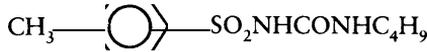


# Tolbutamid

Synonym:

(p-tolylsulfonyl)-harnstoff

**Chemische Formel:**



**Vorkommen:**

Artosin® 1,0 Tabletten, Artosin Ampullen, Artosin Tabletten 0,5 g	(Boehringer Mannheim)
Guabeta® N Tabletten	(OTW)
Rastinon® 1,0 Hoechst Tabletten, Rastinon Hoechst Diagnostikum Injektionslösung, Rastinon Hoechst Tabletten	(Hoechst)
Tolbutamid 0,5 g/1 g R.A.N. Tabletten	(R.A.N.-Pharm)
Tolbutamid-ratiopharm Tabletten	(ratiopharm)
Tolbutamid-Tablinen Tabletten	(Beiersdorf-Tablinen)
USA: Orinase	
Seit 1956 im Handel	

Dosierung:

1,0–3,0g

**Wirkungscharakter:**

Orales Antidiabetikum Tolbutamid ist ein Sulfonylharnstoff. Es fördert die Freisetzung von Insulin aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas und verstärkt möglicherweise die Wirkungen von Insulin in peripheren Geweben, Tolbutamid wirkt auch bei Gesunden blutzuckersenkend, nicht hingegen beim (»jugendlichen«) Insulinmangel-Diabetes. Sulfonylharnstoffe besitzen eine schwache antidiuretische Wirkung, die zu einer Verminderung der Wasserausscheidung führen kann. Tolbutamid ist mit Sulfonamiden chemisch verwandt. Bioverfügbarkeit: Während Tolbutamid in Wasser praktisch unlöslich ist, stellt das Natriumsalz eine gut wasserlösliche Verbindung dar. Mit Hilfe des im Darm vorhandenen Alkali wird aus peroral zugeführtem Tolbutamid das Natriumsalz gebildet und vollständig resorbiert.

Tolbutamid ist eine Säure, der  $\text{pK}_a$  beträgt 5,3. Es wird nach p.o. Gabe rasch und gut resorbiert (orale Bioverfügbarkeit 85–100 %) mit maximalen Plasmaspiegeln in 2–3(–4) h. Die Plasmaproteinbindung beträgt 95–97 %. Das  $\text{V}_D$  liegt bei 0,1–0,15 l/kg. Halbwertszeit: 5–11 Std. Schwere Herzinsuffizienz, maligne Erkrankungen oder schwere interkurrente Erkrankungen können die HWZ verlängern, schwerer Alkoholismus kann sie verkürzen.

Tolbutamid wird in der Leber metabolisiert. 90 % der Metabolite erscheinen im Urin. 10 % werden über die Galle in die Fäzes ausgeschieden (Nelson; Thomas).

Dialysierbarkeit: Nein.

*Interaktionen:*

Eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung der Sulfonylharnstoffe ist bei gleichzeitiger Gabe folgender Pharmaka beschrieben worden: Anabolika, Allopurinol,  $\beta$ -Rezeptorenblocker, Chloramphenicol, Clofibrat, Cumarin-Derivate, Fenfluramin, Guanethidin, MAO-Hemmer, Phenylbutazon, Phenylramidol, Probenecid, Salizylate, Sulfipyrazon, Sulfonamide und Tetracyclin-Verbindungen. Auch Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe verstärken.

Toxizität:

TMD 3 g;

Therapeutische Blutkonzentration: 50-100 mg/l (**Bladh**; Held; Sheldon)

Letale Blutkonzentration: 640 mg/l (50 g, Pribilla)

Letale Urinkonzentration: 3500 mg/l

#### Symptome:

Übelkeit, Kopfschmerzen, Hautallergie, Cholestatische Hepatose, Knochenmarksdepression, Acetaldehydsyndrom nach Alkoholeinnahme. Schwere Hypoglykämie. Nervöse Gereiztheit, depressive Verstimmung, Unruhe, Schlafstörungen, Antriebschwäche, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, starkes Hungergefühl, Zittern. Manchmal wird eine schleichende Entwicklung und ein protrazierter Verlauf der Hypoglykämie mit apoplektiformen oder psychotischen Symptomen (z. B. Bewußtlosigkeit, Hemiparesen, Aphasie, Reflexanomalien, delirante Zustände) beobachtet.

#### Nachweis:

DC (Spingier; **Nelson**); UV (bei 228 nm: Spingier; Forist; **Bladh**); GC (Prescott; **Simmons**); HPLC (Hill; Nation; Raghov)

#### Therapie:

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

Ist der **hypoglykämische** Patient ansprechbar, so ist ihm oral reine Glukose in Form von gezuckertem Tee, Fruchtsäften oder Coca-Cola etc. zuzuführen.

Im **hypoglykämischen** Koma ist die sofortige intravenöse Injektion von zunächst 20 g Glukose in konzentrierter Lösung (20- bis 50prozentig) und ggf. 1 bis 2 mg Glukagon erforderlich. Wenn notwendig, sind Herz- und Kreislaufmittel zu geben.

