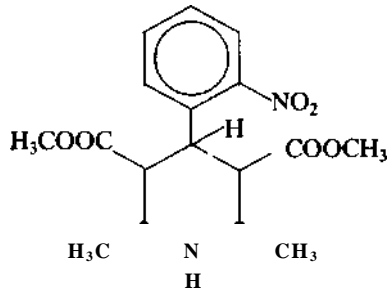


Nifedipin

Synonyma:

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

gelbe, geruchs- und geschmackfreie Kristalle; leicht löslich in Aceton und Chloroform, schwerer löslich in Ethanol und praktisch unlöslich in Wasser und Tetrachlorkohlenstoff; in gelöstem Zustand sehr lichtempfindlich; Molekulargewicht 346,3;

Vorkommen:

Handelsname: Adalat®

Hersteller: Bayer AG, Leverkusen

Darreichungsformen: Kapseln zu 5 und 10 mg, O.P. mit 30,50 und 100 Stück und A.P.; Retardtabletten zu 20 mg, O.P. mit 30, 50 und 100 Stück und A.P.

Empfohlene Dosierung: per os 15-120 mg/d, verteilt auf 3-6 Dosen; sublingual 10-30 mg.

Indikation: Anfallsprophylaxe bei koronarer Herzkrankheit und Prinzmetal-Angina, Zustand nach Herzinfarkt, Hypertonie und hypertone Krise.

Gegenanzeigen: Schwangerschaft

Wirkungscharakter:

1975 eingeführter hochspezifischer und potenter Calciumantagonist; N. wirkt antianginös und antihypertensiv durch Hemmung des Calciumeinstroms in die Herzmuskelzellen sowie in die glatten Muskelzellen der Koronararterien und der peripheren Widerstandsgefäße (elektromechanische Entkoppelung); erst bei höheren als den therapeutischen Dosen werden auch die Zellen des Reizbildungs- und Reizleitungssystems betroffen.

Interferenzen: Bei Kombination mit Antihypertonika wird die Blutdrucksenkung verstärkt;

Wechselwirkungen mit Antikoagulantien, Diuretika, oralen Antidiabetika und Antilipämika bestehen nicht.

Stoffwechselverhalten:

Aufnahme: rasche Resorption zu über 90%, maximale Serumkonzentrationen werden nach 1-2 Stunden erreicht, bei einer Dosis von 20 mg (bei 75 kg) ca. 0,25 mg/l.

Metabolismus: fast vollständige Metabolisierung durch Hydrolyse einer der beiden Estergruppen und Hydroxilierung der benachbarten Methylgruppe. Die Proteinbindung ist hoch: die Serumeliminierungshalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden.

Ausscheidung: 70-80 % werden in Form von Metaboliten renal eliminiert, der Rest fäkal; die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 4-5 Stunden.

Toxizität:

akute Toxizität LD₅₀ (mg/kgKG)

Maus	po 494	iv 4,2
Ratte	1022	15,5
Kaninchen	250-500	2-3
Katze	ca. 100	0,5-8

Hunde vertragen Dosen bis 10 x 25 mg/kgKG an einem Tag praktisch reaktionslos.

An Vergiftungssymptomen traten auf: verminderte Spontanmotilität, frequente Atmung, Zyanose, klonische Krämpfe und Tod in Dyspnoe. Bei Ratten und Katzen fanden sich bei der Sektion Lungenödeme. Der Abstand zwischen pharmakologisch wirksamen und tödlichen Dosen bei Tieren beträgt 1 : 100 bis 1 : 1000. Chronische Toxizität: Hunde vertragen bis zu 100 mg/kgKG p.o. über 1 Jahr ohne Schäden.

Beim Menschen ist bisher eine Vergiftung bekannt: Die Einnahme von 21 Dragees führte zu Mydriasis, zunehmender Bewußtseinstörung, Puls und Blutdruck waren nicht meßbar, der Venendruck war hoch; das EKG zeigte bei fehlenden Vorhofpotentialen einen bradykarden Kammerersatzrhythmus (30/min). Die Konzentration von N. einschließlich der Metabolite betrug nach 4 Stunden 3,6 mg/l, nach 6 Stunden 2,7 mg/l. 2 mg Atropin, bis zu 15 Mikrogramm/min. Arterenol®, bis zu 30 Mikrogramm Alupent® sowie 0,6 mg Digoxin brachten keine Änderung. Erst nach 18 mval Calcium kam es zu rascher Besserung.

Symptome:

kardiovaskulär: retrosternale Schmerzen (ca. 15-30 Min. nach Einnahme); Flush, Kopfschmerzen, Blutdrucksenkung und Tachykardie, evtl. auch Bradykardie und Sinusknotenstillstand.

ZNS: Schwindel, Müdigkeit, Somnolenz

gastrointestinal: Übelkeit, Anstieg der Serumenzyme (SGOT, SGPT, gamma-GT, LDH)

allergisch: Hautreaktionen

Knöchel- bzw. Beinödeme bei höherer Dosierung

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ)

Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Hochspannungselektrophorese

Massenspektroskopie

Therapie:

primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz

Antidottherapie:

Calcium i.v.

Noradrenalininfusion bei extremer Hypotonie

Digoxin i.v. bei Zeichen von Herzinsuffizienz

Literatur:

Ekelund, L. G.: Ca-blockers and peripheral circulation- physiological viewpoints Acta Pharmacol. Toxicol. 43, 33-34(1978).

Fleckenstein, A., Roskam, H.: Calcium Antagonismus, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1980).

Horster, F., et al.: Klinische Untersuchungen zur Pharmakokinetik von radioaktiv markiertem N. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 330-334 (1972).

Kondo, S. et al.: Identification of N. Metabolites and their Determination by Gaschromatography. Chem. Pharm. Bull. 28, 1-7 (1980).

Vater, W. et al.: Zur Pharmakologie von N. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 1-14 (1972).

Dyrzka, H., Wahn, B.: Klinisches Bild und Therapie einer Überdosis des Koronartherapeutikums N. Inn. Med. 4, 31-34(1977).