

Norfenefrin

Synonyma:

1-(3-Hydroxyphenyl)-2-aminoethanol; Norphenylefrin;

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Färb- und geruchlose, kristalline Substanz; gut wasserlöslich, löslich auch in Alkohol; SP = 159-160° C; MG = 153,2; 6,19 mg Norfenefrin-HCl entsprechen 5 mg freie Base

Verwendung:

Hypotonie, orthostatische Störungen, parenteral bei bestimmten Schockformen, auch nach **RR-Abfall** durch Reserpin, Phenothiazine, bei Vergiftungen mit Barbituraten, organischen Lösungsmitteln, Morphin, CO, Alkohol.

Kontraindikation: Gravidität im letzten Trimenon, während der Geburtshilfe; Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Engwinkelglaukom, Hypertonie

Vorkommen:

Dosierung: Erwachsene 3x/d 6-12 mg; Kinder ab 6 Jahren 3x/d 6 mg; Kinder ab 12 Jahren 4x/d 6 mg; TMD 135 mg/d; intravenöse Verabreichung nur nach Verdünnung von 1 ml (= 10 mg) mit 20 ml Glucoselösung sehr langsam!

Adyston® Retardkps.: 1 Kps. enthält 25 mg Norfenefrin-HCl + 25 mg Pholedrinsulfat (Krewel)

Bayrotren® Kps.: 1 Kps. enthält 10 mg Norfenefrin-HCl + 100 mg Heptaminol-HCl (Bayropharm)

Depot-Novadral® Amp.: 1 Amp. ä 1 ml enthält 10 mg Norfenefrin-HCl (Gödecke)

Emacosan® Tropfen: 1 ml (20 gtt) enthält 6 mg Norfenefrin-HCl + 75 mg Pentetrazol (Atmos)

Hypolind® A Drg.: 1 Drg. enthält 2 mg Norfenefrin-HCl + Pflanzenextrakte (u. a. 3 mg Kampher) (Lindopharm)

Hypolind® forte Drg.: 1 Drg. enthält 24 mg Norfenefrin-HCl (Lindopharm)

Hypolind® retard Drg.: 1 Drg. enthält 12 mg Norfenefrin-HCl (Lindopharm)

Norfenefrin retard forte-ratiopharm® Tbl.: 1 Tbl. enthält 45 mg Norfenefrin-HCl (ratiopharm)

Normotin® P protrahiert Drg.: 1 Drg. enthält 8 mg Norfenefrin-HCl + 20 mg Etamivan + 100 mg Heptaminol-HCl (OTW)

Normotin® R rapid Tropfen: 1 ml (20 gtt) enthält 4 mg Norfenefrin-HCl + 20 mg Etamivan + 50 mg Heptaminol-HCl (OTW)

Novadral® Tropfen: 1 ml (20 gtt) enthält 6 mg Norfenefrin-HCl (Gödecke)

Novadral® Amp.: 1 Amp. ä 1 ml enthält 10 mg Norfenefrin-HCl (Gödecke)

Novadral® per inf.: 1 Amp. ä 5 ml enthält 50 mg Norfenefrin-HCl (Gödecke)

Novadral® retard Drg.: 1 Drg. enthält 15 mg Norfenefrin-HCl (Gödecke)

Novadral® retard forte Drg.: 1 Drg. enthält 45 mg Norfenefrin-HCl (Gödecke)

Ordinal® forte Drg.: 1 Drg. enthält 20 mg Norfenefrin-HCl + 100 mg Octodrin-10-campfersulfonat (Asche)

Ordinal® retard Drg.: 1 Drg. enthält 3 mg Norfenefrin-HCl + 100 mg Octodrin-10-campfersulfonat (Asche)

Stagural® Kps.: 1 Kps. enthält 25 mg Norfenefrin-HCl (Stada-Chemie)

Tonolift® efeka retard Drg.: 1 Drg. enthält 20 mg Norfenefrin-HCl + 50 mg Etamivan + 50 mg Etofyllin (Efeka)

Tonovit® Kps.: 1 Kps. enthält 5 mg Norfenefrin + Vitamine (Gödecke)

Vasazol® retard Drg.: 1 Drg. enthält 12 mg Norfenefrin-HCl (Hormosan)

Wirkungscharakter:

Nahezu reines -Sympathomimetikum, schwächere Wirkung als Noradrenalin; minimale β -Wirkung; Noradrenalin substituiert vollwertig fehlendes Noradrenalin an den Synapsen z.B. bei essentiellen, postinfektiösem, toxischem oder postoperativem Noradrenalinmangel, ohne die Wiederauffüllung der Vesikel mit körpereigenem Noradrenalin zu stören. Die Wirksamkeit beträgt 1/25-1/30 der Noradrenalinwirkung. Herzkreislauf-System: der periphere arterielle Tonus und damit auch der Blutdruck steigt; venotonisierende Wirkung, der venöse Rückstrom zum Herzen wird gefördert; es kommt zu reflektorischer Bradykardie und Myokardentlastung; Herzkranz- und Zerebralfäße werden nicht beeinflusst. Norfenefrin hat keine Wirkung auf den Kohlehydrathaushalt. Wirkungsverstärkung durch trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Guanethidin. Wirkungsabschwächung durch Phenothiazine.

