل کلیرانس و حجم توضیعی و وزن بیمار ارتباط مستقیم وجود دارد؛ بنابراین تجویز دارو همیشه بر اساس وزن بدن انجام می‌شود (۲۴ و ۲۸).

کلیرانس Milrinone در کودکان بیشتر از بالغین است (۲ ml/kg) (۲۶). ولی کلیرانس دارو در نوزادان حدود ۲۵٪ کلیرانس دارو در کودکان بزرگتر می باشد و این مقدار به صورت خطی با رشد کودک افزایش می‌یابد. همچنین حجم توضیعی Milrinone در نوزادان نسبت به کودکان بزرگتر و بالغین بیشتر است (۰/۳ lit/kg) (۲۶).

بنابراین Milrinone در مدت زمان طولانی تری در نوزادان به سطح مناسب درمانی می‌رسد مگر اینکه یک دوزبولوس تجویز شود.

به طور خلاصه نوزادان نیاز به یک loading dose برای Milrinone دارند تا به غلظت مناسب دارو در خون برسند. ولی با توجه به کلیرانس کمتر دارو درنوزادان باید مقدار دوز دریپ داخل وریدی کاهش یابد.

Garcia Guerra و همکاران در یک مطالعه کوهورت آینده نگر نشان دادند که سطح خونی Milrinone ارتباط مستقیم با ایجاد LCOS و آریتمی در کودکان بعد از جراحی قلب دارد. در این مطالعه ۶۳ کودک انتخاب شدند و ۲۲۰ نمونه از آنها گرفته شد. همه این کودکان ۰/۵ Milrinone mcg/kg/min دریافت کرده بودند. ۱۱۴ نمونه (۵۲٪ موارد) سطح خونی درمانی مناسب نداشتند؛ که از این میان ۱۶٪ موارد سطح خونی بالاتر از مقدار مناسب و ۳۶٪ موارد سطح خونی کمتر از مقدار مناسب داشتند.

برای استفاده از Milrinone جهت جلوگیری از LCOS بعد از جراحی قلب توافق عمومی وجود ندارد و وابسته به پروتوکل مراکز مختلف است.

به طور کلی مطالعات نشان دادند استفاده از یک دوز بولوس Milrinone در اتاق عمل و سپس تزریق مداوم وریدی برای ۲۴ تا ۷۲ ساعت مناسب است. دوز بولوس وریدی ۵۰ تا ۷۵ mcg/kg می باشد. دوز تزریق مداوم وریدی هم ۰/۵ تا ۰/۷۵ mcg/kg/min می باشد (۲۹،۲۸،۲۵،۲۴) (جدول ۳).

Rama Moorthi و همکاران هیچگونه تفاوتی از نظر سطح خونی دارو و ایجاد عوارض جانبی در بیمارانی که دوز ۰/۲۵ mcg/kg/min دریافت میکردند در مقایسه با دوز ۰/۷۵ mcg/kg/min مشاهده نگردید. کلیرانس Milrinone در نوزادان کمتر است و بنابراین دوز تزریق مداوم وریدی ۰/۲ mcg/kg/min می‌باشد (۲۷).

مطالعات

اثرات Milrinone بعد از جراحی قلب کودکان شامل افزایش اندکس قلبی، کاهش مقاومت عروق سیستمیک و ریوی و کاهش فشار دهلیزی می‌باشد (۲۴-۲۹).

Chang و همکاران در سال ۱۹۹۵ در یک مطالعه کوهورت بر روی ۱۰ نوزاد که بعد از جراحی قلب Milrinone دریافت کرده بودند نشان داد که افزایش در تعداد ضربان قلب بدون افزایش مصرف اکسیژن قلب دیده می‌شود.

در سال ۲۰۰۳ Hoffman و همکاران ۲۳۸ کودک که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته بودند را به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم کرد. یک گروه پلاسبو، یک گروه دوز کم Milrinone و یک گروه دوز بالای Milrinone دریافت کردند. نتایج نشان داد که

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-29]

گروهی که دوز بالای Milrinone دریافت کرده بودند احتمال ایجاد LCOS در آنها کمتر بود. بعد از این مطالعه استفاده از Milrinone جهت جلوگیری از LCOS بعد از جراحی قلب به صورت گسترده انجام شد.

