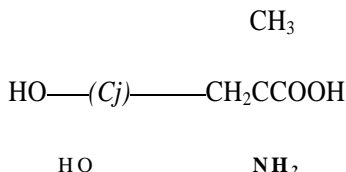


Methylropa

Synonym:

L-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-methylalanin

Chemische Formel:



Vorkommen:

Seit 1960 im Handel. *Dosierung:* 500-2000 mg oral, 250-1000 mg i.v

Aldometil Tabletten

(MSD-MSD Pharma)

DopaHexal Tabletten

(Durachemie)

Methylropa 250 Stada Tabletten

(Stada-Chemie)

Presinol 500 Tabletten, Presinol-mite Tabletten, pro injectione, Tabl.

(Bayer)

Sembrina 500 Dragees

(Boehringer Mannheim)

Wirkungscharakter:

Antihypertensivum. Methylropa ist ein Methyl-Homolog von Dihydroxyphenylalanin (Dopa). Im Körper entstehen Methyl-Dopamin und Methyl-Noradrenalin, die durch eine α -sympathomimetische Wirkung im ZNS blutdrucksenkend wirken. Der periphere Gefäßwiderstand sinkt ab, weniger Herzfrequenz und Herzzeitvolumen. Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt, es hemmt die Dopadecarboxylase in den peripheren adrenergen Neuronen. Wichtigste Metabolisierung ist die Sulfatierung.

Pharmakokinetik: α -Methylropa wird nach p.o. Gabe mit einer individuell unterschiedlichen Bioverfügbarkeit (9-75 %, im Durchschnitt um 50 %) resorbiert mit maximalen Plasmaspiegeln in 2-6 h. Das V_D beträgt 0,5 l/kg. α -Methylropa wird in den Nervenendigungen im Gehirn und im peripheren katecholaminergen Nervensystem angereichert (sog. tiefes Kompartiment). Die Plasmaproteinbindung beträgt 0-20 %. α -Methylropa wird in der Leber und vor allem wahrscheinlich in der Darmwand (30-70 %) metabolisiert. In den Urin werden nach p.o. Gabe 20-70 % unverändert ausgeschieden, nach i.v.-Gabe etwa 90 %. Geringe Mengen nicht resorbierten Pharmakons erscheinen in den Fäzes. Andere Quellen geben an: Innerhalb von 48 Std. werden 40 % im Urin und 60 % über den Stuhl ausgeschieden. Die Plasma-HWZ beträgt im Durchschnitt etwa 2 h (bis 8 h). Der Hauptmetabolit Methylropa-O-Sulfat wird mit einer HWZ von 4 h über die Nieren ausgeschieden, er besitzt allenfalls eine geringe Wirksamkeit, kumuliert aber bei Niereninsuffizienz. Dialysierbarkeit: Hämodialyse und Peritonealdialyse ja.

Toxizität:

Therapeut. Dosis: 1,8-7,5 mg/l im Blut (Kwan; Saavedra)

Tox. Dosis: 7-10 mg/l im Blut, 125 mg/l im Urin (Clarke)

Letale Dosis: 9 mg/l im Blut, 1400 mg/l im Urin (Tamminen)

Symptome:

Kopfschmerzen, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Durchfall, Sedierung, Parästhesien, Verwirrheitszustände, unwillkürliche Bewegungen, Blutdruckanstieg bzw. -abfall, Blutbild- und Leberschäden, hämolytische Anämie, toxische Hepatitis mit Todesfolge.

Nachweis:

Positiver Coombs-Test, DC, UV, Fluorometrie (Sjoerdsma; Myhre), GC

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich. Bei anticholinerger Wirkung Antidot Physostigmin (Anticholium®) 2 mg i.m., Hämodialyse effektiv (Dialysance 100-180 ml/min) Peritonealdialyse möglich (HD:PD = 4:1).

