

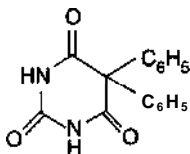
Phenobarbital

Synonym:

5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure

Chemische Formel:

$C_{16}H_{12}N_2O_3$



MG 232,23

Vorkommen:

Luminal® (Desitin)

Phenaemal® (Desitin)

Lepinal® (Arzneimittelwerk Dresden)

Lepinaletten® (Arzneimittelwerk Dresden)

Luminaletten® (Desitin)

Phenaemaletten (Desitin)

Wirkungscharakter **und** Stoffwechselverhalten:

Phenobarbital ist ein Phenylethylbarbiturat mit sedierender, hypnotischer, antikonvulsiver und in höheren Dosen narkotischer Wirkung. Der Wirkungsmechanismus beruht möglicherweise auf einer Hemmung der aktivierenden Anteile der Formatio reticularis und in hohen Dosen auch auf einer Hemmung der Großhirnrinde und bestimmter Zentren in der Medulla oblongata. In hohen Dosen kann es zu einer Verminderung der Kontraktilität des Herzens und der Gefäßmuskulatur führen. Phenobarbital ist eine Säure, der pK_a beträgt 7,4. Es wird nach p.o. Gabe zu mindestens 80% resorbiert. Maximale Plasmaspiegel treten nach p.o. Gabe in 6-18 h, nach i.m. Gabe in 1,5 h auf. Das V_D beträgt 0,75 l/kg, bei Neugeborenen 0,97 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt 40-60%. Die antikonvulsiv wirksamen Plasmaspiegel liegen zwischen 15-25 [µg/ml, manchmal sind jedoch Spiegel bis zu 40 µg/ml erforderlich. Phenobarbital wird in der Leber metabolisiert. 10-25% der Dosis erscheinen unverändert im Urin, etwa 75% als inaktiver Metabolit. Die Plasma-HWZ schwankt interindividuell, sie liegt meist bei 3-4 Tagen. Neugeborene besitzen eine HWZ von 60-180 h, Kinder von 37-73 h. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist sie auf 4-8 Tage verlängert.

spontane Ausscheidung über die Nieren	1 ml/min
renale Ausscheidung unter forcierter Diurese mit sulfonamidhaltigen Diuretika	3,5 ml/min
renale Ausscheidung unter Alkalisierung	5 ml/min
renale Ausscheidung unter Mannit	5 ml/min
renale Ausscheidung unter osmotischer Diurese und Alkalisierung	8 ml/min
renale Ausscheidung unter forc. Diurese mit Furosemid	8 ml/min
PD	9 ml/min
HD	45 ml/min

Dialysierbarkeit: Hämodialyse ja, Peritonealdialyse ja (25% der Hämodialyse).

Postnatale Entzugssymptomatik:

Antiepileptische Medikamente, während der Gravidität eingenommen, können beim Feten Mißbildungen hervorrufen, den Kalziummetabolismus stören und Abstinenzsymptome herbeiführen. Unruhe, Krämpfe, Fieber und Tachypnoe sind die unspezifischen Symptome bei diesen Neugeborenen. Am dritten Lebenstag kann das Kind plötzlich Symptome bieten, die einem Narkotikaentzug entsprechen. Bei anfänglich hoher Phenobarbital-Konzentration im kindlichen Blut wird eine Normalisierung erst nach drei Wochen erreicht. In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, daß wegen der Änderung des Metabolismus von Antiepileptika während der Gravidität eine kontinuierliche Kontrolle der Serumwerte unerlässlich ist. Als gute Prophylaxe hat sich ein Zusatz von Vitamin K und D und Folsäure, zusätzlich zur antiepileptischen Therapie, bewährt.

Niedrigerer IQ durch Phenobarbital in der Schwangerschaft?

Phenobarbital wurde schon längere Zeit verdächtig, Störungen im Gehirn von Feten zu verursachen, allerdings bisher nur in Tierversuchen belegt. In einer jetzt in JAMA publizierten Studie des Kinsey Instituts in Bloomington, Indiana, untersuchten die Forscher die Kinder von Schwangeren, die in den Jahren 1959 bis 1961 in einem dänischen Hospital Phenobarbital verabreicht bekommen hatten. In den achtziger Jahren wurden Intelligenztests mit deren Kindern durchgeführt, die alle einen deutlich erniedrigten IQ im Vergleich zur Altersgruppe ergaben. Bei der Geburt hatte keines der Kinder Anzeichen einer geistigen Beeinträchtigung, so das Wall Street Journal.

