

Ketanserin and hypertension in cardiac surgery

Citation for published version (APA):

van der Starre, P. J. A. (1988). *Ketanserin and hypertension in cardiac surgery*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19880226ps>

Document status and date:

Published: 01/01/1988

DOI:

[10.26481/dis.19880226ps](https://doi.org/10.26481/dis.19880226ps)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 12

Summary

Summary

An important problem for the anesthesiologist is the prevention and treatment of hypertension during and following cardiac surgery.

In the introduction of this thesis the incidence and causes of this form of hypertension is reviewed. A distinction is made between the type of hypertension which develops before the start of cardiopulmonary bypass, during cardiopulmonary bypass, in the period immediately following the termination of cardiopulmonary bypass and postoperatively, in the first hours after arrival in the intensive care unit (ICU). The treatment of hypertension is particularly important in the period before cardiopulmonary bypass because it can cause myocardial damage, increased blood loss and possibly cerebral haemorrhage, especially in the elderly patient. Hypertension in this period is mainly caused by the stress of laryngoscopy, intubation, sternotomy and sternal spread. During these manipulations pressor effects occur leading to a significant increase in the plasma levels of catecholamines, vasopressin as well as renin and angiotensin. Increased plasma serotonin levels may also play a role.

Hypertension during cardiopulmonary bypass has other causes. The concentrations of catecholamines in the plasma increase, particularly under the influence of hemodilution, hypothermia, hypotension and the application of non-pulsatile flow. During cardiopulmonary bypass damage of blood platelets occurs, leading to the release of beta-thromboglobulin, platelet factor-4, thromboxane B₂ and possibly serotonin. In the period immediately following cardiopulmonary bypass hypertension rarely occurs because the heart has to recover from the ischemic insult resulting from aortic clamping during CPB. At this stage hypertension may develop only in the presence of severe peripheral vasoconstriction.

In the early postoperative phase in the ICU hypertension often develops (40-60% of the coronary bypass patients). Factors like the maintained elevated plasma levels of catecholamines, the diminishing efficacy of the pre-operative beta-blockade may be responsible for this hypertension. The patients arousal during this period may lead to intolerance of the endotracheal tube which may also cause hypertension. It is unclear whether serotonin plays a role in this process. In this phase hypertension may cause the same complications as in the period before cardiopulmonary bypass. In addition it is assumed that hypertension may lead to early closure of coronary bypass grafts.

Because perioperative hypertension is generally treated by means of vasodilators, a review is presented of the existing intravenous antihypertensive agents of which sodium nitroprusside and nitroglycerin are most commonly used. Recently developed antihypertensive compounds, like

urapidil, adenosine and ketanserin are discussed. The latter is a S_2 -serotonergic receptor antagonist with α_1 -adrenergic receptor blocking properties, which was found to be effective in the treatment of patients with essential hypertension.

Thereafter a short review is presented of the origin, metabolism and effects of serotonin. Serotonin is synthesized in the chromaffine cells of the gastro-intestinal tract. After release the compound is almost completely metabolized in the liver. The residual serotonin is taken up by endothelial cells, especially in the lung. Small amounts of serotonin, which pass the lung, are stored in blood platelets, resulting in very small amounts of free serotonin in plasma. Serotonin may cause vasodilatation as well as vasoconstriction, depending of the type of blood vessel and the basic vascular tone. Serotonin is liberated from aggregating platelets causing for example vasoconstriction in arteries, an effect mediated by S_2 -serotonergic receptors. Serotonin dilates arterioles probably via S_1 -serotonergic receptors, an effect in which the "endothelium-derived relaxing factors (EDRF)" may play a role. Serotonin also amplifies vasoconstriction, as induced by vasoconstricting agents, like catecholamines and angiotensin. Especially through this mechanism serotonin is believed to play a role in the origin of hypertension. In pathological conditions like atherosclerosis, pulmonary hypertension, endotoxic shock and eclampsia, an increased activity of serotonin has been demonstrated. Eventually in the last part of the first chapter the aim of this thesis is presented.

In the second chapter a short review is presented of the pharmacology of ketanserin. Ketanserin is a specific S_2 -serotonergic receptor blocker with α_1 -adrenergic receptor blocking properties. The compound is devoid of S_1 -serotonergic receptor blocking properties. It is a quinazoline derivative with a half life of 15 hours. Ketanserin is mainly metabolized in the liver to non-active metabolites. The most important application is its use as antihypertensive agent, especially in patients with essential hypertension, preeclampsia, pulmonary hypertension and neurogenic hypertension. It is also administered in patients with peripheral vascular disease like Raynaud's disease, Burger's disease and diabetes mellitus. Before the start of this thesis the antihypertensive effect of ketanserin was ascribed to different mechanisms: sole S_2 -serotonergic receptor blockade, sole α_1 -adrenergic receptor blockade, a combination of both or a blockade of the sympathetic outflow of catecholamines by an interaction on central α_1 -adrenergic receptors.

