

Dexmedetomidine as anesthetic adjuvant : cardiovascular and anesthetic effects in animals and humans

Citation for published version (APA):

Lawrence, C. J. (1998). *Dexmedetomidine as anesthetic adjuvant : cardiovascular and anesthetic effects in animals and humans*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19980326cl>

Document status and date:

Published: 01/01/1998

DOI:

[10.26481/dis.19980326cl](https://doi.org/10.26481/dis.19980326cl)

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.

Summary

Improvements in anesthesia and perioperative patient care have allowed patients to undergo surgery with a minimum of discomfort and complications. Although anesthesia can, during less stressful surgery, protect patients against the harmful effects of noxious stimuli, it is not always possible to provide optimal protection throughout all types of surgery without recourse to invasive techniques (like epidural analgesia) or large doses of anesthetic agents which may cause hemodynamic instability and prolong recovery. In order to provide stable anesthesia without recourse to high doses of anesthetics, other pharmacological agents which are not themselves anesthetics may be applied as anesthetic adjuvants. Recently, α_2 -adrenergic receptor agonists have been advocated as such anesthetic adjuvants since they provide sedation, and reduce anxiety, nausea and pain (Chapter 3). These effects are more apparent following the recently developed agents with a greater selectivity for the α_2 -receptors than the "classic" α_2 -adrenergic agonist clonidine.

The anesthetic effects of dexmedetomidine and other α_2 -adrenergic agonists are due to stimulation of α_2 -adrenergic receptors in centers such as the locus coeruleus in the brain.

α_2 -Receptors are found also in the walls of blood vessels where they cause vasoconstriction. Some animal studies raised concerns about the potential vasoconstrictive effects of α_2 -agonists on α_2 -receptors in peripheral and coronary arteries. Therefore, before exploring the use of dexmedetomidine in clinical anesthesia, we investigated its cardiovascular effects on the normal cardiovascular system in detail. Since more invasive studies on coronary blood flow and oxygen requirements of the heart can be performed in experimental animals, we studied the effects of dexmedetomidine on the cardiovascular system in anesthetized dogs and goats. Finally, we carried out a clinical study in humans to better evaluate the benefits and cardiovascular effects of a pre-anesthetic dose of dexmedetomidine on healthy patients undergoing minor surgery.

In Chapter 4, we compared the hemodynamic effects of clonidine with dexmedetomidine in dogs using a range of doses. Both agents caused a transient increase in arterial blood pressure and systemic vascular resistance and a longer-lasting decrease in heart rate and cardiac output, but dexmedetomidine was 3–10 times more potent than clonidine for the pressor effects. Within 15 min the pressor effect recovered considerably for doses $\leq 3 \mu\text{g/kg}$ of dexmedetomidine and clonidine. High dose

clonidine (10 and 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) induced prolonged coronary vasoconstriction and reduction in myocardial contractility. These results indicate that slow intravenous administration is more important for the potent and selective α_2 -adrenergic agonist dexmedetomidine than for clonidine, and that dexmedetomidine lacks the ontoward α_1 -adrenergic effects, occurring at high doses of clonidine.

In Chapters 5 and 6 we describe the hemodynamic effects of dexmedetomidine in dogs anesthetized with either chloralose/urethane or fentanyl/halothane. The rapid, transient increase in blood pressure, systemic vascular resistance and left ventricular end-diastolic pressure, and longer-lasting reduction in cardiac output and heart rate was similar in both dog groups. Fifteen minutes later the effect was dependent on anesthetic technique. In chloralose/urethane anesthetized dogs, blood pressure decreased, whereas in fentanyl/halothane anesthetized dogs blood pressure remained elevated. Thus, anesthetic technique influences the cardiovascular effects of dexmedetomidine in dogs. Since sympathetic tone is known to be greater in dogs anesthetized with chloralose/urethane it is likely that the stabilizing effect of dexmedetomidine on heart rate and blood pressure is greater in situations where the initial sympathetic tone is high.

This stabilizing effect in chloralose/urethane anesthetized dogs was also accompanied by decreased myocardial energy requirement, while myocardial oxygen supply decreased in parallel with demand. Myocardial oxygen extraction increased only after the highest dose of 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine, but even at this dose the heart continued to extract lactate, indicating the absence of global myocardial ischemia. These data indicate that for dexmedetomidine $\leq 3 \mu\text{g}/\text{kg}$, the reduction in myocardial blood flow is functional; by metabolic vasoregulation rather than adrenergic vasoconstriction. Although total myocardial blood flow is reduced after dexmedetomidine, endocardial/epicardial blood flow ratio is increased, safeguarding the layer most vulnerable to ischemia (Chapter 5).

In Chapter 6, a study of the distribution of cardiac output using radioactive microspheres, we show that the reduction in cardiac output following dexmedetomidine is not the result of an equal reduction of blood flow to all organs. Blood flow to the vital organs (heart, brain, kidneys) is spared and greater reductions occur in the blood flow to less vital organs such as the skin, intestine and spleen and through arterio-venous anastomoses.

