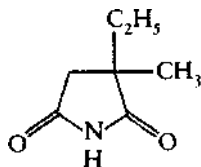


Ethosuximid

Synonyma:

3-Ethyl-3-methyl-2,5-pyrrolidindion, 2-ethyl-2-methylsuccinimid

Chemische Formel:



Vorkommen:

Seit 1958 im Handel.

Petnidan Kapseln, Saft (Desitin)

Pyknolepsinum Kapseln, Saft (ICI-Pharma)

Suxinutin Kapseln, Saft (Parke-Davis)

Wirkungscharakter:

Antiepileptikum (petit-mal Anfälle); Bioverfügbarkeit 100 %.

Ethosuximid wird nach oraler Gabe schnell resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden zwei Stunden nach Applikation erreicht. Die Halbwertszeit wird mit 60 Stunden angegeben. Als Hauptmetabolit wird ein in der Ethylseitenkette hydroxiliertes Derivat gefunden. Es ist nicht bekannt, ob dieser Metabolit des Ethosuximid antikonvulsive Aktivität besitzt.

Plasmaproteinbindung 0, Verteilungsvolumen 0,91/kg. Abbau durch Oxidation der 2-Ethylgruppe; im 24 Std.-Urin zu 25 % des glukuronierten und 14 % des unkonjugierten Substrats. Weitere 18 % werden als Reinsubstanz in den ersten 9 Tagen ausgeschieden (Buchanan; Chang; Pettersen). Im Serum finden sich keine Metaboliten.

Tägliche orale Dosierungen von 750 mg führen bei Erwachsenen zu Plasmaspiegelwerten von 30 bis 100 mg/l.

Nebenwirkungen: Am häufigsten sind gastrointestinale Symptome, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen. Weiterhin: Müdigkeit, Kopfweg, Schwindelgefühl, Ataxie, Verhaltensänderungen, Euphorie, Exantheme. Gelegentlich: aplastische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Eosinophilie, SLE-ähnliches Syndrom, Sehstörungen, Myopie, Photophobie, periorbitale Ödeme. Sehr selten: Nierenfunktionsstörungen (Hämaturie, Albuminurie), Harndrang, gesteigerte Libido, Hirsutismus, Alopezie, vaginale Blutungen, Schwellungen der Zunge, Muskelschwäche, Schluckauf und andere neurologische Störungen.

Wechselwirkungen: Erhöhung der Plasmaspiegel von Phenytoin. Möglicherweise Erhöhung der Ethosuximidspiegel durch Methylphenobarbital.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegenüber Ethosuximid. Erhöhte Vorsicht bei Leber- und Nierenkrankungen.

Toxizität:

Therapeutische Blutkonzentration 28-100 mg/l (Buchanan, 1976)

Letale Blutkonzentration 250 mg/l (Rousseau)

Letale Urinkonzentration 120 mg/l (gleicher Fall, Rousseau)

Symptome:

Koma, Krämpfe, Atemdepression, Schock.

Nachweis:

Flammenionisation, selektive Stickstoff gas-Chromatographie der Reinsubstanz (Glazko, 1972; van der Kleijn, 1973; Bonitati, 1976; Fellenberg, 1978), der Methylgruppe (Solow, 1978), der Ethylgruppe (Solow, 1971) oder der Butylgruppe (Least, 1975; Menyharth, 1977). EMIT

Therapie:

Kohle-Pulvis, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich, Plasmaexpander im Schock. Evtl. Hämodialyse.

Literatur:

- BONITATI, J.: Gas-chromatographic analysis of succinimide anticonvulsants in serum: macro- and micro-scale methods. *Clin. Chem.* 22: 341-345, 1976
- BROWNE, T. R., DREIFUSS, F. E., DYKEN, P. R.: Ethosuximide in the treatment of absence (petit mal) seizures. *Neurology* 25: 515-524, 1975
- BUCHANAN, R. A., FERNANDEZ, L., KINKEL, A. W.: Absorption and elimination of ethosuximide in children. *J. Clin. Pharm.* 9: 393-398, 1969
- BUCHANAN, R. A.: Ethosuximide - toxicity. In *Antiepileptic Drugs* (D.M. Woodbury, J. K. Penry and R. P., Schmidt, eds.), Raven Press, New York, 1972, pp. 449-454
- BUCHANAN, R. A., KINKEL, A. W., TURNER, J. L., HEFFELFINGER, J. C.: Ethosuximide dosage regimens. *Clin. Pharm. Ther.* 19: 143-147, 1976
- CHANG, T., BURKETT, A. R., GLAZKO, A. J.: Ethosuximide - biotransformation. In *Antiepileptic Drugs* (D. M. Woodbury, J. K. Penry and R. P. Schmidt, eds.), Raven Press, New York, 1972, pp. 425-429
- FELLENBERG, A. J., POLLARD, A. C.: Gas-liquid Chromatographie microdetermination of underivatized ethosuximide (a-ethyl-a-methyl succinimide) in plasma or serum. *Clin. Chem.* 24: 1821-1823, 1978
- GLAZKO, A. J., DILL, W. A.: Ethosuximide - chemistry and methods for determination. In *Antiepileptic Drugs* (D. M. Woodbury, J. K. Penry and R. P. Schmidt, eds.), Raven Press, New York, 1972, pp. 413-415
- GOULET, J. R., KINKEL, A. W., SMITH, T. C.: Metabolism of ethosuximide. *Clin. Pharm. Ther.* 20: 213-218, 1976
- LEAST, C. J., JOHNSON, G. F., SOLOMON, H. M.: A quantitative gas Chromatographie determination of ethosuximide based on N-butylation. *Clin. Chem. Acta* 60: 285-292, 1975
- MENYHARTH, P., LEHANE, D. P., LEW, A. L.: Rapid gas-chromatographic method for the determination of ethosuximide in serum. *Clin. Chem.* 23: 1795-1796, 1977
- PETERSEN, J. E.: Urinary metabolites of 2-ethyl-2-methylsuccinimide (ethosuximide) studied by combined gas chromatography mass spectrometry. *Biomed. Mass Spec.* 5: 601-603, 1978
- PRESTE, P. G., WESTERMAN, C. E., DAS, N. P.: Identification of 2-ethyl-2-methyl-3-hydroxy-succinimide as a major metabolite of ethosuximide in humans. *J. Pharm. Sei.* 63: 467-469, 1974
- SOLOW, E. B., GREEN, J. B.: The determination of ethosuximide in serum by gas chromatography. *Clin. Chem. Acta* 33: 87-90, 1971
- SOLOW, E. B., TUPPER, N. L., KENFIELD, C. P.: An alternative internal Standard for analysis of ethosuximide by on-column methylation and gas chromatography. *J. Anal. Tox.* 2: 39-40, 1978
- VAN DER KLEIJN, E., COLLSTE, P., NORLANDER, B.: Gas Chromatographie determination of ethosuximide and phensuximide in plasma and urine of man. *J. Pharm. Pharmac.* 25: 324-327, 1973
- WALLACE, J. E., SCHWERTNER, H. A., HAMILTON, H. E.: Electron-capture gas-liquid Chromatographie determination of ethosuximide and desmethylmethsuximide in plasma and serum. *Clin. Chem.* 25: 252-255, 1979