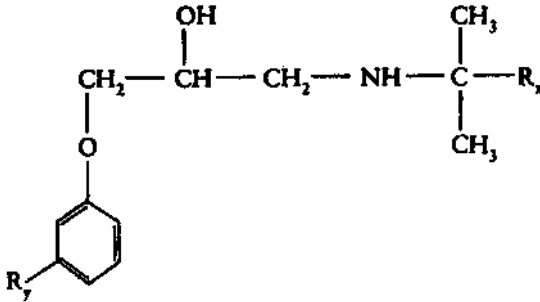


Betarezeptorenblocker

Chemische Formel:



Beispiel: N-alkyliertes Phenoxypropanolamin; ähnelt dem Isoprenalin.

Vertreter:

Acebutolol, Alprenolol, Atenolol, Bunitrolol, Bupranolol, Methylprolol, Metoprolol, Nadolol, Oxprenolol, Pindolol, Practolol, Propranolol, Sotalol, Timolol, Toliprolol

Handelspräparate:

siehe jeweils bei den Vertretern

Vorkommen im Trinkwasser:

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

Beschaffenheit:

Schwache Basen und als solche nur mäßig in Wasser löslich. Durch die sekundäre Aminogruppe der Seitenkette ist eine Salzbildung möglich (Hydrochlorid, -Maleat,...). In ionisierter Form ist die Wasserlöslichkeit erheblich höher.

Indikationen:

funktionelle, kardiovaskuläre Störungen, koronare Herzkrankheit, tachykarde Herzrhythmusstörungen, Hypertonie
 Kardiomyopathien, Hyperthyreose, Glaukom
 Therapierefraktäre manifeste Herzinsuffizienz
 Sinusknoten-Syndrom
 Pathologische Bradykardie
 AV-Block 3. Grades
 Hypotone Schocksyndrome
 Asthma bronchiale

Wirkungscharakter:

β -Rezeptorenblocker sind Substanzen, die spezifisch, im allgemeinen kompetitiv (und damit reversibel) die als typisch β -adrenerge Effekte klassifizierten Wirkungen einer adrenergen Stimulation blockieren. Alle im Handel befindlichen Präparate sind gut wasserlöslich und werden rasch und nahezu vollständig (90%) resorbiert. Ihre Bioverfügbarkeit (= Verhältnis der Flächen unter den Plasmakonzentrationskurven nach oraler und nach intravenöser Gabe) schwankt jedoch zwischen den verschiedenen Präparaten und bei

demselben Präparat zwischen den einzelnen Patienten erheblich. Ursache hierfür ist der „Firstpass-elimination-Effekt“ der Leber, d.h. die Leber bindet und metabolisiert die einzelnen Präparate bei ihrer ersten Passage nach der Resorption aus dem gastrointestinalen Trakt in verschiedenem Ausmaß.

Die Plasmahalbwertzeiten schwanken zwischen zwei und dreizehn Stunden. Stark lipophile Substanzen wie Alprenolol oder Propranolol werden fast vollständig in der Leber metabolisiert, Substanzen mit niedriger Lipophilie wie Practolol oder Sotalol werden vor allem über die Niere ausgeschieden.

Die einzelnen Präparate unterscheiden sich im Ausmaß ihrer β -adrenergen Eigenwirkung, der unspezifischen Membranwirkung (Lokalanästhetika - und Chinidin - ähnlich negativ inotrop + negativ chronotrop) und der Organselektivität

mit adrenerger Eigenwirkung: Alprenolol, Practolol, Acebutolol, Bunitrol, Oxprenolol, Pindolol

mit unspezifischer Membranwirkung: Alprenolol, Toliprolol, Bupranolol, Penbutolol, Propranolol, Acebutolol, Oxprenolol, Pindolol

Erhöhung der Gesamt-Triglyzeride und Abnahme des HDL-Cholesterins (BIELMANN 1981).

Toxizität:

In der Literatur finden sich nur geringe Zahlen über schwere Intoxikationen.

LD (Mensch) für Propranolol 800-1600 mg (therapeutische Einzeldosis 10-40(-80) mg!)

LD (Maus, Ratte) für Methypranolol 500-1800 mg (therapeutische Einzeldosis 10-40 mg!)

Eintreten der Vergiftungserscheinungen bereits 15-30 Min. nach Einnahme. Die Toxizität ist abhängig von der kardialen Ausgangslage (Herzinsuffizienz oder Herzgesund). Bisher gibt es keinen Hinweis auf eine foetschädigende Wirkung.

