

Minoxidil

Synonym:

6-Piperidino-2,4-pyrimidindiamin-3-oxid

Handelspräparat:

Pharmacia & Upjohn:
Lonolox

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:

weißes oder fast weißes, geruchloses, kristallines Pulver; Löslichkeit in Wasser ca. 1-2 mg/ml; gut löslich in Ethanol und Propylenglykol, nahezu unlöslich in Aceton, Chloroform oder Ethylacetat; Molekulargewicht 209,25, Schmelzpunkt ca. 260 °C (Substanz zersetzt sich).

Wirkungscharakter:

1982 eingeführter Vasodilatator; M. senkt den erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruck über eine Verminderung des peripheren Widerstandes, Angriffspunkt ist die glatte Muskulatur der Widerstandsgefäße. Der biochemische Mechanismus ist noch nicht endgültig geklärt; M. blockiert die Kalziumaufnahme in die Zellmembran während der Depolarisation, die Vasodilation wird vermutlich erst durch sekundäre Mechanismen bewirkt.

Durch die Vasodilatation ausgelöste sekundäre Wirkungen:

- reflektorische Steigerung der Herzfrequenz, der myokardialen Kontraktilität und damit das Herz-Minuten-Volumen;
- Anstieg der Plasminogenaktivität und damit des Angiotensin II und der Aldosteronsekretion;
- Verminderung der renalen Natriumausscheidung und Erhöhung des extrazellulären Volumens;
- vereinzelt Anstieg des Pulmonaldrucks.

Interferenzen:

- Guanethidin: schwerwiegende orthostatische Reaktionen; die Auswaschphase von G. sollte vor Beginn der M.-Behandlung abgeschlossen sein.
- Auch mit Bethanidin und alpha-Rezeptorenblockern sind verstärkte orthostatische Reaktionen möglich.
- Diuretika: Einschränkung der M.-bedingten Salz- und Wasserretention;
- Beta-Sympatholytika: Unterdrückung der reflexbedingten Tachykardie, der erhöhten Plasminogenaktivität und Aldosteronsekretion.

Stoffwechselverhalten:

Aufnahme:

rasche und nahezu vollständige Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt; maximale Plasmaspiegel werden nach 30-60 Minuten erreicht, bei einer Dosis von 5 mg ca. 200 ng/ml.

Metabolismus:

rasche Metabolisierung zu über 90% in der Leber, hauptsächlich durch Glucuronidierung an der N-Oxid-Position des Pyrimidinringes; daneben entstehen noch eine Reihe polarer Metabolite. Die antihypertensive Wirkung der Metabolite ist wesentlich geringer als die von M.

Der pharmakologische Effekt verläuft nicht parallel der Plasmakonzentration; die maximale Wirkung liegt ca. 2 Stunden nach Erreichen des maximalen Plasmaspiegels vor.

Ausscheidung:

fast ausschließlich renal. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 4 Stunden, in 12 Stunden werden mindestens 70%, in 72 Stunden 90% ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die Elimination verzögert sein. Die Vasodilatation ist davon unabhängig, da die Plasma-Clearance durch die Metabolisierung bestimmt wird. M. wird nicht an Plasmaproteine gebunden; es kann leicht dialysiert werden.

Indikation:

Hypertonie, wenn maximale therapeutische Dosen anderer Antihypertonika auch in Kombination keinen ausreichenden Erfolg gezeigt haben; M. sollte gleichzeitig mit einem Diuretikum und einem Beta-Sympatholytikum gegeben werden.

Kontraindikation:

pulmonale Hypertonie auf Grund einer Mitralstenose; labile oder leichte Hypertonie; Schwangerschaft und Stillzeit.

Toxizität:*akute Toxizität:*

LD₅₀ (mg/kg KG)

Maus p.o. 2648 i.p. 1029-1396

Ratte p.o. 2271 i.p. 466-573

chronische Toxizität:

Bei Langzeitbehandlung zeigten sich verschiedene Herzläsionen:

bei Hunden fand man bei einer Dosis von 0,5-10 mg/kg KG über mehrere Wochen hämorrhagische Läsionen am rechten Vorhof; die Histologie ergab Ersatz der myokardialen Zellen durch proliferierende Fibroblasten und Angioblasten, Phagozytose und Hämosiderinansammlung und Makrophagen.

Bei verschiedenen Spezies erzeugte M. binnen 3 Tagen Nekrosen an den Papillarmuskeln und z. T. im Subendokard des linken Ventrikels. Beta-Blocker vermindern Schwere und Häufigkeit der Läsionen; ferner heilen sie bei weiterer Applikation von M. wieder ab. Bei Hunden zeigten sich auch hämorrhagische Läsionen im Epikard, Endokard und an den Wänden der kleinen Koronararterien und -arteriolen.

