

Die Beeinflussung der Elimination von Glycodiazin durch Leber- und Nierenfunktionsstörungen und durch eine Behandlung mit Phenylbutazon, Phenprocumarol und Doxycyclin

H. HELD, B. KAMINSKI und H. F. v. OLDERSHAUSEN

Medizinische Universitätsklinik Tübingen (Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. H.E. Bock)

Eingegangen am 25. August 1969

The influence of liver disease and renal damage, and of treatment with phenylbutazone, phenprocoumarole and doxycycline on the elimination of glycodiazine (glymidine sodium)

Summary. In a group of subjects with normal liver and kidney function, the average half-life of glycodiazine was found to be 4.6 h (range, 3.1–5.6 h). During treatment with phenylbutazone, with phenprocoumarole or with doxycycline, the elimination of glycodiazine from the blood was significantly slower. The half-life of glycodiazine during treatment with phenylbutazone was 12 h (5.8–19.6 h), with phenprocoumarole 7.5 h (4.3–15.7 h) and with doxycycline 7.6 h (4.6–10.6 h). In only 3 out of 8 patients with liver disease, and in 1 out of 7 with renal insufficiency was the elimination of glycodiazine prolonged. However, the excretion of metabolites of glycodiazine in the urine was markedly decreased in patients with renal insufficiency. Carboxyglycodiazine was found in the plasma of these patients; but with the method used, this metabolite could not be detected in the blood of healthy men.

L'influence des maladies du foie et des reins et du traitement avec phénylbutazone, phenprocoumarole et doxycycline sur l'élimination de la glycodiazine

Résumé. La période de demi-vie moyenne de la glycodiazine dans le sang des personnes n'ayant pas de maladie du foie et des reins est de 4.6 h (variation 3.1–5.6 h). Une élimination significativement retardée de la glycodiazine a été trouvée lors du traitement oral par phénylbutazone, phenprocoumarole et doxycycline. La période de demi-vie moyenne pendant le traitement à la phénylbutazone est de 12 h (5.8–19.6 h), avec la phenprocoumarole, de 7.5 h (4.3–15.7 h) et avec la doxycycline de 7.6 h (4.6–10.6 h). Seulement 3 sur 8 des patients ayant une maladie du foie

ont éliminé avec retard la glycodiazine de leur sang. Parmi les malades atteints d'insuffisance rénale, seulement 1 sur 7 présenta une demi-vie prolongée de la glycodiazine dans le sang. Mais chez ces patients l'excrétion des métabolites de glycodiazine dans l'urine est nettement diminuée. On a constaté la présence de carboxy-glycodiazine dans le plasma des malades atteints d'insuffisance rénale. Avec notre méthode, ce métabolite ne pouvait pas être détecté dans le sang de sujets normaux.

Zusammenfassung. Die Halbwertszeit von Glycodiazin im Blut leber- und nierengesunder Probanden beträgt im Mittel 4.6 Std (Schwankungsbreite 3.1–5.6 Std). Eine deutlich verzögerte Elimination von Glycodiazin aus dem Blut wurde während einer Behandlung mit Phenylbutazon, Phenprocumarol und Doxycyclin gefunden. Die Halbwertszeit betrug während der Verabreichung von Phenylbutazon im Mittel 12.0 Std (5.8–19.6 Std), von Phenprocumarol 7.5 Std (4.3–15.7 Std) und von Doxycyclin 7.6 Std (4.6–10.6 Std). Nur bei 3 von 8 leberkranken Patienten wurde Glycodiazin aus dem Blut verlangsamt eliminiert. Unter den Patienten mit Niereninsuffizienz zeigte nur 1 von 7 eine verlängerte Halbwertszeit von Glycodiazin im Blut. Die Ausscheidung der Glycodiazinmetaboliten im Urin ist bei diesen Patienten jedoch deutlich vermindert. Im Plasma der niereninsuffizienten Patienten läßt sich 2-Benzolsulfonylamin-5-carboxymethoxy-pyrimidin (Metabolit II) nachweisen. Dieses Abbauprodukt konnte mit der angewendeten Methode im Plasma nierengesunder Probanden nicht festgestellt werden.

Key-words: Glycodiazine, drug-interaction, glycodiazine metabolism in liver disease, glycodiazine elimination in renal insufficiency.

