

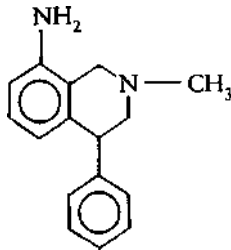
Nomifensin

Synonym:

1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-4-phenyl-8-isoquinolinamin

Chemische Formel:

$C_{16}H_{17}N_2$



Verwendung:

Indikationen: Alle Formen der Depressionen, Zwangsneurosen, akute Angst- und Erregungszustände, Schlaflosigkeit, Enuresis nocturna.

Vorkommen:

Seit 1973 im Handel.

Dosierung: Erwachsene 50-300 mg pro Tag; Kinder 25-75 mg pro Tag je nach KG

Alival® (Hoechst), 1 Kps. enth.: Nomifensinhydrogenmaleinat 25/50 mg

Psyton®: Nomifensin + Clobazam

Wirkungscharakter:

Starke Lipophilie, hohe Eiweißbindung, Isochinolinderivat.

Metabolismus: Schnelle und vollständige Resorption aus Magen- und Darmtrakt. Hohe Plasmaproteinbindung (32-96 %), rascher Abstrom jedoch in die Gewebe. Niedrige Plasmakonzentration auch durch starke Lipophilie bedingt. Schnelle Passage der Zellmembran und intrazelluläre Anreicherung. Bei Intoxikationen Plasma-Gewebekonzentrationen von 1:100. Elimination erfolgt mit Plasma-HWZ von 8^h 6 Std. (Ringoir). Anreicherung der Substanzen in Lunge, Leber, Milz größer als in Niere und Gehirn, niedrigste Konzentration in Herz und Skelettmuskel. Die lipophilen Ausgangssubstanzen werden in hydrophile Metaboliten überführt. Schritte ihrer metabolischen Umwandlung sind: Demethylierung, Oxydation am Stickstoff, am Ring und an der Seitenkette, Hydroxylierung sowie anschließende Konjugation mit Glucuronsäure. Langsame Ausscheidung in metabolisierter Form über die Niere. Die Wirkung der Antidepressiva wird mit einer Beeinflussung der biogenen Amine im ZNS in Zusammenhang gebracht. Sie hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin in die adrenergen Nervenendigungen, wodurch die Konzentration dieser Substanzen im synaptischen Spalt und somit am Rezeptor erhöht wird. Dadurch Wirkungsverstärkung der biogenen Amine. Die Antidepressiva beeinflussen sowohl die Psyche als auch das Vegetativum. Außerdem wirken sie mehr oder weniger stark anticholinerg und membranstabilisierend. An weiteren pharmakologischen Eigenschaften haben die Thymoleptika einen mehr oder weniger ausgeprägten Antihistamin- und Antiapomorphineffekt sowie eine lokalanästhetische Wirkung.

Nebenwirkungen:

Herz-Kreislauf: Rhythmusstörungen, koronare Komplikationen, Herzinsuffizienz (bei vorgeschädigtem Myokard), Sinustachykardie, Hypotonie.

ZNS: Halluzinationen, Erregungszustände, Müdigkeit, Verminderung des REM-Schlafes, Tremor, Rigor, Hypokinesie, Paraesthesie, Schwindel, Dysarthrie.

Magen-Darm-Trakt: Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen, Obstipation und Diarrhoe, paralytischer Ileus.

Leber: Ikterus, SGPT- und AP-Erhöhung.

Niere: Harnverhaltung, Polyurie, Ödeme.

Blut: Leukopenie, Agranulozytose, Leukozytose, Eosinophilie.

Endokrinum: Erniedrigung des Blutzuckerspiegels, außerdem bei Frauen Galaktorrhoe, Dysmenorrhoe.

Wechselwirkungen: Wirkungsverstärkung durch: Schilddrüsen-Hormone, Cortison, Testosteron, Methylphenidat, Phenothiazine, andere Anticholinergika. Wirkungsminderung durch: Barbiturate in therapeutischen Dosen, dagegen in toxischen Dosen Potenzierung der Nebenwirkungen. Wirkungsverstärkung folgender Pharmaka durch trizyklische Antidepressiva: Sympathomimetika, Vasodilatoren, Narkotika, Benzodiazepine. Wirkungsminderung folgender Pharmaka durch trizyklische Antidepressiva: Guanethidin, a-Methyl dopa, Reserpin.

Nebenwirkungen:

Folgende allgemeine Symptome können auftreten: Schlafstörungen, Unruhe, Mundtrockenheit, Übelkeit, Verstopfung, Appetitminderung, Gewichtsverlust, Benommenheit, Schwindelgefühl, Verwirrtheit, schneller Puls, Kopfschmerzen, Müdigkeit, feinschlägiges Fingerrittern (Tremor), Hautreaktionen.

Bei den ersten Anzeichen von allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen ist Nomifensin sofort abzusetzen.

Es wurde über einige Fälle von Bewußtseinstörung berichtet, die bei älteren Patienten nach längerer Anwendung auftraten, zum Teil länger anhielten und mit Störungen der Atmung verbunden waren. Es liegt nahe, daß diese Reaktionen durch den Benzodiazepin-Anteil (Clobazam) ausgelöst wurden, da solche Symptome nach längerem Gebrauch von Benzodiazepinen beschrieben worden sind.