The clinical part of the thesis starts with a review of the techniques applied in anesthesia, surgery, cardiopulmonary bypass and general post-operative treatment (chapter 3).

The first clinical study (chapter 4) consists of a double blind prospec-

tive study, in which ketanserin or the solvent of ketanserin is administered pre and postoperatively as a continuous infusion in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Changes in hemodynamics and the plasma levels of humoral factors are measured. In addition the amounts of fentanyl and nitroglycerin administered are determined, as well as perioperative diuresis. During ketanserin infusion blood pressure, heart rate and cardiac output are reduced, and peripheral vascular resistance is higher than during solvent administration. In both groups the plasma levels of catecholamines, renin and angiotensin increase significantly during and following surgery, but the concentrations of serotonin do not significantly change. In the ketanserin group the peripheral (skin) temperature and diuresis are higher, which might be caused by specific S_2 -serotonergic receptor antagonism in these tissues. During the infusion of ketanserin lower doses of fentanyl and less frequent administrations of nitroglycerin are necessary to treat hypertensive episodes.

In chapter 5 an open study is presented showing that ketanserin is effective in the treatment of postoperative hypertension following coronary surgery. The decrease in blood pressure is caused by a decrease in peripheral vascular resistance but heart rate does not increase, leading to a significant decrease of the triple index (the product of systolic blood pressure, heart rate and left atrial pressure), indicating that the oxygen demand of the heart diminishes.

In chapter 6 the results, as obtained in chapter 5 are evaluated in a prospective double blind study in a similar group of patients. Ketanserin decreases blood pressure in significantly more patients than does its solvent.

In chapter 7 ketanserin is compared with sodium nitroprusside, the intravenous antihypertensive agent routinely used, in a comparable group of patients as described in chapter 5 and 6. Both substances are effective in decreasing blood pressure. As opposed to ketanserin, sodium nitroprusside causes reflex tachycardia and an increase in pulmonary shunt fraction, probably caused by a decrease in hypoxic pulmonary vasoconstriction.

In chapter 8 ketanserin is compared with sodium nitroprusside in the treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing valvular surgery. In these patients pulmonary dysfunction due to cardiac failure, has already existed for a long period of time. Both vasodilators are effective in lowering pulmonary vascular resistance. However, sodium nitroprusside causes an increase in pulmonary shunt fraction also in these patients, as opposed to ketanserin.

To obtain more insight into the underlying mechanism of the blood pressure lowering effect of ketanserin the model of cardiopulmonary bypass was used (chapter 9) because it allows the the investigation of the ef-

fects of compounds on peripheral circulation without interference of cardiac reflexes. The blood pressure lowering effect of ketanserin is dose dependent, with a maximal effect at a dose of 10 mg. Ketanserin also appears to possess α_1 -adrenergic receptor blocking properties, the duration of which is dose-dependent. The specific S_2 -serotonergic receptor antagonist ritanserin does not affect blood pressure, but amplifies the blood pressure lowering effect of the α_1/α_2 -adrenergic receptor blocker phentolamine. It is concluded that per and postoperative hypertension may be effectively treated by means of simultaneous blockade of α_1 -adrenergic and S_2 -serotonergic receptors. Ketanserin combines these properties.

In the last clinical study (chapter 10), in which the same model as described in chapter 9 is used, ketanserin appears to be an arterial and venous vasodilator, as opposed to the calcium antagonist nifedipine, recently recommended as antihypertensive agent, which induces only arterial vasodilatation. Ketanserin may be preferred in the treatment of these patients, because venous vasoconstriction develops during and following cardiopulmonary bypass.

In chapter 11 the results, as obtained in the above mentioned studies, are discussed in general. Ketanserin is effective in the treatment of postoperative hypertension following coronary surgery, but it is not possible to completely prevent per and postoperative hypertension by the continuous infusion of the compound. Unlike sodium nitroprusside ketanserin does not induce reflex tachycardia and an increase in pulmonary shunt fraction. Ketanserin improves peroperative diuresis. The compound is a potent arterial and venous vasodilator. Ketanserin appears to possess both S_2 -serotonergic and α -adrenergic receptor blocking properties. The blood pressure lowering effect is maximal at a dose of 10 mg, and the duration of the α -adrenergic receptor blocking effect is dose-dependent. Also in man blocking of S_2 -serotonergic receptors amplifies the blood pressure lowering effect of α -adrenergic receptor blockade. Ketanserin combines these two properties. It could not be proven that serotonin plays an important role in the development of hypertension during and following heart surgery, but is assumed that it amplifies the vasoconstrictive effect of catecholamines at the level of the microcirculation.

