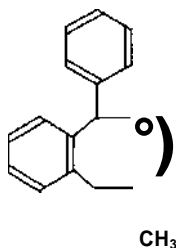


Nefopam

Synonyma:

Nefopam-HCl, 3,4,5,6-Tetrahydro-5-methyl-1-phenyl-1H-2,5-benzoxazinhydrochlorid

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Feinkristallines Pulver, weiß; Schmelzpunkt 240 °C

Verwendung:

Indikation: Akute und chronische Schmerzen starker Intensität

Vorkommen:

Handelsnamen:

Ajan® Filmtabletten und Injektionslg., 3 M Medica;
Silentan Nefopam Tabletten, Krewel Meuselbach

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

1976 eingeführtes stark wirkendes reines Analgetikum ohne hypnotische, antiphlogistische oder antipyretische Wirkungen. Es wurde 1964 von KLOHS et al. erstmals bei der Suche nach wirksameren Varianten des zentralen Muskelrelaxans Orphenadrin synthetisiert. Es stellt eine der möglichen Konformationen des Histamin-H¹-Rezeptorenblockers Diphenhydramin dar (Ringschluß). Von beiden unterscheidet es sich bei vergleichbarer akuter Toxizität durch sympathomimetische und zentralerregende Wirkungen sowie eine Abschwächung des anticholinergen und antihistaminergen Effektes. Wie Diphenhydramin ist es ein potentes Lokalanästhetikum.

Analgetische Wirkung:

Der Wirkort von N. liegt im ZNS (nur geringe Hemmung der Prostaglandinsynthese), möglicherweise greift es in die absteigende Schmerzhemmung durch das periaquäduktale Grau und die Raphe-Kerne im Mittelhirn ein. Die analgetische Potenz von 20 mg N. parenteral (= 1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung) entspricht der von 8-12 mg Morphin, 30 mg Pentazocin oder 50 mg Pethidin. Eine Höchstgrenze der Dosierung (ceiling-effect) konnte im Gegensatz zu Pentazocin nicht beobachtet werden. Die Wirkungsweise von N. ist noch nicht aufgeklärt. Es ist weder Morphin- Agonist noch Antagonist; Naloxon beeinflusst seine Wirkung nicht. Die Entwicklung einer Toleranz gegenüber der analgetischen Wirkung oder Zeichen einer Abhängigkeit wurden weder bei chronischen Toxizitätsversuchen an Ratten noch bei mehrmonatiger Ga-

be bei normalen Versuchspersonen beobachtet. Eine Atmungsdepression tritt auch bei hoher Dosierung nicht auf; entsprechend der Erregbarkeitssteigerung des ZNS durch N. kommt es eher zu einer Beschleunigung der Atmung.

Kardiovaskuläre Wirkung:

Der systolische Blutdruck steigt nach intramuskulärer Applikation gelegentlich, nach intravenöser dagegen meistens, um 10-30 mmHg. Die Herzfrequenz steigt um maximal 20-25 Schläge/min., wobei die Ausgangswerte nach 30-34 min. wieder erreicht werden. Bei Patienten, die mit Antihypertonika eingestellt sind, bleibt der Blutdruck unbeeinflusst. Die Ursache könnte in einer sympathomimetischen Wirkung liegen, z.B. durch Hemmung der neuronalen Katecholaminaufnahme ähnlich wie bei Desimipramin oder Kokain.

Lokalanästhetische Wirkung:

Nefopam ist chemisch strukturverwandt zur Gruppe der LA. Wie das konformere Diphenhydramin zeigt es eine deutliche LA-Wirkung.

Interferenzen:

Bei der gemeinsamen Verwendung von Nefopam und Antikoagulantien (Heparin und Kumarin-Derivate) treten keine Wechselwirkungen auf. Paracetamol-haltige Präparate sollten dagegen nicht gleichzeitig gegeben werden, da die Lebertoxizität des Paracetamol durch Nefopam erhöht zu werden scheint.