After studying the cardiovascular effects of dexmedetomidine in the dog, a species prone to α -adrenergic vasoconstriction, we investigated the goat. We found that the pressor effect of dexmedetomidine in goats was shorter than in dogs, and therefore more like that seen in humans. In goats, dexmedetomidine 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ reduced myocardial oxygen extraction (Chapter 7), whereas in the dog this dose increased it (Chapter 5). This indicates that the balance of myocardial oxygen supply and demand is maintained up to a higher dose of dexmedetomidine in goats. If similarity in pressor

response is indicative of the coronary vasoconstrictive effect in goats and humans, humans may be less prone to coronary vasoconstriction following dexmedetomidine.

In the clinical study during minor surgery in healthy adults, we showed that a single intravenous dose of 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine given over 5 min prior to anesthetic induction reduced the requirements for isoflurane by 90%, for thiopental by 14% and for fentanyl by 33%. Plasma catecholamine levels were lower in the dexmedetomidine patients, indicating a sympatholytic effect. Dexmedetomidine reduced the hemodynamic response to intubation and emergence from anesthesia and increased hemodynamic stability in the peri-operative period. Also, there was a reduced requirement for post-operative analgetic and anti-emetic medication. While the incidence of peri-operative bradycardia was high in these patients, this did not produce adverse hemodynamic effects (Chapter 8).

Therefore, we have demonstrated that the hemodynamic effects of dexmedetomidine do not represent a contraindication to its use during anesthesia. On the contrary, the central sympatholysis together with the many other beneficial effects demonstrated in this thesis suggest that dexmedetomidine is an excellent agent for use as an anesthetic adjuvant in healthy patients.

Samenvatting

Verbeteringen in anesthesie en peri-operatieve patiëntenzorg hebben ertoe geleid dat patiënten kunnen worden geopereerd met een minimum aan ongemak en complicaties. In de anesthesiologie wordt ook steeds meer ingezien dat anesthesie patiënten kan beschermen tegen de nadelige effecten van schadelijke prikkels. Het lukt echter niet altijd om optimale bescherming aan te bieden zonder gebruik te maken van invasieve technieken, zoals epidurale anesthesie, of hogere doseringen van anesthesiemiddelen. Dit laatste kan leiden tot hemodynamische instabiliteit en verlengde nawerking. Daarom worden ook wel farmaca, die zelf geen anestetische werking hebben, gebruikt als anestetisch adjuvans. α_2 -Adrenerge agonisten worden steeds meer genoemd als mogelijk anestetisch adjuvans omdat zij kalmering veroorzaken, alsmede vermindering van angst, misselijkheid en pijn. (hoofdstuk 3). Deze effecten treden met name op bij recent ontwikkelde stoffen die een hogere selectiviteit hebben voor de α_2 -receptoren dan de "klassieke" α_2 -agonist clonidine.

De bovengenoemde effecten van dexmedetomidine en andere α_2 -adrenerge agonisten worden veroorzaakt door stimulatie van α_2 -adrenerge receptoren die zich bevinden in hersen centra zoals de locus coeruleus.

α_2 -Receptoren bevinden zich echter ook in de vaatwand, waar ze vaatvernauwing veroorzaken. Sommige dierexperimentele studies suggereerden dat α_2 -adrenerge stimulatie nadelige vasoconstrictie kan veroorzaken van perifere en coronaire bloedvaten. Daarom hebben wij, voordat wij dexmedetomidine wensten te gebruiken tijdens klinische anesthesie, eerst zijn hemodynamische effecten op het normale cardiovasculaire systeem onderzocht. Om meer gedetailleerde studies aangaande coronaire doorbloeding en zuurstofgebruik van het hart te kunnen verrichten hebben wij de effecten van dexmedetomidine op het cardiovasculaire systeem van honden en geiten onderzocht. Daarna hebben wij een klinische studie verricht met als doel cardiovasculaire effecten en de voordelen van dexmedetomidine te evalueren in gezonde patiënten die een kleine operatie moesten ondergaan.

In hoofdstuk 4 vergeleken wij de hemodynamische effecten van clonidine met dexmedetomidine in honden bij een aantal doseringen. Beide stoffen veroorzaakten een tijdelijke verhoging van de arteriële bloeddruk en de systemische vaatweerstand, een langer durende verlaging van het hartminuutvolume en de hartfrequentie. Dexmedetomidine bleek 3 tot 10 keer potenter te zijn dan clonidine voor wat betreft de

pressor effecten. Binnen 15 min na toediening verminderde het pressor effect van dexmedetomidine en clonidine aanzienlijk bij doseringen $\leq 3 \mu\text{g}/\text{kg}$. Hoge doses clonidine (10 en $30 \mu\text{g}/\text{kg}$) veroorzaakten langdurige coronaire vasoconstrictie alsmede verminderde myocardiële contractiliteit. Deze resultaten geven aan dat langzame intraveneuze toediening belangrijker is bij de potente en selectieve α_2 -adrenerge agonist dexmedetomidine dan bij clonidine, en dat dexmedetomidine de α_1 -adrenerge effecten mist die na hoge dosis clonidine voorkomen.

