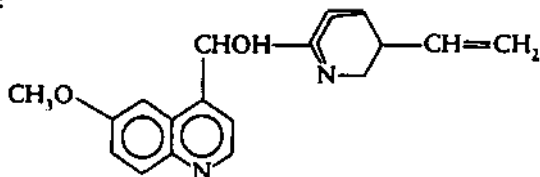


Chinidin

Synonym:

(8R,9S)-6-Methoxy-9-cinchonanol

Chemische Formel:



Handelspräparate:

Astra:

Chinidin-Duriles Retardtabletten

Isis Pharma:

Chinidin-retard-Isis Filmtabletten

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:

Die kardialen Wirkungen beruhen auf einer Verminderung der Membranpermeabilität für Natrium-, Calcium- und Kalium-Ionen. Dadurch kommt es zur Abnahme der Automtizität und zur Verzögerung der Erregungsfortleitung in allen Anteilen des Herzens, mit Verlängerung der betreffenden Refraktärperioden. Die myokardiale Kontraktilität wird dosisabhängig vermindert. Ein vagal ausgelöster »anticholinerg« Mechanismus (am häufigsten bei parenteraler Gabe) kann allerdings die Leitungsverzögerung, z.B. im AV-Knoten, aufheben und zu paradoxen Reaktionen führen. Hohe Dosen führen neben der Kardiodepression zu einer peripheren Vasodilatation. Wie Chinin besitzt Chinidin antipyretische und ototoxische Wirkungen.

Indikationen:

Extrasystolen und paroxysmale Tachykardien; Vorbehandlung bei und nach Elektro-Kardioversion zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus; Vorhofflimmern

Kontraindikationen:

Herzinsuffizienz, Bradykardie, Erregungsleitungsstörungen, Digitalisüberdosierung, infektiöse oder toxische Myokarditis, Thrombozytopenie

Stoffwechselverhalten:

Aufnahme:

Der pK_a beträgt 4,3 und 8,4. Chinidinsulfat wird nach p.o. Gabe gut resorbiert (orale Bioverfügbarkeit um 87 %, geringer First-pass-Metabolismus). Die Resorptionsquote von Chinidingluconat beträgt etwa 72 % (44–89 %). Maximale Plasmaspiegel treten 1,5–3 h nach p.o. Gabe von Chinidinsulfat und 4–8 h nach p.o. Gabe von Chinidingluconat als Retardform auf. Wirksame Spiegel dauern 6–8 h an. Die Plasmaproteinbindung beträgt um 80 %. Gewebskonzentration ca. 10–30mal höher als die Plasmakonzentration. Das V_D beträgt um 3 l/kg, bei Herzinsuffizienz um 1,8 l/kg (im zentralen Kompartiment 0,75–0,9 l/kg, bei Herzinsuffizienz um 0,44 l/kg).

Metabolismus:

Chinidin wird in der Leber zu 50–90% metabolisiert (abhängig von Enzyminduktion).

Ausscheidung:

Über die Nieren werden 10–36% unverändertes Chinidin ausgeschieden. Ansäuern des Urins steigert die Ausscheidung, Alkalisieren vermindert die Ausscheidung.

Die Plasma-HWZ liegt bei 4–9 h (Schwankungen von 3–16 h). Sie ist bei Leberzirrhose auf mehr als 50 h verlängert, bei Herzinsuffizienz unverändert. Bei Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung der Metaboliten verzögert.

Toxizität:

Therapeutische Konzentration: 2–5 mg/l im Blut (KESSLER)

Toxische Blutkonzentration: 8 mg/l

Letale Blutkonzentration: 20 mg/l

Auslösung von ventrikulären Extrasystolen, da die intraventrikuläre Leitungsgeschwindigkeit gegenüber der Refraktärperiode und Erregbarkeit des Myokards zu sehr gesenkt werden kann.

Paradoxe Tachykardie, da es durch die anticholinerge Wirkung zu einer Verbesserung der Überleitung kommen kann.