Nebenwirkungen:

Ogleich β -Rezeptorenblocker bezogen auf ihre Verordnungszahl zu den Medikamenten mit geringer Nebenwirkungsquote gehören und ihr Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgesprochen günstig ist, hat das seinerzeit während Langzeittherapie mit Practolol aufgetretene okulomukokutane Syndrom (Hyperkeratose, Xerophthalmie, Peritoneal- und Pleurafibrose) bewiesen, dass es angebracht ist, bei jedem Arzneimittel vor allem bei länger dauernder Verordnung das Auftreten von Nebenwirkungen kritisch zu überwachen. Vereinzelt sind auch für andere β -Rezeptorenblocker Augentrockenheit, psoriasisähnliche Exantheme oder sklerosierende Peritonitis beschrieben worden, jedoch sind in den letzten Jahren diesbezügliche Berichte ausgieblich.

- Herz: Insuffizienz, Bradykardie, SA-, AV-Block, bei vasospastischer Angina pectoris: Stenokardien T, bei abruptem Absetzen: Stenokardien, evtl. Herzinfarkt
- Kreislauf: Hypotonie (Bradykardie, Herzinsuffizienz), Hypertonie (Phäochromozytom, Hypoglykämie), periphere Durchblutungsstörungen (kalte Extremitäten)
- Atemwege: Obstruktion (Atemnot), insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen
- Darm: Diarrhoe, Spasmen, Nausea, Brechreiz
- Urogenitaltrakt: Uterusmotilität T, Miktionsbeschwerden, Potenzstörungen
- Skelettmuskel: Schwäche, Muskelkrämpfe
- ZNS: Halluzinationen, Alpträume, Schlafstörungen, Müdigkeit, Depression (selten), Schwindel
- Metabolismus: Hypoglykämie, HDL \downarrow , VLDL T
- Haut: Schwitzen, Erythem, Parästhesien, allergische Reaktionen
- Auge: Pupillenverengung, Augendruck

β_1 -Selektivität:

Die Hauptnebenwirkungen der β -Rezeptorenblocker sind auf die rezeptorspezifische Hemmwirkung zurückzuführen. Da der überwiegende Anteil an spezifischen Nebenwirkungen durch Hemmung von β_2 -Rezeptoren vermittelt wird, ist die Möglichkeit der niedrigen Dosierung β_1 -selektiver Substanzen zu nutzen, bevor auf eine andere Medikamentengruppe übergewechselt wird.

Für die β_1 -selektiven Substanzen beträgt die Nebenwirkungsquote bis etwa 4%, bei nicht- β_1 -selektiven Substanzen dagegen bis zu 10%.

Dosis, Pharmakokinetik:

Von entscheidender Bedeutung für die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist die Dosishöhe. Es mag zwar trivial erscheinen, kann aber nicht deutlich genug hervorgehoben werden, dass eine Dosisanpassung mit Wahl der niedrigst möglichen Dosierung vor allem bei der Langzeittherapie die Nebenwirkungsquote erheblich reduzieren kann, ohne dass der therapeutische Effekt aufgehoben wird. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit hohem Sympathikustonus unter Ruhe- oder Belastungsbedingungen, bei denen bereits niedrige Dosierungen zur Erzielung des therapeutischen Effektes ausreichen (z. B. hyperkinetisches Herzsyndrom). Für das Ausmaß der Nebenwirkungen sind ferner die Applikationsart, Häufigkeit der Verabreichung sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften in Zusammenhang mit Leber- oder Niereninsuffizienz von großer Bedeutung. Während bei eingeschränkter Nierenfunktion insbesondere die hydrophilen β -Rezeptorenblocker kumulieren können, gilt dies bei Leberfunktionsstörungen insbesondere für die Substanzen mit first pass-Effekt. Demgegenüber besteht für die renal und hepatisch eliminierten β -Rezeptorenblocker, wie z. B. Bisoprolol bei Funktionseinschränkung der genannten Ausscheidungsorgane keine Kumulationsgefahr.

Intrinsische sympathomimetische Aktivität:

Während die ISA praktisch nur bei hoher Dosierung oder i.v.-Gabe im Sinne einer geringeren Senkung der Herzfrequenz und der kardialen Kontraktilität zu nutzen ist, können andererseits bei lipophilen β -Rezeptorenblockern mit ISA zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Unruhe, Alpträume oder als periphere Nebenwirkung Tremor ausgelöst werden.

Lipophilie:

Die Lipophilie der β -Rezeptorenblocker ist eng mit ihrer unspezifischen Membranwirkung verbunden und spielt therapeutisch nur insofern eine Rolle, als sie die β -sympatholytische Wirkdauer mitbestimmt. Dagegen ist die Anreicherung lipophiler Substanzen in den Lipidstrukturen und die Passage durch lipophile Barrieren (z. B. Blut-Hirn-Schranke) für das Auftreten zentralnervöser Nebenwirkungen oder bei Intoxikationen von Bedeutung. Lipophile β -Rezeptorenblocker wie Propranolol sind kaum dialysierbar, so dass in Vergiftungsfällen eine Elimination durch Dialyseverfahren schlechter gelingt als bei hydrophilen Substanzen.

