

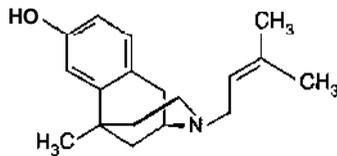
Pentazocin

Synonyma:

1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol
 11-Dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-hydroxy-2,6-methano-3-(3-methyl-2'butenyl)-benzazocin
 2-(3,3-Dimethylallyl)-sydazocin;2-(3,3-Dimethylallyl)-2-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan

Chemische Formel:

$C_{19}H_{27}NO$



Beschaffenheit:

MG: 285,43

Pentazocin ist eine weiße, in säurebildenden Lösungen lösliche Substanz.

Verwendung:

Pentazocin ist eine synthetische Verbindung, die 1964 von KEATS und TELFORD in die Klinik eingeführt wurde. 1967 wurde sie unter dem Namen Fortral® in den Handel gebracht. Es hat sowohl agonistische als auch schwache antagonistische Opioidwirkung.

Therapeutische Anwendung:

- Akute und chronische Schmerzen starker Intensität, z. B. bei Tumoren, Koliken, Frakturen, Neuralgien, Arthralgien, Myalgien, Herz- und Gefäßleiden,
- prä-, per- und postoperative Analgesie,
- als Anschlußanalgetikum nach Neuroleptanalgesie,
- bei schmerzhaften diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen,
- zur Analgesie in der Geburtshilfe,
- zur Analgesiedierung.

Vorkommen:

Fortral® (Sanofi Winthrop)

Wirkungscharakter:

Pentazocin ist ein synthetisches Opioid mit Benzomorphanstruktur. Es ist in üblicher Dosierung ein starkes Analgetikum.

Eine Dosissteigerung bewirkt keine entsprechende Zunahme der analgetischen Wirksamkeit, da Pentazocin in höheren Dosen als Morphinantagonist wirkt (etwa 1/50 der Wirkungsstärke von Nalorphin). Damit können die opioidartigen Eigenwirkungen aufgehoben werden. Bei Gabe an opiatabhängige Patienten kann ein Entzugssyndrom ausgelöst werden.

Analgesie:

Auf der Suche nach einem Analgetikum mit weniger Nebenwirkungen als das Morphin gelang es Anfang der sechziger Jahre, unter einer Reihe von Benzomorphinderivaten das Pentazocin als einen geeigneten partiellen Opioid-Antagonisten zu synthetisieren.

Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, daß ungefähr 30 mg Pentazocin bei parenteraler Zufuhr eine gleich starke analgetische Wirkung haben wie 10 mg Morphin. Obwohl die analgetische Wirkung von Pentazocin der des Morphins entspricht, ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Zeit-Effekt-Kurve:

- Pentazocin hat einen schnelleren Wirkungseintritt
- und eine stärkere Analgesie als Morphin,
- allerdings ist die Wirkungsdauer von etwa 4 Stunden bei Pentazocin kürzer als die des Morphins.

Das Intervall bis zum Eintritt der Analgesie beträgt im Durchschnitt bei

- intravenöser Applikation: 2-6 Min.
- intramuskulärer Applikation: 15-20 Min.
- oraler Applikation: 20-30 Min.
- rektaler Applikation: 15-20 Min.

Für die orale und rektale Applikation erwies sich eine Dosis von 50 mg Pentazocin als ausreichend, um eine gute bis ausgezeichnete Schmerzlinderung zu erzielen.

Da Pentazocin ein partieller Opioid-Antagonist ist, kann es die schmerzstillende Wirkung anderer Opioide aufheben.

Wirkung des Pentazocin auf die Atmung:

Auch Pentazocin hemmt die Atmung wie Morphin, wenn man äquianalgetische Dosen vergleicht. Eine Atemdepression wird gewöhnlich nach parenteraler Applikation beobachtet, nach oraler und rektaler Gabe ist dieser Effekt nur vereinzelt beobachtet worden.

Bei respiratorischer Insuffizienz kann Pentazocin eine schwerwiegende Atemdepression auslösen. Hierfür genügen schon 30 mg intramuskulär. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit verminderter respiratorischer Reserve geboten.

