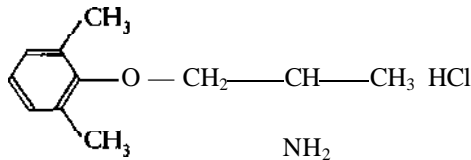


Mexiletin

Synonym:

1-Methyl-2-(2,6-xylyloxy)-ethylaminhydrochlorid

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Weißer, geruchloser, kristalliner Substanz; Molekulargewicht 215,73; sehr lipophil.

Verwendung:

Indikation: Ventrikuläre Extrasystolie/Tachykardie und andere ventrikuläre Arrhythmien bei koronarer Herzkrankheit, durch Digitalis und andere Medikamente und nach durchgemachtem Herzinfarkt.

Gegenanzeigen: AV-Überleitungsstörungen distal vom His-Bündel oder Störungen der Impulsautomatie; Vorsicht bei Bradykardie, Hypotonie, Herzinsuffizienz, Nieren- und Leberparenchymschäden; Schwangerschaft und Stillzeit; Parkinsonismus-bedingter Tremor kann verstärkt werden.

Vorkommen:

Seit 1972 im Handel.

Dosierung: Oral 600 mg, verteilt auf 3 Dosen nach einer Initialdosis von 400-600 mg, i.v. 100-250 mg initial, dann 0,5-1 mg/min in der Infusion.

Mexitil® (Boehringer Ingelheim)

Darreichungsformen: Kapseln mit 100 und 200 mg; Ampullen mit 250 mg in 10 ml.

Wirkungscharakter:

1980 eingeführtes Antiarrhythmikum vom lokalanästhetischen Typ für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Die Wirkung beruht auf der Hemmung des schnellen transmembranären Natrium- und des für die Plateauphase des Aktionspotentials verantwortlichen langsamen Kalziumeinstroms. Neben dieser membranstabilisierenden Eigenschaft besitzt Mexiletin lokalanästhetische und antikonvulsive Wirkungen. Es wirkt nicht sympatholytisch und nicht anticholinerg.

Interferenzen: Im toxischen Dosisbereich besonders nach parenteraler Applikation treten überadditive Wirkungen auf mit Lokalanästhetika, Beta-Rezeptorenblockern und anderen Antiarrhythmika.

Pharmakokinetik:

Aufnahme: Schnelle und praktisch quantitative Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt; maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1-3 Stunden erreicht; die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation beträgt 80-88 %; therapeutischer Blutspiegel 0,75-2,0 µg/ml; Verzögerung der Resorption durch Opiate.

Metabolismus: Weitgehende Metabolisierung durch Hydroxylierung zu 4- und 2-Hydroxymexiletin und weiterer oxidativer Desaminierung. Die Plasmaproteinbindung beträgt 55 % bei therapeutischer Konzentration.

Ausscheidung: Zu ca. 5-20 % unverändert im Urin, bei Urin-pH 5 über 50 %; insgesamt werden ca. 90 % renal und 10 % fäkal eliminiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 8-13 Stunden, in Extremfällen bis zu 20 Stunden (Prescott).

Toxizität:

Therapeut. Konzentration: 0,4—1,6 mg/l (Prescott)
 Toxische Konzentration: 2 mg/l (Talbot; Campbell)
 Letale Konzentration: 20 mg/l (4-8 g, Hrubby; Oliver)

Beim Menschen ist bisher eine sehr foudroyant und letal verlaufene Intoxikation veröffentlicht: Nach der Einnahme von 22 Tabletten à 200 mg kam es bei einem 22jährigen, herzgesunden Patienten im Laufe einer halben Stunde zu einem pelzigen Gefühl an der Zunge, nach einer weiteren halben Stunde zu Übelkeit und anschließend zu einem 5minütigen generalisierten Krampfanfall. Obwohl die Hospitalisierung rasch erfolgte, fanden sich bereits bei der Aufnahme Zyanose, Rigidität, anhaltende Krampfneigung, extreme Bradykardie von 15/min und ein nicht mehr meßbarer Blutdruck. Das EKG zeigte einen langsamen Kammerersatzrhythmus bei komplettem AV-Block, in 5 min entwickelte sich eine Kammerasystolie bei noch nachweisbarer Vorhofaktivität. Trotz sofortiger Intubation und Herzmassage sowie medikamentöser Behandlung mit Aludrin® und Adrenalin blieben die Stimulationsversuche über 2 gut platzierte Elektrodenkatheter erfolglos, ebenso alle weiteren über 2 h anhaltenden Reanimationsmaßnahmen. Der Serumspiegel lag mit 34—37 $\mu\text{g/ml}$ im Vergleich zum therapeutischen Bereich von 1-2 $\mu\text{g/ml}$ sehr hoch (Jequier).

Symptome:

Gastrointestinal: Erbrechen, Übelkeit

ZNS: Schwindel, Doppelbilder; Parästhesien; ton.-klon. Krampfanfälle kardiovaskulär: Bradykardie, Hypotonie

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ) (Kelly); Gaschromatographie (Szinai, Perchalski; Kelly; Holt u.a.)