Die Nebenwirkungen sollen im folgenden den betroffenen Organsystemen zugeordnet werden:

Kardiovaskuläres System:

β -Rezeptorenblocker induzieren nur am vorgeschädigten Herzen, das zur Aufrechterhaltung der Pumpleistung einer erhöhten Sympathikusaktivität bedarf, eine Insuffizienz. Obgleich es Berichte über Erfolge von β -Rezeptorenblockern bei der kongestiven Kardiomyopathie gibt, stellt die manifeste, therapierefraktäre Herzinsuffizienz derzeit noch eine absolute Kontraindikation für den Einsatz von β -Rezeptorenblockern dar. Erst nach Kompensation der Herzinsuffizienz mit Digitalis und/oder Diuretika bzw. ACE-Hemmern ist eine Behandlung mit β -Rezeptorenblockern angezeigt.

Eine asymptotische Bradykardie bereitet dem Arzt gewöhnlich mehr Schwierigkeiten als dem Patienten, jedoch ist durch Senkung der Herzfrequenz die Verschlechterung einer latenten Herzinsuffizienz möglich. Die Bradykardie ist häufig Ausdruck einer Überdosierung, so dass als erste Maßnahme eine Dosisreduktion erfolgen sollte. AV-Blockierungen 1. und 2. Grades mit Tachykardie stellen keine Kontraindikation für β -Rezeptorenblocker dar. Eine hohe Sinusfrequenz senkt die AV-Überleitung (Wenckebach-Periodik) und kann für einen AV-Block 2. Grades verantwortlich sein. Nach Gabe von β -Rezeptorenblockern kann in vielen Fällen ein normaler Sinus-Rhythmus wiederhergestellt werden. AV-Blockierungen 3. Grades dagegen stellen eine absolute Kontraindikation dar, da die Kammerautomatie durch β -Rezeptorenblocker weiter reduziert werden kann.

Eine durch β -Rezeptorenblocker induzierte Hypotonie ist in erster Linie auf die Verminderung der Herzfrequenz und/oder der Pumpleistung des Herzens zurückzuführen und läßt sich durch Dosisreduktion und/oder positiv inotrope Maßnahmen beseitigen.

Periphere Durchblutungsstörungen hängen im Wesentlichen vom sympathoadrenergen Tonus ab. Kalte Extremitäten werden durch Hemmung der glattmuskulären α_2 -Rezeptoren mit nachfolgender Gefäßkon-

striktion verursacht. Sie treten demnach bei α_1 -selektiven Substanzen seltener auf als bei den nicht- α_1 -selektiven. Obgleich Fallberichte zur Ausbildung eines Raynaud-Syndroms und zur Verschlechterung der Claudicatio intermittens vorliegen, konnte einerseits für Penbutolol keine zusätzliche Vaskokonstriktion bei Hypertonikern mit Raynaud-Syndrom sowie andererseits für Propranolol und Metoprolol bei Patienten mit Claudicatio intermittens keine Abnahme der Zeit bis zum Auftreten der ersten Schmerzen festgestellt werden. Der Einsatz von β -Rezeptorenblockern sollte demnach vom klinischen Zustand des Patienten abhängig gemacht werden, wobei der Reduktion der Herzleistung für die periphere Zirkulation eine wesentliche Rolle zukommt.

Atemwege:

Bei Gesunden ist die Hemmung der bronchodilatatorischen Sympathikusaktivität ohne nennenswerte Auswirkungen. Anders ist dies bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (Lungenemphysem, chronische Bronchitis), bei denen die endogene β_2 -Stimulation zur ausreichenden Ventilation beiträgt. Bei diesen Erkrankungen sind β -Rezeptorenblocker daher nur bei dringender Indikation und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert, wobei nur α_1 -selektive Substanzen in niedriger Dosis eingesetzt werden sollten. Da in der menschlichen Lunge α_1 -Rezeptoren wahrscheinlich ohne funktionelle Bedeutung sind, kann bei Verwendung α_1 -selektiver β -Rezeptorenblocker ein Bronchospasmus durch einen β_2 -Agonisten (z. B. Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) durchbrochen werden, ein Vorteil, der bei nicht-selektiven β -Rezeptorenblockern fehlt. Als weitere Maßnahme zur Bronchodilatation ist die Gabe von Theophyllin-Äthylendiamin zu nennen. Für das praktische Vorgehen beim Einsatz von α_1 -selektiven Substanzen bei milder stabiler Bronchialobstruktion ist die Lungenfunktionsprüfung vor und nach Gabe der Substanz als Voraussetzung anzusehen. Im Fall der Verschlechterung der Sekundenkapazität um 15% oder der Resistance um 25% sollte auf den β -Rezeptorenblocker verzichtet werden.