In hoofdstukken 5 en 6 beschrijven wij de hemodynamische effecten van dexmedetomidine in honden onder chloralose/urethane of fentanyl/halothane anesthesie. De snelle, tijdelijk verhoogde bloeddruk, systemische vasculaire weerstand en linker kamer eind-diastolische druk, alsmede de langer durende vermindering in hartminuutvolume en hartfrequentie waren vergelijkbaar in de twee groepen. Vijftien minuten daarna was het effect afhankelijk van de gebruikte anesthesietechniek. In de chloralose/urethane groep daalde de bloeddruk, terwijl in de fentanyl/halothane groep de bloeddruk hoog bleef. De vorm van anesthesie beïnvloedt dus de cardiovasculaire effecten van dexmedetomidine in honden. Omdat bekend is dat de sympathische tonus hoger is onder chloralose/urethane anesthesie, is het waarschijnlijk dat de stabiliserende effecten van dexmedetomidine op hartfrequentie en bloeddruk groter zijn in situaties met een hogere initiële sympathische tonus.

Dit stabiliserende effect van dexmedetomidine in de chloralose/urethane groep ging gepaard met verminderde energie behoefte van het myocard, terwijl de myocardiële zuurstof toevoer verminderde parallel aan de zuurstofbehoefte. Myocardiële zuurstofextractie ging alleen omhoog na de hoogste dosis van $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine, maar zelfs na deze dosering extraheerde het hart lactaat, wijzend op de afwezigheid van globale myocardiële ischemie. Deze gegevens wijzen erop, dat voor dexmedetomidine $\leq 3 \mu\text{g}/\text{kg}$ de vermindering van myocardiële doorbloeding functioneel is, dat wil zeggen veroorzaakt is door verminderde metabole behoeften en niet door adrenerge vasoconstrictie. Bovendien was de afname van de myocardiële doorbloeding het sterkst in de buitenste lagen van de linker kamerwand en minder uitgesproken in de binnenste lagen, de lagen die het meest gevoelig zijn voor ischemie (hoofdstuk 5).

Ook het effect van dexmedetomidine op de doorbloeding van veel andere organen is onderzocht (hoofdstuk 6). Het bleek dat de reductie in hartminuutvolume door dexmedetomidine gepaard gaat met sterke verschillen in de veranderingen van doorbloeding van de verschillende organen. Doorbloeding van de vitale organen (hart, hersenen, nieren) wordt gespaard, terwijl de doorbloeding van minder vitale organen, zoals huid, ingewanden en milt, sterk afnemen, evenals de doorstroming van arterio-veneuze anastomosen.

Nadat wij de cardiovasculaire effecten van dexmedetomidine bestudeerd hadden in honden, een species waarvan bekend is dat het erg gevoelig is voor α -adrenerge vasoconstrictie, onderzochten wij de geit. Het pressor effect van dexmedetomidine in

geiten bleek kortdurender dan in de hond, en daarmee meer vergelijkbaar was met dat in de mens. In geiten verminderde 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine de myocardiale zuurstofextractie (hoofdstuk 7), terwijl in de hond deze dosis de extractie deed toenemen (hoofdstuk 5). Dit betekent dat de balans van zuurstofaanvoer en -behoefte in het myocard stabiel blijft, zelfs na een hogere dosis dexmedetomidine in geiten. Als de pressor respons (in de perifere circulatie) een maat is voor het effect in de coronair circulatie, is het mogelijk dat α_2 adrenerge coronaire vasoconstrictie in mensen minder uitgesproken is dan in honden.

Hierna is een klinische studie verricht bij gezonde volwassenen tijdens kleine chirurgische ingrepen. Dexmedetomidine werd toegediend in een dosering van 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intraveneus gedurende 5 min voor de inleiding van anesthesie. Deze dosis verminderde de benodigde hoeveelheid isofluraan met 90%, de benodigde hoeveelheid thiopental met 14% en die van fentanyl met 33%. Plasma catecholamine spiegels waren lager in patiënten met dexmedetomidine, wat wijst op verlaging van de sympatholytische activiteit. Dexmedetomidine verminderde de hemodynamisch reacties op intubatie en ontwaken uit de anesthesie, en verhoogde de hemodynamische stabiliteit in de perioperatieve periode. Verder was er een verminderde behoefte aan post-operatieve analgetica en anti-emetica. Ondanks het feit dat peri-operatieve bradycardie vaker voorkwam in de dexmedetomidine patiënten, heeft dit niet geleid tot ongewenste hemodynamische effecten (hoofdstuk 8).

Wij concluderen uit de bovenstaande gegevens dat de hemodynamische effecten van dexmedetomidine geen contra-indicatie vormen voor zijn gebruik tijdens anesthesie. De centrale sympatholyse tesamen met de reductie van anesthetica, analgetica en anti-emetica geven aan dat dexmedetomidine een veel belovend middel is voor gebruik als anestetisch adjuvans bij gezonde patienten.