

# Dopamine and the circulation in man

## Citation for published version (APA):

Kho, T. L. (1987). *Dopamine and the circulation in man*. Rijksuniversiteit Limburg.  
<https://doi.org/10.26481/dis.19870619tk>

## Document status and date:

Published: 01/01/1987

## DOI:

[10.26481/dis.19870619tk](https://doi.org/10.26481/dis.19870619tk)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Chapter 6

## Summary and conclusion

In chapter 1 a survey of the literature is given about the effects of dopamine and dopaminergic agonists on the cardiovascular system, the kidney and suprarenal glands in physiological and pathophysiological conditions.

In chapter 2 the effects of dopamine on the heart are described. After an introduction (2.1) about the pathophysiology and treatment of heart failure, two studies in patients with heart failure are described.

In 2.2 the hemodynamic and humoral effects of two doses (2,5 and 5,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) dopamine and dobutamine are compared in patients with low cardiac output following acute myocardial infarction. After infusion of the same dose of either drug the increases in cardiac output are comparable. At these doses, dobutamine has a positive chronotropic effect and increases the blood pressure. The latter is partly due to the increased plasma renin. With these dosages, dobutamine does not decrease the systemic vascular resistance. This is due to its small effect on peripheral vessels. In contrast with dobutamine, with the same dosages, dopamine has no chronotropic effect, which may be due to the stimulation of DA<sub>2</sub> and  $\alpha_2$  receptors. With these dosages dopamine does not alter plasma renin level, but it releases the endogenous noradrenaline. The unchanged blood pressure after dopamine i.v. is due to the profound reduction of systemic vascular resistance, which is partly due to the stimulation of dopamine receptors. Because of this afterload-reducing property of dopamine, preference must be given to this drug for the treatment of patients with low cardiac output following acute myocardial infarction. However, in hypotensive patients with the same clinical condition, preference must possibly be given to dobutamine.

Paragraph 2.3 deals with the treatment of refractory congestive heart failure with furosemide i.v. and low dose (0,4 and 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) of dopamine i.v. These doses of dopamine cause afterload reductions by particularly reducing the renal vascular resistance. With these doses, dopamine in combination with furosemide is more effective than furosemide alone in promoting the excretion of salt and water excess whereas renal function is preserved.

In chapter 3 the effects of dopamine on peripheral vasculature are described.

In the introduction (3.1) the potential mechanisms of essential hypertension are described. Reduced renal dopamine activity which leads to reduced sodium excretion might be one of the mechanisms. This may increase the resting tone in vascular smooth muscle cells and the vascular response to adrenergic stimuli. Two studies are

described which may lend some support to this hypothesis.

In 3.2 the hemodynamic and humoral effects of dopamine in two groups of patients were studied. The first group consisted of hypertensive patients, whose blood pressure returned to normal after acute myocardial infarction. The second group consisted of normotensive patients whose blood pressure remained normal after acute myocardial infarction. After 2,5 and 5,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  dopamine i.v. the increases in cardiac output in both groups are comparable. In previously hypertensive patients the blood pressure increases significantly without alteration in the systemic vascular resistance. In contrast, the previously normotensive group shows unchanged blood pressure with a significant reduction in systemic vascular resistance. The different hemodynamic responses to dopamine in previously hypertensive patients may be based on the vascular hyporeactivity to the dopaminergic receptor-stimulating property of this drug. A vascular hyperreactivity to noradrenaline may also play a role.

In 3.3 the hemodynamic and humoral effect of dobutamine in the same two groups of patients of 3.2 were studied. After 2,5 and 5,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  dobutamine i.v. the increases in cardiac output in both groups are comparable. In the previously hypertensive group the mean blood pressure and systemic vascular resistance increase. In the previously normotensive group the mean blood pressure does not change significantly and systemic vascular resistance decreases. This suggests a vascular hyperresponsiveness to the alpha-adrenergic receptor-stimulating property of dobutamine in hypertensive patients whose blood pressure returned to normal after acute myocardial infarction.

The results of these two studies suggest that hypertensive patients might have a dopaminergic vascular hyporesponsiveness and an alpha-adrenergic vascular hyperreactivity.

In chapter 4 the influence of dopamine on the adrenal gland is described. Endogenous dopamine has a tonic inhibitory effect on aldosterone secretion. The effects of endogenous dopamine can be inhibited by the dopamine antagonist, metoclopramide, resulting in an increase of aldosterone secretion. In patients with primary hyperaldosteronism conflicting results of the response of plasma aldosterone to metoclopramide have been reported. Different plasma levels of potassium might explain the discrepancy in the various studies. In 4.2 the effect of metoclopramide on aldosterone secretion in essential hypertensives and patients with primary hyperaldosteronism are compared. Both groups have normal plasma potassium levels when treated with amiloride. In patients with primary hyperaldosteronism the relative increases in plasma aldosterone concentration after metoclopramide i.v. are significantly smaller than that in essential hypertensives. This finding indicates that metoclopramide can be used as a screening test in hypertensive patients for the detection of primary hyperaldosteronism.

