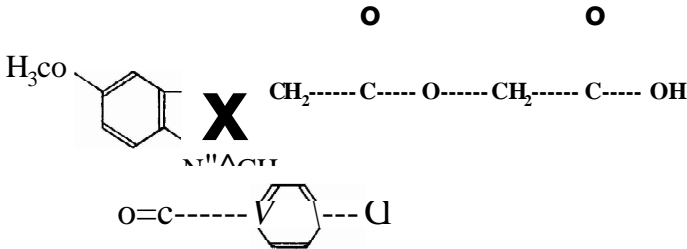


Acemetacin

Synonyma:

(1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-acetoxy) essigsäure

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

geruchloses, leicht gelbliches Kristallpulver; Schmelzpunkt 150—153° C

Vorkommen:

Handelsname: Rantudil®; Rantudil® forte

Hersteller: Troponwerke GmbH & Co. KG, Köln

Darreichungsformen: Kapseln zu 30 mg O.P. 20, 50 Stück und Anstaltspackungen; Kapseln zu 60 mg O.P. 20, 50 Stück und Anstaltspackungen

Empfohlene Dosierung: 30-180 mg/d verteilt auf 1-3 Einzelgaben.

Indikation:

chronische Polyarthrit, Arthrosis deformans, Spondylitis ankylosans, Weichteilrheumatismus, Lumbago, Gicht, Thrombophlebitis superficialis, Vaskulitis

Kontraindikation:

Magen-Darm-Ulcera; allergische Kreuzreaktion (z. B. Bronchospasmen, Hautreaktionen) mit anderen nichtsteroidalen Antirheumatica möglich;
in der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, nur bei strenger Indikationsstellung.

Wirkungscharakter:

Acemetacin ist ein nicht-steroidales Antiphlogisticum, Analgeticum und Antipyreticum aus der Reihe der Indoleessigsäurederivate.

Obwohl mit Indometacin eng verwandt (Essigsäureester von Indometacin) und teilweise zu Indometacin metabolisiert, unterscheiden sich die pharmakologischen Wirkungen und beruhen nicht auf der Esterolyse zu Indometacin.

Acemetacin greift an mehreren Stellen in den Entzündungsprozess ein:

Hemmung der Freisetzung von Hyaluronidase durch Stabilisierung der Lysosomenmembran; Hemmung der Bradykinin- und Serotoninwirkung; Hemmung der Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen. Die Prostaglandinsynthetase wird im Vergleich zu Indometacin nur gering gehemmt; darauf wird die geringere schleimhautschädigende Wirkung am Magen-Darm-Trakt durch Acemetacin zurückgeführt.

Die Thrombozytenaggregation wird von Acemetacin ebenfalls schwächer gehemmt als von Indometacin und Acetylsalicylsäure.
Interferenzen: Eine Antikoagulantientherapie mit Cumarin-Derivaten wird durch Acemetacin nicht beeinflußt. Interaktion mit Furosemid und Spironolactin. Lithium senkt die Clearance.

Stoffwechsel verhalten

Acemetacin wird nach oraler Gabe etwa quantitativ resorbiert und wird renal zum Teil als intakte Substan- (freies und an Glukuronsäure bzw. Glycin konjugiertes Acemetacin), als esterolytisch entstandener Metabolit Indometacin (frei und konjugiert) sowie nach Esterspaltung (an der 5-ständigen Methoxy-Gruppe) und Desacylierung (Abspaltung der p-Chlorbenzoyl-Gruppe) in Form pharmakologisch unwirksamer Verbindungen renal eliminiert. Ferner findet eine biliäre Elimination und Ausscheidung mit den Faeces statt.
Die Proteinbindung ist hoch; im Rattenplasma wurden 97 %, im Humanserum 73 % Proteinbindung ge- messen; die Bindung an Humanalbumin betrug zwischen 81,5 % und 93,7 % je nach Konzentration von Acemetacin und Humanalbumin.
Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 4,5 Stunden.