AV-Blockierung.

Blutdruckabfall durch die negativ inotrope Wirkung.

Allergische Reaktionen.

Cinchonismus = ZNS-Erscheinungen bei höherer Dosierung.

Gute Korrelation zwischen der QRS-Dauer und der Chinidin-Konzentration: die QRS-Dauer sollte unter der Therapie um weniger als 50% zunehmen.

Nebenwirkungen:

Haut:	Urtikaria, Hautrötungen
Muskel und Skelett:	Muskeltremor
Nervensystem:	Schwindel, Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände
Augen:	Verschlechterung des Sehvermögens, Lichtempfindlichkeit, Doppelsehen, Nystagmus, Opticusatrophie
Ohren:	Verschlechterung des Hörvermögens, Ohrensausen
Gastrointestinaltrakt:	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Leibschmerzen
Leber:	Leberfunktionsstörungen
Herz:	Tachykardie, Extrasystolen, AV-Überleitungsstörungen, Kammerflimmern, Asystolie
Blut:	Thrombozytopenie, Leukopenie, hämolytische Anämie, Agranulozytose
Immunsystem:	Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Hautreaktionen, Fieber, Blutbildveränderungen, sehr selten Leberfunktionsstörungen)

Symptome:

Kardial: Leichte Intoxikationen lösen eine Sinustachykardie aus, stärkere verlängern das PQ-Intervall und den QRS-Komplex und führen zu ventrikulären Extrasystolen und zu Kammerflimmern.

Cinchonismus: Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen, Übelsein, Erbrechen, Diarrhoe, Photophobie, Doppelsehen, Delirium, Psychose, Hörverlust, der im Gegensatz zur selten eintretenden Erblindung reversibel ist.

Allergische Reaktionen (Erbrechen, Durchfall, Fieber anaphylaktischer Schock, Asthmaanfall, Thrombozytopenie).

Schock. In schweren Fällen: Koma, Krämpfe, Atemdepression, Asystolie.

GOSELIN und GLEASON unterscheiden zwei verschiedene klinische Formen:

Typ I (Schrittmacherversagen): Nachlassen der kardialen Erregungsbildung (AV-Block) bis zum asystolischen Herzstillstand.

Typ II (abnorme Reizbildung) mit ventrikulärer Tachyarrhythmie bis zum systolischen Herzstillstand.

Nachweis:

Fluorometrie (EDGAR, SOKOLOW 1950), D C, U V (CLARKE), G C (MIDHA, CHARETTE) 1974, H P L C (KATES et al. 1978, POWERS, SADEE 1978, GUENTERT et al. 1979; KLINET et al. 1979), E M I T (BATRA et al. 1981).

Therapie:

Giftentfernung, primäre: sofort Kohle-Pulvis (10 g oral), Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat. Plasmaexpander im Schock. (Sympathicomimetica wirkungslos!)

Herzschrittmacher.

Hämoperfusion, falls Plasmakonzentration über 8 mg/l (XAD-4 Clearance 200 ml/min); evtl. Peritonealdialyse.

Forcierte Diurese und Hämodialyse (Clearance 10 ml/min) sind gleich schlecht.

Bei anticholinergem Wirkung (Krämpfe, Atemdepression, Koma) Versuch der Gabe eines Antidots Physostigmin (Anticholinum, i.m.)

Bei Spasmen der Retinagefäße Nitrolingual (-Spray).

Keine Kaliumsubstitution (bei Hypokaliämie werden höhere Blutkonzentrationen toleriert).