In chapter 5 the effects of dopamine on the kidney are described. Cyclosporine nephrotoxicity has been shown in heart-, liver-, bone-marrow- and kidney trans-

plantation. The mechanism, causing this nephrotoxicity, is still unknown. In patients using cyclosporine reduced renal plasma flow and glomerular filtration rate, increased renal vascular resistance, low plasma renin activity and normal urinary excretion of catecholamine have been reported. From a study in dogs, the hypothesis is formulated that cyclosporine nephrotoxicity is partly caused by depressing the dopaminergic activity. In 5.2 indirect evidence is delivered in favour for this hypothesis when after 0,8 and 1,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  dopamine i.v. renal plasma flow increased significantly in renal allograft recipients, who received cyclosporine. However, comparative studies on the effects of calcium entry blockers and dopamine on the nephrotoxicity of cyclosporin in renal allograft recipients have not been carried out.

Our study shows that the effects of dopamine i.v. in hypertensives differ from those in normotensive subjects. This may suggest a role for endogenous dopamine in the pathogenesis of hypertension. The reduced or increased activity of endogenous dopamine can even be the cause of some disorders. Exogenous dopamine has beneficial clinical effects on various organs, provided that the optimal dose is given based on the correct indication.

## Samenvatting en conclusies

Hoofdstuk 1 bevat een literatuurstudie over de effecten van dopamine en dopaminerge agonisten op het hart- en vaatstelsel, de nieren en bijnieren in fysiologische en pathofysiologische omstandigheden.

In hoofdstuk 2 zijn de effecten van dopamine op het hart beschreven. Nadat de pathofysiologie en de behandeling van hartinsufficiëntie zijn behandeld (2.1), zijn twee onderzoeken bij patienten met hartinsufficiëntie beschreven.

De hemodynamische en humorale effecten van twee doseringen (2.5 en 5.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) dopamine en dobutamine zijn vergeleken bij patienten met laag hartminuutvolume ten gevolge van een acuut myocardinfarct (2.2). Tijdens de intraveneuze toediening van elk van beide geneesmiddelen in dezelfde dosering zijn de stijgingen in het hartminuutvolume vergelijkbaar. In deze doseringen heeft dobutamine een verhogend effect op de hartfrequentie en de bloeddruk en geen verlagend effect op de vaatweerstand.

Een verhoogd plasma renine veroorzaakt onder andere deze bloeddrukstijging, terwijl de geringe invloed van dobutamine op de perifere vaten de onveranderde vaatweerstand verklaart. In tegenstelling tot dobutamine heeft dopamine in dezelfde doseringen geen invloed op de hartfrequentie en het plasma renine. De stimulatie van DA<sub>2</sub> en alpha-2 receptoren zou een verklaring van de afwezigheid van een chronotroop effect kunnen zijn. De onveranderde bloeddruk tijdens de intraveneuze toediening van dopamine berust op een grote daling van de vaatweerstand. Deze daling van de vaatweerstand berust op de stimulatie van de dopaminereceptoren. Vanwege de eigenschap van dopamine om de afterload te verlagen, verdient dopamine de voorkeur boven dobutamine bij de behandeling van patienten met een laag hartminuutvolume op basis van het acute myocardinfarct. Indien deze patienten een hypotensie hebben, verdient dobutamine de voorkeur boven dopamine.

De behandeling van refractaire congestieve hartinsufficiëntie met intraveneuze toediening van furosemide en lage dosering dopamine (0.8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) is in paragraaf 2.3 beschreven. Bij deze dosering bewerkstelligt dopamine een daling van de afterload, verder wordt niervaatweerstand verlaagd. Bij deze dosering is dopamine in combinatie met furosemide werkzamer dan furosemide alleen in het verwijderen van overtollige zout en water, terwijl de nierfunctie niet wordt benadeeld.

In hoofdstuk 3 zijn de effecten van dopamine op het perifere vaatstelsel beschreven. De potentiële pathofysiologische mechanismen, die tot essentiële hypertensie kunnen leiden, zijn in de introductie (3.1) aangegeven. Een verlaagde dopamine-activiteit in de nier, die tot een verminderde zoutuitscheiding leidt, zou een van die