Bei Langzeitbehandlung zeigten sich ferner Herzhypertrophie und -dilatation, vermutlich infolge der reaktiven Salz- und Wasserretention.

Nebenwirkungen:

Die alleinige Gabe von Lonolox kann zu einer signifikanten Salz- und Wasserretention sowie zu einer reflexbedingten Tachykardie (Angina pectoris-Gefahr) führen. Deshalb müssen zusätzlich ein Diuretikum und ein β -Sympatholytikum (z.B. β -Blocker) gegeben werden. Bei den meisten Patienten Hypertrichose, Veränderungen der T-Wellen im EKG bei ca. 60%, vorübergehende Abnahme von Hämatokrit und Hämoglobin und anfangs Zunahme von Serumkreatinin- und Blutharnstoffwerten um ca. 6%. Perikardergüsse gelegentlich mit Tamponade bei ca. 30%-5% (siehe Fachinformation); selten: Hypotonie in Verbindung mit vorheriger oder gleichzeitiger Gabe von Guanethidin, Magen-Darm-Unverträglichkeiten, Übelkeit, Hautausschlag, Spannungsgefühl in der Brust (Angina pectoris), Gynäkomastie, Thrombozytopenie; in Einzelfällen Perikarditis. Hämolytische Anämie, allergische Reaktionen, Steven Johnson Syndrom, Glucose-Intoleranz, antinukleäre Antikörper, Lungeninfiltrate und Pleuraergüsse sowie Erhöhung der Leberenzyme.

Symptome:

Übermäßige Blutdrucksenkung, zumeist jedoch im Zusammenhang mit einre Restblockierung des sympathischen Nervensystems (guanethidinähnliche Effekte oder α -Rezeptoren-Blockierung).

kardiovaskulär: übermäßige Blutdrucksenkung; Tachykardie und Angina pectoris; Inversion der T-Wellen im EKG (verschwindet bei längerer Applikation und nach dem Absetzen); Perikarderguß, bes. bei eingeschränkter Nierenfunktion. Serumwerte: Abnahme von Hämatokrit und Hämoglobin (ca. 7%) durch Salz- und Wasserretention; Anstieg von Serumkreatinin und Harnstoff (ca. 6%).

gastrointestinal: Magen-Darm-Beschwerden

allergisch: Exanthem

Hypertrichose: Beginn nach 3–6 Wochen im Gesicht; reversibel 1–6 Monate nach Absetzen von M.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ)

Therapie:

primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz.

Antidot: Infusion physiologischer Kochsalzlösung zur Blutdruckstabilisierung; Sympathomimetika wie Adrenalin und Noradrenalin sollten wegen der ausgeprägten herzanregenden Wirkung vermieden werden. Phenylephrin, Angiotensin II, Dopamin und Vasopressin nur, wenn die Durchblutung eines lebenswichtigen Organs gefährdet ist.

Besonderheit:

Wurde früher auch von uns lokal als alkoholische Lösung mit (kurzfristigem) Erfolg bei Alopezia areata totalis eingesetzt. Heute entfernen wir die eigentliche Ursache (Amalgam plus Formaldehyd) mit Ausfräsen der Zähne.

Literatur:

- ALPERT, M. A., et al.: Pulmonary Hemodynamics in Systemic Hypertension: Long-Term Effect of Minoxidil. *Chest* 76 (1979) 379–383.
- BYRD, W. A., et al.: Pericardial Effusion Complicating Minoxidil Treatment of Malignant Hypertension. *Kidney Int.* 12 (1977) 497.
- FELDMAN, H. A., et al.: Minoxidil-Induced Hypertrichosis. *Curr. Ther. Res.* 27 (1980) 205–207.
- HALL, D., et al.: Use of M. in Resistent Hypertension: beneficent Effects, Adverse Reactions and Indications. *Herz* 3 (1978) 313–324.
- PALATINI, P., et al.: Incidence and possible Mechanismus of ECG Changes During M. Therapy. *Drugs Exp. Clin. Res.* 7 (1981) 121–127.
- REICHGOTT, M. J.: M. and Pericardial Effusion: An Idiosyncratic Reaction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 30 (1981) 64–70.
- ROYER, M. E., et al.: Radioimmunoassay of M. in Human Serum. *J. Pharm. Sci.* 66 (1977) 1266–1269.