Literatur

- ARMSTRONG, C., EDWARDS, K. D. G.: Multifactorial design for testing oral ion exchange resins charcoal and other factors in the treatment of aspirin poisoning in the rat. Efficacy of cholestyramine. Med. J. Austr. 1967 II, 301.
- BATRA, K. K., OMAND, J., BASELT, R. C.: Serum quinidine concentrations as measured by direct fluorometry, double extraction fluorometry, and enzyme immunoassay. Clin. Chem. 27: 780–781, 1981
- BELLET, S., HAMADAN, G., SOMYLO, A., LARA, R.: Reversal of the cardiotoxic effect of quinidine and procainamide by molar sodium lactate. Circulation 18, 696 (1958)
- BONORA, M. R., GUENTERT, T. W., UPTON, R. A., RIEGELMAN, S.: Determination of quinidine and metabolites in urine by reverse-phase high-pressure liquid chromatography. Clin. Chem. Acta 91: 277–284, 1979
- BRODIE, B. B., BAER, J. E., CRAIG, C.: Metabolic products of the cinchona alkaloids in human urine. J. Biol. Chem. 188: 567–581, 1951
- CARROLL, F. I., SMITH, D., WALL, M. E., MORELAND, C. G.: Carbon-13 magnetic resonance study. Structure of the metabolites of orally administered quinidine in humans. J. Med. Chem. 17: 985–987, 1974
- CONN, H. L., Jr., LUCHI, R. J.: Some cellular and metabolic considerations relating to the action of quinidine as a prototype antiarrhythmic agent. Am. J. Med. 37: 685–699, 1964
- CONN, H. L., LUCHI, R. J.: Ionic influences on quinidine-albumin-interaction. J. Pharmacol. exp. Ther. 133, 76 (1961)
- CRAMER, G., ISAKSSON, B.: Quantitative determination of quinidine in plasma. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 15: 553–556, 1963
- COUTSELINIS, A., BOUKIS, D.: Quinine concentrations in blood and viscera in a case of acute fatal intoxication. Clin. Chem. 23, 914 (1977)
- DRAYER, D. E., LOWENTHAL, D. T., RESTIVO, K. M. et al.: Steady-state serum levels of quinidine and active metabolites in cardiac patients with varying degrees of renal function. Clin. Pharm. Ther. 24: 31–39, 1978.
- DRAYER, D. E., HUGHES, M., LORENZO, B., REIDENBERG, M. M.: Prevalence of high (3S)-3-hydroxyquinidine/quinidine ratios in serum, and clearance of quinidine in cardiac patients with age. Clin. Pharm. Ther. 27: 72–75, 1980
- EDGAR, A. L., SOKOLOW, M.: Experiences with the photofluorometric determination of quinidine in blood. J. Lab. Clin. Med. 36: 478–484, 1950
- FÜLLGRAF, G., PALM, D.: Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie. (1975)
- GERHARD, R. E., KNOUSS, R. F., THYRUM, P. T. et al.: Quinidine excretion in aciduria and alkaluria. Ann. Int. Med. 71: 927–933, 1969
- GIBSON, T. P., SAWIN, L., DIBONA, G. F.: Quinidine handling in renal insufficiency. Clin. Res. 20, 722 (1972)
- GIBSON, T. P., ATKINSON, A. J.: Effect of changes in intercompartment rates constants of drug removal during hemoperfusion. J. Pharm. Sci. 67, 1178 (1978)
- GUENTERT, T. W., COATES, P. E., UPTON, R. A. et al.: Determination of quinidine and its major metabolites by high-performance liquid chromatography. J. Chrom. 162: 59–70, 1979

