

# Glutethimid

Synonym:

3-Ethyl-3-phenyl-2,6-piperidindion

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Schlecht löslich in Wasser, gut dagegen in organischen Lösungsmitteln wie Alkohol, Ether und Chloroform. Hohe Lipophilie.

Verwendung:

*Indikation:* Ein- und Durchschlafmittel

Vorkommen:

*Präparate:* Doriden® (Ciba); Zus.: 1 Tabl. enth.: Glutethimid 0,25 g

*Kombinationspräparate:* Diudorm® (Tropon); Somvit® (Thiemann)

Wirkungscharakter:

*Aufnahme:* Piperidinderivat. Nach oraler Einnahme schnelle Resorption aus dem Intestinum. Hypnotisch und sedativ. Medikamentenabhängigkeit möglich. Rezeptpflicht. Aufgrund einer ausgeprägten Lipophilie schnelle Einlagerung in den fetthaltigen Geweben, insbesondere in Gehirn und Rückenmark.

*Metabolismus:* Metabolisierung und Inaktivierung erfolgen in der Leber. 95% der Metaboliten (nicht sicher, ob alle therapeutisch inaktiv sind) werden an Glukuronsäure gebunden, über die Galle ausgeschieden und gehen zum Teil in den enterohepatischen Kreislauf ein. Halbwertszeit im Plasma: 5-22 h., Plasmaproteinbindung 54%.

*Ausscheidung:* Überwiegend in metabolisierter Form über die Niere, Ausscheidung der unveränderten Substanz im Urin minimal.

*Wirkungsverstärkung:* Durch Alkohol, Kohlendioxyd, Barbiturate.

Tagesdosis: 250-400 mg/die.

Letaldosis: Ab 10 g

Toxizität:

Therapeut. Konz. 2,9-7,1 mg/l im Blut

Letale Konz. 10-100 mg/l im Blut

Symptome:

ZNS-Depression.

Neurologische Symptome: Tiefe Sehnenreflexe gewöhnlich abgeschwächt, gelegentlich aber auch bei tiefer Bewußtlosigkeit noch gesteigert.

**Muskeltonus in der Regel schlaff.**

**Auffallend ein Wechsel der Tiefe der Bewußtlosigkeit und der Reaktion auf Schmerzreize (verzögerte Giftresorption?).**

**Anticholinergische Symptome:**

**Peripher:** Mundtrockenheit, Magen-Darm- sowie Blasenatonie; **Pupillenveränderungen:** erweitert, ent-rundet, oft exzentrisch und Reaktion auf Licht neg., in schwersten Fällen kolobomartige Veränderungen.

**Tachykardie, EKG-Veränderungen:** Erregungsausbreitungs- und Rückbildungsstörungen (Ausdruck toxischer Myocardschädigung). **Kreislaufregulationsstörungen mit großer Blutdruckamplitude. Hyperthermie.**

**Zentral:** Unruhe, akute toxische Psychosen, Halluzinationen, Delirium, Muskelzuckungen, tonische Muskelkrämpfe, generalisierte Krampfanfälle, Pyramidenbahnzeichen, pos. Babinski.

**Komplikationen:** Koma, akute respiratorische Insuffizienz, Aspirationspneumonie, Lungenödem, Schockzustände, mit disseminierter intravasaler Gerinnung, akutes Nierenversagen, akutes Herzversagen.

**Nachweis:**

**Spektrophotometrie, Dünnschichtchromatographie, Gaschromatographie.**

**Therapie:**

- **sofort** Kohle-Pulvis Gabe
- **evtl. Intubation, Beatmung**
- **Plasmaexpander bei Hypovolämie**
- **Dekubitusprophylaxe**
- **Antidot:** Physostigminsalizylat, jedoch nur bei anticholinergischen Symptomen versuchen.
- Magenspülung, Kohle- und Glaubersalz-Instillation (6 stdl. Wiederholung)
- hoher Darmeinlauf (12 stdl. bis Kohlestuhl erscheint).
- Elektrolytausgleich
- forcierte Diurese: nur sehr wenig effektiv, Clearance 1 ml/min; exakte Bilanzierung wegen Gefahr des Hirn-Lungenödems, keine Alkalisierung.
- **Hämodialyse:** nicht sehr effektiv; Clearance 40-60 ml/min.
- Hämo-perfusion: sehr wirksam, Therapie der Wahl  
Kohle: Clearance 70 - 200 ml/min.  
Amberlite XAD: Clearance 200-300 ml/min.
- Peritonealdialyse: wenig effektiv im Notfall (10 mg/h)

