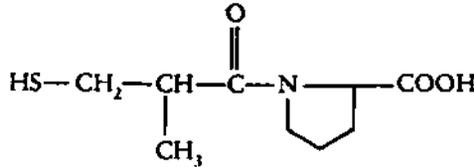


Captopril

Synonym:

1-((2S)-3-mercaptopropionyl)-L-prolin

Chemische Formel:



Summenformel:

$$C_{11}H_{15}N_1O_2S_1$$

Beschaffenheit:

Weißes, kristallines Pulver, sehr leicht löslich in Wasser, löslich in Ethanol und Methanol, wenig löslich in Chloroform und Ethylacetat; Ionisationskonstanten pK, (Carboxyl) 3,7, pK₀ (Sulphydryl) 9,8; Molekulargewicht 217,29; Schmelzpunkt 106 °C

ratiopharm:

ACE-Hemmer - ratiopharm

Azupharma:

Acenorm Cor

TAD Pharma:

Adocor

ct-Arzneimittel:

capto von et

AbZ-Pharma:

Capto AbZ

BASF Generics:

Capto-BASF

betapharm:

Captobeta

corax:

capto corax

Merck dura:

Capto-dura

Eu Rho Arznei:

Capto Eu Rho

Hennig:

Captoflux

Wörwag:

Captogamma

Hexal:

Captohexal

Isis Puren:

Capto-ISIS

Capto-Puren Cor

Merck dura:

Captomerck

Heumann:

Captopril Heumann

Apogepha:

Captopril Apogepha

TEVA Generics:

Captopril PB

Captopril-GRY

Aliud Pharma:

Captopril AL

Atid Pharma:

Captopril Atid

ASTA Medica AWD:

Captopril AWD

Bayer Vital:

Captopril Basics

Pfleger:

Captopril Pfleger/Cor

Stada:

Captopril Stada

Tensostad

Verla:

Captopril Verla

Lichtenstein:

Capto-Sanorania

APS:

Cardiagen

Wolff:

Coronorm

Schwarz Pharma:

cor tensobon

tensobon

Solvay Arzneimittel:

Epicordin

Bristol-Myers Squibb:

Lopirin/Cor

Mundipharma:

Mundil

Rottapharm:

Sansanal

Thiemann:

Tensiomim/-Cor

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

1981 neu eingeführtes Antihypertensivum, das spezifisch durch kompetitive Hemmung des Angiotensin-converting-Enzyms (Kininase II) die Umwandlung von Angiotensin I in A. II blockiert. Es senkt den Druck in den Arteriolen und Venen nicht durch direkte Gefäßerweiterung, sondern indem es die A. II-vermittelte Vasokonstriktion und die Aldosteron-vermittelte Natrium- und Wasserresorption hemmt und die Bradykinin-vermittelte Vasodilatation fördert. Die ACE-Hemmung allein erklärt die Blutdruck-senkende Wirkung aber nicht, da diese nicht von der Höhe des Plasmaproteinspiegels abhängt und C. auch beim essentiellen Hochdruck wirkt.

Bei der Herzinsuffizienz senkt C. mit dem peripheren Gesamtwiderstand die Nachlast und mit der Erweiterung der Kapazitätsgefäße den venösen Rückstrom. Die Erhöhung des Herz-Minutenvolumens hat keine reaktive Tachykardie zur Folge, weil zugleich die Empfindlichkeit der Barorezeptoren herabgesetzt ist. Bei einer Langzeitbehandlung tritt keine Tachyphylaxie und beim Absetzen kein Rebound-Phänomen auf.

Indikationen:

Mittelschwere bis schwere Hypertonie bei ungenügender Wirkung der üblichen Antihypertensiva; bei schwerer Herzinsuffizienz zur ergänzenden Behandlung, wenn Digitalis und Diuretika keinen ausreichenden Erfolg zeigen.