Pentazocin scheint in einigen Aspekten etwas günstiger zu sein als Morphin (KEATS). Bei Untersuchungen am Menschen war nach Pentazocin eine Verringerung des Verhältnisses von Totraum zum Volumen des einzelnen Atemzuges festzustellen. Nach Morphin wurde das Verhältnis Totraum: Atemzugvolumen dagegen erhöht. Ob dies ein nur günstiges Zeichen ist, bleibt abzuwarten. Es kann sich dabei um eine Folge der Erhöhung des Druckes im Gebiet der Pulmonalarterie handeln, die nach Pentazocin gemessen wurde. Der entscheidende Unterschied zwischen Pentazocin und den Opioiden hinsichtlich der Atemdepression besteht darin, daß bei einer Pentazocin-Dosis von etwa 1 mg/kg Körpergewicht ein Plateau erreicht wird, bei dem eine Wiederholung der Pentazocingaben nicht zu einer weiteren Steigerung des atemdepressori-schen Effektes führt. Es wurde noch kein Fall von Apnoe bei einem wachen Patienten beobachtet. Selbst im Dosisbereich unter 1 mg/kg Körpergewicht, also unterhalb des Plateaus, führen weitere kurz aufeinanderfolgende Dosen Pentazocin nicht zu einer Kumulation des atemdepressori-schen Effektes (DAVIC).

Als Anschlußanalgetikum nach einer Fentanyl-Neuroleptanalgesie wirkt Pentazocin antagonistisch auf die durch Fentanyl hervorgerufene Atemdepression. Während Levallorphan den Fentanyl-Effekt vollständig antagonisiert, bleibt unter Pentazocin die Analgesie erhalten.

Kardiovaskuläre Wirkungen:

Die kardiovaskulären Wirkungen des Pentazocin unterscheiden sich von denen der Opioide, indem sie in hohen Dosen einen Anstieg des Blutdrucks und der Pulsfrequenz bewirken. Bei gesunden Personen bewirkt Pentazocin eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate.

Am Herzen wurden leichte, die Beta-Rezeptoren stimulierende, positiv inotrope und frequenzerhöhende Wirkungen beobachtet (MOSTERT).

Pentazocin kann zu einem Anstieg des Pulmonalarteriendruckes führen. Man hat bisher bei der Therapie des Herzinfarktes nach Pentazocin keine nachteiligen Wirkungen gesehen. Trotzdem muß beachtet werden, daß eine Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes eine zusätzliche Belastung für das Herz bedeuten kann (JEWITT). Deshalb muß Pentazocin bei Patienten mit Mitralstenose auch mit Vorsicht angewandt werden.

Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt:

In niedriger Dosierung sind die Wirkungen des Pentazocin auf den Gastrointestinaltrakt qualitativ den Opioiden ähnlich, aber anscheinend geringer ausgeprägt. Dies gilt auch für die Obstipation.

Bei intramuskulärer Injektion relativ geringer Dosen (15 mg) von Pentazocin kommt es zu einer beachtlichen Verzögerung der Magenentleerung, bei höheren Dosen (30-45 mg) zu einer Beschleunigung der Darmpassage.

Bei der direkten Messung des Druckes im Ductus choledochus war nach äquivalenten Dosen von Morphin die Druckerhöhung wesentlich höher als nach Pentazocin (ECONOMON).

Erbrechen:

Im Falle des Pentazocin liegen Untersuchungen vor, aus denen hervorgeht, daß die Substanz wesentlich seltener emetisch wirkt als Morphin oder Pethidin. Auch bei Pentazocin führt die orale Verabreichung häufiger zu Erbrechen als die parenterale.

Harnwege, Uterus, Geburt:

Die Wirkungen von Pentazocin auf Harnblase und Uterus scheinen gering zu sein. Vor allem sollen keine Miktionsstörungen vorkommen wie nach Morphin und anderen Opioiden.

Bei der Geburt wird eine leichte Beschleunigung in der Eröffnungsperiode beschrieben. Der Zustand des Neugeborenen wurde meistens für normal gehalten (MOORE, MOWAT).

Wirkung auf das Auge:

Bei oraler Verabreichung von Pentazocin wurde keine Beeinflussung von Augeninnendruck und Pupillengröße beobachtet. Unter intravenös verabreichtem Pentazocin kann es zu einer Miosis kommen ohne Einschränkung der Lichtreaktion oder Änderung des Augeninnendrucks.

EEG:

In den üblichen therapeutischen Dosen zeigt Pentazocin keinen konvulsiven Effekt.