**Literatur:**

- ALGERI, E. J., KATSAS, G. G.: Toxicology of glutethimide. J. For. Sei. 5: 217-225, 1960.
- AMBRE, J. J., FISCHER, L. J.: Glutethimide intoxication: plasma levels of glutethimide and a metabolite in humans, dogs and rats. Res. Comm. Chem. Path. Pharm. 4: 307-326, 1972.
- AMBRE, J. J., FISCHER, L. J.: Identification and activity of the hydroxy metabolite that accumulates in the plasma of humans intoxicated with glutethimide. Drug Met. Disp. 2: 151-158, 1974.
- ANDRESEN, B. D., TEMPLETON, J. L., HAMMER, R. H. et al.: Definitive characterization of the para-hydroxyphenyl metabolite of glutethimide in human urine. Res. Comm. Chem. Path. Pharm. 12: 627-634, 1975.
- ANDRESEN, B. D., TEMPLETON, J. L., HAMMER, R. H. et al.: Identification of a methylated catechol metabolite of glutethimide (Doriden) in human urine. Res. Comm. Chem. Path. Pharm. 13: 193-201, 1976.
- ANDRESEN, B. D., DAVIS, F. T., TEMPLETON, J. L. et al.: Toxicity of alpha-phenyl-gamma-butyrolactone, a metabolite of glutethimide in human urine. Res. Comm. Chem. Path. Pharm. 18: 439-451, 1977.
- BASELT, R. C., CRAVEY, R. H.: A compendium of therapeutic and toxic concentrations of toxicologically significant drugs in human biofluids. J. Anal. Tox. 1: 81-103, 1977.
- BARBOUR, B. H., KOFLER, A., HILL, J.: Fixed-bed charcoal hemoperfusion as a treatment of drug overdose VI. Int. Congr. Nephrol., Firenze, 1975; Abstract No. 878
- BARON, J. M., TRITCH, D. L.: Castor oil catharsis in acute glutethimide intoxication. J. amer. med. Ass. 211, 1021 (1970)
- BEN-ASHER, M. D. : Glutethimide (Doriden) poisoning (Contraversies in treatment). Arizona Med. XXVIII, 28 (1971).
- BOERNER, D., JOVANOVIC, U. J., HENSCHLER, D.: Influence on cerebral function of alkalization as observed during treatment of hypnotic poisoning by forced diureses. Z. ges. exp. Med. 152, 223 (1970).