- HA, H. R., KEWITZ, G., WENK, M. FOLLATH, F.: Quinidine determination in serum: enzyme immunoassay (EIA) v HPLC. *Brit. J. Clin. Pharm.* 11: 312-314, 1981
- HARTEL, G., KORHONEN, A.: Thin-layer chromatography for the quantitative separation of quinidine and quinidine metabolites from biological fluids and tissues. *J. Chrom.* 37: 70-75, 1968
- HARTELG., HARJANNE, A.: Comparison of two methods for quinidine determination and chromatographic analysis of the difference. *Clin. Chim. Acta* 23: 289-294, 1969.
- HENNING R., NYBERG, G.: Serum quinidine levels after administration of three different quinidine preparations. *Eur. J. Clin. Pharm.* 6: 239-244, 1973
- HILLMAN, E., HARPUR, E. R.: Quinine poisoning. *N. Eng. J. Med.* 264, 138 (1961)
- HUGHES, I. E., ILETT, K. F., JELLETT, L. B.: The distribution of quinidine in human blood. *Brit. J. Clin. Pharm.* 2: 521-525, 1975.
- JENZER, H. R., HAGEMEIJER, F.: Quinidine syncope: Torsade de pointes with low quinidine plasma concentrations. Quinidine syncope: *Eur. J. Cardiol.* 4, 447-451 (1976)
- JORGENSEN, M., KOHLENDORF, K.: Kinidin-forgiftning. *Ugeskr. Laig.* 137 (1975), 1111-1112
- KALMANSON, R. W., SAMPSON, J. J.: Studies of Plasma quinidine control. I. Relation to single dose administration by three routes. *Circulation* 1: 564-568, 1950a
- KALMANSON, R. W., SAMPSON, J. J.: Studies of plasma quinidine content. II. Relation to toxic manifestations and therapeutic effect. *Circulation* 1: 569-575, 1950b
- KATES, R. E., MCKENNON, D. W., COMSTOCK, T. J.: Rapid high-pressure liquid chromatographic determination of quinidine and dihydroquinidine in plasma samples. *J. Pharm. Sci.* 67: 269-270, 1978
- KERR, F., KENOYER, G., BILITCH, M.: Quinidine overdosage. *Brit. Heart J.* 33: 629-631, 1971
- KESSLER, K. M., LOWENTHAL, D. T., WARNER, H. et al.: Quinidine elimination in patients with congestive heart failure or poor renal function. *New Eng. J. Med.* 290: 706-709, 1974
- KESSLER, K. M., LOWENTHAL, D. T., GIBSON, T. P., WARNER, H., REIDENBERG, M. M.: Unimpaired quinidine elimination in patients with poor renal function or congestive heart failure. *Clin. Res.* 21, 470 (1973)
- KLINE, B. J., TURNER, V. A., BARR, W. H.: Determination of quinidine and dihydroquinidine in plasma by high performance liquid chromatography. *Anal. Chem.* 51: 449-451, 1979
- LUCHTI, R. J.: Intoxication with quinidine. *Chest* 73: 129-131, 1978
- MCBAY, A. J., TURK, R. F.: Personal communication, 1972.
- MIDHA, K. K., CHARETT, C.: GLC determination of quinidine from plasma and whole blood. *J. Pharm. Sci.* 63: 1244-1247, 1974
- MOULIN, M. A., KINSUN, H.: A gas-liquid chromatographic method for the quantitative determination of quinidine in blood. *Clin. Chim. Acta* 75: 491-495, 1977
- OCHS, H. R., GREENBLATT, D. J., WOO, E.: Clinical pharmacokinetics of quinidine. *Clin. Pharmacokin.* 5: 150-168, 1980
- POWERS, J. L., SADEE, W.: Determination of quinidine by high-performance liquid chromatography. *Clin. Chem.* 24: 299-302, 1978.
- REECE, P. A. PEIKERT, M.: Simple and selective high-performance liquid chromatographic method for estimating plasma quinidine levels. *J. Chrom.* 181: 207-217, 1980
- REIMOLD, E. W., REYNOLDS, W. J., FIXLER, D. E., McELROY, L.: Use of hemodialysis in the treatment of quinidine poisoning. *Pediatr.* 52: 111-115, 1973
- SHUB, C., GAU, G. T., SIDELL, P. M., BRENNAN, L. A. Jr.: The management of acute quinidine intoxication. *Chest* 73: 173-178, 1978
- WASSERMANN, F., BRODIKY, E., KATHE, J. H., DICK, M. M., RODINSKY, P. L.: Effect of molar sodium lactate in quinidine and procainamid intoxication. *Circulation* 18, 749 (1958)
- WOIE, L., OYRI, A.: Quinidine intoxication treated with hemodialysis. *Acta med. Scand.* 195, 237 (1974)