Literatur:

- Au, W. Y. W., DRING, L. G., GRAHAME-SMITH, D. G.: The metabolism of ¹⁴C-labelled ct-methyldopa in normal and hypertensive human subjects. *Biochem. J.* 129: 1-10, 1972.
- BUHS, R. P., BECK, J. L., SPETH, O. C.: The metabolism of methyldopa in hypertensive human subjects. *J. Pharm. Exp. Ther.* 143:205-214,1964.
- CLARKE, E. G. C. (ed.): *Isolation and Identification of Drugs*, Pharmaceutical Press, London, 1969, pp. All-All.
- COOPER, M. J., O'DEA, R. F., MIRKIN, B. L.: Determination of methyldopa and metabolites in human serum by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Chrom.* 162: 601-604, 1979.
- GIRDWOOD, R. H.: Death after taking medicaments. *Brit. med. J.* 1974 I, 501
- GOODMAN, L. S., GILMAN, A.: *The pharmacological basis of therapeutics.* (MacMillan & Co/New York, 1975)
- HOYUMPA, A. M., CONNELL, A. M.: Methyldopa hepatitis: report of three cases. *Amer. J. digest. Dis.* 18,213(1973)
- KOCHAK, G. M., MASON, W. D.: Determination of free methyldopa in plasma by high-pressure liquid chromatography and electrochemical detection. *J. Pharm. Sei.* 69: 897-900, 1980.
- KOCHAK, G. M., MASON, W. D.: A simplified method of determining free methyldopa in urine. *Anal. Letters* 14: 439-449,1981.
- KWAN, K. C, FOLTZ, E. L., BREAUULT, G. O.: Pharmacokinetics of methyldopa in man. *J. Pharm. Exp. Ther.* 198: 264-277, 1976.
- MADDREY, W. C., BOITNOTT, J. K.: Severe hepatitis from methyldopa. *Gastroenterology* 68, 351 (1975)
- MELL, L. D., GUSTAFSON, A. B.: Urinary free methyldopa determined by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Clin. Chem.* 24: 23-26, 1978.
- MYHRE, E., STENBAEK, O., BRODWALL, E. K., HANSEN, T.: Conjugation of methyldopa in renal failure. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 29: 195-199,1972a.
- MYHRE, E., BRODWALL, E. K., STENBAEK, O., HANSEN, T.: The renal excretion of methyldopa. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 29: 201-204, 1972b.
- MYHRE, E., BRODWALL, E. K., STENBAEK, O., HANSEN, T.: Plasma turnover of methyldopa in advanced renal failure. *Acta Med. Scand.* 191: 343-347,1972c.
- REHMAN, O. U., KEITH, T. A., GALL, E. A.: Methyldopa-induced sub massive hepatic necrosis. *J. amer. med. Ass.* 224,1390 (1973)
- RODMAN, J. S.,DEUTSCH, D. J., GUTMAN, St. I.: Methyldopa hepatitis. *Amer. J. Med.* 60, 941 (1976)
- SAAVEDRA, J. A., REID, J. L., JORDAN, W.: Plasma concentration of a-methyldopa and sulphate conjugate after oral administration of methyldopa and intravenous administration of methyldopa and methyldopa hydrochloride ethyl ester. *Eur. J. Clin. Pharm.* 8: 381-386,1975.
- SJOERDSMA, S., VENDSALU, V., EENGELMAN, K.: Studies on the metabolism and mechanism of action of methyldopa. *Circulation* 28: 492-502, 1963.
- STENBAEK, O., MYHRE, E., RUGSTAD, H. E.: Pharmacokinetics of methyldopa in healthy man. *Eur. J. Clin. Pharm.* 12: 117-123,1977.
- TOGHILL, P. J., SMITH, P. G., BENTON, P., BROWN, R. C, MATTHEWS, H. L.: Methyldopa liver damage. *Brit. med. J.* 1974I,545
- WORLLEDGE, S. M., CARSTAIRS, K. C, DACIE, J. V.: Autoimmune hemolytic anaemia associated with a-methyldopa therapy. *Lancet* 1986 II, 135
- YEH, B. K., DAYTON, P. G., WATERS, W. C: Removal of alpha-methyldopa (Aldomet) in man by dialysis. *Proc. Soc. exp. Biol., M. Y.* 135, 840 (1970)