Seit der Einführung der Sulfonylharnstoffe in die Behandlung des Diabetes mellitus wurden immer wieder einzelne Beobachtungen von protrahierten, z. T. tödlich verlaufenden Hypoglykämien mitgeteilt (Bendfeldt u. Otto 1956; Gardner u. Mitarb. 1963; Spurny u. Mitarb. 1965; Soeldner u. Steinke 1965; Rothfeld u. Mitarb. 1965; Haller u. Strauzenberg 1966). In mehreren Fällen wurde als Ursache für diese unerwünschte Nebenwirkung eine erhöhte oder verlängert nachweisbare Wirkstoffkonzentration im Blut infolge verzögerter Ausscheidung der Sulfonylharnstoffe festgestellt. So berichtete Kreeger (1962), daß Tolbutamid bei einem Patienten noch 18 Tage nach der letzten Tabletteneinnahme im Blut nachweisbar war. Ähnliche Beobachtungen wurden von Cherner u. Mitarb. (1963)

und Schulz u. Brinkmann (1968) mitgeteilt. Mehreren Autoren fiel auf, daß hypoglykämische Zustände erst nach zusätzlicher Verordnung eines zweiten Medikamentes auftraten. So wurde von Gulbrandsen (1959), Kaindl u. Mitarb. (1961) sowie Field u. Mitarb. (1967) über eine Wirkungsverstärkung von Tolbutamid, Carbutamid und Acetohexamid unter gleichzeitiger Verabreichung von Phenylbutazon berichtet. Kristensen u. Mitarb. (1967, 1968) fanden eine Kumulation und Potenzierung von Tolbutamid und Chlorpropamid unter einer Dicumarolbehandlung. Bei einem Studium des Schrifttums fiel eine besondere Häufung von Hypoglykämien unter einer Sulfonylharnstoffbehandlung bei nierenkranken Diabetikern auf (Schulz 1968). Hypoglykämische Zwischenfälle nach Glycodiazin, das 1964

als Redul® auf den Markt kam, sind bisher erst einmal durch Robbers u. Mitarb. (1964) beschrieben worden. Es wird im endoplasmatischen Reticulum der Leberzelle an der aliphatischen Seitenkette demethyliert (Gerhards 1968). Die Oxydation des demethylierten Glycodiazin (2-Benzolsulfonylamino-5 β -hydroxy-äthoxy-pyrimidin = Metabolit I) zu 2-Benzolsulfonylamino-5-carboxymethoxypyrimidin (Metabolit II) erfolgt durch ein NAD-abhängiges Enzymsystem der Leberzelle (Gerhards u. Mitarb. 1966). Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt über den Urin. 20–40% der ausgeschiedenen Menge bestehen aus dem Metaboliten I, 60–80% aus dem Metaboliten II (Gerhards u. Mitarb. 1964). Es erschien daher von Bedeutung, die Elimination von Glycodiazin bei Kranken mit einer Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion zu untersuchen. Darüberhinaus sollte geklärt werden, ob durch eine zusätzliche Verordnung von Phenylbutazon (Butazolidin®) oder Phenprocumarol (Marcumar®) die Ausscheidung von Glycodiazin verzögert wird.

Methodik

Materialien: Glycodiazin in Reinsubstanz, Ampullen und Tabletten, 2-Benzolsulfonylamino-5 β -hydroxy-pyrimidin (Metabolit I) und 2-Benzolsulfonylamino-5-carboxymethoxypyrimidin (Metabolit II) wurden uns freundlicherweise von der Firma Schering, Berlin, zur Verfügung gestellt.

Bestimmung von Glycodiazin im Blut

Den Probanden wurden 12 mg/kg Glycodiazin-Natrium innerhalb von 10–15 min intravenös infundiert und in den folgenden 8–10 Std 4mal Blut zur Glycodiazinbestimmung entnommen. Die erste Blutentnahme erfolgte 1–1½ Std nach Beendigung der Infusion. Für eine Doppelbestimmung wurden etwa 5 ml Blut benötigt, das mit 2 Tropfen Heparin (Liquemin®) vermischt und zentrifugiert wurde. Das Plasma wurde entweder sofort weiterverarbeitet oder bei –27° aufbewahrt. 1 ml Plasma wurde mit 1 ml 0.2 n Phosphatpuffer pH 5.3 und 10 ml Chloroform p.a. (Merck, Darmstadt) versetzt und in 30 ml fassenden Zentrifugengläsern mit Schliffstopfen 10 min lang auf einer rotierenden Schüttelmaschine geschüttelt. Nach Zentrifugation wurde die wässrige Phase abgesaugt und 5 ml der Chloroformphase in ein zweites Zentrifugenglas überpipettiert. Nach Zusatz von Trinatriumphosphatlösung (72 g/l, pH 12.4) wurde erneut 10 min lang extrahiert und anschließend zentrifugiert. Die Fluoreszenz wurde in der oberen wässrigen Phase bei einer Anregungswellenlänge von 320 nm und einer Emissionswellenlänge von 420 nm gemessen. Phenylbutazon, Phenprocumarol und Doxycyclin stören die Bestimmungsmethode nicht. Auch nach Zusatz von Glycodiazin zu Plasma von mit Phenylbutazon, Phenprocumarol und Doxycyclin behandelten Patienten wurden Eichkurven erhalten, die sich nicht von den mit Plasma unbehandelter Patienten erhaltenen unterscheiden. Umsetzungsprodukte der 3 Arzneimittel stören die Bestimmungsmethode von Glycodiazin im Plasma daher nicht.

