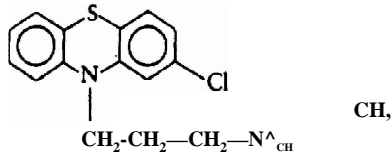


Chlorpromazin

Synonym:

Aminoalkylphenothiazinderivat, 2-Chlor-10-(3-dimethylaminopropyl)phenothiazin

Chemische Formel:



Vorkommen:

Propaphenin®-Ampullen, Rodleben
 Propaphenin®-Filmtabletten, Rodleben
 Propaphenin®-Tropfen, Rodleben

Verwendung:

Neuroleptikum

Wirkungscharakter **und** Stoffwechselverhalten:

Chlorpromazin ist ein aliphatisches Phenothiazinderivat mit neuroleptischer Wirksamkeit. Es ist außerdem ein H₁-Antihistaminikum und besitzt sedierende, antiemetische (Triggerzone des Brechzentrums), antidopaminerge, anticholinerge und schwache antiadrenerge Wirkungen. Es wirkt am Herzen kardiodepressiv, dilatiert die Gefäße durch direkten Angriffspunkt und α -Rezeptorenblockade und steigert reaktiv und durch Vagolyse die Herzfrequenz.

Chlorpromazin ist eine Base, der pK_a beträgt 9,3. Es wird nach p.o. Gabe unvollständig und individuell unterschiedlich resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit beträgt etwa 25-30% (möglicherweise First-pass-Metabolismus in Leber und Darm). Maximale Plasmaspiegel treten 2-4 h nach p.o. Gabe auf. Chlorpromazin wird nach i.m. Gabe gut resorbiert, mit maximalen Plasmaspiegeln nach 1-2 h. Die Plasmaproteinbindung beträgt 90-99 %. Die jeweiligen Plasmaspiegel schwanken individuell stark. Bei gleichen Dosen sind die Spiegel nach i.m. Gabe 3-4mal höher als nach p.o. Gabe.

Chlorpromazin wird in der Leber ausgeprägt metabolisiert (168 mögliche Metabolite). Etwa 1-6 % der Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Nach Absetzen einer Langzeitbehandlung können Spuren von Chlorpromazin und seinen Metaboliten noch über Monate (bis 18 Monate) im Urin nachgewiesen werden.

Die Plasma-HWZ schwankt interindividuell sehr stark (2-100 h), sie liegt im Mittel um 15-30 h.

Dialysierbarkeit: Hämodialyse ja, Peritonealdialyse nein. Die Dialyse ist bei der Behandlung der Überdosierung wahrscheinlich ohne großen Nutzen.

Toxizität:

Therapeutische Dosis: 0,001-0,018 mg/l (HOLUSTER)

Toxische Dosis: 0,750 mg/l (LINNOILA)

Letale Dosis: 1-44 mg/l (ALGERI)

Beachte: Bei chronischer Einnahme können tödliche Blutkonzentrationen vorgetäuscht werden.

Symptome:

Pupillenerweiterung, Müdigkeit, Tremor, Krämpfe, Tachykardie, Schock.

EKG: Rhythmusstörungen, wandernder Schrittmacher bei verlängerter PQ Zeit.

Fieber: heiße rote Haut (verminderte Schweißsekretion, toxische Gefäßlähmung); trockene Schleimhäute (verminderte Speichelresektion);

EEG-Veränderungen.

Nachweis:

qualitativ: Dünnschichtchromatografie

quantitativ: UV-Spektrometrie im Urin, Spektrophotofluorometrie (WHITE 1976), HPLC (LANDGRAF 1974, MIDHA 1979, STEVENSON 1981).

Therapie:

- Kohle-Pulvis (oral 10 g)
- Magenspülung, Kohle
- als Antidot Physostigminsalizylat
- Hämoerfusion (adsorbiert 63 %; ARMSTRONG 1967).

Literatur:

ALFREDSON, G., WODE-HELGOEDT, B., SEDVALL, G.: A mass fragmentographic method for the determination of chlorpromazine and two of its active metabolites in human plasma and csf. *Psychopharm.* 48: 123-131, 1976.

ALGERI, E. J., KATSAS, G. G., MCBAY, A. J.: Toxicology of some new drugs: glutethimide, meprobamate and chlorpromazine. *J. For. Sci.* 4: 111—135, 1959.

AMIAS, A. G., FAIRBAIRN, D.: Foetal death after pethidine and promazine. *Brit. med. J.* 1963 II, 432.

ANDERSON, J., LEE, H. A., STROUD, C. E.: Haemodialysis in infants and small children. *Brit. med. J.* 1965 I, 1405.