Es wurde auch eine direkte Beziehung zwischen der eingenommenen Menge des Phenobarbitals und den schlechteren Ergebnissen der Tests festgestellt. Dieser Effekt war stärker ausgeprägt in Familien unterer Gesellschaftsschichten, bei ungeplanten Schwangerschaften und bei Einnahme des Medikamentes in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft.

In den 50er bis hin zu den 70er Jahren wurden allein in den USA von ca. 22 Millionen Schwangeren Phenobarbital oder andere Barbiturate eingenommen. Obwohl die Einnahme von Phenobarbital nach Einführung des Valiums deutlich rückläufig war, wird es schwangeren Frauen immer noch als Antikonvulsivum und bei Frühgeburten verabreicht: Ein großer Pharmavertrieb registrierte in den USA im letzten Jahr über 4 Millionen Verordnungen.

Jetzt muß geprüft werden, ob die Warnungen auf den Beipackzetteln nicht deutlich verschärft werden müssen. (Wall Street Journal, 16. November 1995)

Fahrtüchtigkeit:

Antiepileptika beeinträchtigen mehr oder weniger die Funktion des Zentralnervensystems. Es ist immer damit zu rechnen, daß ein mit Antiepileptika behandelter Patient beim Führen eines Kraftfahrzeuges versagt.

Toxizität:

Tagesdosen von 150 mg führen bei Erwachsenen meist zu Plasmaspiegelwerten von 10 bis 40 mg/l. Kinder brauchen häufig höhere Dosen (bezogen auf das Körpergewicht) als Erwachsene zur Erreichung desselben Plasmaspiegels. Konstante Plasmaspiegel stellen sich zwei bis drei Wochen nach täglich gleicher Dosis ein. Als therapeutischer Plasmaspiegel gelten 10 bis 30 mg/l. Spiegel unter 10 mg/l sind für Anfallsfreiheit meist nicht ausreichend. Ab 40 mg/l werden häufig Intoxikationserscheinungen in Form von Somnolenz beobachtet. Bei höheren Dosen treten auch Nystagmus und Unruhe auf, doch sind individuelle Variationen bei den Patienten recht ausgeprägt. Zu Beginn der Therapie kann bereits bei niedrigen Plasmaspiegeln Schläfrigkeit auftreten, die jedoch bei längerer Behandlung wieder verschwindet. Die Plasmaspiegel von Phenobarbital werden bei einigen Patienten nach zusätzlicher Verabreichung von Diphenylhydantoin oder Carbamazepin erhöht. Alkalinisierende Pharmaka können umgekehrt eine Erniedrigung von Phenobarbitalspiegeln bewirken, eine Methode, die bei der Behandlung von Überdosierungen verwendet worden ist. Letale Dosis: 1-4-6 g (65-75 mg/kg KG); 25 g wurden unter Therapie überlebt.

Symptome:

Koma, Atemdepression, Schock

Nachweis:

EMIT, UV (GOLDBAUM, 1952, BRONGHTON), GC (RITZ, 1975, KANANEN, 1972, VANDEMARK, 1976), HPLC (KABRA, 1978)

Therapie:*akut:*

Kohle-Pulvis, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonatinfusion zum Azidoseausgleich, Forcierte alkalisierende Diurese, Hämodialyse, Hämo-perfusion, Peritonealdialyse.

Indikationen zu HD oder PD:

a) absolute Indikationen (nach klinischem Bild)

1. bei Areflexie, vor allem, wenn keine Schmerzreflexe mehr ausgelöst werden können,
2. bei Fehlen von Darmgeräuschen (cave: paralytischer Ileus durch Atonie des Darmes),
3. bei schwerer Vergiftung (potentiell letale Dosis, verlängertes Koma) und Niereninsuffizienz bzw. Leberschädigung,
4. bei langanhaltendem Koma, Richtwert > 48 h,
5. bei Vorliegen von Nulllinienmustern im EEG

