

Penbutolol

Synonym:

(S)-(-)-1-tert-Butylamino-3-(2-cyclopentyl-phenoxy)-propan-2-ol

Chemische Formel:

Beschaffenheit:

Weißes, geruchloses kristallines Pulver mit bitterem Geschmack; schwer löslich in Wasser, löslich in Methanol und Chloroform, praktisch unlöslich in Äther; Molekulargewicht (der freien Base) 291,43; Schmelzbereich 213-217° C (unter Zersetzung); optische Drehung $\alpha_D^{20} = -23$ bis -25° (1 g/100 ml in Methanol); pK_a -Wert (Dissoziationskonstante) 9,3; Verteilungskoeffizient Oktanol/Wasser bei pH 7 = 50.

Verwendung:

Indikation: Hypertonie; koronare Herzkrankheit; hyperkinetisches Herzsyndrom; tachykarde Rhythmusstörungen.

Gegenanzeigen: kardiogener Schock, AV-Block II. und III. Grades, nicht kompensierte Herzinsuffizienz, ausgeprägte Bradykardie, Hypotonie, obstruktive Atemwegserkrankungen; Schwangerschaft, Stillzeit.

Vorkommen:

Handelsname: Betapressin®

Hersteller: Hoechst AG, 6230 Frankfurt am Main 80

Darreichungsformen: Filmtabletten zu 40 mg, O.P. mit 20, 50 und 100 Stück; A.P.

Empfohlene Dosierung: 20-80 mg/d

Wirkungscharakter:

1980 eingeführtes kardioselektives Beta-Sympatholytikum mit geringer sympathomimetischer Eigenwirkung und ohne chinidinartige und kalziumantagonistische unspezifische Membranwirkung. Im Vergleich zu Propanolol ist die betasymphatholytische Wirkung am Herzen 4mal stärker, P. ist jedoch 5mal schwächer negativ inotrop und negativ chronotrop. Durch stereospezifische Bindung an kardiale und extrakardiale Betarezeptoren schützt P. Herz und Gefäße vor übersteigerten Erregungsimpulsen des vegetativen Nervensystems.

In terferenzen:

- Clonidin: Bei Beendigung einer Clonidin-Medikation unter Behandlung mit P. kann es u. U. zu hypertensiven Krisen kommen; unter Betablockade wird die Vasokonstriktion durch reaktiven Katecholaminanstieg nach Clonidinabsetzung durch Demaskierung der alpha-Rezeptorenwirkung verstärkt;
- Narkotika: die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden;
- Insulin und orale Antidiabetika: die blutzuckersenkende Wirkung kann verstärkt werden, insbesondere kann P. die Symptome einer Hypoglykämie verdecken;
- Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp: Gefahr additiver kardiodepressiver Wirkung mit schwerer Hypotonie und Bradykardie und Verstärkung der Tendenz zu AV-Überleitungsstörungen.

Pharmakokinetik:

Aufnahme: Rasche und praktisch vollständige Resorption, Bioverfügbarkeit 100 %, da kein first-pass-Effekt in der Leber; maximale Serumspiegel werden nach 1-2 Stunden erreicht (bei einer Dosis von 40 mg ca. 0,5 mikrogramm/ml).

Metabolismus: Glukuronidierung mit einer Halbwertszeit von 1-3 Stunden. Die Elimination des freien P. entspricht im wesentlichen der Umwandlung in P.-glukuronid, das ebenso wenig betablockierend aktiv ist wie die übrigen Metabolite (hauptsächlich 4-hydroxy-P.- und 1",2"-Dihydroxy-P.-Glukuronid). Deshalb ist die Kinetik des freien P. auch bei eingeschränkter Nierenfunktion unverändert. Die pharmakologische Wirkung ist von dieser Kinetik insofern unabhängig, als freies P. nach 12 Stunden im Serum nicht mehr nachweisbar ist, die Wirkung jedoch über mehr als 24 Stunden erhalten bleibt.

Ausscheidung: Zu über 90 % renal, 50-70 % in Form von P.glukuronid; freies P. ist im Urin nicht nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit von P.glukuronid beträgt 16,5 Stunden.

Toxizität:

Akute Toxizität: LD₅₀ (mg/kg KG):

Maus	i.v. (0,1 %ig) 18,4	oral 1748
Ratte	i.v. (0,5%ig) 21,7	oral 1265-2288
Meerschweinchen		oral 384
Kaninchen	i.v. (0,4 %ig) 16,9	oral 297
Hund	i.v. (0,4 %ig) über 20	

Die Tiere starben innerhalb weniger Minuten im Krampf bei intravenöser Applikation, nach oraler innerhalb von 48 Stunden ohne besondere Symptome.

Chronische Toxizität: Dosen von 130 bzw. 200 mg/kg KG über bis zu 1/2 Jahren wurden von Ratten ohne pathologische Befunde vertragen, lediglich die Gewichtsentwicklung war vermindert. Hunde zeigten bei einer Dosis von 200 mg/kg KG über 1 Jahr reduzierte Futteraufnahme und einen Anstieg der alkalischen Phosphatase (weibliche Tiere) bzw. der GPT (männliche Tiere) im Serum.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ)

Fluorometrie (quantitativ)

Symptome:

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

Gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

ZNS: Schwindel, Benommenheit, Bewußtlosigkeit, Halluzinationen, Krämpfe

Respirationstrakt: Bronchospasmus

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz.

Antidot: Atropin 1,0-2,0 mg i.v. bei stark ausgeprägter Bradykardie; Orciprenalin (Alupent®) 0,5-1 mg langsam i.v. oder i.m., evtl. wiederholt; evtl. Glucagon 0,2 mg/kg KG als Kurzinfusion, anschließend 0,5 mg/kg/12 Std., dabei Metoclopramid (Paspertin®) i.v. als Antiemetikum und Sauerstoffbeatmung. Dopamin bzw. Adrenalin bei sehr schwerer Vergiftungssymptomatik; evtl. passagerer Herzschrittmacher.

Literatur:

Ems, H. G. et al.: Intoxikation mit Betablockern. DMW 107 (1982) 1139-1143.

HAIÐÜ, P., DAMM, D.: Physico-Chemical and Analytical Studies of P. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 29 (1979) 602-606.

KAISER, J. et al.: Zur Pharmakologie des Betarezeptorenblockers P. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 30(1980) 420[^]27.