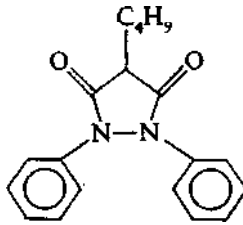


Phenylbutazon

Synonym:

4-Butyl-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidindion

Chemische Formel:



Vorkommen:

Seit 1949 im Handel.

TMD 1600 mg

Butazolidin Dragees

Butazolidin Salbe

Butazolidin Suppositorien

Demopias Ampullen

Elmedal Ampullen

Elmedal Dragees

Phenylbutazon-ratiopharm Lacktabletten

Praecirheumin Dragees

Spondyryl Dragees

(Geigy)

(Geigy)

(Geigy)

(Adenylchemie)

(Thiemann)

(Thiemann)

(ratiopharm)

(Molimin)

(Dorsch)

Wirkungscharakter:

Phenylbutazon ist ein Butyl-Diphenyl-Derivat des Pyrazolidins. Es besitzt ausgeprägte antiinflammatorische sowie eine deutlich schwächere analgetische und antipyretische Wirkung als ASS. In der antiinflammatorischen Wirksamkeit entsprechen etwa 200-400 mg Phenylbutazon 5 g ASS. Als Wirkungsmechanismus wird eine Hemmung der Prostaglandinsynthese in Geweben und im Hypothalamus angenommen. Phenylbutazon ist eine Säure, der pK_a beträgt 4,5. Phenylbutazon wird nach p.o. Gabe rasch und gut resorbiert (orale Bioverfügbarkeit 90—100 %) mit maximalen Plasmaspiegeln in 1-2 h (mit interindividuellen Schwankungen bis 8 h). Nach i.m. Gabe ist die Resorption verzögert, das Ausmaß der Resorption entspricht der nach oraler Gabe. Die rektale Resorption ist unsicher und nicht voraussagbar (Bioverfügbarkeit etwa 54 % der Dosis). Das Verteilungsvolumen beträgt 0,1-0,35 l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 98 %, sie nimmt bei hohen Konzentrationen ab. Die therapeutischen Plasmaspiegel liegen bei 50-150 µg/ml. Phenylbutazon wird langsam und fast vollständig in der Leber metabolisiert. Die Hauptmetabolite sind Oxyphenbutazon (ähnliche Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Toxizität, HWZ 40-100 h, 2-Hydroxyphenylbutazon (nur urikosurisch wirksam, stärker sauer als Phenylbutazon, HWZ 10-12 h) und Dihydroxyphenylbutazon. Die Ausscheidung erfolgt in den Urin und zum geringeren Teil über die Fäzes. Nur Spuren unveränderten Pharmakons erscheinen im Urin. Die Plasma-HWZ schwankt individuell ausgeprägt zwischen 30—140 h. Bei Dauergabe nimmt durch Induktion des Metabolismus die Halbwertszeit ab. Oxyphenbutazon kann bei Niereninsuffizienz kumulieren.

Wechselwirkungen: Hemmung des Metabolismus von oralen Antidiabetika, möglicherweise Verdrängung von Tolbutamid aus der Plasmaproteinbindung, Verstärkung der hypoglykämischen Wirkungen von oralen Antidiabetika (möglicherweise auch durch Hemmung ihrer renalen Ausscheidung) und von Insulin

möglich. Phenylbutazon kann die Wirkungen oraler Antikoagulantien verstärken (Hemmung des Metabolismus, Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung). Phenylbutazon kann möglicherweise den Metabolismus von Digitalispräparaten verstärken. Möglicherweise Verlängerung der HWZ von Phenytoin. Hemmung der Harnsäureausscheidung bei gleichzeitiger hoher Gabe von Salicylaten (5 g/Tag). Verstärkung des Metabolismus von Aminoglykosiden und Cortisol. Bei gleichzeitiger Gabe von Tetracyclinen möglicherweise Hepatoxizität, bei gleichzeitiger Gabe von Cephaloridin möglicherweise Nephrotoxizität. Verminderung der hypotensiven Wirkung von Guanethidin. Beeinflussung einer antihypertensiven Behandlung durch Natrium- und Flüssigkeitsretention. Möglicherweise Verzögerung der Resorption durch gleichzeitige Gabe von Colestyramin und Hemmung der Resorption durch Desimipramin (verminderte Plasmaspiegel). Phenylbutazon hemmt die Aufnahme von Jod in die Schilddrüse.

Toxizität:

Therapeut. Konz.: 10-60 mg/l im Blut (Mc Gilveray)

Tox. Konz.: 100 mg/l im Blut (Brück)

Letale Konz.: 670 mg/l im Blut (Prescott; Juul; Strong; Lam)

Letale Vergiftung: Irgapyrin: 20 Drg. Erw., 1-5 Drg. einjähr. Kind, Butazolidin 14 g (70 Drg.) Erw., 2 g (10 Drg.) 2 jähr. Kind

Symptome:

Am häufigsten: Gastrointestinale Symptome (von leichten Reizungen bis zu Ulzera), Hautrötung.

Am schwerwiegendsten: Knochenmarksdepression (Leukopenie, Panzytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie), sie sind selten während einer einwöchigen Behandlung. Bei längerdauernder Behandlung sind häufige Blutbildkontrollen erforderlich. Die Patienten sollten auf plötzliches Fieber, Halsweh und Stomatitis achten.