Kontraindikationen:

absolut: Leukopenie, Überempfindlichkeit gegenüber C.; Schwangerschaft, Stillzeit.

relativ: Schwere Autoimmun- bzw. Kollagenerkrankungen (system. Lupus erythematodes, Sklerodermie, Polyarteritis), Behandlung mit Immunsuppressiva, Zytostatika, Allopurinol oder Kortikoiden (erhöhtes Leukopenierisiko), Aortenstenose (verminderte Koronardurchblutung durch Drucksenkung).

Stoffwechselverhalten:*Aufnahme:*

Rasche Resorption zu 90 % bei Einnahme auf nüchternen Magen, bei Einnahme zu den Mahlzeiten sinkt die Resorptionsquote auf 30–40 %. Die Plasmaproteinbindung beträgt 25–30 %; maximale Serumkonzentrationen werden nach ca. 1 Stunde erreicht, 0,65 Mikrogramm/ml bei 100 mg per os, 7,8 Mikrogramm/ml bei 50 mg/kg KG per os.

Metabolismus:

Ca. 56 % werden rasch durch Oxidation und Konjugation an L-Cystein und Glutathion in Disulfide überführt. Die biologische Halbwertszeit beträgt 1–2 Stunden; sie entspricht aber nicht der Dauer des pharmakodynamischen Effektes.

Ausscheidung:

Zu 65–70 % über die Nieren in enger Korrelation zur endogenen Kreatininclearance. Innerhalb von 4 Stunden werden 50 % ausgeschieden, binnen 24 Stunden 66 %.

Eine Einschränkung der Leberfunktion hat keinen Einfluß auf die Elimination.

Dialysierbarkeit:

Ca. 40 % der Dosis werden in den ersten 4 Stunden über die Dialysemembran entfernt.

Toxizität:*akute Toxizität:*

LD₅₀(mg/kg KG):

Maus: oral 6000, i.p. 450, i.v. 1000

Ratte: oral 6000, i.p. 380

Bei Hunden führten 600 mg/kg per os, bei Affen 1500 mg/kg zu Erbrechen und Blutdruckabfall.

chronische Toxizität:

50–1350 mg/kg KG (= 10–250fache humantherapeutische Dosis) riefen bei Kaninchen Ulcera und fetale Todesfälle und bei Hunden Knochenmarkdepression hervor.

Symptome:*Herz-Kreislauf:*

Überschießende Blutdrucksenkung, evtl. mit Tachykardie (Benommenheit, Schwindel, Schwächegefühl)

Niere:

Proteinurie über 1 g/d, evtl. nephrotisches Syndrom (1,2 bzw. 0,3%); membranöse Glomerulopathie und Immunkomplexablagerungen an der basalen Glomerulusmembran.

Haut:

Morbilliforme oder makulopapulöse Exantheme (bis zu 12%) meist mit Pruritus und Rötung, z.T. mit Fieber; vereinzelt schwere Hautreaktionen (Pemphigus)

Blutbild:

Leukozytendepression, besonders bei Kumulation durch eingeschränkte Nierenfunktion (Häufigkeit 0,06% bei ca. 60.000 Patienten); reversibel bei rechtzeitigem Absetzen; Eosinophilie (reversibel)

Gastrointestinal:

Vorübergehende bzw. reversible Störung des Geschmacksempfindens bis zur Ageusie (bis zu 6%); Übelkeit.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ)

Hinweis: evtl. falsch positive Acetonreaktion im Urin.

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung; Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz, evtl. Hämodialyse.

Antidot:

Bei zu starker Blutdrucksenkung Infusion von physiologischer NaCl-Lösung.

Bei lebensbedrohlichem angioneurotischem Ödem mit Zungen-, Glottis- oder Kehlkopfbeteiligung empfiehlt sich die sofortige subkutane Gabe von 0,3–0,5 mg Epinephrin bzw. langsame intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten!) unter EKG- und Blutdruckkontrolle; anschließend systemische Glucocorticoidgabe.

Ferner wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten empfohlen.

Zusätzl. zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C₁-Inaktivator-Mangel die Gabe von C₁-Inaktivator erwogen werden.

Bei Intoxikation sollten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome richten. Allgem. Maßnahmen zur Elimination, wie Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat (innerhalb von 30 Min. nach der Einnahme), müssen unter intensivmedizinischer Überwachung der vitalen Funktion erfolgen.

