

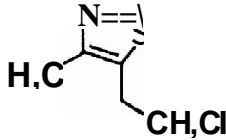
Clomethiazol

Synonyma:

5-(2-chlorethyl)-4-methyl-thiazol
4-Methyl-5-(ß-chlorethyl)thiazol
Chlormethiazol (fälschlich!)

Chemische Formel:

C₆H₈ClNS

**Beschaffenheit:**

Clomethiazol leitet sich ab vom Thiazolanteil des Vitamin-B₁₂-Moleküls. Es handelt sich um eine farblose bis leicht gelblich-braune Flüssigkeit mit einem charakteristischen Geruch. MG: 161,7.
Clomethiazol ist eine sehr schwache Base; die korrespondierende Säure, das Thiazolium-Kation, hat einen pH-Wert von 3,2; daher liegt das Molekül bei physiologischem pH-Wert in freier Form vor. Die Substanz ist stark lipophil (Verteilungskoeffizient zwischen Chloroform und Wasser 10³⁹).

Vorkommen:

Distraneurin Filmtbl., Astra
Distraneurin Kps., Astra
Distraneurin Mixtur, Astra
Distraneurin Sterile Lösung, Astra

Verwendung:

Hypnotikum, Antikonvulsivum

Therapeutische Anwendung:

Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen; Verwirrtheits-, Erregungs-, Unruhezustände und Verhaltensstörungen bei Zerebralsklerose. Alkoholismus: Prädelir und Delirium tremens.
Unruhe- und Kramp fzustände bei Präeklampsie und Eklampsie; Status epilepticus; akute Manien; als Hypnotikum bei Narkose in Kombination mit Sauerstoff-Lachgas; starke Erregungszustände.

*Mißbrauch***Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:**

Die Aufnahme von Clomethiazol erfolgt oral oder intravenös; es wird enteral rasch und praktisch vollständig resorbiert und schnell eliminiert. Die HWZ beträgt 3-5 Std. Die Proteinbindung beträgt 63 % ± 2 %. Der Hauptmetabolit des Metabolismus in der Leber ist 4-Methyl-2-oxo-4-thiazol-5-acetylglycin. Clomethiazol wird zum größten Teil in metabolisierter Form über die Nieren ausgeschieden. Clomethiazol und seine Metaboliten können die Bluthirnschranke und die Plazenta passieren. Angriffspunkt ist wahrscheinlich die Großhirnrinde und die Formatio reticularis.
Clomethiazol wirkt sedativ/hypnotisch und antikonvulsiv. Erfolgt die Anwendung in Fällen sehr starker Agitiertheit parenteral, dann ist mit Blutdruckabfall und Atemdepression (bis Atemstillstand) zu rechnen

(künstliche Beatmung muß vorbereitet sein). Weitere Nebenwirkungen sind: allergische Hautreaktion, Übelkeit, Brechreiz, „Brennen“ in Hals und Nase, Niesreiz, Blutdrucksenkung geringeren Ausmaßes. Gewöhnung, Mißbrauch und Abhängigkeit sind nicht selten (bes. bei Toxikomanen). Es muß deutlich zwischen der Anwendung bei zerebralsklerotischen Alterspatienten, einer Patientengruppe mit geringem Abhängigkeitspotential und Alkoholikern, die schon primär süchtig sind, unterschieden werden. Alkoholiker sind durch ihre Persönlichkeitsstruktur extrem disponiert für eine Abhängigkeitsentwicklung, und es kann bei längerfristiger Anwendung von Clomethiazol zu einer sekundären Abhängigkeitsentwicklung kommen. Die Einnahme sollte deshalb stets auf 1-2 Wochen begrenzt werden.

Neben Wirkungen:

Kreislauf- und Atemdepression, Magenschmerzen, Sodbrennen, Brennen in Hals und Nase, Schnupfengefühl und Hustenreiz

Zyanose, Erythem, lokalisierte Thrombophlebitis und Blutdrucksenkung bei zu großer Injektionsgeschwindigkeit.