Weiterhin: Ikterus, Hepatitis, Purpura, Nierenschäden (z. B. Hämaturie, Proteinurie), Leberschäden, Sehstörungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Retention von Natriumchlorid und Wasser (möglicherweise Verschlimmerung von Herzinsuffizienz, Hypertonie, Ödemen), Sehstörungen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Nervosität, periphere Neuropathie.

In toxischen Dosen: Kopfweh, Schlaflosigkeit, Euphorie, Depression, psychotische Reaktionen, Krämpfe, Koma.

Mundtrockenheit, Vergrößerung der Speicheldrüsen.

Nachweis:

DC, UV (Burns; Wallace), GC (Mc Gilveray; Sionfi), HPLC (Pound; Aarons; Alvinerie; Marunaka)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich. Forcierte Diurese

Literatur:

AARBAKKE, J., BAKKE, O. M., MILDE, E. J., DAVIES, D. S.: Disposition and oxidative metabolism of Phenylbutazone in man. *Eur. J. Clin. Pharm.* 11: 359-366, 1977.

AARONS, L., HIGHAM, C.: An improved HPLC assay for monitoring Phenylbutazone and its two major oxidised metabolites in plasma. *Clin. Chim. Acta* 105: 377-382, 1980.

ALVINERIE, M.: Reversed-phase high-performance liquid chromatography of Phenylbutazone in body fluids. *J. Chrom.* 181: 132-134, 1980.

BRÜCK, E., FEARNLEY, M. E., MEANOCK, I., PATLEY, H.: Phenylbutazone therapy. *Lancet* 1: 225-228, 1954.

BURNS, J. J., ROSE, R. K., CHENKIN, T. et al.: The physiological disposition of Phenylbutazone (Butazolidin) in man and a method for its estimation in biological material. *J. Pharm. Exp. Ther.* 109: 346-357, 1953.

BURNS, J. J., ROSE, R. K., GOODWIN, S. et al.: The metabolic fate of Phenylbutazone (Butazolidin) in man. *J. Pharm. Exp. Ther.* 113:481-489, 1955.

DIETERLE, W., FAIGLE, J. W., FRÜH, F. et al.: Metabolism of Phenylbutazone in man. *Arz. Forsch.* 26: 572-577, 1976.

GUTMAN, A. B., DAYTON, P. G., YU, T. F. et al.: A study of the inverse relationship between pKa and rate of renal excretion of Phenylbutazone analogs in man and dog. *Am. J. Med.* 29: 1017-1033, 1960.

- HERRMANN, B.: Über den Stoffwechsel des Butazolidin. *Med. Exp.* 1: 170-178, 1960.
- HIGHAM, C., AARONS, L., HOLT, P. J. L. et al.: A chronic dose-ranging study of the pharmacokinetics of Phenylbutazone in rheumatoid arthritic patients. *Brit. J. Clin. Pharm.* 12: 123-129, 1981.
- IMMAN, W. H. W.: Study of fatal bone marrow depression with special reference to Phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Brit. Med. J.* 1: 1500-1505, 1977.
- JAHNCHEN, E., LEVY, G.: Determination of Phenylbutazone in plasma. *Clin. Chem.* 18: 984-986, 1972.
- JUL, J.: Acute poisoning with Butazolidin (Phenylbutazone). *Acta Paediat. Scand.* 54: 503-507, 1965.
- LAM, K. L., CHIEN, K.: Personal communication, 1976.
- MARUNAKA, T., SHIBATA, T., MINAMI, Y., UMENO, Y.: Simultaneous determination of Phenylbutazone and its metabolites in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.* 183: 331-338, 1980.
- MAUER, E. F.: The toxic effects of Phenylbutazone (Butazolidin). *New Eng. J. Med.* 253: 404-410, 1955.
- McGILVERAY, I. J., MIDHA, K. K., BRIEN, R., WILSON, L.: The assay of Phenylbutazone in human plasma by a specific and sensitive gas-liquid Chromatographic procedure. *J. Chrom.* 89: 17-22, 1974.
- MIDHA, K. K., McGILVERAY, I. J., CHARETTE, C.: GLC determination of plasma concentration of Phenylbutazone and its metabolite oxyphenbutazone. *J. Pharm. Sci.* 63: 1234-1239, 1974.
- MIDHA, K. K., McGILVERAY, I. J., COOPER, J. K.: GLC determination of plasma concentrations of γ -oxo metabolite of Phenylbutazone. *J. Pharm. Sci.* 67: 279-281, 1978.
- PÜND, N. J., McGILVERAY, I. J., SEARS, R. W.: Analysis of Phenylbutazone in plasma by high-speed liquid chromatography. *J. Chrom.* 89: 23-30, 1974.
- PRESCON, L. F., CRITCHLEY, J. A. J. H., BALALI-MOOD, M.: Phenylbutazone overdose: abnormal metabolism associated with hepatic and renal damage. *Brit. Med. J.* 2: 1106-1107, 1980.
- SIOUFI, A., CAUDAL, F., MARFIL, F.: GLC determination of Phenylbutazone in human plasma. *J. Pharm. Sci.* 67: 243-245, 1978.
- STRONG, J. E., WILSON, J., DOUGLAS, J. F., COPPEL, D. L.: Phenylbutazone self-poisoning treated by charcoal haemoperfusion. *Anaesth.* 34: 1038-1040, 1979.
- WALLACE, J. E.: Ultraviolet spectrophotometric determination of Phenylbutazone in biologic specimens. *J. Pharm. Sci.* 57:2053-2056, 1968.