- BOWER, J. D., HUME, A. S.: Use of artificial kidney in cases of poisoning. *J. Miss. State Med. Ass.* 11, 639 (1970).
- BROWN, D. G., HAMMILL, J. F.: Glutethimide poisoning: Unilateral pupillary abnormalities. *New. Engl. J. Med.* 284, 806 (1971).
- BÜTKOFER, E., COTTIER, P., IMHOF, P. et al.: Über die Eliminierungsgeschwindigkeit von Glutethimid (Doriden) und die Natur der Ausscheidungsprodukte beim Menschen. *Arch. Exp. Path. Pharm.* 244, 97-108, 1962.
- CHANG, T. M. S., COFFREY, 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).
- CHANG, T. M. S.: Microencapsulated adsorbent hemoperfusion for uremia, intoxication and hepatic failure. *Kidney Int.* 7, 387 (1975).
- CHANG, T. M. S.: Microencapsulated adsorbent with emphasis of the clinical applications of charcoal hemoperfusion. *Strathclyde Bioengineering Seminar Series. Biomed. Engineering, Approaches Artif. Lung, Kidney, and Liver University of Strathclyde, Glasgow/Engl., August 18th - 20th, 1976.*
- CHARYTAN, C.: The enterohepatic circulation in glutethimide intoxication. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11, 816 (1971).
- CHAZAN, J. A., COHEN, J. J.: Clinical spectrum of glutethimide intoxication (hemodialysis re-evaluated). *JAMA* 208, 837 (1969).
- CHAZAN, J. A., GARELLA, S.: Glutethimide intoxication. *Arch. Int. Med.* 128: 215-219, 1971.
- COLOMBI, A., RIESS, A., THÖLEN, H.: Behandlung der akuten Glutethimidintoxikation (Doriden) mittels Hämodialyse. *Helv. med. Acta.* Bd. 35, 145 (1970)
- CROW, J. W., LAJN, P., BOCHNER, F. et al.: Glutethimide and 4-OH glutethimide: pharmacokinetics and effect on Performance in man. *Clin. Pharm. Ther.* 22: 458-464, 1977.
- CURRY, S. H., RIDDALL, D., GORDON, J. S. et al.: Disposition of glutethimide in man. *Clin. Pharm. Ther.* 12: 849-857, 1971.
- DECKER, W. J., THOMPSON, H. L., ARNESON, L. A.: Glutethimide rebound. *Lancet* 1: 778-779, 1970.
- DECKER, W. J., COMBS, H. F., FEUTING, J. J., BANEY, R. J.: Dialysis of drugs against activated charcoal. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 18, 573 (1971)
- DUTZ, H., ECKARDT, D., LACHHEIN, L., ALTHAUS, P., GERHARDT, W., HOUDA, W., JUNGSMANN, K., KALLAS, W., KLIMPEL, W., KLINKMANN, L., LEMKE, E., MÜLLER, D., OTTO, U., PRECHT, K., ROHMANN, E., TIEHLER, H., TREDT, H. J., ZENKER, K.: Therapie akuter exogener Vergiftungen mit Hilfe von Hämö- und Peritonealdialyse und Ergebnisse dieser Behandlung in der DDR von 1959 - 1968. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 25, 1437 (1970).
- EVANS, M. A., NIES, A. S., WATSON, J. T., HARBISON, R. D.: Confirmation of the identity of an active metabolite in glutethimide intoxication. *J. Anal. Tox.* 1: 229-232, 1977.