Wechselwirkungen:

Gleichzeitig mit Clomethiazol sollen keine Schmerzmittel, Barbiturate, Psychopharmaka oder andere zentral dämpfende Substanzen verabreicht werden, da mit einer nicht abschätzbaren Wirkungsverstärkung zu rechnen ist. Bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin kann es zu einer Wirkungsverstärkung bzw. Wirkungsverlängerung kommen, so daß die Distraneurin-Dosis evtl. reduziert werden muß. Diazoxid (Beeinträchtigung der Atem-, Herz- u. Kreislauffunktion des Neugeborenen). Die gleichzeitige Anwendung bzw. Einnahme von Alkohol kann lebensbedrohliche Auswirkungen haben.

Toxizität:

LD₅₀ oral Maus 2110 mg/kg

LD₅₀ intraperitoneal Maus 580 mg/kg

LD₅₀ intravenös Maus 150 mg/kg

Therapeutische Dosis: 10 mg/l

Toxische Dosis: 20 mg/l

Letale Dosis: 25 mg/l (ab 10 g)

Symptome und klinische Befunde:

Bei akuter Intoxikation:

Reflexverlust, schlaffer Muskeltonus, zunehmende respiratorische Insuffizienz, extrem gesteigerte Speichelsekretion, Vermehrung des Bronchialsekrets, Somnolenz, Koma.

Bei chronischem Mißbrauch:

Reizbarkeit, Intelligenzminderung, Jähzorn, Unruhe, Antriebslosigkeit, Angst, Gangstörungen, grobschlägiger Tremor, Lidflattern, Nystagmus, Diplopie, Schwindel, positiver Babinski, Schweißneigung.

Entzug:

Krampfanfälle, Depressionen, Suizidalität.

Nachweis:

PC, DC, GC

Therapie:

akut:

siehe Schlafmittel

chronisch:

Bei chronischer Einnahme abrupt absetzen.

Bei Krampfanfällen Vitaltherapie, keine Antiepileptika, da die Anfälle meist Singles sind. Nur bei Salven

Phenytoin i.v. Bei Entzugsdelir Sedierung mit Doxepin oral oder i.v., in schweren Fällen vorübergehend auch Clomethiazolinfusionen (maximal 5 Tage, mit Atropin; ausschleichend, s. Alkohol).

Verhaltenstherapie zur Entwöhnung wie beim chronischen Alkoholismus.

Besonderheiten:

Lebenslang keinen Alkohol, keine Benzodiazepine, keine Barbiturate o. ä.

Literatur:

