

Bisoprolol

Synonyma:

(±)-1-(2-Isopropoxyethoxy)-p-tolyl oxy-3-(isopropylamino)-2-propanolfumarat (2:1)

Handelspräparate:

Azupharma:

Bisobloc 5/-10 Filmtabletten

Merck dura:

Bisomerck 5 mg/-10 mg Filmtabletten

Heumann:

Bisoprolol 5/10 Heuman Filmtabletten

ct-Arzneimittel:

bisoprolol 5/10 von ct Filmtabletten

ratiopharm:

Bisoprolol-ratiopharm 5/10 Filmtabletten

Stada:

Bisoprolol Stada 5/10 Filmtabletten

Isis Puren:

BISO-PUREN 5/-10 Filmtabletten

Merck:

Concor 5 mg/10 mg Filmtabletten

ASTA Medica AWD:

Cordalin 5/-10 Filmtabletten

Procter & Gamble Pharmaceuticals:

Fondril-5 mg/Fondril-10 mg Filmtabletten

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.

Beschaffenheit:

weißes, fein kristallines Pulver

Schmelzpunkt 110° C

sehr gut löslich in Wasser, Methanol

gut löslich in Ethanol, Chloroform

in Aceton: 0,9 g in 100 ml (25° C)

in Ethylacetat: 0,16 g in 100 ml (25° C)

Indikation:

Hypertonie, koronare Herzkrankheit

Kontraindikation:

Nicht kompensierte Herzinsuffizienz, frischer Herzinfarkt, Schock, AV-Block II. und III. Grades, Sinusknotensyndrom, SA-Block, Bradykardie vor Behandlungsbeginn (unter 50 Schläge pro min), Hypotonie, Asthma bronchiale, Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen. Bei Phäochromozytom Concor erst nach Alphablockade geben. Während Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern nicht einsetzen, da hierfür beim Menschen bisher keine Erfahrungen vorliegen. Tierversuche haben keine Schädigung der Fertilität und der Nachkommenschaft ergeben.

Vorsicht bei Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten, bei längerem Fasten und bei metabolischer Acidose.

Wirkungscharakter:

1986 neu eingeführtes, hoch kardioselektives Beta-Sympatholytikum ohne sympathomimetische Eigenwirkung (ISA) und ohne membranstabilisierenden Effekt (MSA). Bisoprolol hemmt kompetitiv die Wirkung von Katecholaminen am β_1 -Rezeptor.

Wechselwirkungen:

- Auf Grund der geringen Proteinbindung (30%) keine pharmakokinetische Interaktion (keine Verdrängung aus der Eiweißbindung zu erwarten, unempfindlich gegen pathophysiologische Veränderung der Plasmaproteine).
- Gleichzeitig gegebene Arzneimittel, die wie Rifampicin zu einer Induktion arzneimittelabbauender Enzyme führen, können die Halbwertszeit von Concor geringfügig verkürzen. Eine Dosisanpassung von Concor ist im allgemeinen nicht erforderlich. Eine Wechselwirkung mit Cimetidin, einem Hemmstoff arzneimittelabbauender Enzyme, tritt nicht auf. Mit Wechselwirkungen zwischen Concor und Arzneimitteln, die überwiegend an Plasmaproteine gebunden vorliegen, ist nicht zu rechnen.
- Concor kann die Wirkung von gleichzeitig verabreichten anderen blutdrucksenkenden Medikamenten verstärken (auch von Nifedipin). Bei gleichzeitiger Therapie von Concor und Reserpin, a-Methyldopa, Clonidin oder Guanfacin, kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz kommen.
- Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Clonidin darf dieses erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Concor beendet wurde.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Concor und Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt, da es zu Hypotonie, Bradykardie und anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann. Deshalb sollte während der Behandlung mit Concor die intravenöse Verabreichung von Kalziumantagonisten und Antiarrhythmika unterbleiben.
- Obgleich Concor wegen seiner Kardioselektivität den Glukosestoffwechsel nicht beeinflusst, können, wie durch alle Betablocker, die Wirkungen von Insulin oder oralen Antidiabetika verstärkt und die Anzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie) abgemildert oder maskiert werden, so dass bei Diabetikern regelmäßige Blutzuckerkontrollen zu empfehlen sind.
- Da die Herzleistung in Narkose beeinträchtigt werden kann, sollte vor einem chirurgischen Eingriff der Narkosearzt über die Behandlung mit Concor informiert werden.

Stoffwechselverhalten:

Aufnahme: Annähernd vollständige Resorption (> 90%) bei oraler Applikation und geringer First-pass-Effekt von < 10%, d. h. hohe Bioverfügbarkeit von rund 90% - sowohl bei Nüchternneinnahme als auch bei Einnahme zum Frühstück.

Maximale Plasmaspiegel werden 1-3 h nach Applikation erreicht. Der therapeutische Konzentrationsbereich beträgt für Concor 10-50 ng/m Plasma.

Die Plasmaproteinbindung liegt bei 30%.

Metabolismus/Elimination: Concor wird über 2 äquieffektive Clearance-Wege

- zur Hälfte Metabolisierung zu inaktiven Metaboliten in der Leber,
- zur anderen Hälfte renale Ausscheidung als unveränderte Substanz aus dem Plasma entfernt.

Ca. 95% werden renal, 2% fäkal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10-12 h.

