

# Alpha2-adrenergic receptor agonists in myocardial ischemia

Citation for published version (APA):

Roekaerts, P. M. H. J. (1997). *Alpha2-adrenergic receptor agonists in myocardial ischemia*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19970313pr>

## Document status and date:

Published: 01/01/1997

## DOI:

[10.26481/dis.19970313pr](https://doi.org/10.26481/dis.19970313pr)

## 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 10

## Summary and conclusions

Alpha<sub>2</sub>-adrenergic receptors are widely distributed in various animal and human tissues. These receptors mediate a variety of physiological functions, depending on the adrenoceptor type and the tissue. Therefore, the activation of adrenoceptors represent the net effect of sometimes conflicting actions at different sites.

Alpha<sub>2</sub>-adrenergic receptor agonists are drugs that activate these receptors. In 1964, the prototypical alpha<sub>2</sub> agonist clonidine was tested for possible use as a nasal decongestant. Volunteers receiving intranasal clonidine became very sleepy and their heart rate and blood pressure decreased. It was decided therefore by the pharmaceutical company to further study clonidine for its anti-hypertensive properties. In 1966, clonidine was introduced into clinical practice for the treatment of hypertension. The sedative and antisialic effects of clonidine certainly must have limited the popularity of the drug when used as chronic anti-hypertensive medication.

In recent years, interest has been focused on the application of clonidine in the perioperative period. In addition to decreased sympathoadrenal activity to provide more cardiovascular stability, clonidine has been shown to cause sedation, anxietyolysis, analgesia, decreased salivation and to reduce anesthetic requirements. These effects of clonidine might be especially beneficial in patients with severe systemic diseases. Data from preliminary studies in small patient groups suggest that clonidine may decrease the incidence of myocardial ischemia in high-risk cardiovascular patients.

In this thesis, we studied whether the new, specific and selective alpha<sub>2</sub>-adrenoreceptor agonists like dexmedetomidine and mivazerol could be beneficial anesthetic adjuvants in the perioperative period in patients at risk for coronary artery disease. To this purpose, a series of laboratory investigations was designed to study potential anti-ischemic mechanisms of action of dexmedetomidine and mivazerol. Special attention was paid to their central sympatholytic effect, their systemic cardiovascular effects, and to their effects on perfusion and function of normal and ischemic myocardium. In addition, we studied - together with investigators from The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Group (McSPI) from other European Medical Centers - the effect of mivazerol on perioperative hemodynamic stability and myocardial ischemia in 300 patients at risk for coronary artery disease.

Dexmedetomidine and mivazerol consistently caused profound sympatholysis with decreases in circulating catecholamines. The clinical dose of 1 µg·kg<sup>-1</sup> dexmedetomidine decreased heart rate by 20%, increased mean arterial pressure by 25% and decreased cardiac output by 32% (*chapters 4, 6 and 7*). Mivazerol decreased heart rate by 13%, increased mean arterial pressure by 13% and decreased cardiac output by 43% (*chapter 8*). In 8 dogs we measured left ventricular pressure-volume relations with the conductance catheter technique, before and after the administration of 1

$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  dexmedetomidine.  $\text{dP}/\text{dt}_{\text{max}}$ , which is a pre- and afterload dependent index of contractility, decreased approximately 10-20%, but not always significantly. End-systolic elastance and preload-recruitable stroke work, pre- and afterload independent variables of contractility, decreased 45% and 40%, respectively. Left ventricular ejection fraction decreased 35%. (R. Frietman, J.J. Schreuder, F.W. Prinzen, P.M.H.J. Roekaerts and S. de Lange: *Pressure-volume relationships in the left ventricle during use of dexmedetomidine. Ned Tijdschr Geneeskd* 139 (30): 1575, 1995). Thus,  $\alpha_2$  agonists significantly decrease cardiac contractility. However, it is most important to note that long and extensive clinical experience with clonidine has not produced any evidence of adverse effects on cardiac and coronary function. On the contrary, clonidine has been used successfully in patients with coronary artery disease, as well as in patients with congestive heart failure. It is becoming increasingly apparent that the optimum way of anesthetizing patients with ischemic heart disease is to "reduce the determinants of myocardial oxygen demand". (WK Hamilton: *Do let the blood pressure drop and do use myocardial depressants! Anesthesiology* 45(3): 273-274, 1976).

The reductions in heart rate and contractility after dexmedetomidine and mivazerol decrease myocardial oxygen demand and are therefore important mechanisms for the anti-ischemic potential of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists.