Momeni و همکاران در سال ۲۰۱۱ اثر Milrinone و Levosimendane را در ۴۱ کودک که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته بودند، مقایسه کردند. در این مطالعه Levosimendane همانند Milrinone در جلوگیری از ایجاد LCOS موثر بود. دیگر مطالعات انجام شده مانند مطالعه Lechiner در سال ۲۰۱۲ و مطالعه Pellicer در سال ۲۰۱۲ نیز همین یافته ها را نشان داد (۱۸).

عوارض جانبی

شایعترین عارضه Milrinone هیپوتانسیون است (۲۹). عارضه بعدی تاکیکاردی است، هر چند در مورد تاکیکاردی کنتراورسی وجود دارد (۳۰).

هیچ مدرکی دال بر ایجاد تاکی آریتمی به واسطه Milrinone نداریم (۳۱).

Smith و همکاران در یک مطالعه آینده نگر بر روی ۶۰۳ کودک که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته بودند نشان داد که ۵۰٪ از آنها بعد از مصرف Milrinone دچار تاکی آریتمی می شوند. اگر چه در این مطالعه ۳۳٪ از کودکان قبل از عمل جراحی آریتمی داشتند.

عارضه بعدی Milrinone ترومبوسیتوپنی است؛ بنابراین در حین درمان با Milrinone پلاکت بیمار باید مانیتور شود. اگر چه نمی توان ترومبوسیتوپنی ناشی از Milrinone رااز ترومبوسیتوپنی ناشی ازپمپ بای پس قلبی – عروقی (CPB) افتراق داد.

سایر عوارض جانبی شامل تشنج، عدم تحمل خوراکی و بسته شدن تاخیری مجرای شریانی در نوزادان پره ترم می‌باشد (۳۲ و ۳۳).

نتیجه‌گیری

Levosimendane همانند Milrinone در جلوگیری از ایجاد LCOS موثر است و در موارد مقاوم به میلرینون می‌توان از Levosimendane استفاده کرد.

References

1. Jacobs JP, Jacobs ML, Maruszewski B, Lacour-Gayet FG, Clarke DR, Tchervenkov CI, et al. Current status of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery and the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. Ann Thorac Surg. 2005;80(6): 2278-83.
2. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JJE, Hanley FL. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. Circulation. 1995;92(8):2226-35.
3. Vogt W, Laer S. Treatment for paediatric low cardiac output syndrome: results from the European EuLoCOS-Paed survey. Arch Dis Child. 2011;96(12): 1180-6.
4. Bronicki RA, Chang AC. Management of the postoperative pediatric cardiac surgical patient. Crit Care Med. 2011;39(8):1974-84.
5. Ofori-Amanfo G, Cheifetz IM. Pediatric postoperative cardiac care. Crit Care Clin. 2013;29(2):185-202.
6. Margossian R. Contemporary management of pediatric heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(2):187-97.
7. Soeding PE, Royse CF, Wright CE, Royse AG, Angus JA. Inoprotection: the perioperative role of levosimendan. Anaesth Intensive Care. 2007;35(6):845-62.
8. Hoffman TM. Newer inotropes in pediatric heart failure. J Cardiovasc Pharmacol. 2011;58(2):121-5.
9. Bautista-Hernandez V, Sanchez-Andres A, Portela F, Fynn-Thompson F. Current pharmacologic management of pediatricheart failure in congenital heart disease. Curr Vasc Pharmacol. 2011;9(5):619-28.
10. Osthaus WA, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Goerler H, Sasse M, et al. First experiences with intraoperative Levosimendan in pediatric cardiac surgery. Eur J Pediatr. 2009;168(6):735-40.
11. Stocker CF, Shekerdemian LS, Nørgaard MA, Brizard CP, Mynard JP, Horton SB, et al. Mechanisms of a reduced cardiac output and the effects of milrinone and levosimendan in a model of infant cardiopulmonary bypass. Crit Care Med. 2007;35(1):252-9.
12. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten SE et al. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. Crit Care. 2010;14(2):201.
13. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. Crit Care Med. 2012;40(2):634-46.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-29]

14. Pathak a, Lebrin M, Vaccaro a, Senard JM, Despas F. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. J Clin Pharm Ther. 2013;38(5):341-9.