ARMSTRONG, C., EDWARDS, K. D. G.: Multifactorial design for testing oral ion exchange resins charcoal and other factors in the treatment of aspirin poisoning in the rat. Efficacy of cholestyramine. *Med. J. Austr.* 1967 II; 301.

BAILEY, D. N., GUBA, J. J.: Gas-chromatographic analysis for chlorpromazine and some of its metabolites in human serum, with use of a nitrogen detector. *Clin. Chem.* 25: 1211-1215, 1979.

BAILEY, G. L.: Dialysis properties of therapeutic agents in Hampers, C., Schupak, E.: Long-term hemodialysis, p. 158 (Grüne & Stratton/London-New York 1967).

BONNICHSEN, R., GEERTINGER, P., MAEHLY, A. C.: Toxicological data on phenothiazine drugs in autopsy cases. *Z. Rechtsmedizin* 67: 158-169, 1970.

BUCKLE, R. M., GUILLEBAUD, J.: Hypoglycaemic coma occurring during treatment with chlorpromazine and orphenadrene. *Brit. med. J.* 1967 IV, 599.

CHAN, T. L., SAKALIS, G., GERSHON, S.: Quantitation of chlorpromazine and its metabolites in human plasma and urine by direct spectrodensitometry of thin-layer chromatogram. In *The Phenothiazines and Structurally Related Drugs* (I. S. Forrest, C. J. Carr and E. Usdin, eds.), Raven Press, New York, 1974, pp 323-333.

CHANG, T. M. S., COFFEY, J. F., LISTER, C., TAROY, E., STARK, A.: Methaqualone, methyprylon, and glutethimide clearance by the ACAC microcapsule artificial kidney: In vitro and in patients with acute intoxication. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs* 19, 87 (1973).

CURRY, S. H.: Plasma protein binding of chlorpromazine. *J. Pharm. Pharmacol.* 22, 193 (1970).

CURRY, S. H.: Gas-chromatographic methods for the study of chlorpromazine and some of its metabolites in human plasma. *Psychopharm. Comm.* 2: 1-15, 1976.

DAHL, S. G., STRANDJORD, R. E.: Pharmacokinetics of chlorpromazine after single and chronic dosage. *Clin. Pharm. Ther.* 21: 437-448, 1977.

DILWORTH, N. M., DUGDALE, A. E., HILTON, H. B.: Acute poisoning with chlorpromazine. *Lancet*, 1963 I, 137.

DOUGLAS, A. D. M., BATES, T. J. N.: Chlorpromazine as a suicidal agent. *Br. Med. J.* (June 29) 1514 (1957).