Durch die fehlende OH-Gruppe in Position 4 wird Norfenefrin gegenüber Noradrenalin chemisch stabiler, was sich in guter oraler Wirksamkeit und verlängerter Wirkdauer äußert. 80 % sind nach 24 Std. renal ausgeschieden, 90 % nach 48 Std. Der Metabolismus erfolgt über Konjugation und Desaminierung zu m-Hydroxymandelsäure. Die HWZ beträgt 2-2 V2 Std.

Toxizität:

LD₅₀ Maus 75 mg/kg KG i.v.

Symptome:

Blässe, Hypertonie, Tachykardie, pektanginöse Beschwerden, ventrikuläre Rhythmusstörungen bis Kammerflimmern, Bradykardie, Hyperventilation, Dyspnoe, Lungenödem, Muskeltremor, Unruhe, Angst, Somnolenz, Krampfanfälle, Blutungen im Augenhintergrund, toxisches Lungenödem, Leukozytose, Exitus.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie; Farbreaktion mit diazotiertem p-Nitranilin

Therapie:

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung, Kohle-Natriumsulfatinstillation, bei extremer Bradykardie Atropin, bei zentralen Symptomen Diazepam, Barbiturate, bei Dyspnoe und Lungenödem O₂-Überdruckbeatmung

Kasuistik:

Eine 28jährige, gesunde Patientin hatte am 6.11.1983 in suizidaler Absicht 50 Dragees Ordinal® forte (pro Dragee 100 mg Octodrin-10-Campfersulfonat, 20 mg Norfenefrinhydrochlorid) und gleichzeitig 30 Dragees Phlogoton® (100 mg Oxyphenbutazon) eingenommen. Noch vor dem Auftreten klinischer Symptome wurde die Patientin nach Auffinden durch den Ehemann in die Notaufnahme gebracht.

Der körperliche Untersuchungsbefund ergab keine Auffälligkeiten außer einer Sinustachykardie von 104/min und einem Blutdruck von 160/90 mm Hg sowie einer Vigilanzverminderung mit psychomotorischer Unruhe bei regelrechtem Reflexstatus. Etwa 4 Stunden nach stationärer Aufnahme klagte die zu diesem Zeitpunkt wieder deutlich wachere Patientin über Atemnot. Die Röntgen-Thoraxuntersuchung ergab bei regelrechter Herzgröße und -konfiguration diskrete, zum Teil konfluierende Verdichtungen in symmetrischer Verteilung beiderseits perihilar. Die Lungenauskultation war unauffällig.

Die kapilläre Blutgasanalyse zeigte bei einem pO_2 von 116 mm Hg, pCO_2 von 23 mm Hg und einem pH von 7,54 die Zeichen einer Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose. Sonstige pathologische Laboratoriumswerte: LDH 351, GOT 21, GPT 54, GLDH 14 U/l, Leukozyten 35 600/ul mit 10 % Stabkernigen. Im weiteren Verlauf kam es innerhalb weniger Stunden zum Auftreten einer respiratorischen Partialinsuffizienz (pO_2 46,3 und pCO_2 35,9 mm Hg, pH 7,1). Die Auskultation ergab im Bereich der gesamten Lunge feinblasige, nicht klingende Rasselgeräusche. Radiologisch zeigte sich das Bild eines ausgeprägten schmetterlingsförmigen Lungenödems ohne Pleuraerguß.

Echokardiographie: regelrechte atrioventrikuläre Dimensionen, kein Anhalt für Perikarderguß.

Swan-Ganz-Katheteruntersuchung:

pulmonal-arterieller Druck 16/12 mm Hg (Mitteldruck 16 mm Hg), Pulmonalkapillardruck 12 mm Hg, somit Ausschluß einer Linksherzinsuffizienz.

Sonographie des Abdomens: Befund wie bei linksseitiger Nephrolithiasis, ansonsten regelrechtes Abdominalsonogramm, insbesondere auch im Pankreasbereich keinerlei Auffälligkeiten.

Diagnose: akute respiratorische Insuffizienz bei medikamentös-toxisch bedingtem Lungenödem.

