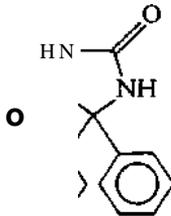


Phenytoin

Synonym:

5,5-Diphenylhydantoin

Chemische Formel:



Vorkommen:

1908 Synthese, Seit 1938 im Handel.

TMD 400 mg.

| | |
|--------------------------------------|---------------|
| Citrullamon Dragees | (Südmedica) |
| Citrullamon Tabletten | (Südmedica) |
| Epanutin Kapseln | (Parke-Davis) |
| Epanutin parenteral Injektionslösung | (Parke-Davis) |
| Epanutin Suspension | (Parke-Davis) |
| Phenhydan Infusionskonzentrat | (Desitin) |
| Phenhydan Injektionslösung | (Desitin) |
| Phenhydan Tabletten | (Desitin) |
| Zentropil Tabletten | (Nordmark) |
| Zentropil Zäpfchen | (Nordmark) |

Wirkungscharakter:

Antiepileptikum. Phenytoin (Diphenylhydantoin) hemmt die Ausbreitung und Intensität von Krampfpotentialen im Gehirn. Am Herzmuskel werden Arrhythmiezentren unterdrückt. Zusätzliche antiarrhythmische Wirkungen über zentralnervöse Kreislaufreflexe sind möglicherweise beteiligt. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Es besitzt außerdem eine erschlaffende Wirkung auf die Gefäßmuskulatur. Es ist nicht sicher wirksam bei Pharmakon-induzierten Krampfanfällen. Phenytoin ist eine schwache Säure. Es wird nach p.o. Gabe langsam und individuell unterschiedlich resorbiert (orale Bioverfügbarkeit präparateabhängig zwischen 20-90 %, Vorsicht beim Präparatewechsel), mit maximalen Plasmaspiegeln in 3-10 h. Die Resorption nach i.m. Gabe ist langsam und unzuverlässig und führt zu niederen Plasmaspiegeln. Außerdem ist die i.m. Gabe sehr schmerzhaft. Das V_D liegt bei 0,6 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt 90-95 %, sie nimmt bei Niereninsuffizienz ab. Bei einer Hypalbuminämie nimmt der ungebundene Anteil je 0,1 g Eiweiß unter 3 g/100 ml Albumin um etwa 1 % zu. Die therapeutischen Plasmaspiegel betragen 10-20 $\mu\text{g/ml}$. Phenytoin wird in der Leber individuell unterschiedlich metabolisiert (meist 90-95 %). Metabolismus zu P-Hydroxyphenytoin, das bei Niereninsuffizienz kumuliert und 3,4-Dihydrodihydrophenytoin (Glitzko). Die inaktiven Metabolite unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. Die Ausscheidung erfolgt in den Urin (glukuronidiert), 1-5 % sind unverändert. Etwa 5 % erscheinen unverändert in den Fäzes. Die Plasma-HWZ schwankt inter- und intraindividuell (8-60 h). Sie ist außerdem dosisabhängig (ab 7-10 $\mu\text{g/ml}$ Übergang von einer Kinetik 1. Ordnung in eine Kinetik 0. Ordnung). Sie liegt im Mittel bei 18-24 h und kann bei Dauergabe abnehmen. Dialysierbarkeit: Hämodialyse gering. Plasmaspiegel von 20-30 $\mu\text{g/ml}$ führen zu Nystagmus, von 30-40 $\mu\text{g/ml}$ zu Ataxie und über 40 $\mu\text{g/ml}$ zu Schläfrigkeit und Sprachstörungen.

unerwünschte Wirkungen: Häufig: Kopfschmerzen, EPS, Müdigkeit, verwaschene Sprache, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Hautexantheme (im allgemeinen dosisabhängig, meist reversibel bei Dosisreduktion). Meist bei höheren Dosen Ataxie, Nystagmus, Diplopie (bei Andauern Dosisreduktion, um Kleinhirnschäden zu vermeiden). Bei Kindern häufig Gingivahyperplasie (sorgfältige Mundpflege). Selten Hirsutismus (vor allem bei Kindern). Bei rascher Gabe können Bradykardie, kardiale Arrhythmien, Hypotension, Herzinsuffizienz und Herzstillstand auftreten. Weitere unerwünschte Wirkungen: Erhöhung der Blutzuckerspiegel (besonders bei Diabetikern und bei Patienten mit Niereninsuffizienz) Osteomalazie, Folsäuremangel (der bis zur megaloblastären Anämie führen kann). Nach jahrelanger Einnahme periphere Neuropathie. Seltene, jedoch schwerwiegende idiosynkratische Reaktionen: Hepatitis, Knochenmarksdepression, systemischer Lupus erythematodes, Stevens-Johnson-Syndrom und immunoblastische Lymphadenopathie.

