

University of Groningen

Pharmacokinetic basis of the neuromuscular blocking effects of vecuronium bromide; a study in animals and man

Bencini, Anthony F.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1986

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Bencini, A. F. (1986). *Pharmacokinetic basis of the neuromuscular blocking effects of vecuronium bromide; a study in animals and man*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

De in sectie II beschreven experimenten bestaan uit onderzoekingen in zowel dieren als mensen.

Dierexperimenten

Deze zijn ontworpen om het farmacokinetische patroon van vecuronium en de relatie met neuromusculair-blokkerende werking aan te tonen.

Het eerste onderzoek in dieren (hoofdstuk 6) betreft het algemene farmacokinetische gedrag van vecuronium en het neuromusculair blokkerende effect in de kat. Verder werd bij deze experimenten door middel van afsluiting van de nierarterieën het effect van nierinsufficiëntie gesimuleerd. Zowel de verdeling en eliminatie als ook de korte duur en het snelle herstel van vecuronium in de kat werden aangetoond. Afbinding van de nierarterieën had geen significant effect op de farmacokinetiek en op de verslappende werking van vecuronium, hetgeen aantoont dat de nier weinig invloed heeft op de verdeling en uitscheiding van vecuronium. Grote hoeveelheden vecuronium werden daarentegen in onveranderde vorm of als het 3-hydroxy derivaat uitgescheiden in de gal; de lever bleek dus uitermate belangrijk voor de uitscheiding van vecuronium.

De rol van de lever werd nader onderzocht door het bestuderen van de farmacokinetiek van vecuronium in het geïsoleerde leverpreparaat van de rat (hoofdstuk 7). In vergelijking met pancuronium bleek de lever vecuronium zeer snel op te nemen, te metaboliseren en uit te scheiden. De enige metaboliet die gevormd werd, de 3-hydroxy metaboliet, werd zowel in de gal als retrograad in het perfusiemedium uitgescheiden. De lever speelt een centrale rol bij de verdeling en uitscheiding van vecuronium in de rat.

Nadat het belang van de lever voor de farmacokinetiek van vecuronium was vastgesteld, werd de relatie tussen opname door de lever en het

spierverlappende effect van vecuronium en de 3 mogelijke metabolieten onderzocht in de kat (hoofdstuk 8). De lever werd tijdelijk afgesloten van de circulatie, zodat dit orgaan geen rol meer kon spelen in het farmacokinetisch systeem dat vecuronium verwerkt. Dit resulteerde in verlenging en vertraagd herstel van de door vecuronium of een van de 3 metabolieten veroorzaakte spierverlappende. De zo door leverdysfunctie tweegebrachte farmacokinetische veranderingen schenen zodanig te zijn dat zelfs het spierverlappende effect veranderde.

Klinische experimenten

De proeven in dieren dienden om zowel het algemene farmacokinetische gedrag en het spierverlappende effect van vecuronium te karakteriseren alsmede om de functie van de lever in de verdeling en eliminatie van vecuronium nauwkeuriger te definiëren. Het is echter bekend dat zowel de effecten als de verwerking van spierverlappende door het lichaam bij de mens kan afwijken van die bij het dier. Daarom werden de farmacokinetiek en farmacodynamiek van vecuronium ook onderzocht bij mensen.

Het eerste onderzoek in de mens (hoofdstuk 9) werd uitgevoerd met medewerking van gezonde vrijwilligers. Het effect van vecuronium in een van de bloedcirculatie afgesloten arm werd vergeleken met het effect van pancuronium. Door deze techniek was het mogelijk om bij de mens het effect van een tot dan toe onbekende spierverlappende te vergelijken met dat van het klinische gebruikte pancuronium. Bovendien kon in deze experimenten een kleine dosis gebruikt worden, zodat eventuele ongewenste effecten tot een minimum beperkt zouden blijven. Dit onderzoek gaf aan dat vecuronium bij de mens een kortere verlappende werking zou hebben, die veel sneller herstelt dan de door pancuronium veroorzaakte verlappende.