Konvulsionen sind vereinzelt nur bei extrem hohen Dosen im Zusammenhang mit einer Anästhesie beobachtet worden.

Liquordruck:

Bei Patienten mit normalen initialen Druckwerten beeinflußt Pentazocin den Liquordruck nicht. Zu einem Druckanstieg kann es jedoch kommen, wenn intrakranielle, raumfordernde Prozesse vorliegen.

Wegen einer möglichen Sedierung sollte Fortral® nicht bei Patienten mit erhöhtem intrakraniell Druck angewendet werden, da dadurch die Symptomatik verschleiert und die Diagnostik erschwert werden könnte.

Wirkungen auf Haut und Muskulatur:

Pentazocin wirkt bei subcutaner und intramuskulärer Verabreichung gewebsschädigend. Wiederholte Injektionen über lange Zeit können ausgedehnte Fibrosen des subcutanen und des Muskelgewebes verursachen (JOHNSON).

Ferner wurden beobachtet:

- Ausgedehnte Fibrosen, die weit über das Gebiet der Injektionsstelle hinausreichen,
- unregelmäßig begrenzte, tiefe Ulcera, oft tief genug, um den Muskel freizulegen,
- ein Hof von Hyperpigmentierungen um das Ulcus herum und
- Schmerzlosigkeit aufgrund des indolent mutilierten Prozesses.

Untersuchungen an Tieren bestätigen die klinische Beobachtung, daß diese Läsionen die Folge einer vaskulären Ischämie sind (vasokonstriktorische Wirkung des Pentazocin), die histologisch zu einer chronisch granulomatösen Fettgewebsnekrose führt.

Die kutane Gewebsschädigung bei Pentazocinabhängigkeit äußert sich wahrscheinlich in einer spezifischen obliterativen Vaskulitis, die sich von den Gefäßveränderungen bei anderen Drogen unterscheidet (COSMAN, SCHIFF).

Rekurrierende Schulterluxation wurde als höchst außergewöhnliche Folge von Pentazocininjektionen in den M. deltoideus mit nachfolgender Abduktionskontraktur beschrieben.

Stoffwechselverhalten:

Pentazocin ist eine Base, der pK_a beträgt 9,0. Es wird nach p.o. Gabe gut resorbiert, mit maximalen Plasmaspiegeln nach 1-3 h. Gute Resorption auch nach i.m. und s.c. Gabe mit maximalen Plasmaspiegeln in 15—60 min nach i.m. Gabe. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 3 l/kg. Die Plasmaspiegel variieren inter- und intraindividuell (unter anderem wegen unterschiedlicher Metabolisierung). Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 50 und 75 %.

Pentazocin wird in der Leber ausgeprägt metabolisiert (95 %) (u.a. First-pass-Metabolismus). Etwa 60 % der Dosis erscheinen in 24 h im Urin. Geringe Mengen werden unverändert in Urin und Fäzes ausgeschieden (5%).

Die Plasma-HWZ beträgt durchschnittlich 2 h (1,5-6 h).

Dialysierbarkeit: Hämodialyse ja.

Der Wirkungseintritt erfolgt bei Pentazocin schneller als bei Morphin, bei intramuskulärer Verabreichung z.B. binnen 4 Minuten.

Die Wirkungsdauer ist etwas kürzer als die des Morphin, z.B. bei intramuskulärer Verabreichung 4 Stunden.

Die HWZ im Blut beträgt nach parenteraler Zufuhr etwa 2 Stunden, die HWZ für die Ausscheidung im Urin etwa 3 Stunden (PITTMANN, 1969).

Verteilung:

Pentazocin ist nach intravenöser Verabreichung binnen 5 Minuten im Liquor cerebrospinalis. Pentazocin hat also ein großes Verteilungsvolumen im ZNS.

Toxizität:

LDL₀ oral Mensch: 18 mg/kg

TDL₀ intramuskulär Frau: 1400 mg/kg

TDL₀ intravenös Mensch: 300 mg/kg

Im Tierversuch ergaben Dosen von 180 mg/kg die toxische Erscheinungen (reduzierte Aktivität, Ataxie, Mydriasis), es wurden allerdings keine makroskopischen oder histopathologischen Veränderungen beobachtet.

