

Moxonidin

Synonym:

4-Chlor-N-(imidazolidin-2-yliden)-6-methoxy-2-methyl-5-pyrimidinamin

Chemische Formel:

Summenformel:

$C_9H_{12}ClN_5O$

Handelspräparate:

Lilly:

Cynt

Solvay:

Physiotens

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.

Beschaffenheit:

fast weißes bis weißes, kristallines und geruchloses Pulver

Die Substanz schmilzt bei 197-205 °C unter Zersetzung und ist schwer löslich in Methanol sowie sehr schwer löslich in Wasser, Ethanol, Aceton, Chloroform, Dichlormethan;

Molmasse von 241,7.

Wirkungscharakter:

(Erstzulassung 1/1991). M., ein Imidazolin Derivat, ist ein spezifischer Voll-Agonist an zentralen präsynaptischen α_2 -Rezeptoren. Die Stimulation von präsynaptischen α_2 -Rezeptoren führt durch Hemmung aktivierender α_2 -Rezeptoren im Zentralnervensystem zur Erniedrigung der peripheren Sympathikusaktivität und folglich zur selektiven Blutdrucksenkung. Die Blutdrucksenkung beruht auf einer Abnahme der sympathischen Pressoraktivität an den peripheren Widerstandsgefäßen, was sich in der Verringerung der Plasma-Noradrenalinausschüttung zeigt. Neben der Beeinflussung der Sympathikusaktivität wird das vasopressorische Renin-Angiotensin-System gehemmt, indem es die Plasma-Reninaktivität verringert.

Stoffwechselverhalten:

Nach oraler Verabreichung zu ca. 90% resorbiert, unterliegt keinem First-pass-Metabolismus.

Plasmaspiegelm maxima werden 30-180 Minuten nach Gabe der Filmtabletten erreicht.

Elimination: ca. 90% renal (innerhalb von 24 Std.), davon ca. 70% in unveränderter Form und ca. 20% als Metabolite.

Indikationen:

Essentielle oder primäre Formen der Hypertonie

Kontraindikationen:

Sinusknotensyndrom, SA- sowie AV-Überleitungsstörungen 2. und 3. Grades, Ruhebradykardie $< 50/\text{min}$, maligne Arrhythmien, Herzinsuffizienz NYHA IV, schwere KHK, instabile Angina pectoris, schwere Lebererkrankungen, fortgeschrittene Niereninsuffizienz ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$, S-Kreatinin $> 1,8 \text{ mg/dl}$) Angioödem, Schwangerschaft, Stillzeit.

Wegen mangelnder Erfahrung: Claudicatio intermittens, Morbus Raynaud, Morbus Parkinson, epileptische Erkr., Glaukom, Depressionen, Kinder $< 16\text{J}$.

Toxizität:

LD_{50} :

Maus mp.o. 320 mg/kg i.v. $38,8 \text{ mg/kg}$

Maus wp.o. 320 mg/kg i.v. $40,3 \text{ mg/kg}$

Ratte mp.o. 143 mg/kg i.v. $2,6 \text{ mg/kg}$

Rattewp.o. 115 mg/kg i.v. $3,8 \text{ mg/kg}$

Bisher liegen keine Erfahrungen mit Intoxikationen, verursacht durch Moxonidin, am Menschen vor. In Einzelfällen wurden Tagesdosen von bis zu $2,0 \text{ mg p.o.}$ ohne schwerwiegende Nebenwirkungen toleriert.

Nebenwirkungen:

In der Anfangsphase Mundtrockenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Schwächegefühl in den Beinen, die jedoch häufig während der ersten Wochen der Behandlung abklingen. Selten gastrointestinale Störungen, in Einzelfällen Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut und Potenzstörungen.

Symptome:

Aus theoretischen Überlegungen heraus sind folgende Symptome zu erwarten: Sedation; Hypotonie, orthostatische Beschwerden; Bradykardie; Mundtrockenheit, selten Erbrechen; sehr selten paradoxe Blutdruckanstiege. Therapie: Giftenfernung, wenn notwendig Kreislaufhilfe.

Nachweis:

mittels gaschromatographischer Massenspektrometrie

Therapie:

Primäre Giftenfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz.

Tolazolin (Priscol) kann dosisabhängig die Wirkung von Moxonidin abschwächen oder aufheben.

Dopamin i.v. bei Bradykardie und Blutdruckabfall in einer Dosierung von $2\text{--}4 \text{ jig/kg/min}$. Atropin bei Bradykardie ($0,01\text{--}0,025 \text{ mg/kg s.c.}$). EKG-Kontrolle!

Da Moxonidin ganz überwiegend renal ausgeschieden wird, sollten auf Grund theoretischer Erwägungen eine forcierte Diurese, im äußersten Notfall auch Hämodialyse oder Hämo-perfusion in Betracht gezogen werden.

Literatur:

LEUSCHNER, F., NEUMANN, B.-W.: Toxikologischer Teil des Pharmakologisch-Toxikologischen Gutachtens über Moxonidin zur oralen Verabreichung. BDF-Report 200.029-43-41 vom 10.11.1986.

KIRCH, W., HUTT, H.J., PLÄNITZ, V.: The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine. Clinical Pharmacokinetics 15, 245-253 (1988).

KUKOVETZ, W. R.: Bericht über die pharmakokinetische Untersuchung von Moxonidin am Menschen, Teil I: Resorption und Ausscheidung, Teil II: Metabolismus. BDF-Report 200.029-28-06 vom 12.03.1984 und 08.05.1984.

RUDOLF, M., JANSSEN, W., STRASSER, M.: Determination of moxonidine in plasma by gas chromatography. J. Pharmaceutical a. Biomed. Analysis, Vol. 10, Nr. 5 pp 323-328, (1992).

THEODOR, R., WEIMANN, H.-J., WEBER, W., MICHAELIS, K.: Absolute bioavailability of moxonidine. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 16, 153-159 (1991).