b) relative Indikation

1. bei Einnahme einer potentiellen letalen Dosis (etwa ab 65-75 kg/KG bzw. um 7 g), wenn davon ausgegangen werden kann, daß die Substanz mehr oder weniger vollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert worden ist oder werden wird,
2. bei einem potentiell letalen Serumspiegel > 15 mg/100 ml,
3. bei fortschreitender Vertiefung eines bestehenden Komas bzw. Verschlechterung des klinischen Zustandes (schwere Ateminsuffizienz, Areflexie, Hypotonie, Schock, Cyanose),
4. bei Entwicklung schwerer Komplikationen wie Fieberanstieg, Pyämie, Bronchopneumonie, Thrombophlebitis oder Bedingungen, die die Gefahr einer Verlängerung des Komas bewirken,
5. bei zusätzlicher Einnahme synergistisch wirkender Substanzen, z. B. Alkohol, Sedativa und Tranquillizer,
6. bei Ansteigen des Serumspiegels trotz forcierter Diurese

chronisch:

s. Barbituratabhängigkeit

Literatur:

BRUCE, A. M., SMITH, H.: The investigation of phenobarbitone, phenytoin and primidone in the death of epileptics. *Med. Sci. Law* 17: 195-199, 1977.

GOLDBAUM, L. R.: Determination of barbiturates. *Anal. Chem.* 24: 1604—1607, 1952.

HARVEY, D. J., GLAZENER, L., STRATTON, C. et al.: Detection of a 5-(3,4-dihydroxy-1,5-cyclohexadien-1-yl)-metabolite of phenobarbital and mephobarbital in rat, guinea pig and human. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 3: 557-565, 1972.

KABRA, P. M., MCDONALD, D. M., MARTON, L. J.: A simultaneous high-performance liquid chromatographic analysis of the most common anticonvulsants and their metabolites in the serum. *J. Anal. Tox.* 2: 127-133, 1978.

KALLBERG, N., AGURELL, S., ERICSSON, O. et al.: Quantitation of phenobarbital and its main metabolites in human urine. *Eur. J. Clin. Pharm.* 9: 161-168, 1975.

KANANEN, G., OSIEWICZ, R., SUNSHINE, I.: Barbiturate analysis - a current assessment. *J. Chrom. Sci.* 10: 283-288, 1974.

KUTT, H., PENRY, J. K.: Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. *Arch. Neurol.* 31: 282-288, 1974.

PARKER, K. D., ELLIOTT, 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.

IPATEL, I. H., LEVY, R. H., NEAL, J. M., TRAGER, W. F.: Simultaneous analysis of phenobarbital and p-hydroxyphenobarbital in biological fluids by GLC-chemical-ionization mass spectrometry. *J. Pharm. Sci.* 69: 1218-1219, 1980.

PLAA, G. L., HINE, C. H.: Hydantoin and barbiturate blood levels observed in epileptics. *Arch. Int. Pharm. Ther.* 128: 375-383, 1960.

- Rrrz, D. P., WARREN, C. G.: Single extraction of GLC analysis of six commonly prescribed antiepileptic drugs. *Clin. Tox.* 8: 311-324, 1975.
- SUGERMAN, H. J., NEALON, I. E.: Effect of pH on phenobarbital extraction by hemoperfusion over anion exchange resins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 175: 22, 1970.
- SUNSHINE, I.: Chemical evidence of tolerance to phenobarbital. *J. Lab. Clin. Med.* 50: 127-133, 1957.
- TANG, B. K., KALOW, W., GREY, A. A.: Metabolic fate of phenobarbital in man. *Drug Met. Disp.* 7: 315-318, 1979.
- VANDEMARK, F. L., ADAMS, R. F.: Ultramic gas-chromatographic analysis for anticonvulsants, with use of nitrogen-selective detector. *Clin. Chem.* 22: 1062-1065, 1976.
- IVESTERHUS, P., JOHENNESSEN, S. J.: Neonatale Abstinenzsyndrome bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft antiepileptisch behandelt werden. *Tudsskr. Nor Laegeforen.* 98 (1978) 1435-1436.
- IVISWANATHAN, C. T., BOOKER, H. E., WELLING, P. G.: Pharmacokinetics of phenobarbital following single and repeated doses. *J. Clin. Pharm.* 19: 282-289, 1979.
- WALLACH, J. E.: Simultaneous spectrophotometric determination of diphenylhydantoin and phenobarbital in biologic specimens. *Clin. Chem.* 14: 323-330, 1969.
- WHYTE, M. P., DEKABAN, A. S.: Metabolic fate of phenobarbital. *Drug Met. Disp.* 5: 63-70, 1977.