In the present experiments, dexmedetomidine and mivazerol caused coronary vasoconstriction under normal, non-ischemic, conditions (*chapters 4, 6 and 8*). This vasoconstriction however was not associated with changes in arterial-coronary venous oxygen saturation or lactate differences, indicating adequate adaptation of myocardial blood flow to metabolic requirements (*chapter 6*).

In *chapter 4*, we showed that the systemic and coronary vasoconstriction after  $\alpha_2$  agonists could be alleviated by the calcium channel blocker Isradipine. If peripheral, potentially undesirable, vasoconstrictive effects of  $\alpha_2$  agonists would occur initially after their administration in humans, the present study indicates that the short-lasting administration of a short-acting calcium antagonist like Isradipine could be used to rapidly antagonize these vasoconstrictive effects, while having no effect on the central sympatholytic and anesthetic qualities of the  $\alpha_2$  agonist.

In *chapter 5*, in order to find out whether the decrease in cardiac function after dexmedetomidine was secondary to its peripheral vasoconstrictive effect, we administered the purinoceptor vasodilating agent adenosine triphosphate (ATP) to reverse the vasoconstrictive effects of dexmedetomidine. As the reversal of the vasoconstrictive effect of dexmedetomidine was associated with only partial restoration of cardiac function, we concluded that the decrease in cardiac function after dexmedetomidine is mainly due to a decrease in sympathetic outflow. This study also showed that  $\alpha_2$ -adrenergic vasoconstriction could be completely antagonized by ATP. Extracellular ATP is converted rapidly by ecto-5'-nucleotidases into ADP, AMP and adenosine, which are important mediators of metabolic coronary vasodilation during myocardial hypoperfusion. This encouraged us to further study the interaction between  $\alpha$ -adrenergic coronary vasoconstriction and metabolic coronary vasodilation.

In *chapter 6*, we investigated the effect of dexmedetomidine during reactive hyperemia after 2 minutes coronary artery occlusions. This hyperemia is known to be mainly caused by the metabolic vasodilation by adenosine. Although dexmedetomidine reduced myocardial oxygen demand and decreased blood flow in normally perfused myocardium, the supranormal blood flow levels in the endocardial and midmyocardial layers during reactive hyperemia were not influenced by dexmedetomidine. Lactate release during the reperfusion phases after dexmedetomidine were significantly less than after the  $\alpha_2$ -antagonist atipamezole.

From our findings in chapters 5 and 6, it appeared that the vasoconstriction of  $\alpha_2$  agonists could be overruled by metabolic vasodilation. These findings encouraged us to further study the new  $\alpha_2$  agonists during experimental myocardial ischemia.

In *chapters 7 and 8*, we found that dexmedetomidine and mivazerol reduced myocardial oxygen demand and, in parallel, decreased blood flow in nonischemic myocardium. In ischemic endocardium however, blood flow was preserved. Dexmedetomidine was found to increase the ischemic/non-ischemic blood flow ratio. Both dexmedetomidine and mivazerol reduced oxygen deficiency of ischemic myocardium. The peripheral vasoconstrictive effect of dexmedetomidine and mivazerol is thus restricted to the epicardial layer during myocardial ischemia, with preservation of blood flow in the more vulnerable endocardial and midmyocardial layers. Preservation of blood flow in ischemic myocardium by  $\alpha_2$  agonists is probably caused by local metabolic stimuli during ischemia, which overrule adrenergic vasoconstriction. As the degree of ischemia is most severe in the inner layers during hypoperfusion, adrenergic vasoconstriction in this region is inhibited to a greater extent than in the outer layer. Specific epicardial vasoconstriction distal to a flow limiting stenosis which leads to improvement of endocardial perfusion is called the "reverse steal" effect.

The findings of these studies are now being applied to patient care. (*chapter 9*). A preliminary study on the effects of mivazerol on perioperative hemodynamic stability and myocardial ischemia was carried out in 23 centers in 300 patients and published in abstract form; the allocated patient cohort for each center was 12-13 patients. This study showed that mivazerol, when administered for 72 hours continuously perioperatively in patients at risk for coronary artery disease, decreased the incidence of tachycardia and hypertension. The incidence of bradycardia was increased in the treatment group, but there was no difference in the treatment for bradycardia. There was no increase in the incidence of hypotension in the drug group. Intraoperative myocardial ischemia was significantly lower in the  $\alpha_2$  agonist group, especially during the emergence period.