Chapter 13

Samenvatting

Samenvatting

Een belangrijk probleem voor de anaesthesist is de preventie en behandeling van hypertensie tijdens en na hartchirurgie.

In het inleidende hoofdstuk van dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van de incidentie en de oorzaken van deze vorm van hypertensie. Er kan een verdeling worden gemaakt tussen hypertensie die ontstaat voor het aansluiten van de hart-long machine (= cardiopulmonale bypass), tijdens cardiopulmonale bypass, in de periode onmiddellijk na het beëindigen van cardiopulmonale bypass en tijdens de postoperative periode in de eerste uren na aankomst in de intensive care unit (ICU). Met name in de periode voor cardiopulmonale bypass is de bestrijding van hypertensie erg belangrijk omdat het kan leiden tot hartspier beschadiging, verhoogd bloedverlies en eventueel een cerebrovasculair accident, met name bij oudere patienten. De belangrijkste oorzaken van hypertensie in deze periode zijn laryngoscopie, intubatie, sternotomie en sternum spreiden. Bij deze handelingen ontstaan zogenaamde pressor effecten die leiden tot een significante stijging van de serumspiegels van catecholaminen als adrenaline en noradrenaline, als mede renine en angiotensine. Er wordt ook aannemelijk gemaakt dat serotonine hierbij een rol speelt.

Hypertensie tijdens cardiopulmonale bypass kent andere oorzaken. Hierbij stijgen de catecholamine-concentraties in het bloed met name onder invloed van hemodilutie, hypothermie, hypotensie en het toepassen van niet-pulsatieve bloeddorstroming. Tijdens cardiopulmonale bypass ontstaat beschadiging van bloedplaatjes, waarbij stoffen als beta-thromboglobuline, platelet factor-4, thromboxane B2 en mogelijk ook serotonine vrijkomen in het plasma. In de periode onmiddellijk na cardiopulmonale bypass komt hypertensie nauwelijks voor omdat het hart moet herstellen van de ischaemie die tijdens de operatie ontstaat wanneer de aorta afgeklemd wordt. Slechts ten gevolge van extreme perifere vasoconstrictie kan eventueel hypertensie ontstaan.

In de vroege postoperatieve fase in de ICU komt hypertensie veel voor (40-60% van de coronair chirurgische patienten). Een combinatie van factoren ligt hieraan ten grondslag, zoals de nog steeds verhoogde catecholamine-concentraties, de verlaagde activiteit van de preoperatieve beta-blockade, en rigiditeit ten gevolge van het gebruik van narcotische analgetica (b.v. fentanyl of sufentanil). Tevens kan de patient ontwaken in deze periode, waarbij de endotracheale tube ernstige irritatie kan veroorzaken, hetgeen kan leiden tot hypertensie. Of serotonine hierbij een rol speelt is onbekend, maar wordt wel vermoed. In deze fase kan hypertensie dezelfde complicaties veroorzaken als in de periode voor cardiopulmonale bypass. Bovendien wordt verondersteld dat de hypertensie aanlei-

ding kan geven tot vroege afsluiting van de aangelegde coronaire omleidingen.

Omdat perioperatieve hypertensie in het algemeen wordt behandeld met behulp van vaatverwijdende stoffen (vasodilatoren), wordt vervolgens een overzicht gegeven van de bestaande intraveneuze antihypertensiva waarvan nitroprusside natrium en nitroglycerine de belangrijkste vertegenwoordigers zijn. Moderne antihypertensiva zoals urapidil en adenosine worden besproken, evenals ketanserin, een S_2 -serotonerge receptor antagonist, die effectief bleek bij de behandeling van patienten met bijvoorbeeld essentiële hypertensie.