- FINKLE, B. S.: The identification, quantitative determination and distribution of meprobamate and glutethimide in biological material. *J. For. Sci.* 12: 509-528, 1967.
- FISCHER, L. J., AMBRE, J. J.: Possible interference by a metabolite in gas chromatographic assays for glutethimide which employ certain non-selective liquid phases. *J. Chrom.* 87: 379—386, 1973.
- FISER, R. H., MAETZ, H. M., TREUTING, J. J., DECKER, E. J.: Activated charcoal in barbiturate and glutethimide poisoning in the dog. *J. Pediat.* 78, 1045 (1971).
- FLETCHER, G., COPLON, N. S.: In vitro comparison of aqueous and lipid dialysate in hemodialysis of glutethimide, secobarbital and phenobarbital. *Amer. Soc. Nephrol. (Abstr.)*, p. 25 (1970).
- GELFANG, M. C., WINCHESTER, J. F., KNEPSHIELD, J. H., HANSON, K. M., COHAN S. L., STRAUCH, B. S., GEOLY, K. L., KENNEDY, A. C., SCHREINER, G. E.: Treatment of drug overdose with charcoal hemoperfusion. *Trans. Amer. Soc. artif. intern. Organs* 23, 599 (1977)
- GOLD, M., TASSONI, E., ETZL, M.: Comparison of glutethimide concentration in the serum and cerebrospinal fluid of human in drug overdose. *Clin. Chem.* 19: 1158-1161, 1973.
- GOULDING, R.: Treatment of specific poisonings with hemoperfusion. *Arbeitsstagg. »Hämoperfusion bei der Behandlung von Vergiftungen« (München, 12. Juli 1975).*
- GOLDBAUM, L. R., WILLIAMS, M., KOPPANYI, T.: Determination of Doriden. *Fed. Proc.* 16: 300, 1957.
- GOLDBAUM, L. R., WILLIAMS, M., JOHNSTON, E. H.: Determination and distribution of Doriden. *J. For. Sci.* 7: 499-503, 1962.
- HANSEN, A. R., FISCHER, L. J.: Gas-chromatographic simultaneous analysis for glutethimide and an active hydroxylated metabolite in tissues, plasma, and urine. *Clin. Chem.* 20: 236—242, 1974.
- HANSEN, A. R., KENNEDY, K. A., AMBRE, J. J., FISCHER, L. J.: Glutethimide poisoning. A metabolite contributes to morbidity and mortality. *New Engl. J. Med.* 292, 250 (1975).
- KADAR, D., KALOW, W.: A method for measuring glutethimide (Doriden) in human serum after intake of therapeutic doses. *J. Chrom.* 72: 21-27, 1972.
- KADAR, D., INABA, T., ENDRENYI, L. et al.: Comparative drug elimination capacity in man — glutethimide, amobarbital, antipyrine, and sulfipyrazone. *Clin. Pharm. Ther.* 14: 552-560, 1973.
- KAMISAKA, Y., GRIFUTHS, D. W., LEDUC, L., LIPSKY, M., MARTIN, H., THYAER, W. R.: Inhibition of glutethimide absorption. *Arch. Toxikol.* 28, 12 (1971).
- KENNEDY, K. A., AMBRE, J. J., FISCHER, L. J.: A selected ion monitoring method for glutethimide and six metabolites: application to blood and urine from humans intoxicated with glutethimide. *Biomed. Mass Spec.* 5: 679-685, 1978.