ACE-Hemmer sind in unterschiedlichem Ausmaß dialysierbar. Bei Hypotonie sollte Kochsalz- und Volumensubstitution erfolgen; bei Nichtansprechen sind zusätzliche Katecholamine intravenös zu geben. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden. Elektrolyt- und Kreatininkonzentration im Serum sind ständig zu überwachen.

Besonderheit:

*Captoprilundallergischbedingte**

Lungenfunktionseinschränkungen:

Trockener Husten ist eine bekannte unerwünschte Wirkung aller Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer). Ihre Häufigkeit wird mit 1,4 bis 4,7% angegeben (BRODGEN et al. 1988). Diese

unerwünschte Wirkung tritt meistens einige Zeit nach Therapiebeginn auf und klingt in der Regel ab, wenn die Behandlung mit ACE-Hemmern beendet wird. Es besteht zur Zeit noch Unklarheit darüber, auf Grund welcher Wirkungen diese Beschwerden von ACE-Hemmern ausgelöst werden. Selten tritt ein angioneurotisches Ödem auf, das zu Schwellungen im Mund- und Rachenraum und damit zu einer Beeinträchtigung der Atmung führen kann (s. Arzneimittel-Schnellinformation 7/1991, Bundesgesundheitsbl. 34 [1991] 353).

Bisher sind nur sehr wenige Beobachtungen von schwer verlaufenen unerwünschten Wirkungen an der Lunge im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern publiziert worden. Drei werden im folgenden vorgestellt.

Aus Frankreich liegt dem BGA ein Bericht vor, demzufolge ein Patient an den Folgen einer eosinophilen Pneumonie mit Fibrosierung des Lungengewebes starb (KESSLER, KHEIRALLA, 1991). Der 51jährige Patient hatte über einen Zeitraum von etwa 18 Monaten verschiedene ACE-Hemmer in Kombination mit anderen Antihypertensiva eingenommen. Anlässlich einer Erkältungskrankheit traten eine Verstärkung vorbestehender bronchitischer Beschwerden, Brustschmerzen und eine ausgeprägte Belastungsdyspnoe auf, die der Grund für eine Krankenhauseinweisung war. Die radiologischen Untersuchungen (Röntgen, Szintigraphie) ergaben beidseitige interstitielle Verschattungen bzw. Hinweise auf Lungenperfusionstörungen. Nach Bronchiallavage wurde ein hoher Anteil an eosinophilen Zellen festgestellt. Die histologische Untersuchung des bei der Lungenbiopsie gewonnenen Materials ergab eine chronische, eosinophile, granulomatöse Pneumopathie ohne Vasculitis. Es trat eine schwere Beeinträchtigung der Lungenfunktion ein, die sich trotz Beendigung der ACE-Hemmer-Therapie und unter Glucocorticoid-Behandlung nicht besserte.

Bei einem 68jährigen Patienten mit Bluthochdruck traten unter kombinierter Hochdrucktherapie u.a. mit dreimal 50 mg Captopril pro Tag einige Wochen nach Therapiebeginn Husten, Fieber und Atemnot ohne Hinweis auf eine Infektion, eine Aspiration oder eine Herzinsuffizienz auf. Nach Absetzen der Comedikation verschlechterte sich die Lungenfunktion unter alleiniger Captopril-Behandlung erheblich. Es wurde eine ausgeprägte Alveolitis mit einem hohen Anteil von T-Lymphozyten nach Bronchiallavage diagnostiziert. Nach Ersatz der Captopril-Therapie durch Nifedipin und ein Diuretikum besserten sich der klinische Zustand und die radiologischen Befunde des Patienten innerhalb von einer Woche. Nach einem Jahr waren die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung normalisiert (KIDNEY et al. 1989).

