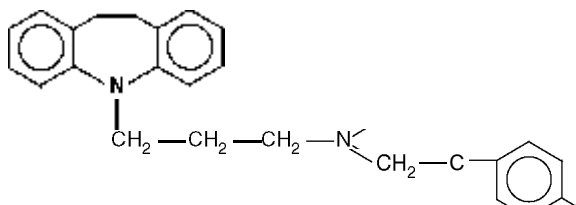


Lofepramin

Synonyma:

4-Chlor-2-[3-(10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)-propyl]acetophenon

Chemische Formel:**Beschaffenheit:**

Trizyklisches Grundmolekül, in der Seitenkette ist das Stickstoffatom nur an einem Arm mit einer CH-Gruppe, am anderen dagegen mit einer längeren Seitenkette substituiert. Dibenzazepinderivat.

Verwendung:

Indikationen: Alle Formen der Depressionen, Zwangsneurosen, akute Angst- und Erregungszustände, Schlaflosigkeit, Enuresis nocturna.

Vorkommen:

Seit 1977 im Handel.

Dosierung: 70-280 mg/die.

Gamonil Lackierte Tabletten 70 mg/35 mg (Merck)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Starke Lipophilie, hohe Eiweißbindung.

Metabolismus:

Schnelle und vollständige Resorption aus Magen- und Darmtrakt. Hohe Plasmaproteinbindung (32-96 %), rascher Abstrom jedoch in die Gewebe. Niedrige Plasmakonzentration auch durch starke Lipophilie bedingt. Schnelle Passage der Zellmembran und intrazelluläre Anreicherung. Bei Intoxikationen Plasma-Gewebekonzentration von 1:100. Elimination erfolgt mit Plasma-HWZ von 44-76 Std. Anreicherung der Substanzen in Lunge, Leber, Milz größer als in Niere und Gehirn, niedrigste Konzentration in Herz und Skelettmuskel. Die lipophilen Ausgangssubstanzen werden in hydrophile Metaboliten überführt. Schritte ihrer metabolischen Umwandlung sind: Demethylierung, Oxydation am Stickstoff, am Ring und an der Seitenkette, Hydroxylierung sowie anschließende Konjugation mit Glucuronsäure. Wird in erheblichem Umfang zu Desipramin umgewandelt. Langsame Ausscheidung in metabolisierter Form über die Niere. Die Wirkung wird mit einer Beeinflussung der biogenen Amine im ZNS in Zusammenhang gebracht. Es hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin in die adrenergen Nervenendigungen, wodurch die Konzentration dieser Substanzen im synaptischen Spalt und somit am Rezeptor erhöht wird. Dadurch Wirkungsverstärkung der biogenen Amine. Beeinflusst sowohl die Psyche als auch das Vegetativum. Außerdem wirkt es stark anticholinerg und membranstabilisierend. An weiteren pharmakologischen Eigenschaften haben die Thymoleptika einen mehr oder weniger ausgeprägten Antihistamin- und Antiapomorphineffekt sowie eine lokalanästhetische und schwache anticholinerge Wirkung.

Nebenwirkungen:

Herz-Kreislauf: Rhythmusstörungen, koronare Komplikationen, Herzinsuffizienz (bei vorgeschädigtem Myokard), Sinustachykardie, Hypotonie.

ZNS: Halluzinationen, Erregungszustände, Müdigkeit, Verminderung des REM-Schlafes, Tremor, Rigor, Hypokinesie, Parästhesie, Schwindel, Dysarthrie.

Magen-Darm-Trakt: Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen, Obstipation und Diarrhoe, paralytischer Ileus.

Leber: Ikterus, SGPT- und AP-Erhöhung.

Niere: Harnverhaltung, Polyurie, Ödeme.

Blut: Leukopenie, Agranulozytose, Eosinophilie.

Endokrinum: Erniedrigung des Blutzuckerspiegels, außerdem bei Frauen Galaktorrhoe, Dysmenorrhoe und bei Männern Gynäkomastie, Potenzstörungen.

Haut: Allergische Reaktionen.

Wechselwirkungen:

Wechselwirkungen durch: Schilddrüsen-Hormone, Cortison, Testosteron, Methylphenidat, Phenothiazine, andere Anticholinergika.

Wirkungsminderung durch: Barbiturate in therapeutischen Dosen, dagegen in toxischen Dosen Potenzierung der Nebenwirkungen.

Wirkungsverstärkung folgender Pharmaka durch trizyklische Antidepressiva: Sympathikomimetika, Vasodilatoren, Narkotika, Benzodiazepine.

Wirkungsminderung folgender Pharmaka durch trizyklische Antidepressiva: Guanethidin, a-Methyldopa, Reserpin.

Letaldosis: Bei Erw. ab 600 mg (10 mg/kg); bei Kindern muss ab 7 mg/kg mit lebensbedrohlichen Verläufen und ab 10 mg/kg mit Todesfällen gerechnet werden.

Symptome:*Zentrale anticholinerge Symptome:*

Koma, Krämpfe, Myoklonien, Opisthotonus, Choreoathetose, Ataxie, Hyperreflexie, Atemdepression bis Atemstillstand; peripher anticholinerge Erscheinungen: 6, Harnretention, Obstipation, Hyperthermie.

Kardiovaskuläre Störungen: EKG-Veränderungen (AV-Block I.–III. Grades, Rechts- oder Linksschenkelblock, intraventrikulärer Block, Flimmern), Blutdruckabfall, Tachykardie.

Nachweis:

Qual.: Dünnschichtchromatographie

Quant.: Gaschromatographie

Therapie:*Primäre Giftelimination:*

Kohle-Pulvis-Gabe, dann Magenspülung (auch noch nach Stunden, da atropinartiger Effekt Verlangsamung der Magen-Darm-Peristaltik bewirkt); Gabe von Kohle und Glaubersalz (6-stdl. wegen enterohepatischem Kreislauf),

Sekundäre Giftelimination:

Ineffektiv: großer Verteilungsraum, relativ geringe Plasmakonzentration), Antidotbehandlung mit Physostigminsalizylat (bei anticholinergischer Wirkung): bei Erw. 2 mg i.m. oder langsam i.v.; bei Kdr. 0,5-1 mg i.m. oder langsam i.v., Wiederholung bei Bedarf.

Bei Psychopharmakaentzug Gegengift Physostigmin (1/2 Amp. i.m.), bei bedrohlichen tachykarden Herzrhythmusstörungen, Erregungszuständen, Angst bzw. Schlafstörungen, Depressionen und Selbstmordphantasien.

Viel körperliche Bewegung und täglich 2 Liter Flüssigkeit zur Entgiftung. Kohlehydratreiche Ernährung.