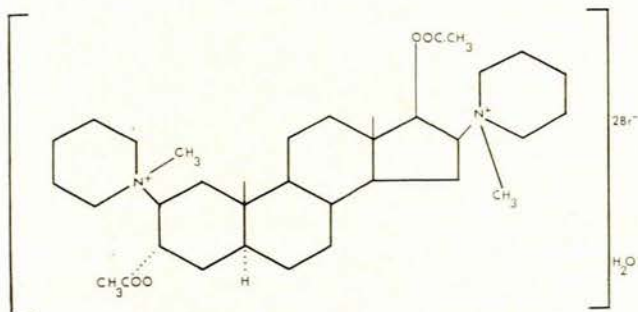


PANKURONIUMBROMIED—'N NUWE NIE-DEPOLARISERENDE SPIERVERSLAPPER*

O. V. S. KOK, M.B., CH.B. (KAAPSTAD), F.F.A.R.C.S., F.F.A.R.C.S. (I.); T. B. DE BRUYN, M.B., CH.B. (PRET.), F.F.A. (S.A.); G. VAN O. SEVENSTER, M.B., CH.B. (PRET.), M.MED. (PRET.); M. J. DE KOCK, M.B., CH.B. (PRET.), M.MED. (PRET.); W. H. LAWRENCE, M.B., CH.B. (RAND), D.A. (ENG.); EN S. J. P. BADENHORST, M.B., CH.B. (PRET.), M.MED. (PRET.); *Departement Anesthesiologie, Universiteit van Pretoria en H. F. Verwoerd-hospitaal, Pretoria*

Pankuroniumbromied is 'n nuwe langwerkende spierverlapper wat die eerste keer in 1964 deur Hewitt en Savage gesintetiseer is.¹ Die middel is 'n aminosteroid met 'n kragtige neuromuskulêre blokkerende werking sonder enige hormonale effek. Die chemiese struktuur word aangetoon in Afb. 1.



Afb. 1. Chemiese struktuur van pankuroniumbromied.

Die verbinding is 2 beta, 16 beta-dipiperidino-5 alfa-androstaan-3 alfa, 17-beta-diool-diasetaat-dimetobromied.

Pankuronium is 'n kleurlose wit kristalagtige poeier met 'n bitter smaak. Die verbinding met die naam van Pavulon is deur die firma Organon op die mark geplaas in 2 ml. ampulle wat 4 mg. pankuroniumbromied bevat. Die oplossing is stabiel maar wanneer dit oopgemaak is moet die ampul binne 'n paar uur gebruik word. Die vervaardigers beveel aan dat die stof in 'n yskas bewaar word by 'n temperatuur van tussen 0 en 4°C.

EKSPERIMENTELE WERK

Eksperimentele werk op diere is deur Buckett in 1966 gedoen en hy het hom veral daarop toegelê om die werking van die middel, destyds bekend as NA-97, op katte uit te toets.² Hy het tot die gevolgtrekking gekom dat die middel 'n nie-depolariserende neuromuskulêre blokkeermiddel is en by die kat omtrent 10 keer so kragtig is as d-tubokurarien met dieselfde duur van werking. Dit is ook gevind dat by diere halotaan geneig is om die werking van pankuronium te potensieer maar dat die hipotensie wat met die gebruik van hierdie inasemnarkosemiddel gepaard gaan, in 'n sekere mate teëgewerk kan word deur die kardiaale, vagolitiese eienskappe van die middel. Soos verwag kan word van 'n kompetisieblokker word sy werking merkbaar gepotensieer wanneer dit saam met eter toegedien word.³

Sekere biochemiese toetse is deur Hornstra op katte uitgevoer.³ Na 'n binnearse inspuiting van 40 µg./kg. liggaamsgewig is geen veranderinge in die G.O.T., G.P.T., alkaliese fosfatase, plasmasuiker, ureum, natrium en

kalium waardes gevind nie. Intradermale inspuitings van pankuronium op menslike vrywilligers is vergelyk met dié van d-tubokurarien en alkuronium (Alloferine) ten einde die hoeveelheid histamien wat vrygestel word te bepaal. 'n Merkbaar groter en veel langer reaksie (vermoedelik as gevolg van histamienvrystelling) is opgemerk na die inspuiting van kurare. Die reaksie na pankuronium was minimaal en skaars sigbaar.⁴