Bei einem 77jährigen Patienten trat nach länger dauernder Captopril-Einnahme, kurzer Unterbrechung der Behandlung und Wiederbeginn Husten auf. Eine bioptische Untersuchung ergab fibrotische Veränderungen des Lungengewebes und interstitielle eosinophile Infiltrate. Die Ergebnisse der durchgeführten immunochemischen Untersuchungen lassen die Autoren eine Immunkomplex-vermittelte Reaktion annehmen. Andere Ursachen für die Veränderungen konnten ausgeschlossen werden. Unter Glucocorticoid-Therapie besserte sich der Zustand des Patienten rasch (SCHATZ et al. 1989).

Damit liegen Hinweise darauf vor, daß sich bei einem Teil der Patienten, bei denen im Verlaufe einer Captopril-Behandlung bronchitisartige Beschwerden als unerwünschte Wirkung auftreten, auch schwer verlaufende Entzündungsreaktionen des Lungengewebes mit erheblichen Funktionseinschränkungen entwickeln können. Diese sind möglicherweise allergisch bedingt. Ob dies für alle ACE-Hemmer gilt, kann zur Zeit nicht gesagt werden, ebensowenig, mit welcher Häufigkeit diese unerwünschte Wirkung auftritt und ob bestimmte Patienten bei Einnahme von ACE-Hemmern einem besonderen Risiko dafür ausgesetzt sind.

Das BGA bittet die Ärzte, Beobachtungen über unerwünschte Wirkungen von ACE-Hemmern an der Lunge, vor allem solche, die über einen trockenen Husten hinausgehen, wie z.B. gleichzeitig auftretende Atemnot, zu dokumentieren und dem BGA mitzuteilen. Von Interesse sind dabei Angaben über die bisherige Behandlung der Patienten, über den Ausschluß anderer möglicher Ursachen für derartige Beschwerden sowie über Ergebnisse radiologischer und evtl. durchgeführter histologischer und immunologischer Untersuchungen.

* Quelle: Bundesgesundheitsblatt 5/92

Recht:

*Wichtige Änderungen des Zulassungsstatus von Arzneimitteln mit ACE-Hemmern.**

Auf Veranlassung des Bundesgesundheitsamtes werden von den pharmazeutischen Unternehmern zusätzliche Angaben in die Produktinformationen von Arzneimitteln, die ACE-Hemmer enthalten, aufgenommen. Sie betreffen die Angaben zu den Gegenanzeigen und beziehen sich auf die Anwendung dieser

Arzneimittel bei Patienten, bei denen eine Hämodialyse- oder Hämofiltrationsbehandlung unter Verwendung von (Polyacrylnitrilmethylsulfonat-)High-flux-Membranen durchgeführt wird. Patienten, bei denen derartige Membranen für diese Zwecke verwendet werden, dürfen ACE-Hemmer zur Behandlung eines erhöhten Blutdruckes oder einer Herzinsuffizienz nicht erhalten, oder die Dialysen und Hämofiltrationen müssen unter Verwendung anderer Membranen durchgeführt werden.

In mehreren Veröffentlichungen aus den Jahren 1990/91 (TIELEMANS et al. 1990, VERRESEN et al. 1990, JADOUL 1991, ALVARES-LARA et al. 1991, TIELEMANS et al. 1991, PARNES, SHAPIRO 1991, SCHAEFER 1992) wird über anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten berichtet, bei denen während einer ACE-Hemmer-Behandlung Dialysen unter Verwendung der genannten High-flux-Membranen vorgenommen wurden. Die z.T. lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen mit Angioödem, Bronchospasmus, Blutdruckabfall oder abdominalen Krämpfen traten unmittelbar nach Beginn der Dialyse auf. In einigen Fällen wurden die gleichen Reaktionen nach Reexposition beobachtet. Anaphylaktoide Reaktionen bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten traten auch nach Hämofiltration unter Verwendung von (Polyacrylnitril-methylsulfonat-)High flux-Membranen auf (JADOUL 1991, BRUNET et al. 1992).