Pharmakokinetik:

Nefopam wird oral zu etwa 50 % resorbiert; maximale Blutspiegel werden per os nach 120-180 Minuten, i.m. nach 30—60 Minuten erreicht. Die Plasmahalbwertszeit der unveränderten Substanz liegt bei etwa vier Stunden; bei wiederholter Applikation stellt sich deshalb ein Gleichgewicht mit höherem Blutspiegel ein, d.h. Kumulation ist möglich.

Metabolismus:

Nefopam wird im Körper weitgehend metabolisiert; bezogen auf die orale Einzeldosis von 60 mg wurden als Metaboliten Desmethyl-Nefopam (6 %), N-oxid-Nefopam (3 %) und Desmethyl-Nefopam-N-Glucuronid (36 %) identifiziert. Die Halbwertszeit dieser Metabolite beträgt 2,2-9,2 Stunden; sie haben keine analgetische Wirkung.

Ausscheidung:

Von 60 mg ¹⁴C-markiertem Nefopam per os werden 82 % in 24 Stunden, 99 % in 5 Tagen ausgeschieden, zu 93 % im Urin und 6 % mit den Faeces. Nach intravenöser Gabe von 20 mg finden sich 80 % binnen 3 Tagen im Urin wieder.

Toxizität:

Im Tierversuch stehen schon in analgetisch wirksamer Dosierung zentral erregende Wirkungen im Vordergrund: gesteigerte Reaktivität auf Reize, motorische Hyperaktivität, Tremor, Schlaflosigkeit und tonisch-klonische Krämpfe; ferner Mydriasis, Salivation, erhöhte Atem- und Herzfrequenz. Die i.m. LD₅₀ betrug bei Mäusen 53 mg/kg, bei Ratten 57 mg/kg und bei Hunden 30 mg/kg, die orale LD₅₀ 119,178 und 100-200 mg/kg. Der Tod trat jeweils durch Atemstillstand ein. Die therapeutische Breite ED₅₀/LD₅₀ betrug bei Mäusen 1:5; bei Hunden und Affen traten toxische Effekte bei 5-10 mg/kg auf.

Symptome:

Übelkeit, Erbrechen; Schweißausbrüche, Tachykardie, Blutdruckanstieg, Tachypnoe, evtl. tonisch-klonische Krämpfe.

Nachweis:

Gaschromatographie (quantitativ)

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung und Verabreichung von Medizinalkohle und Glaubersalz; Antiemetika, bei Krämpfen Diazepam; bei ausgeprägter Tachykardie Beta-Blocker; bei extremer Blutdrucksteigerung Nitropräparate.

Literatur:

- CASE, M.T., SCHMITH, J.K., NELSON, R.A.: Chronic oral toxicity studies of Nefopam hydrochloride in rats and dogs. *Tox. appl. Pharmacol.* 36, 301 (1976).
- CASE, M.T., SCHMITH, J.K., NELSON, R.A.: Reproductive, acute and subacute toxicity studies with Nefopam in laboratory animals. *Tox. Appl. Pharmacol.* 33, 46 (1975).
- GASSER, J.C., BELLVILLE, J.W.: Respiratory effects of Nefopam. *Clinic. Pharmacol. Ther.* 18, 175 (1975).
- JASINSKI, D.R., GRIFFITH, J.D., PEVNICK, J.: Nefopam, morphine and d-amphetamin in man: subjective behavioral and Physiologie effects. *Pharmacologist* 19, 230, abst. Nr. 580 (1977).
- KKOHS, M.W., DRAPER, M.D., PETRACEK, F.J., GINZEL, K.H., RE, O.N.: Benzoxazocines: A new chemical class of centrally acting skeletal muscle relaxants. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 22, 132 (1972).
- KLOTZ, A.L.: Long-term safety of Nefopam hydrochloride (Acupan), a new analgesic formulation. *Curr. Ther. Res.* 16, 602 (1974).
- STEEN, St.N., SMITH, R., KUO, J., MOK, M.S., LIPPMANN, M.: Effects of Nefopam and Pentazocine on the human respiratory center. *JRCS Med. Sei., Clin. Med.* 5, 490 (1977).