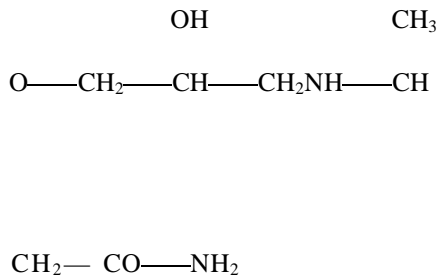


Atenolol

Generic name: Atenolol

Synonyma: 4-(2-Hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl-acetamid;
2-(p-(2-Hydroxy-3-Isopropylamino-propoxy)-phenyl)-acetamid

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

weißliches Pulver, löslich in Äthanol (95%ig), wenig löslich in Wasser, schwer löslich in Chloroform; Molekulargewicht 266,3; Schmelzpunkt 151-154°C.

Vorkommen:

Handelsname: Tenormin® 50 und 100 / ICI-66082
Hersteller: ICI-Pharma, Arzneimittelwerk Plankstadt, 6831 Plankstadt

Darreichungsformen:

Filmtabletten zu 50 und 100 mg, O.P. mit 30,50 und 100 Tabletten und A.P.

Ampullen zu 5 mg in 10 ml, O.P. mit 5 Stück und A.P.

Dosierung:

50-200 mg/d in einer Dosis oral; intravenös maximal 0,15 mg/kg

Indikation: Hypertonie, hyperkinetisches Herzsyndrom, koronare Herzkrankheit, tachykarde Herzrhythmusstörungen, infarktbedingte Tachyarrhythmien.

Kontraindikation: kardiogener Schock, AV-Block II. und III. Grades, nicht kompensierte Herzinsuffizienz, Bradykardie (Ruhepuls vor der Behandlung unter 55/min.)

Wirkungscharakter:

1979 neu eingeführtes kardioselektives Beta-Sympatholytikum ohne sympathomimetische Eigenwirkung und membranstabilisierendem Effekt. A. hemmt in einer relativ schmalen Dosis-Wirkungsbeziehung kompetitiv die Wirkung von Katecholaminen überwiegend an beta-1-Rezeptoren.

Interferenzen:

wegen geringer Proteinbindung keine pharmakokinetisch, sondern nur pharmakodynamisch bedingte Wechselwirkungen:

- Clonidin: Bei Beendigung einer Clonidin-Medikation unter Behandlung mit A. kann es u. U. zu hypertensiven Krisen kommen; unter Betablockade wird die Vasokonstriktion durch reaktiven Katecholaminanstieg nach Clonidinabsetzung durch Demaskierung der alpha-Rezeptoren-Wirkung verstärkt.
- Narkotika: die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden;
- Insulin und orale Antidiabetika: die blutzuckersenkende Wirkung kann - oft unbemerkt - verstärkt werden, wenn auch schwächer als bei nicht selektiven Betablockern;
- Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ: Gefahr additiver kardiodepressiver Wirkung mit schwerer Hypotonie und Bradykardie.

Stoffwechselverhalten:**Aufnahme:**

rasch, aber unvollständig (ca. 50%) bei oraler Applikation; bei steigender Dosis erreicht die Resorption eine Sättigung und fällt bei sehr hohen Dosen (600 mg) bis auf ca. 30% ab. Maximale Plasmaspiegel werden nach 2-4 Stunden erreicht, bei 50 mg ca. 0,5 Mikrogramm/ml. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 3%.

Metabolismus:

nur sehr geringe Metabolisierung

Ausscheidung:

renal werden 45% der eingenommenen, d. h. 90% der resorbierten Menge, innerhalb von 48 Stunden unverändert ausgeschieden, 2-3% als unkonjugiertes hydroxiliertes Derivat, das nur eine sehr geringe betablockierende Aktivität aufweist. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6-9 Stunden.