## CONCLUSIONS

*Our experimental studies* reveal several mechanisms by which  $\alpha_2$  agonists may have beneficial actions during myocardial ischemia:

- the central sympatholytic effect of dexmedetomidine and mivazerol causes a reduction in heart rate and contractility, thereby reducing myocardial oxygen demand.
- during myocardial ischemia the peripheral vasoconstrictive effect of these  $\alpha_2$  agonists is restricted to the epicardial layer, with a preservation of blood flow in the ischemic midmyocardial and endocardial layer. The decrease in heart rate also favours endocardial relative to epicardial perfusion.

The *clinical study* showed that the administration of mivazerol is safe in high-risk patients and decreases measures of myocardial ischemia, particularly during high-stress periods.

Evidence is thus mounting that  $\alpha_2$ -adrenoreceptor agonists may decrease perioperative myocardial ischemia. However, although postoperative ischemia is a predictor of adverse cardiac outcome, there are no definitive data demonstrating that prevention of the postoperative ischemia will reduce adverse outcome. Therefore, further study is indicated in large-scale trials assessing the effects of the  $\alpha_2$ -adrenoreceptor agonists on cardiac outcome.

## CHAPTER 11

## Samenvatting en conclusies

Adrenerge receptoren bevinden zich verspreid over het gehele lichaam. Activatie van deze receptoren brengt diverse reacties teweeg. Alpha<sub>2</sub>-adrenerge receptor agonisten zijn middelen die deze receptoren activeren. In 1964 werd de eerste alpha<sub>2</sub> agonist, clonidine, ontwikkeld als een ontzwellend middel van het neusslijmvlies. Patiënten die dit middel namen werden echter slaperig en kregen een lagere bloeddruk en hartslag. Daarom werd in 1966 door de farmaceutische industrie besloten om clonidine verder te ontwikkelen als een middel tegen hoge bloeddruk. De slaperigheid die dit middel teweeg brengt heeft echter het succes van clonidine als anti-hypertensie middel sterk belemmert. De laatste jaren wordt clonidine meer en meer gebruikt in de perioperatieve periode. Clonidine blijkt immers niet alleen sederende, angstverminderende en pijnstillende effecten te hebben, maar ook kan men de dosering van anesthesiemiddelen drastisch verminderen wanneer tijdens een operatie ook clonidine wordt toegediend. Bovendien vertoont de patiënt tijdens en ook na de operatie een stabielere bloeddruk en hartfrequentie wanneer hij clonidine heeft ontvangen tijdens de anesthesie. Recent werd in een aantal kleinere onderzoeken gesuggereerd dat, wanneer clonidine tijdens een operatie gegeven wordt aan patiënten met coronaire vernauwingen, bij deze patiënten de kans kleiner zou worden dat er myocardischemie optreedt.

In deze thesis hebben wij onderzocht of de nieuwe, specifieke en selectieve alpha<sub>2</sub>-adrenerge receptor agonisten zoals dexmedetomidine en mivazerol gunstige effecten hebben wanneer zij toegediend worden in de perioperatieve periode aan patiënten met coronaire vernauwingen. Hiertoe hebben wij een aantal laboratoriumonderzoeken uitgevoerd om de potentiële anti-ischemische werkingsmechanismen van dexmedetomidine en mivazerol te onderzoeken. Speciale aandacht werd besteed aan hun sympatholytisch effect, aan hun effecten op hart en bloedvaten, en op hun effect op de doorbloeding en werking van normaal en ischemisch hartspierweefsel. Daarnaast hebben we, samen met onderzoekers van de "Multicenter Study of Perioperative Ischemia Group" van een aantal andere Europese Medische Centra, de effecten onderzocht van mivazerol op de perioperatieve stabiliteit van de hemodynamiek en op het optreden van ischemie van het hart bij 300 patiënten die een verhoogd risico hadden om aan coronaire vernauwingen te lijden.

Dexmedetomidine en mivazerol veroorzaakten beide een sympatholytische effect met een vermindering van de hoeveelheid adrenaline en noradrenaline in de bloedsomloop. De klinische dosering van 1 µg·kg<sup>-1</sup> dexmedetomidine vertraagde de hartslag met 20%, deed de gemiddelde bloeddruk toenemen met 25% en verminderde het hartminutenvolume met 32% (*hoofdstukken 4,6 en 7*). Mivazerol vertraagde de hartslag met 13%, deed de gemiddelde bloeddruk toenemen met 13% en verminderde het hartminutenvolume met 43% (*hoofdstuk 8*).

In 8 honden hebben we ook linker kamer druk-volume relaties onderzocht met behulp van de conductantiekatheter, voor en na de toediening van  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  dexmedetomidine.  $dP/dt_{\text{max}}$ , die een maat is voor de contractiliteit van het hart, verminderde ongeveer 10-20%, doch niet altijd significant. Deze contractiliteitsindex is afhankelijk van de preload van het hart alsook van de afterload.