- KENNEDY, K. A., FISCHER, L. J.: Quantitative and stereochemical aspects of glutethimide metabolism in humans. *Drug Met. Disp.* 7: 319-324, 1979.
- KING, L. H., DECHERD, J. F., NEWTON, J. L., SHIRES, D. L., BRADLEY, K. P.: A dinically efficient and economical lipid dialyzer. (Use in treatment of glutethimide intoxication) *J. amer. mess. Ass.* 211, 652 (1970).
- KNEPESHIELD, J. H., SCHREINER, G. F., LOWENTHAL, D. T., GELFAND, M. C.: Dialysis of poisons and drugs - annual review. *Trans. Amer. Soc. artif. intern. Organs* 19, 590 (1973).
- KNOWLTON, M., GOLDBAUM, L. R.: An improved rapid method for the determination of glutethimide (Doriden) in blood. *J. For. Sei.* 14: 129-135, 1969.
- KOLTHAMMER, J. C.: The in vitro adsorption of drugs from horse serum on to carbon coated with a acrylic hydrogel. *J. Pharm. Pharmacol.* 27, 801 (1975).
- KRELL, I., JORDAN, T., QUECK, G., WOLF, E.: Ein Beitrag zur akuten Glutethimid-(Elrodorm)-Intoxikation. *Z. ges. inn. Med.* 30, 81 (1975).
- LANG, P. G., TALMAN, W. T., HUNT, W. B.: Drug overdose due to glutethimide. *Sth. med. J.* 65, 413 (1972).
- LEITZEL, B. J., BARTON, L. J., WILCOX, H. G., BLOOMER, H. A.: Comparison of lipid and aqueous dialysis for removing glutethimide from plasma. *Clin. Res.* 19, 152 (1971).
- LOCKET, S.: Haemodialysis in the treatment of acute poisoning. *Proc. Roy. Soc. Med.* 63, 427 (1970).
- MÄHER, J. F.: Determinants of serum half-life to glutethimide in intoxicated patients. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 174, 450 (1970).
- MÄHER, J. F., SCHREINER, G. E., WESTERVELT, F. B.: Acute glutethimide intoxication. *Am. J. Med.* 33: 70-82, 1962.
- MATTOCKS, A. M., EL-BASSIOUNI, E. A.: Peritoneal dialysis. A Review *J. pharm. sei.* 60, 1767 (1971).
- MEDD, R. K., WIDDOP, B., BRAITHWAITE, R. A., REES, A. J., GOULDING, R.: Comparison of haemoperfusion and haemodialysis in the therapy of barbiturate intoxication in dogs. *Arch. Toxicol.* 31, 163 (1973)
- MEDD, R. K.: The beagle dog as animal model for adsorbent evaluation. *Strathclyde Bioengineering Seminar Series. Biomed. Engineering Approaches Artif. Lung, Kidney and Liver. Univ. Strathclyde, Glasgow/Engl. August 18th - 20th, 1976*
- ÖZDEMİR, A. J., TANNENBERG, A. M.: Peritoneal and hemodialysis for acute glutethimide overdose. *N. Y. St. J. Med.* 72, 2076 (1972)
- PARKER, K. D., ELUOTT, H. W., WRIGHT, J. A. et al.: Blood and urine concentrations of subjects receiving barbiturates, meprobamate, glutethimide, or diphenylhydantoin. *Clin. Tox.* 3: 131-145, 1970.
- PENN, A. S., ROWLAND, L. P., FRÄSER, D. W.: Drugs, coma, and myoglobmuria. *Arch. Neural.* 26, 336 (1972).
- RIBUSH, M., MORGAN, T.: Tetracyclines and renal failure. *Med. J. Austr.* 1, 53 (1972).
- ROSENBAUM, J. L., WINSTEN, S., KRAMER, M. S., MOROS, J., RAJA, R.: Resin hemoperfusion in the treatment of drug intoxication. *Trans. Amer. Soc. artif. intern. Organs* 16, 134 (1970)
- ROSENBAUM, J. L., KRAMER, M. S., RAJA, R., BOREYKO, C.: Resin hemoperfusion: A new treatment for acute drug intoxication *New. Engl. J. Med.* 284, 874 (1971).
- ROSENBAUM, J. L., KRAMER, M. S., RAJA, R.: Resin Hemoperfusion for acute drug intoxication. *Arch. intern. Med.* 136, 263 (1976).
- SIMON, N. M., KRUMLOVSKY, F. A.: The role of dialysis in the treatment of poisoning. *Amer. Soc. Pharm. exp. Ther.* 5, 1 (1971).
- STIPRIJA, V., SKIBIBHADH, R., BENYAJATI, C.: Haemodialysis in poisoning by sea-snake venom. *Brit. med. J.* 1971 III, 218
- STILLWELL, W. G.: Metabolism of glutethimide in the human. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 12: 25-41, 1975.
- SJUNSHINE, I., MAES, R., FARACCI, R.: Determination of glutethimide (Doriden) and its metabolites in biologic specimens. *Clin. Chem.* 14: 595-609, 1968.
- VALE, J. A., REES, A. J., WIDDOP, B., GOULDING, R.: Use of charcoa) haemoperfusion in the management of severely poisoned patients. *Brit. med. J.* 1975 1, 5 - 9.
- VALE, J. A., CROME, P., MEREDITH, T., GOULDING, R.: Charcoal haemoperfusion for hypnotic drug overdose *Artif. Organs* 3, Abstracts, p. 5 (1979).
- VOLANS, G. N., VALE, J. A., CROME, P., WIDDOP, B., GOULDING, R.: The role of charcoal haemoperfusion in the management of acute poisoning by drugs. *Strathclyde Bioengineering Seminar Series. Biomed. Engineering Approaches Artif. Lung, Kidney, and Liver Univ. Strathclyde, Glasgow/Engl., August 18th - 20th, 1976.*
- WIDDOP, B., MEDD, R. K., BRAITHWAITE, R. A., REES, A. J., GOULDING, R.: Experimental drug intoxication. Treatment with charcoal haemoperfusion. *Arch. Toxicol.* 34, 27 (1975).
- WIDDOP, B., MEDD, R. K., REES, A. J., BRAITHWAITE, R. A.: Treatment of drug intoxication in dogs by haemodialysis and haemoperfusion. *Trans. Europ. Soc. artif. Organs* 1, 72 (1974).
- WRIGHT, N., ROSCOE, P.: Acute glutethimide poisoning. *J. Am. Med. Asso.* 214: 1704-1706, 1970.