

Droperidol

Synonyma:

1-[1-[4-(4-Fluorphenyl)-4-oxobutyl]-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl]-2(3H)-benzimidazolone; 4'-Fluor-4-[4-(2,3-dihydro-2-oxo-1-benzimidazolyl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl]-butyrophenon

Handelspräparat:

Janssen-Cilag:

Dehydrobenzperidol

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Beschaffenheit:

Droperidol ist als Base ein weißes bis leicht bräunliches amorphes oder mikrokristallines Pulver. Die getrocknete Substanz besitzt den Schmelzpunkt 144-148 °C. Auf Grund des Schmelzverhaltens konnten wegen der Polymorphie weitere nicht näher beschriebene Modifikationen nachgewiesen werden. Die stabilste Form schmilzt bei 146,5-148,5 °C, die instabilste bei 139,8-142,5 °C. Das Hydrat schmilzt bei 115 °C und nach Rekristallisation erneut bei etwa 140 °C. Droperidol ist löslich in Ethanol 1:140, in Chloroform 1:4, in Ether 1:500 und ist praktisch unlöslich in Wasser. Die Substanz besitzt den pK_a-Wert 7,64. Für Injektionslösungen ist das wasserlösliche Lactat geeignet.

Wirkungscharakter:

Droperidol ist eine psychotrope Substanz aus der Reihe der Butyrophenone. Es bewirkt eine Herabsetzung der psychischen Reaktivität bei Erhalten der Wahrnehmung und des Bewusstseins, Dämpfung der Affektivität, Sedierung ohne hypnotische Wirkung. Es besitzt eine antiemetische, aber keine analgetische Wirkung.

Es ist, wie in Tierversuchen gezeigt wurde, ein Dopaminantagonist und wirkt vornehmlich auf D₂-Rezeptoren. Hierdurch werden bei Versuchstieren Apomorphin-induzierte Stereotypen gehemmt, Katalepsie ausgelöst und der bedingte Fluchtreflex unterdrückt; außerdem wird die Prolaktinsekretion erhöht. Für verschiedene Teilwirkungen kann Toleranz entwickelt werden.

Deutlich geringer ausgeprägt als die dopaminantagonistische Wirkung ist die Wirkung auf die Serotonin- und Opiatrezeptoren sowie die α -Adrenozeptoren.

Im EEG Hirngesunder finden sich keine Zeichen einer erhöhten Anfallsbereitschaft. Es kommt zu Vasodilatation mit Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes, sowie Senkung des Schlagvolumens, der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des zentralen Venendrucks. Die Kontraktilität des Herzmuskels wird nicht beeinträchtigt. Der physiologische Atemtrieb bzw. das Verhältnis von Minutenventilation/CO₂-Partialdruck werden durch übliche Dosen nicht signifikant verändert, der Atemtrieb unter Hypoxie und Dopamin-dämpfung sogar gesteigert. Dadurch bleiben die Blutgase unbeeinflusst. In etwa einem Drittel lungen-gesunder Probanden wird eine temporäre Expirationsbehinderung im Kehlkopf beobachtet und als dyskinetische Reaktion gedeutet.

Eine dopaminbedingte Steigerung des renalen Blutflusses wird durch Droperidol nicht gesenkt. Zusätzliche Droperidolgaben führen zu weiterer Zunahme der glomerulären Filtration. Von klinischer Bedeutung ist, dass die vasokonstriktorische Wirkung hoher Dosen von Dopamin durch Droperidol im Bereich der Niere antagonisiert werden kann.

Stoffwechselverhalten:

Das pharmakokinetische Verhalten von Droperidol kann mit einem offenen Drei-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Nach parenteraler (i.m., i.v.) Gabe wird Droperidol rasch resorbiert. Nach t_{1/2} von 20 min liegt C_{max} bei 53,4 ± 19,4 ng · ml⁻¹ (5 mg i.m., 10 Probanden). Plasma-t_{1/2} beträgt nach i.v.-Applikation 14,3 ± 6,5 min (10 Patienten).