Bestimmung der Glycodiazinmetaboliten im Urin

1 ml des zentrifugierten Urins wurde mit 4 ml 1 nHCl und 20 ml Chloroform versetzt, 15 min lang in 30 ml fassenden Zentrifugengläsern mit Schliff und Stopfen geschüttelt und anschließend zentrifugiert. Die wässrige Phase wurde abgesaugt und 5 ml der Chloroformphase in ein zweites Zentrifugenglas überpipettiert. Nach Zusatz von 10 ml Trinatriumphosphatlösung (72 g/l, pH

12.4) wurde erneut 15 min lang geschüttelt und anschließend zentrifugiert. Die Fluoreszenz der einzelnen Proben wurde daraufhin bei einer Anregungswellenlänge von 320 nm und einer Emissionswellenlänge von 420 nm gemessen. Der gleiche Extraktionsgang wurde mit einem weiteren Milliliter Urin durchgeführt, der mit 4 ml 0.5 n Phosphatpuffer pH 7.0 statt 1 n HCl versetzt wurde. Metabolit II läßt sich bei pH 7.0 nicht mit Chloroform extrahieren. Die Menge des extrahierten Metaboliten I ist bei pH 1.0 um den Faktor 1.91 größer als bei pH 7.0. Aus diesen Tatsachen lassen sich die Konzentrationen der beiden Glycodiazinmetaboliten getrennt bestimmen. Der geringe Anteil (bis 0.9% nach Gerhards u. Mitarb. 1964) an unverändertem Glycodiazin wird bei dieser Methode nicht berücksichtigt. Eine genaue Beschreibung der Methoden erfolgt an anderer Stelle (Held u. Mitarb. im Druck).

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen:

Verwendet wurden mit Kieselgel G (Merck, Darmstadt) selbsthergestellte Platten und Fertigplatten (MN-Polygram Sil-S-HR, Firma Macherey und Nagel & Co, Düren). 5 ml Urin oder Plasma wurden bei pH 1.0 mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase bis zur Trockene im Vakuumofen (Heraeus) eingengt und die Trockensubstanz in 1 ml Methanol gelöst. Als Laufmittel diente das System Toluol, Äthylacetat, Eisessig (48/50/2). Nach dem Trocknen der Platten wurden diese mit Ammoniak begast und die fluoreszierenden Flecken mit einer UV-Lampe betrachtet und markiert.

Ergebnisse

Abb. 1a zeigt die Blutspiegelkurven von Glycodiazin bei leber- und nierengesunden Probanden. In guter Übereinstimmung mit den von Gerhards u. Mitarb. (1964) mittels markiertem Glycodiazin gewonnenen

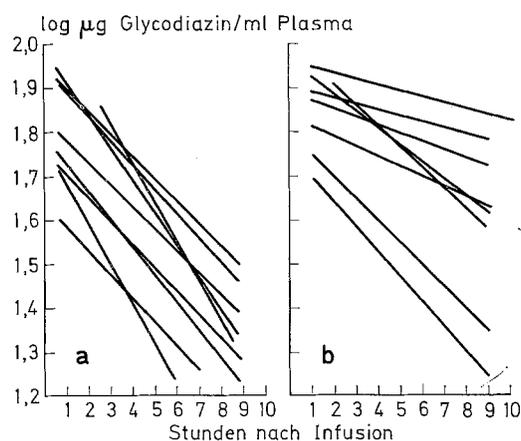


Abb. 1a u. b. Glycodiazinplasmaspiegel bei leber- und nierengesunden Probanden (a) und bei mit Phenylbutazon (b) (400–600 mg/die) behandelten Patienten. Es wurden 12 mg/kg Glycodiazin-Natrium i.v. infundiert

Ergebnissen liegen die Halbwertszeiten zwischen 3.1 und 5.6 Std (graphisch ermittelt). Auffällig ist, daß die Plasmakonzentrationen bei gleicher Dosierung pro kg Körpergewicht erheblich schwanken, was auf einem individuell unterschiedlichen Verteilungsvolumen beruhen dürfte. Der Verteilungsquotient schwankt bei den einzelnen Probanden zwischen 0.031 und 0.19. Patienten, die aus therapeutischen Gründen mit ver-

schieden großen Dosen von Phenylbutazon (400–600 mg/die) behandelt wurden, wiesen eine teilweise stark verzögerte Elimination von Glycodiazin auf, mit Halbwertszeiten zwischen 5.8 und 19.6 Std (Abb. 1b und Tabelle 1) (Verteilungsquotient 0.045–0.17). Wird somit neben Glycodiazin Phenylbutazon verordnet, dann kann es zu einer Verlangsamung der Glycodiazinelimination um das 4–5 fache und damit evtl. zu einer Kumulation der Substanz kommen.