De gemeten indexen van contractiliteit die niet afhankelijk zijn van pre- en afterload (end-systolic elastance en preload-recrutable stroke work), verminderden met 45% en 40%, respectievelijk. De linker kamer ejectie fractie verminderde met 35%. (R. Frietman, J.J. Schreuder, F.W. Prinzen, P.M.H.J. Roekaerts and S. de Lange: *Pressure-volume relationships in the left ventricle during use of dexmedetomidine. Ned Tijdschr Geneeskd* 139 (30): 1575, 1995).

Alpha<sub>2</sub> agonisten verminderen dus significant de contractiliteit van het hart. Het is hier echter belangrijk om op te merken dat er een zeer lange en uitgebreide klinische ervaring bestaat met clonidine en dat van dit middel nooit beschreven werd dat het nadelige gevolgen had voor het hart of voor de coronairen. Integendeel zelfs, clonidine werd met succes gebruikt bij patiënten met coronaire vernauwingen en bij patiënten met hartfalen.

Het is de laatste jaren ook duidelijk geworden dat de correcte manier om patiënten met coronaire vernauwingen anesthesie te geven eruit bestaat om die factoren te verminderen die de zuurstofbehoefte van het hart doen toenemen. (WK Hamilton: *Do let the blood pressure drop and do use myocardial depressants! Anesthesiology* 45(3): 273-274, 1976).

De vertraging van de hartslag en de vermindering van de contractiliteit van het hart na toediening van dexmedetomidine of mivazerol verminderen de zuurstofbehoefte van het myocard en zijn daarom belangrijke mechanismen voor het anti-ischemische potentieel van alpha<sub>2</sub>-adrenerge agonisten.

In de huidige experimenten veroorzaakten dexmedetomidine en mivazerol coronaire vasoconstrictie onder normale, niet-ischemische, condities. (*hoofdstukken 4,6 en 8*). Deze vasoconstrictie echter ging niet gepaard met veranderingen in de arterieel-coronair veneuze zuurstofsaturatie of melkzuur verschillen. Dit wijst erop dat er een adequate aanpassing is van de bloeddorstrooming van het hart aan de metabole behoeftes.

In *hoofdstuk 4* toonden wij aan dat de vasoconstrictie in de lichaamsbloedvaten en in de coronairen kan afgezwakt worden door de calcium-antagonist Isradipine. Indien perifere, potentieel ongewenste, vaatvernauwende effecten van alpha<sub>2</sub> agonisten zouden optreden initieel na hun toediening bij de mens, dan toont deze studie aan dat een kortdurende toediening van het kortwerkende Isradipine snel deze vasoconstrictie zou kunnen opheffen zonder de centrale sympatholytische en anesthesie-effecten van de alpha<sub>2</sub> agonist aan te tasten.

In *hoofdstuk 5* onderzochten wij of de vermindering van de hartfunctie na dexmedetomidine secundair was aan zijn perifere effecten. Daartoe dienden wij de purinoceptor vaatverwijder adenosine triphosphate (ATP) toe om de vasoconstrictieve effecten van dexmedetomidine om te keren. Omdat het opheffen van het vasoconstrictief effect van dexmedetomidine geassocieerd was met slechts een

gedeeltelijk herstel van de hartfunctie, concludeerden wij dat de vermindering in hartfunctie na dexmedetomidine vooral te wijten is aan een verminderde sympathische outflow. Deze studie toonde ook aan dat  $\alpha_2$ -adrenerge vasoconstrictie compleet kan geantagoniseerd worden door ATP. Extracellulair ATP wordt door ecto-5'-nucleotidases snel omgezet in ADP, AMP en adenosine. Dit zijn belangrijke mediators van de metabole coronaire vasodilatatie die optreedt wanneer er myocardiale hypoperfusie ontstaat. Deze gegevens stimuleerden ons om verder de interactie tussen  $\alpha$ -adrenerge vasoconstrictie en metabole coronaire vasodilatatie te bestuderen.