Die bei oraler Gabe einer Lösung von 20 mg Droperidol bestimmten C_{max} -Werte liegen nach t_{max} von 1-2 h bei $56,9 \pm 3,8$ ng/ml und für die gleich dosierte Tablettenformulierung nach t_{max} von 3 h (range 1-6 h) bei $33,9 \pm 8,6$ ng/ml. Der Lösungsvermittler ist nicht genannt worden. Im Vergleich der AUC-Werte beider Zubereitungsformen wurden mit der Tablette etwa 87,7% der aus der Lösung verfügbaren Menge erreicht. Angaben zur absoluten Bioverfügbarkeit (oral gegen i.v.) finden sich in der Literatur nicht. Droperidol wird rasch in die Gewebe verteilt. Etwa 1 h nach i.v.-Gabe sind noch 10% der applizierten Dosis im Plasma nachweisbar. In der Leber wurden nach 3 h etwa 15% der Dosis gefunden. Das Verteilungsvolumen im steady-state beträgt $2,04 \pm 0,5$ l · kg⁻¹. Die Plasmaeiweißbindung liegt bei 85-90%. Droperidol wird in der Leber rasch und beinahe vollständig metabolisiert. Dabei entstehen zunächst 1-[1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on sowie 4-Fluor- γ -oxophenylbuttersäure, die in vier Schritten zur 4-Fluorphenylelessigsäure abgebaut und durch nachfolgende Reaktion mit Glycin zum N-4-(4-Fluorbenzoyl)-glycin konjugiert wird. Droperidol und seine Metaboliten werden zu 75% renal und zu 22% faecal eliminiert. Dabei treten im Urin weniger als 1% der renalen Ausscheidung als unveränderte Substanz auf. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt bei 135 ± 15 min (10 Probanden, 22-33 J.), die Plasmaclearance bei $14,1 \pm 4,4$ ml · min⁻¹. Zwischen Verteilungsvolumen und Plasmaclearance einerseits sowie Alter und Körpergewicht andererseits besteht keine direkte Korrelation (42 Patienten, 14-65 J., 48-90 kg). Angaben zum Übertritt in die Muttermilch sowie zur Plazentagängigkeit liegen nicht vor.

Indikationen:

- Im Rahmen der Prämedikation und als Adjuvans bei der Allgemeinanästhesie zur Vermeidung von Erbrechen.
Hinweis:
Da Droperidol keine ausreichenden anxiolytischen und analgetischen Wirkungen hat, ist in der Regel eine zusätzliche Medikation mit z.B. Benzodiazepinen und Opioiden erforderlich.
- Droperidol kann eingesetzt werden zur Verbesserung von Störungen der Mikrozirkulation und einer Azidose bei peripherer Vasokonstriktion im Rahmen eines Schockgeschehens.
- Akute Erregungszustände.

Kontraindikationen:

Droperidol darf nicht angewendet werden bei Phäochromozytom, Parkinson-Syndrom, Hypovolämie mit ausgeprägtem Schocksyndrom, Störung der Erregungsleitung des Herzens (AV-Block). Relative Kontraindikationen sind Leber- und Niereninsuffizienz wegen verzögerten Abbaus bzw. gestörter Ausscheidung sowie Eiweißmangel wegen der Gefahr einer Überdosierung durch hohen Anteil freien, wirksamen Droperidols und ein bei vorangegangener Therapie mit Neuroleptika aufgetretenes malignes neuroleptisches Syndrom.

Toxizität:

In Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden mittlere LD₅₀-Werte nach i.v.-Gabe bei Ratten und Mäusen von rund 30 mg Droperidol/kg bestimmt, nach i.m.-Applikation von 110 mg/kg (Ratte) und 196 mg/kg (Maus).

In den Prüfungen zur chronischen Toxizität wurden keine substanzbedingten makroskopischen, mikroskopischen oder biochemischen Veränderungen gefunden (Ratten und Hunde) mit Ausnahme pharmakodynamischer Wirkungen (Sedation, Krämpfe und Gewichtsverlust).