15. Kivikko M, Lehtonen L. Levosimendan: a new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure. Curr Pharm Des. 2005;11(4):435-55.

16. Rungatscher A, Hallström S, Giacomazzi A, Linardi D, Milani E, Tessari M, et al. Role of calcium desensitization in the treatment of myocardial dysfunction after deep hypothermic circulatory arrest. Crit Care. 2013;17(5): R245.

17. Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, Antila S, Lehtonen L, Pesonen E. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated forcardiac surgery. Pediatr Crit Care Med. 2004;5(5): 457-62.

18. Alejandro Avila-Alvarez, Maria Jesus del Cer. Inodilators in the Management of Low Cardiac Output Syndrome. Curr Vasc Pharmacol. 2016;14(1):57.

19. Pellicer A, Riera J, Lopez-Ortego P, Bravo MC, Madero R, Perez-Rodriguez J, et al. Phase 1 study of two inodilators in neonates undergoing cardiovascular surgery. Pediatr Res. 2013;73(1):95-103.

20. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised doubleblind trial. Lancet. 2002;360(9328):196-202.

21. Moiseyev V. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). Eur Heart J. 2002;23(18):1422-32.

22. Braun JP, Schneider M, Kastrup M, Liu J. Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using levosimendan. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;26(1):228-30.

23. Ebade AA, Khalil MA, Mohamed AK. Levosimendan is superior to dobutamine as an inodilator in the treatment of pulmonary hypertension for children undergoing cardiac surgery. J Anesth. 2013;27(3):334-9.

24. Vogt W, Läer S. Prevention for pediatric low cardiac output syndrome: results from the European survey EuLoCOS-Paed. Paediatr Anaesth. 2011;21(12):1176-84.

25. Vogt W, Läer S. Treatment for paediatric low cardiac output syndrome: results from the European EuLoCOS-Paed survey. Arch Dis Child. 2011;96(12):1180-6.

26. Bailey JM, Miller BE, Lu W, Tosone SR, Kanter KR, Tam VK. The pharmacokinetics of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery. Anesthesiology. 1999;90(4): 1012-8.

27. Garcia Guerra G, Joffe AR, Senthilselvan A, Kutsogiannis DJ, Parshuram CS. Incidence of milrinone blood levels outside the therapeutic range and their relevance in children after cardiac surgery for congenital heart disease. Intensive Care Med. 2013;39(5): 951-7.

28. Ramamoorthy C, Anderson GD, Williams GD, Lynn AM. Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery. Anesth Analg. 1998;86(2):283-9.

29. Zuppa AF, Nicolson SC, Adamson PC, Wernovsky G, Mondick JT, Burnham N, et al. Population pharmacokinetics of milrinone in neonates with hypoplastic left heart syndrome undergoing stage I reconstruction. Anesth Analg. 2006;102(4):1062-9.

30. Meyer S, Gortner L, Brown K, Abdul-Khaliq H. The role of milrinone in children with cardiovascular compromise: review of the literature. Wien Med Wochenschr. 2011;161(7-8):184-91.

31. Chang AC, Atz AM, Wernovsky G, Burke RP, Wessel DL. Milrinone: systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. Crit Care Med. 1995;23(11):1907-14.

32. Paradisis M, Evans N, Kluckow M, Osborn D. Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants. J Pediatr. 2009;154(2):189-95.

33. Smith AH, Owen J, Borgman KY, Fish FA, Kannankeril PJ. Relation of milrinone after surgery for congenital heart disease to significant postoperative tachyarrhythmias. Am J Cardiol. 2011;08(11):1620-4.

34. Paradisis M, Jiang X, McLachlan AJ, Evans N, Kluckow M, Osborn D. Population pharmacokinetics and dosing regimen design of milrinone in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(3):F204-9.

35. Paradisis M, Evans N, Kluckow M, Osborn D, McLachlan AJ. Pilot study of milrinone for low systemic blood flow in very preterm infants. J Pediatr. 2006;148(3):306-13.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-29]