Toxizität:

Kardiodepressive Wirkung mit Hemmung der Schlagfrequenz (Bradykardie, AV-Block I.-III. Grades) und der Kontraktionskraft des Herzens (Blutdruckabfall, periphere Zyanose, Oligurie, Acidose). Bei guter Passage der Blut-Hirn-Schranke auch zentrale Wirkungen: Sedierung (Schläfrigkeit, Schwindel, Benommenheit, u.U. Bewusstlosigkeit, Ataxie, Hypopnoe) oder Erregung (Würgen, Erbrechen, Krämpfe und u. U. auch halluzinatorische Psychose). Dyspnoe durch Bronchospastik, Hypoglykämie vor allem bei Kindern.

Maximum der Intoxikationserscheinungen oft erst nach 12 Stunden! Erhöhte Toxizität in Kombination mit Ether (u. U. auch Alkohol!).

Akute Toxizität (LD₅₀):

(Tierart, Applikationsart und -ort)

Spezies	Applikationsart	
	oral	intravenös
Maus	734 mg/kg	127 mg/kg
Ratte	1.116 mg/kg	53 mg/kg
Hund	-	24 mg/kg

Chronische Toxizität:

Nach 6monatiger oraler Applikation in Tagesdosen von 15, 50 und 150 mg/kg KG wurden bei Ratten keine toxischen Effekte festgestellt. Für Beagle-Hunde waren 10 mg/kg KG, ebenfalls 6 Monate lang täglich verabreicht, nicht toxisch.

Die 12monatige tägliche Behandlung mit 25 mg/kg KG wurde von Ratten ohne toxische Schädigung vertragen. Auch 75 mg/kg KG wurden, abgesehen von geringgradig verminderter Körpergewichtszunahme, vertragen. In einer 12-Monats-Studie an Beagle-Hunden wurden Tagesdosen von 3, 10 und 30 mg/kg KG toleriert.

Aus den im chronischen Hundeversuch über 12 Monate tolerierten 30 mg/kg KG und der Tagesdosis bei 10 mg/Patient errechnet sich ein Sicherheitsfaktor von 210. Bei Zugrundelegung der in der chronischen Rattenstudie tolerierten 75 mg/kg KG ergibt sich entsprechend der Wert von 525.

In den klinischen Studien mit Concor wurde bislang kein Fall von Überdosierung berichtet.

Nachweis:

HPLC (Hochdruckflüssigkeitschromatographie)

Symptome:

Abfall von Herzfrequenz, Blutdruck

Therapie:

Giftentfernung, Orciprenalinsulfat (0,5-1,0 mg Alupent®) langsam i.v. oder i.m. Zur Verbesserung der Herzleistung 0,2 mg/kg KG Glucagon als Kurzinfusion initial i.v. und dann 0,5 mg/kg KG auf 12 Stunden verteilt nach vorheriger Gabe von 1 Amp. Metoclopramid-HCl oder 10-20 mg Triflupromazin (Psyquil®) als Antiemetikum. Acidoseausgleich durch Natriumhydrogencarbonat, u. U. Furosemid, Atropin (falls Bradykardie im Vordergrund steht), Adrenalin (bei sehr schwerer Vergiftungssymptomatik), u. U. Dopamin bzw. Dobutamin in hohen Dosen, Schrittmacherbehandlung, Bronchospasmolytika, künstliche Beatmung, Sauerstoff.

Cave: Plötzliches Absetzen von β -Rezeptoren-Blockern kann zu einem Entzugsreboundphänomen führen!

Literatur:

BOURGOIS, R.: Etude pharmacologique complémentaire de EMD 33 512. E. Merck, Darmstadt, 15.06.1979, ZPD-Nr. 33 512/20

B RODDE, O.-E., et al.: Bisoprolol, a highly selective β_1 -adrenoceptor antagonist: in vitro and in vivo studies. J. cardiovasc. Pharmacol., im Druck

BÜHRING, K. U.: Metabolism of bisoprolol in man, monkey, dog and rat. Publikation in Vorbereitung

BÜHRING, K. U., et al.: Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol- ^{14}C in three animal species and in man. Publikation in Vorbereitung

BURKART, F., et al.: Acute hemodynamic effects of bisoprolol at rest and during exercise in patients with chronic ischemic heart disease, comparison with metoprolol and bufuralol. J. cardiovasc. Pharmacol., im Druck

CHATTERJEE, S. S., THOMAS, P.: The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. J. cardiovasc. Pharmacol., im Druck

DOXOW, P., et al.: Comparison of the effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in patients with nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. Europ. J. clin. Pharmacol., im Druck

DOROW, P., TÖNNESMANN, U.: Dose-Response Relationship of the β -Adrenoceptor Antagonist Bisoprolol in Patients with Coronary Heart Disease and Chronic Obstructive Bronchitis. Europ. J. clin. Pharmacol. 27 (1984): 135

FRITZH, G., WEINER, L.: Effects of bisoprolol, dosed once daily, on blood pressure and serum lipids and HDL-cholesterol in patients with mild to moderate essential hypertension. J. cardiovasc. Pharmacol., im Druck

FUCHS, A.: Prüfung auf lokalanästhetische Wirkung an Kaninchen cornea und Meerschweinchenhaut. E. Merck, Darmstadt, 22.11.1979, ZPD-Nr. 33 512/33