Studien zur Abschätzung eines mutagenen oder tumorerzeugenden Potentials liegen nicht vor.

Embryotoxische oder teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet (Ratten, Hunde).

Intoxikationen durch Butyrophenone, zu denen auch das Droperidol gehört, weisen im Wesentlichen die folgenden toxischen Effekte auf:

Somnolenz bis Koma, schwerste extrapyramidale Manifestationen: akute dyskinetische oder dystone Symptome, laryngeale oder pharyngeale Spasmen; Atemstörungen in Form von Expirationsbehinderung (dyskinetische Reaktion des Kehlkopfes), relative Thoraxstarre; Vasodilatation, Hypotension, Volumengangelschock durch Umverteilung des Blutvolumens (pooling), Herz-Rhythmus-Störungen, Herz-Kreislauf-Versagen, Herzstillstand.

Nebenwirkungen:

Häufig kommt es bei der Behandlung mit Droperidol zu Frühdyskinesien (krampfartiges Herausstrecken der Zunge, Verkrampfung der Schlundmuskulatur, okulogyre Krisen, Schiefhals, Versteifung der Rückenmuskulatur, Kiefermuskelkrämpfe) oder zu einem Parkinson-Syndrom (Zittern, Steifigkeit) oder zu Akathisie (Bewegungsunruhe). Kinder entwickeln bereits bei niedrigen Dosierungen extrapyramidale Störungen. Beim Auftreten von Frühdyskinesien oder Parkinson-Syndromen ist eine Dosisreduktion oder Behandlung mit anticholinergen Antiparkinsonmitteln erforderlich. Die Behandlung der Akathisie ist schwierig; zunächst kann eine Dosisreduktion versucht werden; Sedativa, Hypnotika und Betarezeptoren-Blocker sind mit wechselndem Erfolg eingesetzt worden.

Bei der Behandlung psychiatrischer Patienten sind Tremor, Somnolenz ebenfalls häufig beobachtet worden. In Einzelfällen kann es bei der Behandlung mit Droperidol zu einem lebensbedrohlichen malignen neuroleptischen Syndrom mit Fieber über 40 °C und Muskelstarre (Anstieg der Kreatin-Kinase [CK]) kommen. Die Behandlung dieses Syndroms ist schwierig; folgende Maßnahmen werden empfohlen:

- sofortiges Absetzen des Medikaments,
- Behandlung der Hyperthermie durch Kühlen, da Antipyretika bei hohem Fieber möglicherweise nicht wirksam sind,
- Behandlung von Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts, kardiovaskulären Manifestationen, Infektionen, respiratorischen und renalen Komplikationen,
- Therapieversuch mit Dantrolen-Infusionen (3-10 mg/kg KG und Tag) in Kombination mit Bromocriptin (7,5-30 mg/Tag oral).

Therapie:

Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend, orientiert an den allgemeinen Prinzipien der Vorgehensweise bei Überdosierungen, mit folgenden Besonderheiten:

- Droperidol wird in der Regel parenteral appliziert. Bei einer Aufnahme per os können darüber hinaus Versuche, ein Erbrechen zu induzieren, wegen der antiemetischen Wirkung von Droperidol erschwert sein.
- Bei schweren extrapyramidalen Symptomen sind Antiparkinsonmittel, z.B. Biperiden i.v., zu geben. Eine Verkrampfung der Schlundmuskulatur kann die Intubation erschweren.
- Bei Hypotonie sollen wegen der paradoxen Verstärkung keine adrenalinartig wirkenden Kreislaufmittel, sondern noradrenalinartig wirkende Mittel (z.B. Noradrenalin-Dauertropfinfusionen oder Angiotensinamid) gegeben werden.
- Bei wiederholten epileptischen Anfällen sind Antikonvulsiva indiziert unter der Voraussetzung, dass eine Beatmung möglich ist, weil die Gefahr einer Atemdepression besteht.