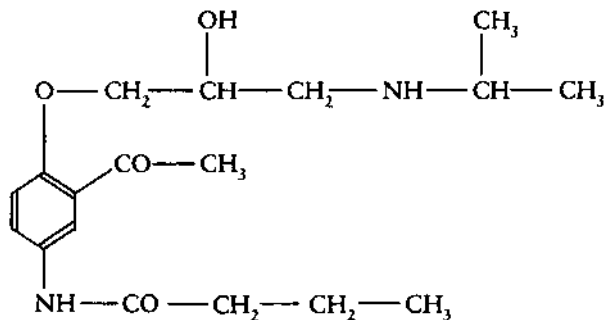


Acebutolol

Synonym:

3'-Acetyl-4'-(2-hydroxy-(3-isopropylamino)-propoxyl)-butyranilid-hydrochlorid

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

feines weißes, kristallines Pulver, nicht hygroskopisch; fast geruchlos; leicht löslich in Wasser, löslich in Ethanol, Aceton, Chloroform; Schmelzpunkt 141-145°C; Molekulargewicht 372, 9.

Handelspräparate:

Heumann:

Acebutolol 200/-400 Heumann Filmtabletten

gepepharm:

Prent Tabletten, Injektionslösung

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Indikationen:

Hypertonie, Hyperkinetisches Herzsyndrom, Koronare Herzkrankheit; Extrasystolie, Vorhofflattern und -flimmern.

Kontraindikation:

kardiogener Schock, AV-Block II. und III. Grades, nicht kompensierte Herzinsuffizienz; Schwangerschaft. relativ: Hypotonie, metabolische Azidose, Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen, obstruktive Atemwegserkrankungen; Leberfunktionsstörungen.

Wirkungscharakter:

1980 neu eingeführtes kardioselektives Beta-Sympathikolytikum mit membranstabilisierender Wirkung. Angriffspunkt: dosisabhängige kompetitive Hemmung der Wirkung von Katecholaminen an betaadrenergen Rezeptoren. Die Metaboliten sind pharmakologisch aktiv.

Interferenzen: wie für alle Betablocker gilt auch für Acebutolol Blutdruckkontrollen sind erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von Katecholaminspeicher-entleerenden Substanzen wie Reserpin und anderen

Antihypertonika; die negativ-inotrope Wirkung von Narkotika kann verstärkt werden; die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika kann - oft unbemerkt - verstärkt werden; die gleichzeitige Gabe von Antiarrhythmika und von Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp sollte vermieden werden wegen der Gefahr additiver Effekte.

Stoffwechselverhalten:

Aufnahme: Nach oraler Einnahme wird Acebutolol hydrolysiert und im Dünndarm resorbiert; die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 60%, die Resorptionshalbwertszeit ca. 1 Stunde, die Eiweißbindung von Acebutolol 11-19%, die des Hauptmetaboliten Diacetolol 6-10%.

Metabolismus: 3 Metabolite sind bekannt, von denen hauptsächlich dem Acetylanalogon von Acebutolol (Diacetolol) Bedeutung zukommt; es ist ebenso wirksam wie die Muttersubstanz selbst.

Ausscheidung: Acebutolol wird in Form seiner Metabolite renal eliminiert; die H W Z von Acebutolol beträgt bei intravenöser Applikation 1,6 Stunden, die von Diacetolol 3,7 Stunden, nach oraler Applikation 9,8 bzw. 12,8 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Plasma-HWZ des Metaboliten entsprechend dem Ausmaß der eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate verlängert; durch Hämodialyse kann sie verkürzt werden.