Hierna volgt een korte beschrijving van het ontstaan, het metabolisme en de effecten van serotonine. Serotonine wordt gesynthetiseerd in de chromaffine cellen van de darm. Na vrijzetting wordt de stof vrijwel volledig opgenomen en gemetaboliseerd in de lever. De in het bloed overgebleven hoeveelheid serotonine wordt opgenomen door endotheelcellen, voornamelijk in de long. De kleine hoeveelheid serotonine die de long passeert wordt opgeslagen in de bloedplaatjes, zodat uiteindelijk slechts een zeer kleine concentratie vrij serotonine in het plasma kan worden aangetroffen. Serotonine kan zowel vasodilatatie als vasoconstrictie veroorzaken, afhankelijk van de soort bloedvaten en van de basale tonus. Serotonine vrijgezet uit aggregerende bloedplaatjes veroorzaakt bijvoorbeeld vasoconstrictie in de arterien, een effect dat via S_2 -serotonerge receptoren verloopt. De door serotonine veroorzaakte vasodilatatie, bijvoorbeeld op arteriolair niveau, verloopt waarschijnlijk via S_1 -serotonerge receptoren, waarbij zogenaamde "endothelium-derived relaxing factors" (EDRF) een rol spelen. Daarnaast kan serotonine de vasoconstrictieve werking van andere vasoconstrictoren als catecholaminen en angiotensine versterken. Met name door dit mechanisme wordt aan serotonine een rol toegedacht bij het ontstaan van hypertensie. In pathologische condities, zoals atherosclerose, pulmonale hypertensie, endotoxische shock en eclampsie, kan een verhoogde activiteit van serotonine worden aangetoond. Tenslotte worden in het laatste gedeelte van het eerste hoofdstuk de doelstellingen van het voorliggende onderzoek omschreven.

In het tweede hoofdstuk wordt een kort overzicht gegeven van de farmacologie van ketanserin. Ketanserin is een specifieke S_2 -serotonerge receptor blocker met α_1 -adrenerge receptor blockerende eigenschappen. De stof heeft geen S_1 -serotonerge receptor antagonistische werking. Het is een quinazolinederivaat, met een halfwaardetijd van 15 uur. Ketanserin wordt voornamelijk afgebroken in de lever tot niet-werkzame metabolieten. De belangrijkste toepassing betreft de antihypertensieve werking, met name bij patienten met essentiële hypertensie, preeclampsie, pulmonale hypertensie en neurogene hypertensie. Tevens vindt het een

toepassing bij perifeer vaatlijden zoals bij de ziekte van Raynaud, ziekte van Burger en diabetes mellitus. De antihypertensieve werking van ketanserine werd voor de aanvang van dit proefschrift aan verschillende mechanismen toegeschreven zoals een louter S_2 -serotonerge receptor blockade, een louter α_1 -adrenerge receptor blockade, een combinatie van beide of een centrale sympathico-inhibitie.

Het klinische gedeelte van de thesis begint met een overzicht van de toegepaste technieken op het gebied van anaesthesie, chirurgie, cardiopulmonale bypass en algemene postoperatieve behandeling (hoofdstuk 3).

De eerste klinische studie (hoofdstuk 4) betreft een dubbelblinde, prospectieve studie, waarbij ketanserine of het oplosmiddel van ketanserine pre- en postoperatief als continu infuus worden toegediend bij patiënten die een coronaire bypass operatie ondergaan en waarbij veranderingen in de haemodynamiek en de hormonale plasma spiegels worden gemeten. Tevens worden de gebruikte hoeveelheden fentanyl en nitroglycerine vastgesteld, evenals de peroperatieve diurese. De resultaten tonen aan dat ketanserine tijdens verschillende fasen van de studie een lagere bloeddruk, hartfrequentie en cardiac output, en een hogere perifere weerstand veroorzaakt dan het oplosmiddel van ketanserine. In beide groepen blijken de plasma spiegels van de catecholaminen, renine en angiotensine tijdens en na de operatie significant te stijgen, maar de serotonine-concentraties veranderen niet significant. In de ketanserine-groep blijkt de perifere (huid) temperatuur hoger en de diurese groter te zijn, hetgeen wordt toegeschreven aan een mogelijk specifiek S_2 -serotonerge receptor antagonisme met betrekking tot deze orgaansystemen. Tenslotte wordt aangetoond dat tijdens de infusie van ketanserine lagere doseringen fentanyl en minder frequente toediening van nitroglycerine nodig zijn om hypertensieve fasen te bestrijden.

In hoofdstuk 5 wordt in een open studie aangetoond dat ketanserine effectief is in de behandeling van postoperatieve hypertensie na coronaire chirurgie. De bloeddrukdaling komt tot stand via verlaging van de perifere weerstand waarbij opvalt dat tijdens de behandeling met ketanserine de hartfrequentie niet stijgt, hetgeen een significante daling veroorzaakt van de triple index (het produkt van systolische bloeddruk, hartfrequentie en linker atrium druk), een maat voor het zuurstofverbruik van het hart.

