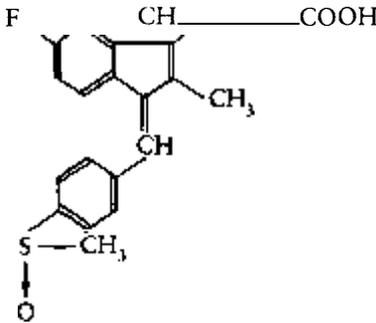


Sulindac

Synonym:

(Z)-5-Fluor-2-methyl-1-(p-(methyl-sulfinyl)-benzyliden)-inden-3-essigsäure

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

gelbes kristallines Pulver, Löslichkeit in Wasser 0,45 mg/ml bei pH 6; $pK_s = 5,8$; Verteilungskoeffizient $K_{\text{Oktanol/Wasser}} = 1,52$ bei pH 7,2; Schmelzpunkt 184-186° C.

Vorkommen:

Imbaral®, in USA: Arthrocline, Artribid, Clinoril (MSD Sharp & Dohme GmbH, München)

Darreichungsformen: Tabletten zu 100 mg, O. P. mit 20, 50 Stück und A. P.

empfohlene Dosierung: 200-400 mg/d, verteilt auf 2 Dosen

Indikation: Arthrosen, chronische Polyarthritis, Spondylitis ankylosans, Gicht; periarthritische Erkrankungen

Wirkungscharakter:

1977 neu eingeführtes, mit Indometacin eng verwandtes, nicht-steroidales Antirheumatikum aus der Reihe der Inden-Essigsäure-Derivate mit antiphlogistischen, analgetischen und antipyretischen Eigenschaften. Sulindac ist ein Pro-Drug, das erst durch Metabolisierung zum Sulfid pharmakologisch wirksam wird als Prostaglandin-Biosynthesehemmer. Da die Magen-Darm-Schleimhaut keinen hohen Konzentrationen der aktiven Substanz ausgesetzt ist, soll die gastrointestinale Reizwirkung geringer sein; jedoch ist ein großer Teil davon durch die systemische Wirkung bedingt (Hemmung auch des Prostaglandin PGE_2 , das schleimhautschützend wird).

Kontraindikationen:

Ulcus duodeni et ventriculi, gastrointestinale Blutungen, Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalizylsäure und anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (z. B. Asthmaanfälle); Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder.

Interferenzen:

Keine Wechselwirkungen mit Antikoagulantien vom Kumarintyp und mit Sulfonylharnstoffen; Acetylsalizylsäure vermindert die antiphlogistische Wirkung von Sulindac; Antazida vermindern die Resorption von Sulindac nicht.

Stoffwechselverhalten:

Aufnahme: rasche Resorption zu rund 90 %, maximale Plasmaspiegel werden binnen 1 bzw. 2 Stunden bei Einnahme nüchtern bzw. zu einer Mahlzeit erreicht.

Metabolismus: Sulindac wird zum Sulfon oxidiert und dann reversibel zum biologisch wirksamen Sulfid reduziert. Die Plasmabindung dieser Metabolite beträgt 93 %.

Ausscheidung: 50 % über die Nieren, 25 % mit den Faeces; im Urin finden sich nur Sulindac und der Sulfonmetabolit sowie ihre Glukuronsäurekonjugate. Die Eliminationshalbwertszeit von Sulindac beträgt 7 Stunden, die des Sulfids 18 Stunden.

Toxizität:

akute Toxizität: LD_{50} (mg/kg KG) Maus: oral 567, i.p. 347; Ratte: oral 296, i.p. 265; Kaninchen: oral 413
Todesursache waren in allen Fällen gastrointestinale Läsionen. Therapeutische Breite ED_{50} /orale LD_{50} bei der Maus 1:19.

chronische Toxizität:

Die Verabreichung von 5-80 mg/kg/d über 1-6 Monate an Ratten, Hunden und Affen führte zu den für nicht-steroidale Antirheumatika typischen toxischen Effekten: **Nierenpapillenödem** oder Nekrose, interstitielle Nephritis, Magen-Darm-Ulcera mit sekundären **hämatologischen** Schäden, geringe Leberschädigung (vorübergehender **SGOT-Anstieg**).

Intoxikationen beim Menschen sind bisher nicht bekannt geworden.

Symptome:

gastrointestinal: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe; Magen-Darm-Ulcera und -Blutungen; Erhöhung der Leberwerte.

ZNS: Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Schwitzen, Schwächegefühl und Ohrensausen.

Überempfindlichkeitsreaktionen an der Haut: Pruritus, Exanthem, angioneurotisches Ödem; Stomatitis.

Blutbild: Eosinophilie.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ), Gaschromatographie (quantitativ)

Therapie:

primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Natriumsulfat; evtl. Antazida; Nierenschutz durch Alkalisierung mit Bikarbonat.

Literatur:

SHEN, T. Y., WINTER, Ch. A.: Chemical and Biological Studies in Indometacine, Sulindac and their Analogs. Adv. Drug Res. 12(1977)90-245

Symposium on Sulindac: Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 1 (1978) 1-66