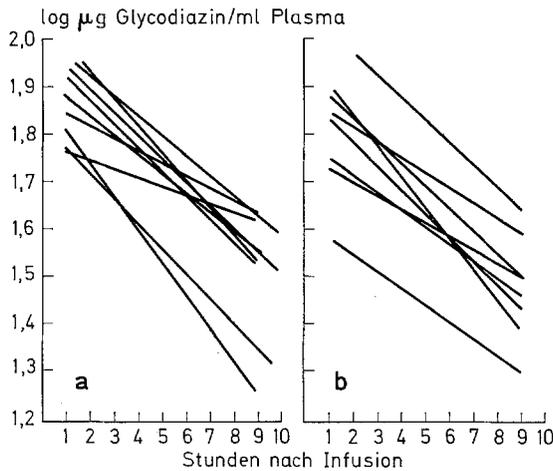


Abb. 2a u. b. Glycodiazinplasmaspiegel bei mit Doxycyclin (100 mg/die) (a) und Phenprocoumarol behandelten Patienten. Es wurden 12 mg/kg Glycodiazin-Natrium i. v. infundiert

Tabelle 1. Glycodiazinhalbwertszeiten von leber- und nierengesunden Probanden und von mit Phenylbutazon, Doxycyclin und Phenprocoumarol behandelten Patienten. Es wurden 12 mg/kg Glycodiazin-Natrium i. v. infundiert. Die Plasmaspiegel betragen 1 Std nach Beendigung der Glycodiazininfusion bei den leber- und nierengesunden Probanden $78 \pm 24 \mu\text{g/ml}$, bei den mit Phenylbutazon behandelten Patienten $74 \pm 15 \mu\text{g}$, bei den mit Phenprocoumarol behandelten Patienten $76 \pm 18 \mu\text{g/ml}$, bei den mit Doxycyclin behandelten Patienten $67 \pm 21 \mu\text{g/ml}$ Glycodiazin ($\bar{x} \pm s$)

Probanden	n	Halbwertszeiten	
		$\bar{x} \pm s$	Schwankungsbreite
Leber- und nierengesunde Probanden	9	4.6 ± 1.9	3.1–5.6
Unter Phenylbutazon	8	12.1 ± 6.4	5.8–19.6
Unter Doxycyclin	8	7.6 ± 1.9	4.6–10.5
Unter Phenprocoumarol	9	7.5 ± 3.5	4.3–15.7

Auch unter einer Anticoagulantienbehandlung mit Phenprocoumarol wegen thrombotischer Erkrankungen war bei 6 von 8 Patienten die Glycodiazinelimination aus dem Blut deutlich verzögert (Abb. 2a und Tabelle 1). Der Verteilungsquotient beträgt bei diesen Patienten 0.028–0.151. Durch Zufall fiel uns eine erhöhte Glycodiazinhalbwertszeit bei einem Patienten auf, der

wegen eines Infektes mit Doxycyclin (Vibramycin®) behandelt wurde. Bei 6 von 7 weiteren mit 100 mg/die Doxycyclin behandelten Patienten wurden Halbwertszeiten bestimmt, die mit 6.9 bis 10.5 Std ebenfalls signifikant verlängert waren (Abb. 2b und Tabelle 1) ($p < 0.01$). Der Verteilungsquotient schwankt zwischen 0.036 und 0.23.

In Tabelle 2 sind die Glycodiazinhalbwertszeiten bei einigen leber- und nierenkranken Patienten aufgeführt. Nur bei 3 Kranken mit Lebercirrhose und stark erhöhter Bromsulphthaleinretention war die Halbwertszeit für Glycodiazin im Blut mäßig aber deutlich erhöht (Verteilungsquotient 0.075–0.18). Bei Patienten mit z. T. schwerer Niereninsuffizienz mit Serumkreatininwerten bis 16.8 mg% war die Elimination von Glycodiazin aus dem Blut mit einer Ausnahme (P. G.) nicht verzögert (Verteilungsquotient 0.10–0.33).

Es interessierte, ob sich der Anteil der beiden Abbauprodukte von Glycodiazin im Urin unter der Behandlung mit Phenylbutazon, Phenprocoumarol und Doxycyclin sowie bei einer Leberfunktionsstörung ändert. In Tabelle 3 ist die prozentuale Verteilung der beiden Glycodiazinmetaboliten im Urin einiger Patienten und Probanden aufgeführt. Man erkennt, daß das Verhältnis von Metabolit I zu Metabolit II bei den mit Phenylbutazon, Phenprocoumarol und Doxycyclin behandelten Patienten und bei Leberfunktionsstörungen demjenigen bei leber- und nierengesunden Probanden etwa entspricht. Die niereninsuffizienten Patienten weisen, wie die Tabelle 4 zeigt, eine stark verminderte Ausscheidung der Glycodiazinmetabolite im Urin auf. In den ersten 6 Std nach der Glycodiazininfusion werden im Mittel nur 3.5% der verabreichten Dosis ausgeschieden, im Vergleich zu 16–40% bei den leber- und nierengesunden Probanden ($n=9$). Auch bei Berücksichtigung des bei der niedrigen Konzentration der Glycodiazinmetabolite erhöhten methodischen Fehlers läßt sich eine charakteristische Veränderung der prozentualen Verteilung der beiden Metabolite erkennen. Während zunächst fast ausschließlich der Metabolit I im Urin erscheint, wird in der Zeit von 12–24 Std nach der Glycodiazininfusion überwiegend der Metabolit II ausgeschieden. Im Vergleich hierzu ist die Ausscheidung der beiden Glycodiazinmetabolite von 2 gesunden, männlichen Probanden aufgezeichnet, bei denen eine sorgfältige Sammlung des Urins über die angegebene Zeit gewährleistet war.