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz. Bei Bradykardie und Hypotonie Atropin 0,5—1 mg i.V.; evtl. Isoproterenol. Bei Krampfanfällen Diazepam i.v. Evtl. Erniedrigung des Urin-pH zur Beschleunigung der Ausscheidung.

Literatur:

- BECKETT, A. H., CHIDOMERE, E. C.: The distribution, metabolism and excretion of mexiletine in man. Postgrad. med. J. 53 Suppl. 1 (1977) 60-66.
 BECKETT, A. H., CHIDOMERE, E. C.: The identification and analysis of mexiletine and its metabolic products in man. J. Pharmacol. 29 (1977) 281-285.
 BRADBROOK, I. D., JAMES, C., ROGERS, H. J.: A rapid method for the determination of plasma mexiletine levels by gas chromatography. Brit. J. Clin. Pharm. 4: 380-382, 1977.
 CAMPBELL, N. P. S., KELLY, J. G., ADGEY, A. A. J., SHANKS, R. G.: The clinical pharmacology of mexiletine. Brit. J. Clin. Pharm. 6: 103-108, 1978.
 FRYDMAN, A., LAFARGE, J. P., VIAL, F. et al.: New electron-capture gas-liquid Chromatographie method for the determination of mexiletine plasma levels in man. J. Chrom. 145: 401—411, 1978.
 HAAP, K., ANTONI, H.: Tierexperimentelle Befunde über die antarrhythmischen und elektrophysiologischen Effekte von Mexiletin am Herzen. Klin. Wschr. 56 (1978) 169-173.
 HOLT, D. W., FLANAGAN, R. J., HAYLER, A. M., LOZOU, M.: Simple gas-liquid Chromatographie method for the measurement of mexiletine and lignocaine in blood-plasma or serum. J. Chrom. 169: 295-301, 1979.
 HRUBY, K., MSSLJWEITZ, J., LENZ, K.: Poisoning with oral antiarrhythmic drugs. In *Toxicological Aspects* (A. Kovatsis, ed.), Thessaloniki, Greece, 1980, pp. 485-492.
 JEQUIER, P. et al.: Fatal mexiletine overdose. Lancet, 1, 429 (1976).
 KAYE, C. et al.: Variable pharmaco kinetics of mexiletine. Postgrad. med. J. 53 Suppl. 1 (1977) 56-58.
 KELLY, J. G., NIMMO, J., RAE, R. et al.: Spectrophotofluorometric and gas-liquid Chromatographie methods for the estimation of mexiletine (Ko 1173) in plasma and urine. J. Pharm. Pharmac. 25: 550—553, 1973.
 KELLY, J. G.: Measurement of plasma mexiletine concentrations. Postgrad. Med. J. 53: 48-49, 1977.
 KIDDIE, M. A., KAYE, C. M., TURNER, P., SHAW, T. R. D.: The influence of urinary pH on the elimination of mexiletine. Brit. J. Clin. Pharm. 1: 229-232, 1974.
 OLIVER, J. S., HARLAND, W. A.: Mexiletine (>Mexitil<) poisoning. In *Toxicological Aspects* (A. Kovatsis, ed.), Thessaloniki, Greece, 1980, pp. 345-350.

- PERCHALSKI, R. J., WILDER, B. J., HAMMER, R. H.: Flame-ionization and electron-capture GLC determination of 1-(2,6-dimethylphenoxy)-2-aminopropane in plasma. *J. Pharm. Sci.* 63: 1489-1491, 1974.
- PRESCOTT, L. F., POTTAGE, A., CLEMENTS, J. A.: Absorption, distribution and elimination of mexiletine. *Postgrad. Med.J.* 53: 50-55, 1977.
- SAUNAMÄKI, K. I.: Haemodynamic effects of a new antiarrhythmic agent, mexiletine (Kö 1173) in ischaemic heart disease. *Cardiovasc. Res.* 9, 788-792 (1975).
- SINGH, B. N., VAUGHAN WILLIAMS, E. M.: Investigations of the mode of action of a new antidysrhythmic drug, Kö 1173. *Brit. Heart J.* 35 (1972) 1-9.
- SMITH, K. J., MEFFIN, P. J.: Mexiletine analysis in blood and plasma using gas chromatography and nitrogen-selective detection. *J. Chrom.* 181: 469-472, 1980.
- SZINAI, N., PERCHALSKI, R. J., HAMMER, R. H. et al.: GLC determination of 1-(2,6-dimethylphenoxy)-2-aminopropane in urine. *J. Pharm. Sci.* 62: 1376-1378, 1973.
- TALBOT, R. C., JULIAN, D. G., PRESCOTT, L. F.: Long-term treatment of ventricular arrhythmias with oral mexiletine. *Am. Heart J.* 91: 58-65, 1976.
- WILLOX, S., SINGH, B. N.: Sensitive gas Chromatographie method for the estimation of a new antiarrhythmic Compound, mexiletine (Ko 1173), in biological fluids. *J.Chrom.* 128: 196-198, 1976.