KLINIESE PROEWE

Die eerste kliniese proewe met hierdie middel is deur narkotiseurs in die Verenigde Koninkryk en Holland uitgevoer.^{1,5-7} Hierdie werkers het gevind dat pankuronium 'n baie doeltreffende spierverlapper is met 'n werking soortgelyk aan dié van d-tubokurarien maar sonder sy ongewenste nuwe-effekte. Daar is gevind dat die middel omtrent 5 keer so kragtig is as d-tubokurarien, d.w.s. 'n dosis van 6 mg. het dieselfde werking as 30 mg. d-tubokurarien. Die duur van werking was dieselfde as dié van d-tubokurarien, naamlik 45 - 50 minute. Daar was weinig of geen effek op die polsposied en hartritme nie en die bloeddruk het merkwaardig stabiel gebly. Komplikasies soos histamienvrystelling of ganglionblokkering wat kan volg na die toediening van d-tubokurarien is nie by die gebruik van hierdie nuwe middel gesien nie. Intubasie kon gedoen word na 'n inspuiting van pankuronium, dog nie so vinnig en gemaklik as met suksametonium nie. Die dosis wat deur die ondersoekers aanbeveel is het gewissel van 0.05 mg./kg. tot 0.1 mg./kg. liggaamsgewig met 'n herhalingsdosis van 1-2 mg. Die vervaardigers beveel 'n begindosis van 4-6 mg. aan en 'n herhalingsdosis van 1-2 mg.

As gevolg van hierdie gunstige verslae het ons besluit om die middel by die H. F. Verwoerd-hospitaal uit te toets. Pankuronium is gebruik op 100 pasiënte in ons Blanke chirurgiese teaters.

Die bepaling van die pre-operatiewe toestand van alle pasiënte was min of meer volgens die 4 kategorieë soos voorgestel deur Adriani.⁸

Kategorie A: 'n Pasiënt sonder liggaamlike gebrek wat 'n ernstige of geringe operasie ondergaan en wat voor die operasie in goeie algemene toestand is.

Kategorie B: 'n Pasiënt met 'n geringe liggaamlike defek wat 'n ernstige operasie ondergaan maar wie se algemene toestand voor die operasie redelik is.

Kategorie C: 'n Pasiënt wat 'n ernstige operasie ondergaan en wat, behalwe vir sy chirurgiese toestand, nog 'n kwaal het wat op sigself nie onmiddellik dodelik is nie, of wie se algemene toestand voor operasie baie swak is.

Kategorie D: 'n Pasiënt wat 'n ernstige operasie ondergaan en wat, behalwe vir sy chirurgiese toestand, nog 'n kwaal het wat onmiddellik noodlottig kan wees of wat weens sy chirurgiese toestand sterwend is.

*Referaat gelewer by die 47ste Suid-Afrikaanse Mediese Kongres (M.V.S.A.), Pretoria, Julie 1969.

Soos gesien kan word in Tabel I is die middel nie op kategorie D pasiënte uitgetoets nie.

TABEL I. PRE-OPERATIEWE STATUS VAN PASIËNT

Groep	Aantal gevalle
Normale gesonde pasiënte	26
Pasiënte met 'n ligte sistemiese siekte	50
Pasiënte met ernstige sistemiese siekte met beperkte aktiwiteit	24
Totaal	100

Die ouderdomsgroep, operasiestreek en duur van operasie word onder Tabelle II - IV aangetoon.

TABEL II. OUDERDOMSGROEP

Ouderdom en jare	Aantal gevalle
11 - 20	2
21 - 30	4
31 - 40	8
41 - 50	19
51 - 60	17
61 - 70	30
71 - 80	17
81 - 90	2
91 - 100	1
Totaal	100

TABEL III. OPERASIESTREEK

Streek	Aantal gevalle
Borskas	4
Bobuik	55
Onderbuik	25
Inguinaal	4
Vaginaal en perianaal	12
Totaal	100

TABEL IV. DUUR VAN OPERASIE

Duur in minute	Aantal gevalle
0 - 30	1
31 - 60	16
61 - 90	32
91 - 120	27
121 - 150	13
151 - 200	10
201 - 240	1
Totaal	100

Vir premedikasie is meestal 'n kombinasie van petidien, atropien, en prometasiën voorgeskryf volgens die ouderdom, gewig en pre-operatiewe status van die pasiënt.

Meeste pasiënte is geïnduseer met 'n slaapdosis van tiopentoon in 'n 2½% oplossing. Vir instandhouding het ons hoofsaaklik 0.5 - 0.7% halotaan tesame met distikstofoksied en suurstof gebruik. In 20 gevalle het ons in plaas van halotaan metoksifluraan (Penthrane), flurokseen

(Fluoromar), of neuroleptanestese gebruik. Hierdie was gewoonlik gevalle met erge aritmieë of waar die chirurg adrenalien in die weefsels wou spuit.