Es wird als wenig wahrscheinlich angesehen, daß Stoffe, mit denen das Dialysat kontaminiert gewesen sein könnte (z.B. Endotoxine), Auslöser oder zumindest Mitverursacher der anaphylaktoiden Reaktionen gewesen sind (TIELEMANS et al. 1991, BRUNET et al. 1992). Bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, bei denen zuvor eine anaphylaktoide Reaktion bei Verwendung der genannten High-flux-Membranen aufgetreten war, wurde diese bei Verwendung von High-flux-Membranen aus anderem Material nicht beobachtet (TIELEMANS et al. 1991, VAN Es et al. 1991).

Der Mechanismus für die Auslösung anaphylaktoider Reaktionen als (indirekte) Wechselwirkung zwischen ACE-Hemmern und bestimmten High-flux-Membranen ist nicht vollkommen aufgeklärt. Als Hypothese ist formuliert worden, daß nach Kontakt von Faktor XII mit der Oberfläche der High-flux-Membran das Kallikrein-Kinin-System aktiviert wird (TIELEMANS et al. 1990). Dadurch komme es zur Bildung von Bradykinin, dessen Abbau durch das Enzym Kininase II (identisch mit dem Angiotensin-Converting-Enzym, ACE) auf Grund der Wirkung der ACE-Hemmer blockiert ist. Diese Hypothese wird gestützt durch in-vitro-Messungen, aus denen sich ein Konzentrationsanstieg von Bradykinin im Plasma nach Inkubation mit Polyacrylnitril-Membranmaterial und ein weiterer Anstieg nach Zugabe von Captopril ergab (LEMKE, FINK 1992). Die beobachteten unerwünschten Wirkungen stimmen hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik mit den bekannten, durch Bradykinin ausgelösten Wirkungen überein.

Die hinreichend gut dokumentierten Berichte über anaphylaktoide Reaktionen bei Verwendung von Polyacrylnitril-Membranen im Rahmen einer Dialysebehandlung oder Hämofiltration bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten und die epidemiologischen Untersuchungen zur Häufigkeit ihres Auftretens unter den beschriebenen Bedingungen lassen einen kausalen Zusammenhang annehmen.

Das B G A bittet die Fachkreise darum, die Änderungen in den Produktinformationen zu beachten und bei der Therapie mit ACE-Hemmern bzw. in der Dialyse- oder Hämofiltrationsbehandlung zu berücksichtigen.

Wirkstoffe der in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen ACE-Hemmer: Captopril, Cilazapril, Enalapril, Eosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril.

* Quelle: Bundesgesundheitsblatt 10/92

Literatur:

- ALVARES-LARA, M. A. et al.: Lancet 337 (1991)
 BRODGEN, R. N., et al.: Drugs 36 (1988) 540–600
 BRUNET, Ph. et al.: Am. J. Kidney Dis. XIX (1992) 444
 VAN Es, A. et al.: Lancet 337 (1991) 112
 GROSS, F.: Captopril – Profil eines neuen Antihypertensivums M M W 123 (1981) 1803–1809
 HEEL, R. C. et al.: Captopril: A Preliminary Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficiency. Drugs 20 (1980) 409–452
 JADOUL, C.: Lancet 337 (1991) 112
 KESSLER, R., KHEIRALLA, J. C.: Bulletin de la SNFMI, Heft 12 (1991) 141

- KIDNEY, J. C. et al.: BMJ 299 (1989) 981
KIRCHERTZ, E. J., SCHELER, F.: Neubewertung Captopril-assoziiierter Nebenwirkungen Dtsch. Med. Wschr. 107 (1982) 345–347
LEMKE, H. D., FINK, E.: Nephrol. Dial. Transplant 7 (1992) 727
PARNES, E.-L., SHAPIRO, W. B.: Kidney. Int 40 (1991) 1148
SCHATZ, P. L. et al.: Chest 95 (1989) 685–687
SCHAEFER, A. E.: Dt. Ärzteblatt 89 (1992) 700 (Zusammenfassung)
TIELEMANS, C. et al.: Kidney Int. 38 (1990) 982
TIELEMANS, C. et al.: Lancet 337 (1991) 371
VERRESEN, L. et al.: Lancet 336 (1990) 1360
VIDT, D. G. et al.: Drug Therapy – Captopril. New Engl. J. Med. 306 (1982) 214–218