Aus der unveränderten Halbwertszeit im Blut bei verminderter Ausscheidung der beiden Metabolite im Urin war zu erwarten, daß bei Niereninsuffizienz die Umsetzungsprodukte im Blut retiniert werden. Mittels qualitativer, dünnschichtchromatographischer Untersuchung konnte im Blut von niereninsuffizienten Patienten tatsächlich eine Anhäufung von Metabolit II festgestellt werden. Dagegen ließ sich der Metabolit II im Blut leber- und nierengesunder Probanden mit unserer Methode nicht nachweisen.

Tabelle 2. Glycodiazinhaltbwertszeiten von Leber- und nierenkranken Patienten. Es wurden 12 mg/kg Glycodiazin-Natrium i.v. infundiert (BST = Bromsulphthaleinretention (% in 45 min))

Niereninsuffizienz				Leberinsuffizienz			
Pat.	Klinische Diagnose	Kreatinin mg%	t/2	Pat.	Klinische Diagnose	BST %	t/2 (Std)
L.H.	Chron. Pyelonephritis	5.7	3.5	A.S.	Lebercirrhose	16	3.1
L.B.	Cystennieren	16.8	4.3	G.H.	Echinococcus Alveolaris	—	4.0
A.H.	Glomerulonephritis	13.5	4.4	H.W.	Lebercirrhose	14	4.5
A.S.	Glomerulonephritis	9.1	4.8	L.S.	Lebercirrhose	7	4.6
E.S.	Chron. Pyelonephritis	9.4	5.2	H.S.	Echinococcus Alveolaris	37	5.2
P.G.	Glomerulonephritis	9.2	7.0	H.K.	Lebercirrhose	31	6.4
H.M.	Chron. Pyelonephritis	2.4	3.0	L.B.	Lebercirrhose	42	7.1
				M.D.	Lebercirrhose	48	7.1

Tabelle 3. Prozentualer Anteil des Metaboliten I im Urin von Leber- und nierengesunden Probanden, von mit Phenylbutazon, Phenprocumarol und Doxycyclin behandelten Patienten und Kranken mit Leberschäden. Die Messungen erfolgten in Urin, der in den ersten 6 Std nach Infusion von 12 mg/kg Glycodiazin i.v. gesammelt wurde

	n	Prozentualer Anteil des Metaboliten I im Urin (0-6 Std nach Infusion) $\bar{x} \pm s$	Schwankungsbreite
Leber- und nierengesunde Probanden	9	32 ± 6	21-42
Unter			
Phenylbutazon	7	24 ± 5	19-31
Phenprocumarol	6	35 ± 9	22-39
Doxycyclin	6	32 ± 8	21-42
Leberkranke Patienten	5	36 ± 8	28-49

Diskussion

Die Untersuchungen zeigen, daß Glycodiazin, ähnlich wie andere antidiabetische Substanzen, bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenylbutazon und eines Cumarolabkömmlings (Phenprocumarol) z. T. stark verlangsamt aus dem Blut eliminiert wird. Nach unseren Befunden hat das Tetracyclinpräparat Doxycyclin ebenfalls eine solche Wirkung.

Die Ausscheidung eines Arzneimittels wird vorwiegend von der Funktion der Leber und der Nieren sowie von Faktoren bestimmt, die die Umsetzung in der Leber und den Ausscheidungsmechanismus in den Nieren beeinflussen können. Außerdem können Veränderungen in der Eiweißbindung eine Rolle bei der Elimination von Arzneimitteln spielen. Da Glycodiazin in unveränderter Form nur in minimalen Mengen

Tabelle 4. Ausscheidung und prozentuale Verteilung der Glycodiazinmetaboliten im Urin der niereninsuffizienten Patienten und von 2 gesunden, männlichen Probanden. Es wurden 12 mg/kg Glycodiazin-Natrium i.v. infundiert