Der Index der therapeutischen Sicherheit, d.i. die Spanne zwischen der wirksamen Dosis einer Substanz und der Menge, die Nebenwirkungen provoziert, hauptsächlich im Hinblick auf das kardiovaskuläre System, hat praktisch die gleiche Bedeutung wie die ED₅₀/LD₅₀ der Pharmakologen. Dieser Index liegt für Pentazocin niedriger als für Morphin.

Der therapeutische Index (ED 50/LD 50) bei der Ratte:

Morphin: 20

Pentazocin: 2

Pethidin: 1

Symptome und klinische Befunde:

Hohe Dosen verursachen eine beachtliche Zunahme der Atemfrequenz, einhergehend mit erhöhtem Blutdruck und Tachykardie.

Nebenwirkungen wie Sedation, Schwindel, Verwirrtheit, Schwitzen und Übelkeit können schon nach therapeutischen Dosen von Pentazocin auftreten.

Unerwünschte flüchtige toxische Symptome wie rauschartige Zustände, euphorische oder dysphorische Verstimmungen, Angstreaktionen, Wachträume, verschiedenartige Sinnesstörungen und Depersonalisationserlebnisse sind gelegentlich beobachtet worden. Bei niedrigen Dosen sollen inkohärentes Denken und Gedankenflucht vorherrschen, unter höheren Dosen stellen sich häufig optische Halluzinationen ein. Psychotomimetische Effekte wie Angst, Alpträume, Halluzinationen kommen gewöhnlich bei Anwendung therapeutischer Dosen nicht vor, aber nach gehäufter Verabreichung von Dosen über 60 mg Pentazocin (ALEXANDER, TILZ, WOOD).

BYRD und KANE berichteten von einem akuten organischen Hirnsyndrom nach einer einzigen Verabreichung.

Weitere Nebenwirkungen des Pentazocin sind flache und noduläre Sklerosen und Ulcera, mitunter ausge dehnte nekrotische,

gelegentlich Grand-mal-Anfälle,

bei schweren Leberkrankheiten möglicherweise Auslösen eines Leberkomas.

Nach Parainjektion bei Drogenabhängigen typische massive derbe Schwellung — z.B. an Armen und Beinen. Bei Opiatabhängigen Auslösung eines Entzugssyndroms.

Nachweis:

Asservate: Urin, Mageninhalt, Blut

Extraktion: Zum Nachweis muß zunächst biologisches Untersuchungsmaterial, zweckmäßigerweise Urin, extrahiert werden. Erst diese Extrakte können für die einzelnen analytischen Methoden herangezogen werden. Aufgrund der basischen Eigenschaften fällt Pentazocin bei der Extraktion in der alkalischen Extraktionsphase des nach STAS-OTTO durchgeführten Trennungsverfahrens an.

- Farbtaste (CLARKE)
- Papierchromatographie (CLARKE)
- Dünnschichtchromatographie (CLARKE)
- Gaschromatographie (CLARKE)
- Ultraviolett-Absorptionsspektrum (CLARKE)

Quantitativer Nachweis:

- Gaschromatographie (BEYER)

Therapie:

Die Therapie der akuten Intoxikation besteht in Gabe eines spezifischen Antagonisten, des Naloxon (Narcanti®, Dosierung: 0,4—0,8 mg intravenös, Wiederholung bei Bedarf), einer primären Giftentfernung durch Magenspülung, in Gabe von Kohle und Glaubersalz und evtl. in einer mechanischen Beatmung.

Von einer chronischen Abhängigkeit haben wir abrupt seit Unterstellung unter die BTMVV nichts mehr gehört. Auch früher kam sie fast nur bei Angehörigen des ärztlichen Berufes vor, häufig im Anschluß an eine (zu intensive) Migränetherapie. Entgiftung und Entwöhnung wie beim Heroin (s. dort).

Besonderheiten:

Pentazocin unterliegt der BTMVV.

Aufgrund früherer Testungen glaubte man, daß Pentazocin keine beachtliche abhängigkeits erzeugende Potenz habe, und es wurde für den allgemeinen Gebrauch freigegeben ohne besondere Verschreibungsbeschränkungen. Später wurden Fälle von Selbstverabreichung bei abhängig gewordenen berichtet, und zwar von primär parenteraler Verabreichung (bis 20 Amp./die).