In alle gevalle is die asemhaling tydens instandhouding beheer deur òf 'n Manley-ventilator (82 gevalle) òf 'n Blease-ventilator (9 gevalle) òf deur die asemhalingsak manueel te pomp (9 gevalle).

Dit is altyd moeilik om die dosis noukeurig te bepaal wanneer 'n nuwe middel uitgetoets word. Na 'n periode van leer en probeer het ons uiteindelik besluit op 'n begindosis van 1 mg./25 lb. liggaamsgewig wanneer onder pankuronium geïntubeer word, en wanneer onder suksametoniumchloried geïntubeer word, 1 mg./30 lb. liggaamsgewig. Hierdie aanbevole dosisse is deurgaans in hierdie reeks gevalle gebruik. Herhalingsdosisse van 1 - 2 mg. is, waar nodig, toegedien. Ons minimum begindosis was 3 mg. en ons maksimumdosis 9 mg. Die duur van verslapping na een inspuiting het gewissel van 20 tot 180 minute en in alle gevalle kon die effek maklik geneutraliseer word met 'n mengsel van neostigmien en atropien in 'n maksimumdosis van 2.5 mg. en 1.2 mg. respektiewelik.

Ten einde die doeltreffendheid by intubasie uit te toets is pankuronium vir hierdie doel op 30 pasiënte gebruik. Die respons was soos gesien in Tabel V. Onder 'n 'A' respons verwag ons dieselfde verslapping as met suksametonium, d.w.s. die kaakspiere moet heeltemal verslap wees en die stembande moet goed oop wees sonder enige beweging. Onder 'n 'B' respons is die verslapping,

TABEL V. BEVINDING BY INTUBASIE

Toestand	Aantal gevalle
A: uitstekend	10
B: bevredigend	15
C: onbevredigend	5
Totaal	30

alhoewel bevredigend, nie so goed as dié met suksametonium nie en daar was effens beweging van die stembande. Die 'C' respons was onbevredigend. Hierdie respons was as onbevredigend beskou wanneer boksprong ('bucking') en ooreising ('straining') teenwoordig was nadat die buis ingesit is. Die tydsduur voordat daar genoegsame verslapping was voor intubasie het gewissel van 2 tot 4 minute.

Van groot belang by die gebruik van enige spierverlapper is sy werking op die kardiovaskulêre stelsel. In 61 van ons gevalle was daar 10 minute na inspuiting geen merkbare verandering in die bloeddruk nie; in 5 gevalle was die sistoliese bloeddruk met 10 mm.Hg verhoog en in 34 gevalle was daar 'n daling in bloeddruk van 10 - 40 mm.Hg. Hierdie daling het gewoonlik gevolg wanneer pankuronium gebruik was vir intubasie en die inspuiting onmiddellik na die toediening van tiopentoon gedoen is. Die grootste daling in bloeddruk het gevolg by bejaarde hipertensiewe of hipovolemiese pasiënte. Na voldoende vogtoediening het die bloeddruk gewoonlik vinnig gestyg tot pre-operatiewe hoogtes. By 'n herhalingsdosis van

pankuronium was daar geen noemenswaardige veranderinge in bloeddruk nie. Pankuronium het nie die val in bloeddruk wat volg na hoë konsentrasie halotaan vererger nie.

By 84 pasiënte was daar geen veranderinge in polspoed 10 minute na die inspuiting van pankuronium nie. By 5 gevalle het die polstempo met 10-20/min. vermeerder en by 11 gevalle met tot 10/min. verminder.

Geen aritmieë as gevolg van pankuronium is met behulp van 'n kardiokoop opgemerk nie en daar was geen kliniese tekens van ganglionblokkering of histamienvrystelling nie.

BESPREKING

Ons was beïndruk met die aard en duur van verslapping wat verkry was en die chirurgie het ons dikwels gelukkig met die ideale operasietoestande wat ons aan hulle voorsien het.

Die duur van verslapping van 'n spierverslapper is moeilik om akkuraat te bepaal want verskillende chirurgiese ingrepe of verskillende stadiums van dieselfde ingreep vereis verskillende grade van verslapping. Die duur van verslapping hang ook af van die beginosis en die fisiese toestand van die pasiënt.

Ons het bv. 'n geval gehad van 'n prostatektomie wat ons met 'n beginosis van 4 mg. na 20 minute weer 'n herhalingsdosis van 1 mg. moes toedien. Ons het ook 'n geval gehad van 'n sistektomie en ureter-ileostomie wat met 'n 5 mg. dosis gehou het tot die einde van die operasie wat 180 minute geduur het. Die gewone duur van werking na die eerste inspuiting was van 40 tot 65 minute. 'n Herhalingsdosis van 1 mg. het gewoonlik tot 20 minute gewerk. Omkering, waar nodig, het maklik plaasgevind met 'n mengsel van atropien en neostigmien en daar was geen geval van verlengde apnee nie.