Patient	Diagnose	Kreatinin mg%	Zeitraum nach der Infusion (Std)	% der infundierten Glycodiazinmenge	% Metabolit I
L.B.	Cystennieren	16.8	0-6	1.6	100
			6-12	3.0	23
			12-24	5.6	8
A.H.	Glomerulonephritis (oligurisch)	17.5	0-6	0.1	100
			6-21	0.2	11
A.St.	Pyelonephritis	9.1	0-6	2.8	100
			6-12	5.4	100
			12-24	6.3	50
E.S.	Pyelonephritis	9.4	0-6	2.7	100
			6-24	9.9	26
L.H. B.K.	Pyelonephritis gesund	5.7	0-6	9.9	80
			0-4	18	30
			5-7	13	35
			8-15	29	49
			16-24	19	40
			24-41	6	60
			41-85	3	
			0-5	23	30
M.P.	gesund		0-5	23	30
			5-8	17	27
			8-24	31	36

durch die Nieren ausgeschieden werden kann (Gerhards u. Mitarb. 1964), kann die verzögerte Elimination von Glycodiazin aus dem Blut unter einer Behandlung mit Phenylbutazon, Phenprocumarol und Doxycyclin nicht durch eine Hemmung der renalen Ausscheidung von Glycodiazin erklärt werden. Bei einer Verdrängung von Glycodiazin aus der Bindung an Plasmaeweiß müßte eine beschleunigte Ausscheidung von Glycodiazin aus dem Blut erwartet werden. Die verzögernde Wirkung der 3 genannten Substanzen auf die Elimination von Glycodiazin aus dem Blut ist dagegen ohne weiteres durch eine Hemmung der Glycodiazinumwandlung in der Leberzelle zu erklären. Eine hemmende Wirkung von Phenylbutazon und von Cumarolabkömmlingen auf die Ausscheidung auch anderer Arzneimittel wurde bereits früher beschrieben. So stellte Wilhelmi 1952 eine verzögerte Ausscheidung von para-Aminosalicylsäure und von einem Sulfonamid unter einer Behandlung mit Phenylbutazon fest. Weiner u. Mitarb. (1965) beobachteten, daß Oxyphenylbutazon, ein Abbauprodukt von Phenylbutazon, die Eliminationsgeschwindigkeit von Dicumarol herabsetzt. Unter einer Dicumarolbehandlung kam es nach Hansen u. Mitarb. (1966) zu einer verzögerten Ausscheidung von Diphenylhydantoin. Die erhebliche Streubreite der Halbwertszeiten von Glycodiazin unter gleichzeitiger Gabe von Phenylbutazon, Phenprocumarol oder Doxycyclin könnte auf einer individuell verschiedenartigen Beeinflussung der Glycodiazinumsetzung beruhen oder aber durch unterschiedlich hohe Blutspiegel der 3 hemmenden Substanzen bedingt sein. Da das Verhältnis von Metabolit I zu Metabolit II im Urin sich unter einer Behandlung mit den 3 Arzneimitteln nicht wesentlich ändert, kann geschlossen werden, daß die Demethylierung und die Umwandlung des Metaboliten I in den Metaboliten II in der Leber wohl verlangsamt vor sich geht, daß aber die Reaktionsfolge nicht wesentlich gestört ist.

Die Untersuchungen über den Arzneimittelstoffwechsel bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erbrachten bisher keine übereinstimmenden Ergebnisse. Zum Teil wurde keine Änderung der Eliminationsgeschwindigkeit von Arzneimitteln wie Phenylbutazon, Aminopyrin, Antipyrin, Dicumarol und Salicylsäure festgestellt (Brodie u. Mitarb. 1959), z. T. wurde bei einem kleinen Teil der untersuchten leberkranken Patienten eine verzögerte Elimination von Arzneimitteln wie Chloramphenicol (Kunin u. Mitarb. 1959), Diphenylhydantoin und Phenobarbital (Kutt u. Mitarb. 1964) nachgewiesen. Levi u. Mitarb. (1968) fanden bei nicht medikamentös vorbehandelten leberkranken Patienten eine signifikant verzögerte Elimination von Phenylbutazon aus dem Blut. Auch die Meproamatblutspiegel fallen beim leberkranken Patienten deutlich langsamer ab als beim lebergesunden Probanden (Held u. v. Oldershausen 1969). Da manche Patienten mit Leberfunktionsstörungen zu Hypoglykämien neigen (Samson u. Mitarb. 1967) und Diabetiker nicht selten Leberschäden aufweisen (v. Olders-

hausen u. Mitarb. 1968), ist eine Untersuchung des Stoffwechsels von oralen Antidiabetika bei leberkranken Patienten von besonderer Bedeutung. Ueda und Mitarb. (1963) beobachteten bei der Hälfte der Patienten mit Lebereirrhose eine verlängerte Halbwertszeit von Tolbutamid. Wir konnten nur bei 3 von 8 leberkranken Patienten eine mäßig verlängerte Halbwertszeit von Glycodiazin feststellen.