Bei häufigem und wiederholtem Gebrauch entwickelt sich eine Toleranz gegenüber der Analgesie und den subjektiven Wirkungen. Subkutane oder intravenöse Verabreichung von 40 mg Pentazocin erzeugt bei Abhängigen morphinähnliche Effekte. Höhere Dosen bis zu 60 mg führen zu Symptomen wie die von Nalorphin erzeugte Nervosität und der Energieverlust.

Im Gegensatz zum Morphin und anderen Opioiden kann Pentazocin bei Verabreichung an körperlich vom Morphin abhängigen Personen die Morphinentzugssymptome weder verhindern noch mildern. Bei Verabreichung hoher Dosen von Pentazocin an solche Personen lösen die wenn auch schwachen antagonistischen Wirkungen sogar Entzugssymptome aus.

Nach wiederholter Verabreichung (60-90 mg alle 4 Std.) entwickelt sich eine körperliche Abhängigkeit, die durch Naloxon provoziert werden kann, nicht aber durch Nalorphin.

Literatur:

- ALEXANDER, J. L., SPENCE, A.: Central nervous system effects of pentazocine. *Brit. med. J.* 2 (1974) 224.
 BROGDEN, R. N., SPEIGHT, T. M., AVERY, G. S.: Pentazocine: A review of its pharmacological properties, therapeutic efficacy and dependence liability. *Drugs* 5, 6-91 (1973)
 BEYER, K.-H.: Biotransformation der Arzneimittel. Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart (1975).
 BYRD, G. J., KANE, F. J.: Persistent Psychotic Phenomena following one dose of pentazocine. *Texas Med.* 72 (1976) 68.
 CLARKE, E. G. C., BERLE: Isolation and Identification of Drugs. *The Pharmac. Press.* Bd. I (1969).
 COSMAN, B.: Cutaneous manifestations of pentazocine addiction. *J. Amer. med. ass.* 239 (1978) 404.
 DAVIE, I. T., SCOTT, D. B., STEPHEN, G. W.: Respiratory effects of pentazocine and pethidine in patients anaesthetised with halothane and oxygen. *Brit. J. Anaesth.* 42 (1970) 113,

- ECONOMOU, GL., WARD-MCQUAID, J. N.: A crossed-over comparison of the effect of morphine, pethidine, pentazocine and phenazocine on biliary pressure. *Gut* 12 (1971) 218.
- JEWITT, D. E., MAURER, B. J., HÜBNER, P. J. B.: Increased pulmonary arterial pressure after pentazocine in myocardial infarction. *Brit. med. J.* 1 (1970) 795.
- JOHNSON, K. R., HSUCH, W. A., GLUSMAN, S. M., ARNET, F. C.: Fibrous myopathy. A rheumatic complication of drug abuse. *Arthritis Rheum.* 19 (1976) 923-926.
- KALLOS, T., SMITH, T. C.: Naloxone reversal of pentazocine-induced respiratory depression. *JAMA* 204,932 (1968)
- KEATS, A. S., TELFORD, J.: Studies of analgesic drugs. VIII. A narcotic antagonist analgesic without psychotomimetic effects. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 143 (1964) 157.
- KINCAID-SMITH (Hrsg.): Analgesic nephropathy. *Kidney International* 13: 1 (1978).
- MOORE, J., CARSON, R. M., HUNTER, R. J.: A comparison of the effects of pentazocine and pethidine administered during labour. *J. Obstet. Gynaec.* 77 (1970) 830.
- MOSTERT, J. W., EVERS, J. L., HOBICA, G. H., MOORE, R. H., MURPHY, G. P.: Circulatory effects of analgesic and neuroleptic drugs in patients with chronic renal failure undergoing maintenance dialysis. *Brit. J. Anaesth.* 42 (1970) 501.
- PITTMAN, K. A., ROSI, CHERNIAK, R., MEROLA, A. J., CONWAY, W. D.: Metabolism in vitro and in vivo of pentazocine. *Biochem. Pharmacol.* 18 (1969) 1673.
- SCHIFF, B. L., KERN, A. B.: Unusual cutaneous manifestations of pentazocine addiction. *J. Amer. med. Ass.* 238 (1977) 1542.
- TILZ, G. P.: Dependence and pseudohallucinatory Symptoms with pentazocine. *Münch. med. Wschr.* 115 (1973) 699.
- WOOD, A. J. J., MOIR, D. C., CAMPBELL, C: Medicines evaluation and monitoring group: Central nervous System effects of pentazocine. *Brit. med. J.* 1 (1974) 305.