In *hoofdstuk 6* onderzochten we de effecten van dexmedetomidine tijdens reactieve hyperemie na 2 minuten durende totale coronaire afsluitingen. Deze hyperemie wordt vooral veroorzaakt door de metabole vasodilatatie door adenosine. Alhoewel dexmedetomidine zowel de myocardiale zuurstofvraag alsook de coronaire bloedstroom verminderde in normaal doorbloed myocardium, beïnvloedde dexmedetomidine niet de supranormale bloedstroom hoeveelheden in de endocardiale en midmyocardiale lagen tijdens reactieve hyperemie. Het vrijkomen van melkzuur tijdens de reperfusie fasen na het geven van dexmedetomidine was significant minder dan tijdens de reperfusie fase na het geven van de  $\alpha_2$ -antagonist atipamezole. Deze bevindingen in hoofdstukken 5 en 6 toonden aan dat de vasoconstrictieve effecten van  $\alpha_2$  agonisten volledig teniet gedaan kunnen worden door metabole vasodilatatie. Deze gegevens stimuleerden ons om deze nieuwe  $\alpha_2$ -agonisten te bestuderen tijdens experimentele myocardiale ischemie.

In *hoofdstukken 7 en 8* toonden we aan dat dexmedetomidine en mivazerol de myocardiale zuurstofvraag reduceren en, in parallel, de bloedstroom in het niet-ischemische myocardium verminderen. In het ischemisch endocard echter bleef de bloedstroom behouden. Dexmedetomidine bleek zelfs de ischemische/niet-ischemische bloedstroom ratio te vergroten. Zowel dexmedetomidine als mivazerol verminderden het zuurstoftekort van ischemisch myocardium. Het perifere vasoconstrictieve effect van dexmedetomidine en mivazerol blijft dus beperkt tot de epicardiale laag tijdens myocardischemie, met behoud van bloedstroom in de meer kwetsbare endocardiale en midmyocardiale lagen. Behoud van bloedstroom in ischemisch myocardium na  $\alpha_2$  agonisten wordt vermoedelijk veroorzaakt door lokale metabole prikkels tijdens ischemie, die vasodilatatie veroorzaken die de adrenerge vasoconstrictie kan overheersen. Omdat de ernst van ischemie het ergst is in de binnenste myocard lagen tijdens hypoperfusie, zal de adrenerge vasoconstrictie in deze lagen meer gehinibeerd worden dan in de buitenste laag. Specifieke epicardiale vasoconstrictie distaal van een coronaire stenose die de bloedstroom beperkt en die leidt tot verbeterde endocardiale bloeddorstrooming noemt men het "reverse steal" effect.

In *hoofdstuk 9* hebben we, samen met de "Multicenter Study of Perioperative Ischemia Group" en de San Francisco Analysis Group, aangetoond dat mivazerol, wanneer het 72 uur continu perioperatief werd toegediend aan 300 patiënten met een verhoogd risico voor coronairafwijkingen, de incidentie van tachycardie en hypertensie deed afnemen. De incidentie van bradycardie was toegenomen in de mivazerol



groep, maar er was geen verschil in het aantal behandelingen voor bradycardie tussen de mivazerol groep en de placebo groep. Er was geen toename in de incidentie van hypotensie in de mivazerol groep. Intraoperatieve myocard ischemie was significant lager in the  $\alpha_2$  agonist groep, vooral tijdens de emergence periode.

## CONCLUSIES

Onze *experimentele studies* onthullen diverse mechanismen waardoor  $\alpha_2$  agonisten gunstige effecten kunnen hebben tijdens myocard ischemie:

- het centrale sympatholytische effect van dexmedetomidine en mivazerol veroorzaakt een vertraging van de hartfrequentie en een afname van de contractiliteit, met als gevolg een vermindering van de myocardiale zuurstof vraag.
- het perifere vasoconstrictieve effect van deze  $\alpha_2$  agonisten blijft beperkt tot de epicardiale laag tijdens myocard ischemie, met een behoud van bloedstroom in het ischemische midmyocardiale en endocardiale gebied. De vertraging van de hartfrequentie bevoordeelt ook de endocardiale doorbloeding relatief ten opzichte van de epicardiale doorbloeding.

De *klinische studie* toont aan dat de toediening van mivazerol bij hoog-risico patiënten veilig is en dat mivazerol de incidentie van myocardischemie vermindert, vooral tijdens de meest stressvolle periodes.

Er komen nu steeds meer aanwijzingen dat  $\alpha_2$ -adrenerge receptor agonisten perioperatieve myocardischemie kunnen verminderen. Echter, alhoewel postoperatieve ischemie een predictor is voor 'adverse cardiac outcome', zijn er nog geen definitieve gegevens die aantonen dat het voorkomen van postoperatieve ischemie de 'adverse cardiac outcome' zal verminderen. Daarom moeten er grootschalige onderzoeksprojecten opgestart worden die de effecten van het perioperatief toedienen van  $\alpha_2$ -adrenerge receptor agonisten op 'cardiac outcome' onderzoeken.