Wie Rothfeld u. Mitarb. (1965) und Ueda u. Mitarb. (1963) feststellten, muß bei der Verordnung von Chlorpropamid und Tolbutamid an niereninsuffiziente Patienten mit Hypoglykämien gerechnet werden, da diese Antidiabetika verlangsamt ausgeschieden werden. Dagegen ist die Elimination von Buformin beim mäßig niereninsuffizienten Patienten kaum verzögert (Beckmann u. Mitarb. 1968). Die Umsetzungsraten von Glycodiazin liegen bei den Patienten mit schwerster Niereninsuffizienz im Normbereich. Eingeschränkt ist dagegen die Ausscheidungsquote der Stoffwechselprodukte von Glycodiazin. Aus dünnschichtchromatographischen Untersuchungen ergibt sich, daß nach einmaliger Gabe von Glycodiazin im Blut vornehmlich die Konzentration des Metaboliten II ansteigt. Während der Metabolit I ähnlich stark blutzuckersenkend wirkt wie unverändertes Glycodiazin (Kramer u. Mitarb. 1964), ist der Metabolit II pharmakologisch unwirksam. Zur Frage, ob sich bei wiederholter Verabreichung von Glycodiazin die Verhältnisse ändern, kann bisher nicht Stellung genommen werden.

Die Untersuchungen zeigen, daß bei Diabetikern, die mit Glycodiazin eingestellt sind, bei zusätzlicher Verordnung von Phenylbutazon, Phenprocumarol und Doxycyclin die Gefahr einer hypoglykämischen Reaktion besteht. Derartige Kombinationen sollten daher nur unter sorgfältiger Beobachtung des Patienten angewendet werden. Bei leberkranken Diabetikern ist eine verzögerte Elimination des Antidiabetikums nur bei schwerer Leberinsuffizienz zu befürchten. Bei niereninsuffizienten Patienten ist das Auftreten einer Hypoglykämie unter einer Behandlung mit Glycodiazin wenig wahrscheinlich, da die Elimination von unverändertem Glycodiazin aus dem Blut nicht verzögert ist. Es kommt jedoch zu einer Retention vorwiegend des Metaboliten II, was bei langfristiger Glycodiazin-gabe zu einer toxischen Wirkung führen könnte.

Literatur

- Beckmann, R., Bottermann, P., Dieterle, P.: Zur renalen Ausscheidung von Buformin bei niereninsuffizienten Patienten. *Pharmacol. Clin.* **1**, 63–66 (1968).
- Bendfeldt, E., Otto, H.: Schwere hypoglykämische Reaktionen im Verlauf der peroralen Diabetesbehandlung mit N₂-sulfanyl-N₂-n-butylcarbamid (BZ 55). *Münch. med. Wschr.* **98**, 1136–1137 (1956).
- Brodie, B.B., Burns, J.J., Weiner, M.: Metabolism of drugs in subjects with Laennee's cirrhosis. *Med. exp.* **1**, 290–292 (1959).
- Cherner, R., Groppe, C.W., Jr., Fupp, J.J.: Prolonged tolbutamide induced hypoglycemia. *J. Amer. med. Ass.* **185**, 883–884 (1963).

