

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 16, 1978, pp. 313–314

Zur Interaktion von Phenprocoumon mit Diazepam und Nitrazepam

Von A. Kinawi und Cornelia Teller

Institut für Biochemie und Molekularbiologie (FB 23/WE 03) der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 28. Oktober 1977/20. Februar 1978)

Zusammenfassung: In Tierversuchen an Ratten wurde der Einfluß von Diazepam und Nitrazepam auf die gerinnungshemmende Aktivität von Phenprocoumon untersucht. Es wurde festgestellt, daß die zusätzliche mehrmalige orale Gabe von Diazepam oder Nitrazepam während der Behandlung mit Phenprocoumon die eingestellte Prothrombinzeit nicht verändert. Das Absetzen von Diazepam oder Nitrazepam führte jedoch trotz anhaltender Zufuhr von Phenprocoumon zu einer starken Verkürzung der Prothrombinzeit.

Es wurde weiterhin der Einfluß von Chlordiazepoxid, Diazepam und Nitrazepam auf die normale Prothrombinzeit untersucht. Es wurde hierbei festgestellt, daß die Prothrombinzeit sowohl während der Behandlungsdauer als auch nach Absetzen dieser Benzodiazepinderivate unbeeinflusst bleibt.

Studies on the interaction of Phenprocoumon with Diazepam and with Nitrazepam

Summary: The influence of Diazepam and Nitrazepam on the anticoagulating activity of Phenprocoumon was studied in rats. It was found that the repeated oral application of Diazepam or Nitrazepam during the treatment with Phenprocoumon did not change the adjusted prothrombin time. The prothrombin time was considerably shortened when the application of Diazepam or Nitrazepam was stopped although Phenprocoumon was still applied.

Furthermore, the influence of Chlordiazepoxid, Diazepam and Nitrazepam on the normal prothrombin time was studied. It was found that the treatment with benzodiazepine derivatives had no influence upon the prothrombin time, not only during the treatment, but also after the treatment was stopped.

Einführung

Orale Antikoagulationen, besonders die der Cumarinreihe, gehören hinsichtlich einer möglichen Interaktion mit anderen Medikamenten zu den am besten untersuchten Pharmaka. Dies liegt einerseits an der einfachen Ermittlung der quantitativen Wirkung oraler Antikoagulantien (*Quick-Test*), andererseits haben mögliche Interaktionen schwerwiegende Folgen (Thrombose bzw. Blutung) (1–3).

In vorangegangenen Arbeiten haben wir die Interaktion von Chlordiazepoxid, Diazepam und Nitrazepam in Tierversuchen an Ratten untersucht. So wurde der Einfluß dieser Benzodiazepinderivate auf die gerinnungshemmende Aktivität von Phenprocoumon bei einmaliger oraler Applikation beider Pharmaka untersucht (4). Weiterhin wurden Tierversuche durchgeführt, die den Einfluß des Absetzens von Chlordiazepoxid nach langandauernder Applikation von Phenprocoumon/Chlor-

diazepoxid zeigen (5). In der vorliegenden Arbeit befassen wir uns mit dem Einfluß von Chlordiazepoxid, Diazepam und Nitrazepam ohne Gabe von Phenprocoumon sowie der Auswirkung des Absetzens von Diazepam und Nitrazepam nach langandauernder Behandlung mit Phenprocoumon/Diazepam oder Phenprocoumon/Nitrazepam auf die Prothrombinzeit.

Material und Methode

Um die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen der vorangegangenen (5) vergleichen zu können, wurden hier die gleichen Versuchsbedingungen beibehalten. Daher wird hinsichtlich der Angaben über Versuchstiere, Applikation und Plasmagewinnung auf l.c. (5) verwiesen.

Weiterhin gilt hier auch die gleiche Versuchsanordnung zur Ermittlung der Wirkung von Phenprocoumon nach Absetzen von Chlordiazepoxid (Tab. 1) wie bei l.c. (5), wobei jedoch statt Chlordiazepoxid, Diazepam oder Nitrazepam in Trinkwasser (2,5 mg/l) gelöst wurden.

Um eine mögliche Beeinflussung des Gerinnungssystem während der Behandlung mit Chlordiazepoxid, Diazepam oder Nitrazepam bzw. nach Absetzen dieser Arzneiwirkstoffe (ohne Mitwirkung von Phenprocoumon) zu ermitteln, erhielten drei Versuchstiergruppen (je 22 Ratten) für eine Zeitsdauer von 90 Tagen eines dieser Benzodiazepinderivate in Trinkwasser (2,5 mg/l) gelöst.

Die Blutentnahme bzw. die Plasmagewinnung erfolgte hier (bis zum 90. Tag) alle 15 Tage nach Versuchsbeginn (je Versuchsgruppe ein Versuchstier). Vom 91. Tag an erfolgte die Blutentnahme alle 24 h (je Versuchsgruppe 2 Versuchstiere).