Wie bei allen anderen Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln ist bei fortgesetzter Anwendung der therapeutische Nutzen gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit abzuwägen.

Toxizität:

Therapeutische Konzentration: 0,05-0,4 mg/l (Vereczkey; Dawling)

Letale Konzentration: 0,5 mg/l, 600 mg (10 mg/kg) (Reyfer)

bei Kindern muß ab 7 mg/kg mit lebensbedrohlichen Verläufen und ab 10 mg/kg mit Todesfällen gerechnet werden.

Symptome:

Kardiovaskuläre Störungen: EKG-Veränderungen (AV-Block, I.-III. Grades, Rechts- oder Linksschenkelblock, intraventrikulärer Block, Flimmern). Blutdruckabfall, Tachykardie; Zentrale anticholinergische Symptome: Koma, Krämpfe, Myoklonien, Opisthotonus, Choreoathetose, Ataxie, Hyperreflexie, Atemdepression bis Atemstillstand. Peripher anticholinergische Erscheinungen: Mydriasis, Harnretention, Obstipation, Hyperthermie.

Nachweis:

Qual.: Dünnschichtchromatografie, Radioimmunoassay (Heptner)

Quant.: Gaschromatografie (Bailey; Chamberlain; Dawling; McIntyre)

Therapie:

- primäre Giftelimination: Kohle-Pulvis Gabe, Magenspülung (auch noch nach Stunden, da atropinartiger Effekt Verlangsamung der Magen-Darm-Peristaltik bewirkt); Gabe von Kohle-Pulvis und Glaubersalz (evtl. mehrmals wegen enterohepatischem Kreislauf).
- sekundäre Giftelimination: ineffektiv (großer Verteilungsraum, relativ geringe Plasmakonzentration).
- Antidotbehandlung mit Physostigminsalizylat:
bei Erwachsenen 2 mg i.m. oder langsam i.v.
bei Kindern 0,5-1 mg i.m. oder langsam i.v., Wiederholung bei Bedarf.

Literatur:

- BAILEY, E., FENOUGHTY, M., RICHARDSON, L.: Automated high-resolution gas Chromatographie analysis of psychotropic drugs in biological fluids using open-tubular glass capillary columns. *J. Chrom.* 131: 347-355, 1977.
- CHAMBERLAIN, J., HILL, H. M.: A simple gas Chromatographie method for the determination of nomifensine in plasma and a comparison of the method with other available techniques. *Brit. J. Clin. Pharm.* 4: 117S-121S, 1977.
- CROME, P., CHAND, S.: The clinical toxicology of nomifensine: comparison with tricyclic antidepressants. *Roy. Soc. Med., Int. Cong. Symp. Ser.* 25: 55-58, 1980.
- DAWLING, S., BRAITHWAITE, R., MONTGOMERY, S. A.: Analytical measurement and pharmacokinetics of nomifensine. *Roy. Soc. Med., Int. Cong. Symp. Ser.* 25: 39-45, 1980.
- HEPTNER, W., BADIAN, M. J., BAUDNER, S. et al.: Determination of nomifensine by a sensitive radioimmunoassay. *Brit. J. Clin. Pharm.* 4: 123S-127S, 1977.
- HEPTNER, W., HORNKE, I., CAVAGNA, F. et al.: Metabolism of nomifensine in man and animal species. *Arz. Forsch.* 28: 58-64, 1978.
- McINTYRE, I. M., NORMAN, T. R., BURROWS, G. D., MAGUIRE, K. P.: Determination of nomifensine plasma concentrations: a comparison of radioimmunoassay and gas chromatography. *Brit. J. Clin. Pharm.* 12: 691-694, 1981.
- MONTGOMERY, S., CROME, P., BRAITHWAITE, R.: Nomifensine overdose. *Lancet* 1: 828-829, 1978.
- REYFER, A. F., FRYE, O., KROMPECHER, T., ZWAHLEN, A. L.: Selbstmord durch Vergiftung mit einem Medikament, dessen aktive Substanz Nomifensin ist. *Beitr. Gerichtl. Med.* 37: 313-318, 1979.
- RINGOIR, S., LAMEIRE, N., MUNCHE, M. et al.: Pharmacokinetics of nomifensine in impaired renal function. *Brit. J. Clin. Pharm.* 4: 129S-134S, 1977.
- VERECZKEY, L., BIANCHETTI, G., GARATTINI, S., MORSELLI, P. L.: Pharmacokinetics of nomifensine in man. *Psychopharm.* 45: 225-227, 1975.
- VERECZKEY, L., BIANCHETTI, G., ROVEI, V., FRIGERIO, A.: Gas Chromatographie method for the determination of nomifensine in human plasma. *J. Chrom.* 116: 451-456, 1976.
- VOHRA, J. K., BURROWS, G. D., McIntYRE, I., DAVIES, B.: Cardiovascular effects of nomifensine. *Lancet* 2: 902-903, 1978.