Vor dem Hintergrund, dass in der Drogenszene der β -Blocker Acebutolol bereits als Geheimtip für einen erfolgreichen Suizid gelte (Medical Tribune) sei es höchste Zeit, dass man sich über eine wirksame Antidot-Therapie Gedanken mache. Bei der zunehmenden Verschreibung von β -Blockern und Calciumantagonisten sei mit einem Anstieg akzidentieller und suizidaler Vergiftungen mit diesen beiden Arzneistoffen zu rechnen. Überdosen von β -Blockern und Calciumantagonisten wirken hauptsächlich kardiovaskulär toxisch. Mit Adrenalin hätten sich jedoch im Tierversuch, so habe Dr. O. STRUBELT auf dem 3. Lübecker Notfallsymposium berichtet, sowohl eine Propranolol-induzierte Bradykardie als auch die Hypotonie nahezu vollständig kompensieren lassen. Den Blutdruck habe man allerdings nur unter Zuhilfenahme von Dopamin auf Normwerte bringen können. Das Isoprenalin müsse in diesem Fall außerordentlich hoch dosiert werden, und eine Kombination mit Dopamin sei ratsam.

Bei Vergiftungen mit Calciumantagonisten halte Professor STRUBELT die Kombination von Calcium mit Sympathomimetika für die bestgeeignete Therapie.

Toxizität:

Akute Toxizität LD₅₀ (mg A.-HCl/kg KG):

Maus oral 2900; i.v. 83; Ratte oral 3500-5800; i.v. 133; Hund oral 275 i.v. 55

Der Tod trat jeweils durch Atemstillstand ein.

Chronische Toxizität:

Bei Applikation von bis zu 300 mg/kg KG traten an Ratten und Hunden ähnliche Symptome auf wie bei akuter Intoxikation: Sedierung, Erbrechen, Salivation, Unruhe, Würgen, Bradykardie und Kollaps.

Bei Menschen sind bisher 3 Vergiftungen bekannt geworden (EIBS et al.). Ein 15jähriges Mädchen starb nach Einnahme von 8 g an Herzstillstand, eine 30jährige Frau nach 4 g an Herzversagen trotz Behandlung mit Alupent, Herzschrittmacher und Glucagon. Bei einem 34jährigen Mann traten nach 6 g Koma, Zyanose und Asystolie ein; er überlebte nach Reanimation und Gabe von Orciprenalin, Dopamin und Glucagon.

Letale Konzentration 0,7 mg/l im Blut.

Symptome:

Kardiovaskulär: Sinusbradykardie, AV-Block verschiedener Grade, Blutdruckabfall; Verstärkung einer Herzinsuffizienz; Asystolie.

gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe

ZNS: Sedierung, depressive Verstimmung

Respirationstrakt: Bronchospasmus

Hautreaktionen

antinukleäre Antikörper

Medikamente

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ), HPLC
Gaschromatographie (quantitativ)

Therapie:

primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz.
Frühzeitig Calcium i.v., zunächst Atropin 1 mg i.v., anschließend bzw. falls nicht ausreichend, Orciprenalin (Alupen®) bis zum Wirkungseintritt, beginnend mit 0,5 mg langsam intravenös.
Evtl. Glucagon 0,2 mg/kg KG als Kurzinfusion, anschließend 0,5 mg/kg KG/12 Stunden; dabei Metoclopramid i.v. als Antiemetikum. Evtl. passagerer Herzschrittmacher und Sauerstoffbeatmung. Dopamin bzw. Adrenalin bei sehr schwerer Vergiftungssymptomatik mit Hypotonie.

Literatur:

BASH, B., et al.: Beta-Adrenoceptor blocking properties and cardioselectivity of M & B 17803A. Br. J. Pharmacol. 48 (1973)198-211
EIBS, H. G., et al.: Intoxikationen mit Beta-Rezeptorenblockern, D M W 107 (1982) 1139-1143
LÜCKER, P. et al.: Zur Pharmakodynamik von Acebutolol, Therapiewoche 31 (1981) 5470-5487
ROUX, A., et al.: Pharmacokinetics of acebutolol inpatients with all grades of renal failure. Europ. J. clin. Pharmacol. 17(1980)339-348
TJANDRAMAGA, T. B.: Altered Pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blocking drug in patients with renal insufficiency. Arch. Intern. Pharmacol. Ther. (1980) 38-53