Ergebnisse

Aus dem ermittelten Verbrauch an Trinkwasser (15 ml/24 h je Ratte) läßt sich eine Inkorporation von 0,03 mg Phenprocoumon und 0,0375 mg Nitrazepam oder Diazepam/24 h je Ratte errechnen.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von I.c. (5) übt die zusätzliche Behandlung der Versuchstiere mit Diazepam oder Nitrazepam keinen Einfluß auf die durch Vor- und anhaltende Behandlung mit Phenprocoumon eingestellte Prothrombinzeit (22 s) aus (s. Abb. 1).

Das Absetzen von Diazepam bzw. Nitrazepam führte jedoch trotz anhaltender Inkorporation von Phenprocoumon zu einer starken Verkürzung der eingestellten Prothrombinzeit.

Der Versuch zur Ermittlung eines möglichen Einflusses von Chlordiazepoxid, Diazepam oder Nitrazepam auf die Prothrombinzeit (ohne Mitwirkung von Phenprocoumon) ergab, daß diese Pharmaka weder während ihrer Einnahme noch nach ihrem Absetzen einen Einfluß auf die Prothrombinzeit ausüben.

Diskussion

Nach Ergebnissen der vorangegangenen Arbeit (5) verursacht das Absetzen von Chlordiazepoxid ebenfalls eine Verkürzung der eingestellten Prothrombinzeit (22 s) trotz anhaltender Zufuhr von Phenprocoumon. Dieser Effekt, der bereits 24 Stunden nach Absetzen von Chlordiazepoxid in Erscheinung tritt, zeigt sein Maximum vier

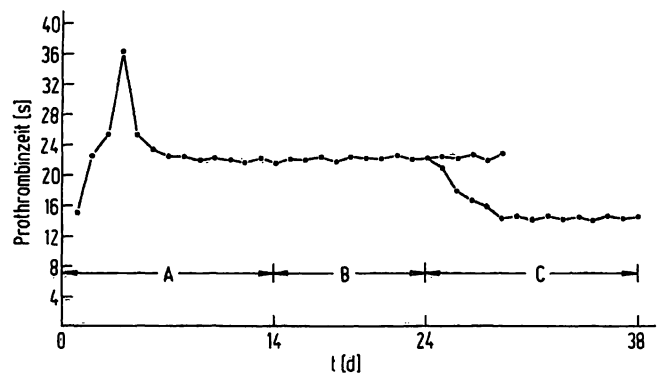


Abb. 1. Änderung der Prothrombinzeit.

Periode A: Unter dem Einfluß von Phenprocoumon allein (2 mg/l in Trinkwasser).

Periode B (und der obere Teil der Kurve in Periode C): Unter dem Einfluß von Phenprocoumon (2 mg/l) und Diazepam oder Nitrazepam (2,5 mg/l) in Trinkwasser.

Periode C (der untere Teil der Kurve): Unter dem Einfluß von Phenprocoumon (2 mg/l) in Trinkwasser nach Absetzen von Diazepam bzw. Nitrazepam.

Tage nach dem Absetzen. Von diesem Zeitpunkt an bewirkt die anhaltende Zufuhr von Phenprocoumon die Verlängerung der Prothrombinzeit auf den vor dem Absetzen eingestellten Wert. Im Vergleich hierzu bewirkt das Absetzen von Diazepam bzw. Nitrazepam eine länger anhaltende und relativ stärkere Schwächung der gerinnungshemmenden Aktivität von Phenprocoumon (s. Abb. 1).

Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von I.c. (4), wonach Chlordiazepoxid bei seiner einmaligen Applikation mit Phenprocoumon die Wirkung des Antikoagulans nicht oder kaum beeinflusst, während Diazepam und Nitrazepam unter den gleichen Versuchsbedingungen (einer einmaligen oralen Applikation von Phenprocoumon gemeinsam mit einem dieser Benzodiazepinderivate) einen stark hemmenden Einfluß auf die antikoagulierende Wirkung des Phenprocoumons ausüben.

Mit der vorliegenden Arbeit und den vorangegangenen Arbeiten (4, 5) ist die Interaktion von Phenprocoumon mit Chlordiazepoxid, Diazepam und Nitrazepam in Tierversuchen dokumentiert.

Literatur

- Hasten, P. D. (1974), Arzneimittelinteraktionen, Hippokrates Verlag, Stuttgart (1974).
- Morselli, P. L., Garatini, S. & Cohen, S. N. (1974), Drug Interaction, Raven Press, New York (1974).
- Koch-Weser, J. & Sellers, E. M. (1971), New Engl. J. Med. 285, 487-498.
- Kinawi, A. & Baumgartl, I. (1976), Arzneim.-Forsch. 26, 2019-2023.
- Kinawi, A. & Baumgartl, I. (1977), J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 15, 425-429.

Ass.-Prof. Dr. A. Kinawi
Ostpreußendamm 111
D-1000 Berlin 45