De basale farmacodynamische effecten van vecuronium werden bestudeerd in een proefonderzoek in patiënten onder algehele anaesthesie (hoofdstuk

10). Spierverlappende d
inwerkingstijd, veel k
spierverlappende, en het
effecten gezien en
spierverlappende effec
afwezig bij vecuronium

De inwerkingstijd van de
nader onderzocht in d
proefonderzoek (hoofdst
verlappende van de stem
Dit kon in deze studie
werd pas 3 minuten
intubatiecondities verk
de verlappende dan die v

In hoofdstuk 12 werd he
in patiënten onderzocht
kinetiek van vecuronium
kinetiek in de kat (hoo

- vecuronium heeft ee
spierverlappende en
- slechts 25% van
uitgescheiden. Nie
effect op het far
werking van vecuron

Afgezien van het feit d
3-compartimenten model
de kat en de mens dat d
van vecuroniumverlapp
vecuronium. Het is d
distributievolumes invl

De kinetiek en de effec

10). Spierverslapping door vecuronium vertoont een relatief snelle inwerkingstijd, veel korter dan andere (oudere) niet-depolariserende spierverslappers, en het had een korte hersteltijd. Er werden geen na-effecten gezien en er was geen aantoonbare cumulatie van het spierverslappende effect bij herhalingsdoseringen. Tachycardie was afwezig bij vecuronium.

De inwerkingstijd van de spierverslappende werking van vecuronium werd nader onderzocht in de derde studie in patiënten (hoofdstuk 11). Het proefonderzoek (hoofdstuk 10) had aangegeven dat vroegtijdige verslapping van de stembandspieren een snelle intubatie mogelijk maakte. Dit kon in deze studie niet bevestigd worden. Net als met pancuronium werd pas 3 minuten na de toediening van vecuronium uitstekende intubatiecondities verkregen; een duidelijk langere inwerkingstijd van de verslapping dan die welke verkregen wordt met suxamethonium.

In hoofdstuk 12 werd het basale farmacokinetische patroon van vecuronium in patiënten onderzocht en het effect van nierinsufficiëntie hierop. De kinetiek van vecuronium bij de mens kwam grotendeels overeen met de kinetiek in de kat (hoofdstuk 6):

- vecuronium heeft een grotere klaring dan andere niet-depolariserende spierverslappers en
- slechts 25% van de vecuroniumdosis wordt door de nieren uitgescheiden. Nierinsufficiëntie heeft daardoor slechts een gering effect op het farmacokinetische gedrag en de spierverslappende werking van vecuronium.

Afgezien van het feit dat de verdeling van vecuronium bij de mens een 3-compartimenten model volgde, was een ander belangrijk verschil tussen de kat en de mens dat de concentratie, corresponderend met het herstel van vecuroniumverslapping, wordt bereikt in de verdelingsfase van vecuronium. Het is daarom te verwachten dat veranderingen in distributievolumes invloed hebben op de werkingsduur van vecuronium.

De kinetiek en de effecten van vecuronium werden tenslotte vergeleken

met die van de moederstof pancuronium in de experimenten, beschreven in hoofdstuk 13. In deze studie werden, onder dezelfde experimentele omstandigheden, de onderliggende farmacokinetische processen onderzocht, die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor het opmerkelijke verschil in spierverslappend effect van deze twee nauw verwante stoffen. De belangrijkste bevindingen waren dat vecuronium zowel een grotere klaring als een grotere verdelingssnelheid heeft dan pancuronium. Het snelle herstel van verslapping na vecuronium berust blijkbaar op de snellere verdeling van vecuronium naar andere weefsels buiten de neuromusculaire junctie, versterkt door een grotere klaring uit het lichaam.

Tenslotte werd de functie van de lever in de farmacokinetiek van vecuronium onderzocht bij patiënten (hoofdstuk 14) om te bepalen of de lever bij de mens een even grote invloed heeft als bij dieren. Deze studie toonde aan dat vecuronium waarschijnlijk zeer snel verdeeld wordt naar de lever, hetgeen kan samenhangen met de korte werkingsduur. Bovendien werd een groot deel van de toegediende vecuronium door de lever uitgescheiden in de gal. Het is duidelijk dat de lever ook bij patiënten een grote rol speelt bij de verdeling en eliminatie van vecuronium en een beslissende factor is in het verloop van de spierverslappende werking van vecuronium in de mens.

7889
1986