In hoofdstuk 6 worden de resultaten uit hoofdstuk 5 getoetst door middel van een prospectief dubbelblind onderzoek bij een vergelijkbare groep patiënten. Ketanserine blijkt bij significant meer patiënten de bloeddruk te verlagen dan het oplosmiddel van ketanserine.

In hoofdstuk 7 wordt ketanserine vergeleken met nitroprusside natrium, het meest gebruikte intraveneuze antihypertensivum, bij een vergelijkbare

groep patienten als in hoofdstuk 5 en 6. Beide substanties zijn effectief in het verlagen van de bloeddruk. In tegenstelling tot ketanserin blijkt nitroprusside natrium reflex tachycardie en een toename van de pulmonale shunt fractie te veroorzaken. Waarschijnlijk berust dit laatste verschil op het al dan niet intact laten van de hypoxische pulmonale vasoconstrictie.

Ketanserin wordt in hoofdstuk 8 vergeleken met nitroprusside natrium bij de behandeling van pulmonale hypertensie bij patienten die klepchirurgie hebben ondergaan en waarbij meestal sprake is van een reeds bestaande pulmonale dysfunctie ten gevolge van chronische decompensatio cordis. Beide vasodilatoren blijken effectief te zijn in het verlagen van de pulmonale weerstand. Ook in deze studie blijkt nitroprusside natrium de pulmonale shunt fractie significant te verhogen, dit in tegenstelling tot ketanserin.

Om het werkingsmechanisme van ketanserin verder te analyseren wordt gebruik gemaakt van het model van cardiopulmonale bypass (hoofdstuk 9), omdat dit de mogelijkheid biedt de effecten van geneesmiddelen op de perifere circulatie te bestuderen met uitsluiting van reflexmatige beïnvloeding door het hart. Hierbij blijkt dat het acute bloeddrukverlagend effect van ketanserin dosis-afhankelijk is, met een maximaal effect bij een dosis van 10 mg. Tevens blijkt dat ketanserin een α_1 -adrenerge receptor blockerende werking bezit, waarbij de duur van de α -blockade dosis afhankelijk is. Tenslotte blijkt dat de specifieke S_2 -serotonerge receptor antagonist ritanserin geen invloed uitoefent op de bloeddruk, maar wel een amplificerende werking heeft op het bloeddrukverlagende effect van de α_1/α_2 -adrenerge receptor blocker phenolamine. Er wordt geconcludeerd dat per- en postoperatieve hypertensie effectief behandeld kan worden met behulp van de gelijktijdige blockade van α_1 -adrenerge en S_2 -serotonerge receptoren.

In de laatste klinische studie (hoofdstuk 10), uitgevoerd in hetzelfde model als beschreven in hoofdstuk 9, wordt aangetoond dat ketanserin zowel een arteriele als veneuze vasodilatator is, maar dat de calcium antagonist nifedipine, recent als antihypertensivum aanbevolen, slechts een arteriele vasodilatator is. Omdat tijdens en na cardiopulmonale bypass veneuze vasoconstrictie optreedt, heeft ketanserin bij de behandeling van deze patienten de voorkeur.

In hoofdstuk 11 worden algemene conclusies getrokken uit de beschreven studies. Ketanserin is effectief in de behandeling van postoperatieve hypertensie na coronair chirurgie, maar het is niet mogelijk om met behulp van een continu infuus van ketanserin per- en postoperatieve hypertensie te voorkomen. Ketanserin veroorzaakt geen reflex tachycardie en geen stijging van de pulmonale shunt fractie. Ketanserin verbetert de peroperatieve diurese. De stof is een krachtige arteriele en veneuze vaat-

verwijder. Ketanserin blijkt, naast zijn bekende specifieke S_2 -serotonerge ook alpha-adrenerge receptor blockerende eigenschappen te bezitten, waarbij de bloeddrukverlagende werking een maximum kent bij 10 mg, en de duur van de alpha-adrenerge receptor blockade dosis afhankelijk blijkt te zijn. Tevens wordt aangetoond dat blockade van S_2 -serotonerge receptoren het effect van alpha-receptor blockade ook in de mens amplificeert. Tenslotte moet opgemerkt worden dat niet duidelijk kon worden aangetoond dat serotonine een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van hypertensie tijdens en na hartchirurgie, maar mogelijk op het niveau van de microcirculatie de vasoconstrictieve werking van catecholaminen versterkt.