- ATHEN, D., HIPPIUS, H., MEYENDORF, R., RIEMER, CH., STEINER, CH.: Ein Vergleich der Wirksamkeit von Neuroleptika und Chlormethiazol bei der Behandlung des Alkoholdelirs. *Nervenarzt*, 48,528-532 (1977).
- BAUER, A. M.: Die Behandlung von Alterspsychosen mit Distraneurin-Mixtur. *Med. Welt*, 28, 549-550 (1977).
- BECKMANN, H., ATHEN, D.: Die Therapie des Delirium tremens. *Dtsch. med. Wschr.*, 103,1427-1428 (1978).
- BOLTE, A., STEINBRÜCK, G.: Chlormethiazol (Distraneurin) bei therapieresistenten eklamptischen Anfällen. *Geburts-hilfe u. Frauenheilkunde*, 2,143-145 (1969).
- BRAUN, J. P., LUNGERSHAUSEN, E.: Mitteilungen über einen Suizidversuch mit Chlormethiazol. *Nervenarzt*, 40, 438-440 (1969).
- BURMEISTER, H., IBE, K.: Klinik und Toxikologie einer akuten Chlormethiazol (Distraneurin®) - Intoxikation. *Arch. Tox.*, 22,137-149 (1966).
- DAUNDERER, M.: Suizid im Clomethiazol-Entzug: Kunstfehler? *Münch. med. Wschr.*, 28,11 (1986).
- DEHLIN, O., FALKHEDEN, T., GATZINSKA, R., NORDQUIST, P.: The Hypnotic Effect of Chlormethiazol During Long-Term Treatment of Geriatric Patients. *Clinical Therapeutics*, 1, 41—49 (1978).
- FISCHER, P.-A.: Intensivbehandlung des Alkoholentzugssyndroms. *Diagnostik & Intensivth.*, 2,9-11 (1977).
- FLANAGAN, R. J., LEE, T. D., RUTHERFORD, D. M.: Analysis of chlormethiazole, ethchlorvynol and trichloroethanol in biological fluids by gas-liquid chromatography as an aid to the diagnosis of acute poisoning. *J. Chrom.* 153,473-479 (1978).
- FRISCH, E. P., ORTENGREN, B.: Plasma concentration of chlormethiazole following oral intake of tablets and capsules. *Acta Psych. Scand.* 192: 35—41,1966.
- GLATT, M. M.: Distraneurin-Therapie bei Zerebralsklerose im Alter und beim Alkohol-Entzugssyndrom. *Fortschr. d. Med.*, 20, 784-786 (1980).
- HEIPERTZ, R., REIMER, C.: A rapid gas chromatography method for the quantitative determination of clomethiazole in human serum. *Clin. Chim. Acta* 110: 131-138,1981.
- HORDER, J. M.: Fatal chlormethiazole poisoning in chronic alcoholics. *Brit. Med. J.*, *693-694* (1978).
- IFFLAND, R.: Zum Nachweis therapeutischer Konzentrationen Clomethiazol im Blut. *Z. Rechtsmed.*, 80, 27-33 (1977).
- ILLINGWORTH, R. N., STEWART, M. J., JARVIE, D. R.: Severe poisoning with chlormethiazole. *Brit. Med. J.*, 2, 902-903 (1979).
- JOSTELL, K. G., AGURELL, S., ALLGEN, L. G. et al.: Pharmacokinetics of clomethiazole in healthy adults. *Acta Pharm. Tox.*, 43,180-189(1978).
- MOORE, R. G., ROBERTSON, A. V., SMYTH, M. P.: Metabolism and urinary excretion of chlormethiazole in humans. *Xenobiotica* 5: 687-696,1975.
- NATION, R. L., LEAROYD, B., BARBER, J., TRIGGS, E. J.: The pharmacokinetics of chlormethiazole following intravenous administration in the aged. *Eur. J. Clin. Pharm.* 10: 407-415,1976.
- NATION, R. L., VINE, J., TRIGGS, E. J., LEAROYD, B.: Plasma level of chlormethiazole and two metabolites after oral administration to young and aged human subjects. *Eur. J. Clin. Pharm.* 12: 137-145,1977.
- OLIVER, J. S., STEWART, P. D.: Chlormethiazole poisoning (a case report). *Med. Sci. Law* 15: 67-88,1975.
- PENTIKAINEN, P. J., VALTONEN, V. V., MIETTINEN, T. A.: Deaths in connection with chlormethiazole (Heminevrin) therapy. *Int. J. Clin. Pharm. Bipharm.* 14: 225-230,1976.
- PENTIKAINEN, P. J., NEUVONEN, P. J., JOSTELL, K. G.: Pharmacokinetics of chlormethiazole in healthy volunteers and patients with cirrhosis of the liver. *Eur. J. Clin. Pharm.* 17: 275-284,1980.
- ROBINSON, A. E., McDOWALL, R. D.: Toxicological investigations of six chlormethiazole-related deaths. *For. Sci. Int* 14: 49-55,1979.
- SEOW, L. T., MARTHA, L. E., ROBERTS, J. G.: An integrated study of pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlormethiazole in healthy young volunteers. *Eur. J. Clin. Pharm.*, 19,263-269 (1981).
- TSUEL, S. E., THOMAS, J., NATION, R. L.: Simultaneous quantitation of chlormethiazole and two of its metabolites in blood and plasma by gas-liquid chromatography. *J. Chrom.*, 182,55-62 (1980).