Da beim Auftreten eines hypoglykämischen Komats protrahierte Verläufe möglich sind, ist eine mehrtägige Überwachung mit regelmäßigen Blutzuckerkontrollen, unter Umständen Traubenzuckerinfusionen als Dauertropf und eventuell weitere **Glukagon-Injektionen** durchzuführen. Auch die Gabe von Glukokortikoiden kann in Erwägung gezogen werden.

#### Literatur:

- AGGARWAL, V., SUNSHINE, I.**: Determination of **sulfonylureas** and metabolites by pyrolysis gas chromatography. *Clin. Chem.* 20: 200-204, 1974.
- BLADH, E., NORDEN, A.**: A method for determining 1-butyl-3-tolylsulphonylurea (Tolbutamide) in human blood serum. *Acta Pharm. Tox.* 14: 188-194, 1958.
- COSNETT, J. E.**: Tolbutamide overdose and irreversible cerebral damage. *S. African Med. J.* 35: 43-44, 1961.
- FORIST, A. A., MILLER, W. L., Jr., KRAKE, J., STRUCK, W. A.**: Determination of plasma levels of tolbutamide (1-butyl-3-tolylsulfonylurea, Orinase). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 96: 180-183, 1957.
- HARTVIG, P., FAGERLUND, C., GYLLENHAAL, O.**: Electron-capture gas chromatography of plasma sulphonylureas after extractive methylation. *J. Chrom.* 181: 17-24, 1980.
- HELD, H., EISERT, R., VON OLDERSHAUSEN, H. F.**: Pharmakokinetik von **Glymidine** (Glycodiazin) und Tolbutamid bei akuten und chronischen Leberschäden. *Arz. Forsch.* 23: 1801-1807, 1973.
- HILL, H. M., CHAMBERLAIN, J.**: Determination of oral anti-diabetic agents in human body fluids using high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.* 149: 349-358, 1978.
- HILL, R. E., CRECHILO, J.**: Determination of serum tolbutamide and chlorpropamide by high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.* 145: 165-168, 1978.
- LOUIS, L. H., FAJANS, S. S., CONN, J. W. et al.**: The structure of a urinary excretion product of 1-butyl-3-p-tolylsulfonylurea (Orinase). *J. Am. Chem. Soc.* 78: 5701-5702, 1956.
- NATION, R. L., PENG, G. W., CHIOU, W. L.**: Simple, rapid and micro high-pressure liquid chromatographic method for the simultaneous determination of tolbutamide and carboxy tolbutamide in plasma. *J. Chrom.* 146: 121-131, 1978.
- NELSON, E., OREILLY, I., CHULSKI, T.**: Determination of carboxy tolbutamide in urine. *Clin. Chim. Acta* 5: 774-776, 1960.

- PRESCOTT, L. F., REDMAN, D. R.: Gas-liquid chromatographic estimation of tolbutamide and chlorpropamide in plasma. *J. Pharm. Pharmac.* 24: 713-716, 1972.
- PRIBILLA, O.: Über eine letale Vergiftung mit Tolbutamid (Rastinon) bei einer Nichtdiabetikerin. *Arch. Tox.* 23: 153-159, 1968.
- RAGHOW, G., MEYER, M. C.: High-performance liquid chromatographic assay of tolbutamide and carboxytolbutamide in human plasma. *J. Pharm. Sci.* 70: 1166-1168, 1981.
- SCHLICHT, H. J., GELBKE, H. P., SCHMIDT, G.: Gas Chromatographie procedure for the simultaneous determination of five common antidiabetic drugs in blood. *J. Chrom.* 155: 178-181, 1978.
- SELTZER, H. S.: Drug-induced hypoglycemia. *Diabetes* 21: 955-966, 1972.
- SHELDON, J., ANDERSON, J., STONER, L.: Serum concentration and urinary excretion of oral sulfonylurea Compounds. *Diabetes* 14: 362-367, 1965.
- SIMMONS, D. L., RANZ, R. J., PICOTTE, P.: Determination of serum tolbutamide by gas chromatography. *J. Chrom.* 71: 421-426, 1972.
- SPINGLER, H., KAISER, F.: Die Bestimmung von N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff in Serum. *Arz. Forsch.* 6: 760-762, 1956.
- SPINGLER, H.: Über eine Möglichkeit zur Colorimetrischen Bestimmung von N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff in Serum. *Klin. Wochenschr.* 35: 533-535, 1957.
- STOWERS, J. M., MAHLER, R. F., HUNTER, R. B.: Pharmacology and mode of action of the sulphonylureas in man. *Lancet* 1: 278-283, 1958.
- THOMAS, R. C., IKEDA, G. J.: The metabolic fate of tolbutamide in man and in the rat. *J. Med. Chem.* 9: 507-510, 1966.
- WEST, K. M., JOHNSON, P. C.: Metabolism and relative hypoglycemic potencies of four sulfonylureas in man. *Diabetes* 9: 454-458, 1960.