- DUFFY, B.: Acute phenothiazine intoxication in children. *Med. J. Austr.* 1, 676 (1971).
- EHLERS, H.: Poisoning with psychopharmaca and barbiturate-free hypnotics. *Danish. med. Bull.* 10, 117 (1963).
- EPELIN, D. E., DONE, A. K.: Amphetamine poisoning. Effectiveness of chlorpromazine. *New Engl. J. Med.* 278,1361 (1968).
- FABRE, J., DEFREUDENREICH J., DUCKERT, A., PITTON, J. S., RUDHARDT, M., VIRIEUX, C.: Influence of renal insufficiency on the excretion of chloroquine, phenobarbital, phenothiazines and methycycline. *Helv. med. Acta* 33, 307 (1966).
- FLINT, D. R., FERULLO, C. R., LEVANDOSKI, P., HWANG, B.: More sensitive gas-chromatographic measurement of chlorpromazine in plasma. *Clin. Chem.* 17: 830,1971.
- FYODOROV, N. A.: The fate of 3 phenothiazine Compounds in the organism. *Proc. 2nd intern. Conf. Peaceful Use to Atomic Energy* 1, 205 (1958).
- GOLD, N.: Attempted suicide with chlorpromazine. *Med. J. Aust.* 53,492-494 (1966).
- GOTTSCHALK, L. A., CRAVEY, R. H.: *Toxicological and Pathological Studies on Psychoactive Drug-Involved Deaths*, Biomedical Publications, Davis, California, 1980, pp. 139-143.
- HOLLISTER, L. E., KOSEK, J. C.: Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. *J. Am. Med. Asso.* 21: 1035-1038,1965.
- HOLLISTER, L. E., CURRY, S. H., DERR, J. E., KANTER, S. L.: Studies of delayed-action medication. *Clin. Pharm. Ther.* 11: 49-59,1970.
- HOLLISTER, L. E., CURRY, S. H.: Urinary excretion of chlorpromazine metabolites following single doses and in steady-state conditions. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 2: 330-338,1971.
- KAUL, P. N., WHITFIELD, L. R., CLARK, M. L.: Chlorpromazine metabolism VII: new quantitative fluorometric determination of chlorpromazine and its sulfoxide. *J. Pharm. Sci.* 65: 689-694,1976.
- KAWASHIMA, K., DIXON, R., SPECTOR, S.: Development of radioimmunoassay for chlorpromazine. *Eur. J. Pharm.* 32: 195-202,1975.
- LANDGRAF, W. C.: High-pressure Chromatographic analysis of phenothiazine-related Compounds. In: *The Phenothiazines and Structurally Related Drugs* (I. S. Forrest, C. J. Carr and E. Usdin, eds.), Raven Press, New York, 1974, pp. 357-362.
- LEE, H. A., SHARPSTONE, P.: Haemodialysis in paediatrics. *Acta paediat. scand.* 55, 529 (1966).
- LEESTMA, J. E., KOENIG, K. L.: Sudden death and phenothiazines. *Arch. Gen. Psych.* 18: 137-148, 1968.
- LINNOILA, M., DORRITY, F.: Measurement of plasma and erythrocyte chlorpromazine and N-monomesmethylichlor-promazine levels by gas chromatography with a nitrogen sensitive detector. *Acta Pharm. Tox.* 42: 264-270,1978.
- LOO, J. C. K., MIDHA, K. K., MCGILVERAY, I. J.: Pharmacokinetics of chlorpromazine in normal volunteers. *Comm. Psychopharm.* 4: 121-129,1980.
- MCMULLIN, M. W., COHN, R. D., BURGHART, P., RIEDERS, F.: Presented at the 31st annual meeting of the American Academy of Forensic Sciences, Atlanta, Georgia, February 15,1979.
- MIDHA, K. K., COOPER, J. K., BUTTERFIELD, A. G., MCGILVERAY, I. J.: An HPLC assay for nanogram determination of chlorpromazine in plasma. *Pharmacologist* 21: 166,1979.
- MOCSETTI, T., LICHTLEN, P.: Herzveränderungen nach Phenothiazinen und Imipraminabkömmlingen. *Dtsch. med. Wschr.* 96,1089 (1971).
- RAGLAND, J. B., KINROSS-WRIGHT, V. J., RAGLAND, R. S.: Determination of phenothiazines in biological samples. *Anal. Biochem.* 12: 60—69, 1965.
- RIVERA-CALIMLIM, L., CASTANEDA, L., LASAGNA, L.: Effects of mode of management on plasma chlorpromazine in Psychiatric patients. *Clin. Pharm. Ther.* 14: 978-986,1973.
- SOEHRING, K., SCHÜPPEL, R.: Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Arzneimitteln. *Dtsch. med. Wschr.* 91,1892(1966).
- SPIRITES, M. A.: Artifactual contamination of control serum extracts in gas Chromatographic analyses for chlorpromazine. *Clin. Chem.* 18: 317-318,1972.
- STEVENSON, D., REID, E.: Determination of chlorpromazine and its sulfoxide and 7-hydroxy metabolites by ion-pair high pressure liquid chromatography. *Anal. Letters* 14: 741-761, 1981.
- TODD, P. G.: Attempted suicide with chlorpromazine. (Versuchter Selbstmord mit Chlorpromazin). *Med. J. Aust.* 1,40(1966).
- TRAFICANTE L. J., SAKALIS, G., SIEKIERSKI J. et al.: Rapid in vitro sulfoxidation of chlorpromazine by human blood: Inhibition by an endogenous plasma protein factor. *Life Sci.* 24: 337-346, 1979.

- WAD, N., CLOSS, K.: NOR₂ chlorpromazine sulphoxide, a „pink spot“ produced in vivo and in vitro from chlorpromazine. *J. Pharm. Pharmac.* 23: 131-132, 1971.
- WAGHMARE, D.: Collapse after pethidine and Promethazine. *Brit. Med. J.* 1963 **III**, 936.
- WALLACE, J. E., BIGGS, J. D.: Determination of phenothiazine Compounds in biologic specimens by UV spectrophotometry. *J. Pharm. Sei.* 60:1346-1350, 1971.
- WALLMAN, I. S.: Death from chlorpromazine poisoning. *Med. J. Aust.* 903-904 (1957).
- WHITE, V. R., FRINGS, C. S.: Rapid fluorimetric determination of phenothiazines employing in situ photochemical oxidation. *Anal. Chem.* 48: 1314-1315, 1976.
- WHITFIELD, L. R., KAUL, P. N., CLARK, M. L.: Chlorpromazine metabolism. IX. Pharmacokinetics of chlorpromazine following oral administration in man. *J. Pharm. Biopharm.* 6: 187-196, 1978.
- WODE-HELGODT, B., ALFREDSSON, G.: Concentrations of chlorpromazine and two of its active metabolites in plasma and cerebrospinal fluid of psychotic patients treated with fixed drug doses. *Psychopharm.* 73: 55—62, 1981.