Toxizität:

Die mittlere therapeutische Tagesdosis beträgt 2,5 mg/kg KG p. o.. Von Gichtpatienten wurden bis zu 600 mg/d symptomfrei toleriert. Eine minimale tödliche Dosis für den Menschen ist nicht bekannt. Die im Tier- versuch symptomfrei tolerierte Dosis beträgt bei Ratte und Maus 5 mg /kg KG p. o.

	DL ₅₀ (mg/kg KG)		niedrigste tox. Dosis	
	männl.	weibl.	männl.	weibl.
Mausp. o.	55,5	18,4	25	12,5
Ratte p. o.	24,2	30,1	23	25
Mterschw. p.o.	387	194	320	160
Mausi.m.	27,6	40,1	10	• 20
Ratte i.m.	35,2	19,3	16	14

Therapeutische Breite an der Ratte (Kaolin-Pfotenödem):
DL₅₀/DE₅₀ - 48,4

Symptome:

gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden); starkes Schwitzen; Ohren- sausen, Hörstörungen; Ödeme; Bluthochdruck; Zyanose, Atemdepression; Agitationen, Halluzinationen, Stupor, Krämpfe, Koma; Hämaturie, Oligurie; Ulzerationen der Mund- und Magenschleimhaut als Spät- manifestationen; Blutbildveränderungen. Auf eine respiratorische und metabolische Azidose sowie eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion ist zu achten.

Nachweis:
Dünnschichtchromatografie (qualitativ)
Gaschromatografie (quantitativ)

Therapie:

primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz; evtl. Nieren- schutz durch Alkalisierung mit Bikarbonat.
Bei Krämpfen Verabreichung von Diazepam oder kurzwirkenden Barbituraten.
Dialyse kann bei Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion nützlich sein.

Literatur:

- Boi.TZE, K. HL, BENDLER O., JAKOBI H., OPITZ, W., RADDATZ S., SEIDEL, P. R., VOLLBRECHT D.: Chemische Struktur und antiphlogistische Wirkung in der Reihe der substituierten Indol-3-essigsäuren. Arzneimittelforschung 8a (1980) 1314-25.
- JAKOBI, H., BREIER, P., DELL, H.-D.: Die antiphlogistische Wirkung von Acemetacin. Arzneimittelforschung 8a (1980) 1326-1347.
- JACOBI, H., DELL, H.-D.: Zur Pharmakodynamik von Acemetacin. Arzneimittelforschung 8a (1980) 1348-61.
- DELL, H.-D., DÖRSING M., HEDLER J., HSCHER W., JACOBI H., KAMP, R.: Analytik und in-vitro-Untersuchungen von Acemetacin. Arzneimittelforschung 8a (1980) 1362-70.
- DELL, H.-D., DÖRSING, M., FISCHER, W., JACOBI, H., KAMP, R.: Zur Biochemie von Acemetacin/Tierexperimentelle Untersuchungen. Arzneimittelforschung 8a (1980) 1371-83.
- SUBORG, K. H.: Vergleichende metabolische Studien von ¹⁴C-markiertem Indometacin und Acemetacin bei Ratten. Arzneimittelforschung 8a (1980) 1384-90.
- DELL, H.-D., DÖRSING M., HSCHER W., JACOBI H., KAMP, R., KOHLER G., SCHÖLLNHAMMER G.: Metabolismus und Pharmakokinetik von Acemetacin beim Menschen. Arzneimittelforschung 8a (1980) 1391-97.
- JACOBI, H., DELL, H.-D.: Zur Toxikologie von Acemetacin. Arzneimittelforschung 8a (1980) 1398-1417.
- HESS, H., KOEPPEN, R.: Kontrollierte Doppelblindstudie zur Frage einer möglichen Interferenz von Acemetacin mit einer laufenden Antikoagulantientherapie. Arzneimittelforschung 8a (1980) 1421-23.
- UTHGENANN, H., MOHNG, W., KÖHLER, G., SCHMIDT, F., HAVEMANN, R.: Über den Einfluß von Acemetacin und Indometacin auf die gastrointestinale Blutausscheidung bei Gesunden und Rheumatikern. Arzneimittelforschung 8a (1980) 1424-26.