Ons kan nie hierdie middel aanbeveel vir intubasie nie daar dit getoets met 'n senuweestimuleerder ('Block-aid monitor') omtrent 3½-4 minute neem voordat mens goeie verslapping vir hierdie doel verkry.

Volgens ons mening het die middel 'n minimale werking op die kardiovaskulêre stelsel soos gesien is wanneer die pankuronium eers toegedien word na intubasie en nadat die pasiënt gestabiliseer is. Ons het nooit veranderinge in die bloeddruk en polspoed gesien na herhalingsdosisse nie. Die verlaging in bloeddruk wat ons wel gesien het by toediening, onmiddellik na induksie van narkose, kan toegeskryf word aan die tiopentoon en halotaan, terwyl die verhoging in bloeddruk ook toegeskryf kan word aan ligte narkose.

Ons het die middel dikwels gebruik op pasiënte met erge brongitis of emfiseem sonder enige tekens dat die toestand tydens operasie enigszins vererger is. Soos reeds gemeld was daar geen kliniese tekens van histamienvrystelling of ganglionblokkering nie.

Soos gesien in Tabel II is die preparaat 50 keer op bejaarde en afgeleefde pasiënte tussen 60 en 91 jaar gebruik vir groot ingrepe, met uitstekende resultate. Dit skyn asof hierdie middel by uitstek die middel is vir gebruik by die geriatrisie pasiënt.

Daar is min inligting beskikbaar oor die afbraak en uitskeiding van die middel. Eksperimente op rotte met radioaktiewe pankuronium toon aan dat die middel na herdistribusie opgeneem word deur die lewer en dat na 30 minute 25% in die urine gevind word.⁹ By pasiënte met nierskade moet die middel dus versigtig toegedien word.

Antibiotika soos streptomisien en neomisien, tesame met hierdie middel, moet vermy word daar dieselfde interwerking soos met d-tubokurarien by diereksperimente gevind is.¹⁰

GEVOLGTREKKINGS

Om die volgende redes is ons van mening dat hierdie middel 'n permanente plek in moderne narkosegebruik behoort te vind:

1. Die bevredigende en verlengde verslapping wat deur die middel voorsien word.
2. Die minimale werking op die kardiovaskulêre stelsel.
3. Die feit dat daar geen kliniese tekens is van histamienvrystelling of ganglionblokkering nie.
4. Die gemak waarmee die werking, indien nodig, omgekeer kan word.

Na ons mening is pankuroniumbromied 'n veilige en betroubare spierverslapper wat veral aanbeveel word vir gebruik op hoë-risiko pasiënte.

SUMMARY

Pancuronium bromide, a new long-acting, non-depolarizing muscle relaxant, was used on 100 patients, mainly for upper abdominal operations. This drug provided excellent relaxation and its action could be reversed easily by means of atropine and neostigmine.

No untoward side-effects were encountered in this series. The cardiovascular system remained remarkably stable and there were no signs of histamine release. Pancuronium bromide is a safe and reliable muscle relaxant and is especially recommended for use on bad risk patients.

Ons wil graag die firma Organon (Edms.) Bpk., Johannesburg, bedank vir hulle deskundige advies en ruim voorsiening van pankuroniumbromied wat hierdie ondersoek moontlik gemaak het.

VERWYSINGS

1. Baird, W. L. en Reid, A. M. (1967): *Brit. J. Anaesth.*, **39**, 755.
2. Buckett, W. R. (1968): Navorsingsverslag nr. 34, Organon, OSS, Holland.
3. Hornstra, H. W. (1968): Navorsingsverslag nr. 38, Organon, OSS, Holland.
4. Stouner, J. en Lund, I. (1968): Navorsingsverslag nr. 41, Organon, OSS, Holland.
5. Ponsioen, P.C.S.M. en Crul, J. F. (1968): Navorsingsverslag nr. 36, Organon, OSS, Holland.
6. Knight, P. F. (1968): Navorsingsverslag nr. 37, Organon, OSS, Holland.
7. Sellick, B. A. (1968): Voordrag gelewer by die 4e Wêreldkongres van Narkotiseurs, Londen, September.
8. Adriani, J. (1956): *Techniques and Procedures of Anaesthesia*, 2e uitg., p. 50. Oxford: Blackwell.
9. Sim, A. W. (1968): Navorsingsverslag nr. 48, Organon, OSS, Holland.
10. Buckett, W. R. (1968): Navorsingsverslag nr. 30, Organon, OSS, Holland.