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.

Fahrtauglichkeit:

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.

Wechselwirkungen: Durch gleichzeitige Gabe von Disulfiram, Isoniazid und Sultiam Hemmung des Phenytoinmetabolismus und Erhöhung der Plasmakonzentrationen (Zunahme der Toxizität möglich). Folgende Pharmaka können ebenfalls den Phenytoinmetabolismus hemmen und die Plasmaspiegel erhöhen (allerdings nicht voraussagbar und meist nicht sehr ausgeprägt): Orale Kontrazeptiva (durch Flüssigkeitsretention Krampfauslösung möglich), Benzodiazepine, orale Antikoagulantien, Methylphenidat, Phentiazine, Oxyphenbutazon, Phenyramidol, Salicylate (in hohen Dosen Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung), Halothan, Sulfamethiazol, Chloramphenicol, Phenylbutazon, Dicumarol, Sulfaphenazol. Induktion des Metabolismus und Erhöhung der Serumkonzentrationen durch Carbamazepin und Phenobarbital (bei gleichzeitiger Gabe Spiegelbestimmung). Verminderung der Plasmakonzentrationen durch Diazoxid. Bei gleichzeitiger Gabe Verminderung der Halbwertszeit von Chinidin um etwa 50 %. Phenytoin kann zu Folsäuremangel führen, Gabe von Folsäure kann jedoch möglicherweise die antikonvulsive Wirkung beeinträchtigen. Verstärkung des Metabolismus von Corticosteroiden, Digitalisglykosiden und Tetracyclinen (Enzyminduktion). Bei Patienten unter Primidon kann Phenytoin möglicherweise zu hohen Phenobarbitalspiegeln führen. Phenytoin kann die Wirkung von Methotrexat und Schilddrüsenhormonen erhöhen (Verdrängung aus der Proteinbindung). Valproinsäure kann bei gleichzeitiger Gabe die Phenytoinspiegel sowohl vermindern als auch erhöhen (mit Phenytoinintoxikation). Bei Leberzirrhose nach mehrmonatiger Behandlung erhöhte Cholesterinspiegel (Schaffner).

Toxizität:

Therapeut. Konz.: 10—20 mg/l im Blut (Robinson; Parker; Wilder); Konz. bei chron. Einnahme bis 100 mg/l im Blut (Kutt; Gerber; Pruitt)

Letale Konz.: 45 mg/l im Blut (Laubscher; Bruce)

Symptome:

Nystagmus, Ataxie, verwaschene Sprache. Verwirrheitszustände, Koma, Schock, Atemlähmung.

Nachweis:

DC, Spektrophotometrie (Wallace); GC (Ritz; Cham;; Vandemark; Shlonek); EMIT, RIA (Mc Donald)

Therapie:

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

Literatur:

