

Indometacin

Synonym:

1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl-essigsäure

Chemische **Formel:**

Beschaffenheit:

Weißes kristallines Pulver, in den meisten organischen Lösungsmitteln gut löslich, in Benzol und Wasser praktisch unlöslich, Molekulargewicht 357,8; Schmelzpunkt 153-157° C. $pK_a = 4-5$

Vorkommen:

Handelsnamen und Hersteller:

Amuno® MSD Pharma
 Indohehexal® Durachemie
 Indomet.-ratiopharm® Ratiopharm
 Indophlogont® Azuchemie
 Indoremed® Remed Econerica
 Indo-Tablinen® Sanorania

Darreichungsformen:

Kapseln mit 25 und 50 mg, O.P. zu 20, 50 und 100 Stück
 Retardkapseln mit 75 mg, O.P. zu 20, 50 und 100 Stück
 Suppositorien mit 50 und 100 mg, O.P. zu 10 und 50 Stück
 Orale Suspension mit 25 mg/5 ml, O.P. zu 100 ml
 Injektionsflaschen mit 50 mg, O.P. zu 3 und 30 Stück
 Dosierung: 50-200 mg/d verteilt auf 2-3 Dosen.

Verwendung:

Indikation: Schmerz- und Entzündungszustände bei Gelenk- und Weichteilrheumatismus, Arthrosen, Gicht, Wirbelsäulensyndromen, Schmerzen und Schwellungen nach Traumen und Operationen.

Gegenanzeigen: Ulcus ventriculi et duodeni; Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure und anderen nicht steroidalen Antirheumatika; Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 12 Jahren.

Wirkungscharakter:

1967 eingeführtes nichtsteroidales Antirheumatikum aus der Reihe der Indoessigsäurederivate; die antiphlogistische und antipyretische Wirkung ist stärker ausgeprägt als die analgetische und beruht vermutlich auf der Hemmung der Prostaglandinbiosynthese durch Blockade der Cyclooxygenase.

Interferenzen: I. beeinflusst nicht die gerinnungshemmende Wirkung von Cumarinderivaten, auch die Wirkung von oralen Antidiabetika wird nicht verändert; die Rückresorption von Lithium und damit dessen Serumspiegel wird durch I. erhöht; die blutdrucksenkende und natriumausscheidende Wirkung von Furosemid kann vermindert werden; durch gleichzeitige Einnahme von Probenecid wird der Plasmaspiegel von I. erhöht, so daß die Tagesdosis vermindert werden kann.

Pharmakokinetik:

Aufnahme: rasche Resorption nach p.o. Gabe, nach rektaler Gabe etwas langsamer, die Bio Verfügbarkeit beträgt in beiden Fällen 90-100% ; maximale Blutspiegel werden nach 0,5-2 bzw. 1-3 Stunden erreicht, bei 50 mg p.o. 2,8 mg/L, bei 50 mg i.m. 3,2 mg/L. Metabolismus: 80% werden in der Leber metabolisiert (50% O-Deacetylierung, 10% Glukuronsäurekonjugation, N-Deacetylierung; die Metabolite sind inaktiv und unterliegen teilweise einem enterohepatischen Kreislauf); die Plasmaproteinbindung beträgt 90-97% .

Ausscheidung: ca. 20% werden unverändert im Urin ausgeschieden, der Rest als konjugierte Metabolite in Urin und Faeces (bis 35%); innerhalb von 24 Stunden werden ca. 90% über Urin und Faeces ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 2-3 Stunden.

Senkt die Lithium-Clearance; Interaktion mit Furosemid und Spironolacten.

Toxizität:

Akute Toxizität: die orale LD₅₀ beträgt bei der Maus 50 mg/kg KG, bei der Ratte 12 mg/kg KG, beim Meer-schweinchen 543 mg/kg KG, beim Kaninchen 135 mg/kg KG und beim Hund über 160 mg/kg KG. Der Tod trat dabei meist verzögert nach 3-7 Tagen ein. Chronische Toxizität: Bei Untersuchungen an verschiedenen Tierespezies zeigten sich als hauptsächlichliches toxisches Merkmal - wie bei anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika gastrointestinale Ulzerationen.

Intoxikationen beim Menschen aufgrund akuter massiver Überdosierung wurden bisher in 18 Fällen publiziert; die Dosis betrug zwischen 75 und 175 mg bei Kindern und 175 bis 1500 mg bei Erwachsenen; in 9 Fällen zeigten sich keine Symptome, in 5 Fällen leichte Magen-Darm-Beschwerden und in 7 Fällen ZNS-Symptome wie Erregung oder Benommenheit. Die Gastroskopie zeigte in 2 Fällen Läsionen im Sinne einer subakuten Gastritis.

Symptome:

Gastrointestinal: Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Magen-Darm-Ulzera, Blutungen und Perforationen; evtl. Ikterus und Hepatitis;

ZNS: Kopfschmerzen, Schwindel und Benommenheit; Verwirrheitszustände, vorübergehender Bewußt-seinsschwund; Somnolenz, Konvulsionen, Koma, depressive Zustände oder andere psychische Störungen (z. B. Depersonalisation); periphere Neuropathie; Ohrensausen.

Kardiovaskulär-renäi: Ödeme, Blutdrucksteigerung, Hämaturie

Allergisch: Pruritus, Urtikaria, Angiitis, Erythema nodosum, Exantheme, Haarausfall, Asthma, anaphylaktischer Schock;

Hämatologisch: Leukopenie, Purpura, aplastische und hämolytische Anämie, Thrombopenie; Agranulozytose, Panmyelopathie (Todesfall beschrieben).

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ);

Gaschromatographie (quantitativ)

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz

Evtl. Antazida; Nierenschutz durch Alkalisierung mit Bikarbonat

Literatur:

BOARDMAN, P. L., HART, E. D.: Side-effects of indometacine. Ann. Rheum. Dis. 26 (1976b) 117-132

MENKES, E., KUTAS, G. J.: Fatal aplastic anemia following indometacine ingestion. Canad. med. Ass. J. 117 (1973) 118

QUÉNEAU, P. et al.: Ingestion massive d'indometacine en prise unique. Therapie, 33 (1978), 645-650

SHEN, T. Y., WINTER, Ch. A.: Chemical and biological Studies in Indometacine, Sulindac and their Analogs. Adv. Drug. Res. 12 (1977) 90-245