- Field, J.B., Ohta, M., Boyle, C., Remer, A.: Potentiation of acetohexamide hypoglycemia by phenylbutazone. *New Engl. J. Med.* **277**, 889–894 (1967).
- Gardner, P., Goodner, C.J., Dowling, J.T.: Severe hypoglycemia in elderly patients receiving therapeutic doses of tolbutamide. *J. Amer. med. Ass.* **186**, 991–993 (1963).
- Gulbrandsen, R.: Potentiation of tolbutamide by phenylbutazone. *T. norske Lægeforen.* **79**, 1127–1129 (1959).
- Gerhards, E.: Über 2-Benzolsulfonylamino-5(β -methoxy-äthoxy)-pyrimidin (Glycodiazin) VII: Zum Mechanismus der Entmethylisierung des Glycodiazin. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* **18**, 704–712 (1968).
- Gibian, H., Kolb, H.: 2-Benzolsulfonamido-5(β -methoxy-äthoxy)-pyrimidin (Glycodiazin), eine neue blutzuckersenkende Substanz, I. Der Stoffwechsel von Glycodiazin beim Menschen. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* **14**, 394–402 (1964).
- Gerhards, E., Kolb, K.H., Schulze, P.E.: Über 2-Benzolsulfonylamino-5(β -methoxy-äthoxy)pyrimidin (Glycodiazin). V In vitro- und in vivo-Versuche zum Einfluß von Phenyläthylbarbitursäure (Luminal) auf den Stoffwechsel und die blutzuckersenkende Wirkung des Glycodiazin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path.* **255**, 200–220 (1966).
- Haller, H., Strauzenberg, S.E.: *Orale Diabetestherapie.* Edition Leipzig 1966, S. 193.
- Hansen, J., Kristensen, M., Skovsedt, M., Christensen, L.K.: Dicoumarol induced diphenylhydantoin intoxication. *Lancet* **1966 II**, 265–266.
- Held, H., v. Oldershausen, H.F.: Zur Pharmakokinetik von Meprobamat bei chronischen Hepatopathien und Arzneimittelsucht. *Klin. Wschr.* **47**, 78–80 (1969).
- Kaminski, B., Oldershausen, H.F.V.: Eine spektrofluorometrische Methode zur Bestimmung von Glycodiazin im Plasma und von demethyliertem und carboxyliertem Glycodiazin im Urin. Im Druck. *Arzneimittel-Forsch.*
- Kaindl, F., Kretschy, A., Puxandl, H., Wutte, J.: Zur Steigerung des Wirkungseffektes peroraler Antidiabetika durch Pyrazolonderivate. *Wien. klin. Wschr.* **73**, 79–80 (1961).
- Kramer M., Hecht, G., Langecker, H., Harwart, A., Richter, K.D., Gloxhuber, Ch.: Pharmakologie des 2-Benzolsulfonamido-5(β -methoxy-äthoxy)-pyrimidin (Glycodiazin), einer neuen blutzuckersenkenden Verbindung. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* **14**, 377–385 (1964).
- Kreeger, A.: Tolbutamide induced hypoglycemia. *New Engl. J. Med.* **266**, 818–820 (1962).
- Kristensen, M., Hansen, M.: Accumulation of chlorpropamide by dicoumarol. *Acta med. scand.* **183**, 83–86 (1968).
- — Hellerup, M.D.: Potentiation of the tolbutamide effect by dicoumarol. *Diabetes* **16**, 211–218 (1967).
- Kunin, C.M., Glazko, A.J., Finland, M.: Persistence of antibiotics in blood of patients with renal failure. II. Chloramphenicol and its metabolic products in the blood of patients with severe renal disease or hepatic cirrhosis. *J. clin. Invest.* **38**, 1498–1508 (1959).
- Kutt, H.W., Winters, W., Shennan, R., McDowel, F.: Diphenylhydantoin and phenobarbital toxicity (the role of liver disease). *Arch. Neurol.* **11**, 649–656 (1964).
- Levi, A.J., Sherlock, Sh., Walker, D.: Phenylbutazone and Isoniazid metabolism in patients with liver disease in relation to drug therapy. *Lancet* **1968 II**, 1275–1279.
- V. Oldershausen, H.F., Schmidinger, H., Musch, E., Sinn, D.: Über das Verhalten einzelner Leber- und Serumenzymaktivitäten bei Pankreasdiabetes und hepatogenem Diabetes. *Therapiewoche* **18**, 45, 2034–2037 (1968).
- Robbers, H., Brumby, K.H., Trautmann, K.J.: Zur Therapie des Diabetes mellitus mit 2-Benzol-sulfonamido-5(β -methoxy-äthoxy) pyrimidin (Glycodiazin). *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* **14**, 406–409 (1964).
- Rothfeld, E.L., Crews, A.H., Jr., Ribot, S., Bernstein, A.: Severe hypoglycemia: result of renal retention of chlorpropamide. *Arch. intern. Med.* **115**, 468–469 (1965).
- Samson, R.I., Trey, C., Timme, A.H., Saunders, S.J.: Fulminating hepatitis with recurrent hypoglycemia and hemorrhage. *Gastroenterology* **53**, 291–300 (1967).
- Schulz, E.: Schwere hypoglykämische Reaktionen nach den Sulfonylharnstoffen Tolbutamid, Carbutamid und Chlorpropamid. *Arch. klin. Med.* **214**, 135–162 (1968).
- Brinkmann, W.: Rezidivierendes hypoglykämisches Koma infolge Abbaustörung von Tolbutamid. *Dtsch. med. Wschr.* 485–491 (1968).
- Soeldner, J.S., Steinke, J.: Hypoglycemia in tolbutamide treated diabetes: report of two cases with measurement of serum insulin. *J. Amer. med. Ass.* **193**, 398–399 (1965).
- Solomon, H.M., Schrogie, J.J.: Effect of Phenylamidol and Bishydroxycoumarin on the metabolism of tolbutamide in human subjects. *Metabolism* **16**, 1029–1033 (1967).
- Spurny, O.A., Wolf, J.W., Devins, G.S.: Protracted tolbutamide induced hypoglycemia. *Arch. intern. Med.* **115**, 53–56 (1965).
- Ueda, U., Sakurai, T., Ota, M., Nakajama, A., Kamii, K., Maczawa, H.: The disappearance rate of tolbutamide in normal subjects and in diabetes mellitus, liver cirrhosis and renal disease. *Diabetes* **12**, 414–419 (1963).
- Weiner, M., Siddiqui, A.A., Bostanci, N., Dayton, P.G.: Drug interactions: effect of combined administration on half-life of coumarin and pyrazolone drugs in man. *Fed. Proc.* **24**, 153 (1965).
- Wilhelmi, G.: Über die Retardwirkung von Butazolodin auf verschiedene Pharmaka, insbesondere Analgetika. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **10**, 33 (1952).

Dr. H. Held
 Prof. Dr. H.F. v. Oldershausen
 Med. Univ.-Klinik
 D-74 Tübingen
 Olfried-Müller-Straße