- ALBERTSON, T. E., FISHER, C. J. Jr., SHRAGG, T. A., BASELT, R. C.: A prolonged severe intoxication after ingestion of phenytoin and phenobarbital. *West. J. Med.* 135:418-422, 1981.
- ARNOLD, K., GERBER, N.: The rate of decline of diphenylhydantoin. *Clin. Pharm. Ther.* 11: 121-134, 1970.
- ATKINSON, A. J., MACGEE, J., STRONG, J. et al.: Identification of 5-metahydroxyphenyl-5-phenyl-hydantoin as a metabolite of diphenylhydantoin. *Biochem. Pharm.* 19: 2483-2491, 1970.
- BRUCE, A. M., SMITH, F.: The investigation of phenobarbitone, phenytoin and primidone in the death of epileptics. *Med. Sei. Law* 17: 195-199, 1977.
- CHANG, T., GLTZKO, A. J.: Quantitative assay of 5,5-diphenylhydantoin (Dilantin) and 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin by gas-liquid chromatography. *J. Lab. Clin. Med.* 75: 145-155, 1970.
- GARRETTSON, L. K., JIJSKO, W. J.: Diphenylhydantoin elimination kinetics in overdosed children. *Clin. Pharm. Ther.* 17:481-491, 1975.
- GELLERMAN, G. L., MARTINEZ, C.: Fatal ventricular fibrillation following intravenous sodium diphenylhydantoin therapy. *J. Am. Med. Asso.* 200: 337-338, 1967.
- GERBER, N., LYNN, R., OATES, J.: Acute intoxication with 5,5-diphenylhydantoin (Dilantin) associated with impairment of biotransformation. *Ann. Int. Med.* 77: 765-771, 1972.
- GLAZKO, A. J.: Diphenylhydantoin metabolism. *Drug Met. Disp.* 5: 711-714, 1973.
- GOLDSCHLAGER, A. W., KARLINER, J. S.: Ventricular standstill after intravenous diphenylhydantoin. *Am. Heart J.* 74: 410-412, 1967.
- INABA, T., BRIEN, J. F.: Determination of the major urinary metabolite of diphenylhydantoin by high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.* 80: 161-165, 1973.
- KOSTENBAUER, H. B., RAPP, R. P., MCGOVREN J. P. et al.: Bioavailability and single-dose pharmacokinetics of intramuscular phenytoin. *Clin. Pharm. Ther.* 18: 449-456, 1975.
- KUPFERBERG, H. J.: Quantitative estimation of diphenylhydantoin, primidone and phenobarbital in plasma by gas-liquid chromatography. *Clin. Chim. Acta* 29: 283-288, 1970.
- KUTT, H., WÖLK, M., SCHERMAN, R., MCDOWELL, F.: Insufficient parahydroxylation as a cause of diphenylhydantoin toxicity. *Neurology* 14: 542-548, 1964.
- LAUBSCHER, F. A.: Fatal diphenylhydantoin poisoning. *J. Am. Med. Asso.* 198: 1120-1121, 1966.
- LETTERI, J. M., MELLK, H., LOUIS, S. et al.: Diphenylhydantoin metabolism in uremia. *New Eng. J. Med.* 285: 648-652, 1971.
- MATZKE, G. R., CLOYD, J. C., SAWCHUK, R. J.: Acute phenytoin and primidone intoxication: a pharmacokinetic analysis. *J. Clin. Pharm.* 21: 92-99, 1981.
- MCDONALD, D. M., KABRA, P. M.: Renal disease may increase apparent phenytoin in serum as measured by enzyme-multiplied immunoassay. *Clin. Chem.* 26: 361-362, 1980.
- PARKER, K. D., ELLIOT, H. W., WRIGHT, J. A. et al.: Blood and urine concentrations of subjects receiving barbiturates, meprobamate, glutethimide, or diphenylhydantoin. *Clin. Tox.* 2: 131-145, 1970.
- PRUITT, A. W., ZWIEN, G. T., PATTERSON, J. H. et al.: A complex pattern of disposition of phenytoin in severe intoxication. *Clin. Pharm. Ther.* 18: 112-120, 1975.
- RITZ, D. P., WARREN, C. G.: Single extraction GLC analysis of six commonly prescribed antiepileptic drugs. *Clin. Tox.* 8:311-324, 1975.
- ROBINSON, J. D., MORRIS, B. A., AHERNE, G. W., MARKS, V.: Pharmacokinetics of a Single dose of phenytoin in man measured by radioimmunoassay. *Brit. J. Clin. Pharm.* 2: 345-349, 1975.
- SAWCHUK, R. J., CARTIER, L. L.: Liquid-chromatographic method for simultaneous determination of phenytoin and 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin in plasma and urine. *Clin. Chem.* 26: 835—839, 1980.
- SCHAFFNER, F.: *Gastroenterology* 1969, 57: 253.
- SLONEK, J. E., PENG, G. W., CHIOU, W. L.: Rapid and micro high-pressure liquid Chromatographie determination of plasma phenytoin levels. *J. Pharm. Sei.* 67: 1462-1464, 1978.
- TENCKHOFF, H., SHERRARD, D. J., HICKMAN, R. O., LADDA, R. L.: Acute diphenylhydantoin intoxication. *Am. J. Ois. Child.* 116:422-425, 1968.
- VANDEMARK, F. L., ADAMS, R. F.: Ultramicro gas-chromatographic analysis for anticonvulsants, with use of a nitrogen-selective detector. *Clin. Chem.* 22: 1062-1065, 1976.
- VESTERHUS, P., JOHENNESSEN, S. J.: Neonatale Abstinenzsyndrome bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft antiepileptisch behandelt werden. *Tudsskr. Nor Laegeforen*, 98 (1978) 1435-1436.
- WALLACE, J. E.: Simultaneous spectrophotometric determination of diphenylhydantoin and phenobarbital in biologic specimens. *Clin. Chem.* 14: 323-330, 1969.

- WILDER, B. J., SERRANO, E. E., RAMSEY, R. E.: Plasma diphenylhydantoin levels after loading and maintenance doses. Clin. Pharm. Ther. 14: 797-801,1973.
- ZONERAICH, S., ZONERAICH, O., SIEGEL, J.: Sudden death following intravenous sodium diphenylhydantoin. Am. HeartJ. 91: 375-377,1976.