Toxizität:

akute Toxizität LD50 (mg/kg KG)

Maus	oral über 2000	i. v. 100
Ratte	oral über 3000	i. v. 50-60
Kaninchen		i. v. über 50

chronische Toxizität:

Dosen von 5–200 mg/kg KG über bis zu 2 Jahre an Ratten und Hunden erzeugten Bradykardie, Verminderung des Harnvolumens und zu Vakuolenbildung in den Brunnerschen Drüsen. Ein Fall einer Übersdosierung von A. in suizidaler Absicht liegt in der Literatur vor: eine 24jährige Patientin, wegen renaler Hypertonie mit A. behandelt, nahm ca. 1200 mg. Bei Klinikeinweisung 2–3 Stunden später war ihr Allgemeinzustand gut - Puls 80/min, Blutdruck 150/110, keine Zeichen von Herzinsuffizienz. Während der nächsten 5 Tage schwankte der Puls zwischen 66 und 80/min bei Sinusrhythmus, die Nierenfunktion blieb normal. Sonstige pathologische Veränderungen wurden nicht beobachtet.

Therapeutische Dosis 1,48-2,75 mg/l

Von freiwilligen Versuchspersonen wurden bis zu 2000 mg gut toleriert.

Symptome:

Herz-Kreislauf: Sinusbradykardie, AV-Block verschiedener Grade, Schock, Verstärkung einer Herzinsuffizienz;

gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen

ZNS: Schwindel, Müdigkeit, Schlafstörungen

Respirationstrakt: Bronchospasmus

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ) (Schaefer)

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ) (Scales)
Spektrophotofluorometrie (relativ geringe Empfindlichkeit von 50 ng/ml)

Therapie:

primäre Gifentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz
Antidote: zunächst Atropin 0,5-2 mg i.v.; falls nicht ausreichend: Orciprenalin (Alupent®) 0,5 mg langsam i.v. oder i.m.; zur Verbesserung der Herzleistung 3-5 mg Glukagon in 1 Minute i.v. nach vorheriger Gabe von 1 Amp. Metoclopramid als Antiemetikum.
Adrenalin bei sehr schwerer Vergiftungssymptomatik;
evtl. passagerer Herzschrittmacher und Sauerstoffbeatmung.

Literatur:

DECOURT, S. and FLOUVAT, B.: Dosage dans les milieux biologiques d'un nouveau beta-bloquant, atenolol, par Chromatographie liquide haute Performance. J. Chrom. 174: 258-263, 1979.
ERVIK, M., KLYBERGHANSEN, K. and LAGERSTROM, P.: Electron-capture-gas Chromatographie determination of atenolol in plasma and urine, using a simplified procedure with improved selectivity. J. Chrom. 182:341-347, 1980.
HEEL, R. C. et al.: Atenolol: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Angina Pectoris and Hypertension Drugs 17 (1979) 425-460.
KIRCH, W., KOEHLER, H., MUTSCHLER, E. and SCHAEFER, M.: Pharmacokinetics of atenolol in relation to renal function. Eur. J. Clin. Pharm. 19: 65-71, 1981.
MASON, W. D., WINER, N., KOCHAK, G. et al.: Kinetics and absolute bioavailability of atenolol. Clin. Pharm. Ther. 25: 408-415, 1979.
REEVES, P. R., McAINSH, J., McINTOSH, D. A. D. and WINROW, M. J.: Metabolism of atenolol in man. Xenobiotica 8: 313-320, 1978.
SCALES, B. and COPSEY, P. B.: The gas Chromatographie determination of atenolol in biological samples. J. Pharm. Pharmac. 27: 430-433, 1975.
SCHAEFER, M. and MUTSCHLER, E.: Fluorimetric determination of atenolol in plasma and urine by direct evaluation of thin-layer chromatograms. J. Chrom. 169: 477-481, 1979.
SHANAHAN, F. L. J., COXURIHAN, T. B.: Atenolol self-poisoning. Brit. Med. J. 2 (1978) 733
YEE, Y., RUBIN, P. and BLASCHKE, T. F.: Atenolol determination by high-performance liquid chromatography and fluorescence detection. J. Chrom. 171: 357-362, 1979.
ZACHARIAS, F. J. et al.: Postgraduated Med. J. 53 (1977) Suppl. Nr. 3, 103-113; 162-167.