Therapie und Verlauf: Nach initialer Giftdekontamination mittels Magenspülung wurde die Patientin aufgrund des sich progredient entwickelnden Lungenödems intubiert und mit positivem endexpiratorischem Druck beatmet. Nach schneller Normalisierung der arteriellen Blutgase kam es innerhalb von 4 Tagen zu vollständiger Rückbildung der klinischen und radiologischen Symptomatik. Der weitere Verlauf war komplikationslos.

Die ätiologische Deutung des Krankheitsbildes bereitete vorübergehend Schwierigkeiten, da eine Bestätigung für den Zusammenhang mit der Intoxikation zunächst nicht zu erhalten war (telefonische Rücksprache mit den Vergiftungszentralen Berlin und Mainz). Differentialdiagnostisch ließ sich jedoch kein richtungweisendes organpathologisches Korrelat finden. Zwar zeigte sich eine leichte Lipasämie von 166 U/l, bei der täglichen sonographischen Kontrolle blieb das Pankreas bei guter Einsehbarkeit in Kontur, Struktur und Homogenität aber unauffällig.

Von dem zuständigen ärztlichen Ressortleiter der Herstellerfirma des Ordinal forte (Asche, Hamburg) war schließlich in Erfahrung zu bringen, daß ähnliche kasuistische Beobachtungen bei Ordinalforte-Intoxikationen bereits vorliegen, wenngleich unpubliziert. Welchen Anteil in diesem Fall die bekannte flüssigkeitsretinierende Wirkung von Oxyphenbutazon an der Entstehung des Lungenödems gehabt haben mag, muß dahingestellt bleiben. Es hat sich jedenfalls nicht um ein pankreatitis-induziertes ARDS gehandelt.

Das Vorliegen einer Pankreatitis muß man aufgrund der hohen Amylaseaktivität im Serum akzeptieren, und man darf sicherlich auch unterstellen, daß weitere korroborierende Befunde zu erheben waren. Obwohl offenkundig keine strenge Korrelation zwischen dem Schweregrad akuter Pankreatitiden und dem Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz gegeben ist, hat der geschilderte glimpfliche Verlauf trotz der prognostisch als ungünstig geltenden initialen Hypoxämie ($p\text{C}\ddot{o}$; 36 mm Hg) doch sehr überrascht.

Baetke hält deshalb differentialdiagnostisch ein primär medikamentös-toxisch ausgelöstes Lungenödem für diskussionswürdig, insbesondere unter Berücksichtigung der schon vorliegenden Kasuistiken von Ordinalforte-Intoxikationen. Diesen Krankheitsbildern scheint gemeinsam zu sein, daß aus klinischer Beschwerdefreiheit heraus innerhalb kurzer Zeit ein Lungenödem auftreten kann; des weiteren haben sich jeweils auffällige hohe Leukozytenzahlen (30 000 - 40 000/nl) feststellen lassen. Es dürfte deshalb gerechtfertigt sein, eine unverzügliche intensivmedizinische Überwachung solcher Patienten zu fordern. (Baetke, 1985).

Literatur:

- BAETKE R., BERNHARDT, V.: Medikamentös-toxisch bedingtes Lungenödem. *DMW* 110/34,1313 (1985).
- BOUMGHAR, M., CAVIN, R.: Respiratorische Komplikationen bei schwerer akuter Pankreatitis. *Schweiz. Rundsch. Med.* 67(1978), 1394.
- CHERNOW, B.: Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit. Care Med.* 10(6); 409-16 (114 ref.) (1982).
- DE TROYER, A.: Impairment of pulmonary function in acute pancreatitis. *Chest* 73 (1978), 360.
- JACOBS, M. L., DAGGETT, W. M., CIVETTA, J. M. et al.: Acute pancreatitis. Analysis of factors influencing survival. *Ann. Surg.* 185 (1977), 43.
- LAVERY, R.: Catecholamines: role in health and disease. *Drugs* 16(5); 418-40 (1978).
- MALLORY, A., KERN, F.: Drug-induced pancreatitis. A critical review. *Gastroenterology* 78 (1980), 813.
- MURPHY, D., IMRIE, C., PACK, A. et al.: The mechanism of acute respiratory insufficiency in acute pancreatitis. *Brit. J. Surg.* 63 (1976), 669.
- v. SCHEIDT, W., LUDWIG, B., LANG, M., KRAWIEZ, W., AUFENRIETH, G.: Oberbauchschmerzen und rasch progrediente Atemnot nach Überdosierung eines Antihypotonikums. *Dtsch. med. Wschr.* 110 (1985), 857.
- WALKER, R. F.: The first family (adrenaline, noradrenaline, dopamine, octopamine, tyramine, phenylethanolamine and phenylethylamin). *Comp. Biochem. Physiol.* (C) 61 C(2); 26J-6 (1978).