mechanismen kunnen zijn. Dit zou de basale tonus van de vaatspiercellen en de vaatreactie op adrenergische prikkels doen verhogen. Twee onderzoeken zijn beschreven, die deze hypothese zouden kunnen ondersteunen. De hemodynamische en humorale effecten van dopamine zijn bij twee groepen patiënten bestudeerd (3.2). De eerste groep bevatte patiënten met hypertensie, waarbij de bloeddruk normaliseerde na het acute myocardinfarct. De tweede groep bevatte patiënten met een normale bloeddruk, waarbij de bloeddruk normaal bleef na het acute myocardinfarct. Tijdens de intraveneuze toediening van 2.5 en 5.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  dopamine zijn de stijgingen van het hartminuutvolume van beide groepen vergelijkbaar. Bij de patiënten, die voorheen hypertensie hadden, stijgt de bloeddruk zonder enige verandering in de vaatweerstand. Daarentegen blijft bij patiënten, die voorheen een normale bloeddruk hadden, deze bloeddruk onveranderd, terwijl een daling van de vaatweerstand optreedt. Deze verschillen zouden op een vasculaire hyporeactiviteit op de dopaminerge receptor stimulerende eigenschap van dopamine kunnen wijzen bij patiënten met hypertensie. Ook zou een vasculaire hyperreactiviteit op noradrenaline een rol kunnen spelen. De hemodynamische en humorale effecten van dobutamine zijn bij dezelfde groepen patiënten van 3.2 bestudeerd (3,3). Tijdens de intraveneuze toediening van 2.5 en 5.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  dobutamine zijn de stijgingen van het hartminuutvolume van beide groepen vergelijkbaar. Bij de patiënten, die voorheen hypertensie hadden, stijgen de bloeddruk en de vaatweerstand. Bij de patiënten, die voorheen een normale bloeddruk hadden, blijft de bloeddruk onveranderd en daalt de vaatweerstand. Dit suggereert een vasculaire hyperreactiviteit op de alfa-adrenerge receptor stimulerende eigenschap van dobutamine bij de voorheen hypertensieve patiënten.

De resultaten van deze twee studies suggereren, dat hypertensieve patiënten een dopaminerge vasculaire hyporeactiviteit en een alfa-adrenerge vasculaire hyperreactiviteit zouden kunnen hebben.

In hoofdstuk 4 is de invloed van dopamine op de bijnieren beschreven. Endogene dopamine heeft een tonisch remmend effect op de secretie van aldosteron. Deze effecten van endogeen dopamine kunnen door de dopamine-antagonist, metoclopramide, voorkomen worden met als gevolg een stijging van de aldosteronsecretie. Tegenstrijdige resultaten over de veranderingen van plasma aldosteron ten gevolge van metoclopramide bij patiënten met primair hyperaldosteronisme zijn gerapporteerd. Verschil in plasmaspiegels van kalium zou de tegenstrijdigheid van de verschillende studies kunnen verklaren. De effecten van metoclopramide op de aldosteronsecretie bij patiënten met essentiële hypertensie en patiënten met primair hyperaldosteronisme zijn vergeleken (4.2). Beide groepen hadden een normaal plasma kaliumspiegel ten gevolge van voorbehandeling met amiloride.

De relatieve stijging van plasma aldosteron concentratie na de intraveneuze toediening van metoclopramide is beduidend lager bij patiënten met primair hyperaldosteronisme dan bij patiënten met essentiële hypertensie. Deze bevinding geeft aan dat

toediening van metoclopramide gebruikt kan worden als een screening test bij hypertensiepatiënten voor het opsporen van primair hyperaldosteronisme.

In hoofdstuk 5 worden de effecten van dopamine op de nieren beschreven. Ciclosporinenefrotoxiciteit is in hart-, lever-, beenmerg- en niertransplantatie aangetoond. Het mechanisme van de nefrotoxiciteit is nog onbekend. Verlaagde nierdoorstroming en glomerulaire filtratiesnelheid, verhoogde niervaatweerstand, lage plasma renine-activiteit en normale uitscheiding van catecholamine in de urine zijn waargenomen bij patiënten, die ciclosporine gebruiken. Op basis van de gegevens uit een onderzoek bij honden is een hypothese geformuleerd, dat ciclosporinenefrotoxiciteit deels is veroorzaakt door een verlaging van de dopaminerge activiteit. Een indirect bewijs is geleverd ter ondersteuning van deze hypothese (5.2). Tijdens de intraveneuze toediening van 0.8 en 1.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  dopamine neemt de nierdoorstroming van de met ciclosporine behandelde niertransplantatiepatiënten toe. Vergelijkende studies over de effecten van calciumantagonisten en dopamine op de nefrotoxiciteit van ciclosporine zijn tot dusver niet bekend.

Onze studie laat zien, dat de effecten van intraveneuze toediening van dopamine bij essentiële hypertensie patiënten anders zijn dan dat bij normotensieve patiënten. Dit suggereert dat endogene dopamine een rol kan spelen in de pathogenese van hypertensie. De verlaagde of verhoogde activiteit van endogene dopamine kan zelfs de oorzaak van sommige aandoeningen zijn. Exogene dopamine heeft klinisch gunstige effecten op verschillende organen, mits de optimale dosering op de juiste indicatie wordt gegeven.