Das Asthma bronchiale stellt eine absolute Kontraindikation für alle β -Rezeptorenblocker dar. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Asthmatikern das Ausmaß der Bronchokonstriktion durch β -Rezeptorenblocker proportional zum bereits bestehenden Bronchospasmus verhält.

ZNS:

Die zentralnervösen Nebenwirkungen sind verschiedenartiger Natur und lassen sich deutlich von der Placebo-Wirkung abgrenzen. Für Pindolol mit mäßiger Lipophilie und ISA wurde in einer placebokontrollierten Studie eine signifikant höhere Zahl an Schlafstörungen (36%) beobachtet als bei Atenolol (14%). Hierfür ist möglicherweise die bei hoher Anreicherung im ZNS funktionell wirksame ISA von Pindolol verantwortlich. Immerhin gaben auch in der Placebo-Gruppe 11 % der Patienten Schlafstörungen an. Bei Propranolol wurden demgegenüber vereinzelt depressive Verstimmungen beobachtet. Zur Vermeidung zentralnervöser Nebeneffekte sind daher hydrophile β -Rezeptorenblocker geeigneter als lipophile.

β -Rezeptorenblocker beeinträchtigen nicht das Fahrverhalten (Bisoprolol, Bupranolol, Penbutolol) oder die Reaktionszeit des visuellen Systems (Atenolol). Die Fahrtüchtigkeit im Fahr Simulator war bei männlichen Patienten mit hypersympathikotonen Kreislaufregulationsstörungen durch Bupranolol nicht eingeschränkt. Bei Postinfarktpatienten kam es während der Therapie mit Bisoprolol nicht zur Beeinträchtigung der kraftfahrwesentlichen Leistung. Die Patienten fuhren unter Bisoprolol langsamer, gleichmäßiger und umsichtiger als unter Isosorbiddinitrat (ISDN). Bisoprolol schützte im Vergleich zu ISDN den koronarkranken Autofahrer besser vor den hämodynamischen Auswirkungen mentaler Belastungen, wobei sich 1 x 5 mg täglich als ausreichend wirksam und verträglich erwiesen. Da bei Patienten mit Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Angina pectoris mit einer Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit durch das Grundleiden zu rechnen ist, kann man davon ausgehen, dass durch die Therapie das Fahrverhalten eher verbessert wird.

Gastrointestinaltrakt:

Gastrointestinale Nebenwirkungen (5-10%) sind im allgemeinen milder Natur und in den meisten Fällen auf eine Erhöhung der Darmmotilität zurückzuführen, die als Ausdruck eines Überwiegens der Parasympathikus-Aktivität zu werten ist.

Urogenitaltrakt:

β -Rezeptorenblocker können aus theoretischen Erwägungen die Uterusmotilität steigern, die Uterusgröße reduzieren und den Blutfluss in der Plazenta vermindern. Klinische Studien mit β -Rezeptorenblockern bei

Schwangerschaftshochdruck haben gezeigt, dass sich die Prognose für das Kind durch die Therapie mit β -Rezeptorenblockern erheblich verbessert. Eine Zunahme des Uterus-Tonus mit Einleitung frühzeitiger Wehentätigkeit spielt praktisch nur bei Patientinnen mit medikamentöser Wehenhemmung bei drohendem Abort eine Rolle. Hier sind β -Rezeptorenblocker nicht indiziert. In der Schwangerschaft sind nach strenger Indikationsstellung nur β_1 -selektive β -Rezeptorenblocker in niedriger Dosis zu empfehlen. Störungen der Sexualfunktion treten relativ selten auf. Der im Vordergrund stehende Libido-Verlust läßt sich möglicherweise auf eine allgemeine Müdigkeit und Abgeschlagenheit zurückführen. Bisher veröffentlichte Prozentzahlen zur Häufigkeit sexueller Dysfunktionen beziehen sich in der Regel auf Studien, in denen sehr hohe Dosierungen von β -Rezeptorenblockern eingesetzt wurden. Ferner ist die vergleichsweise hohe Zahl an Sexualstörungen bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen zu berücksichtigen. Eine ausreichende Zahl Placebo-kontrollierter Studien zur Beurteilung der Inzidenz der Impotenz insbesondere bei Anwendung einer ausgewogenen, d. h. so niedrig wie möglichen Dosis steht derzeit noch aus.

Stoffwechsel:

β -Rezeptorenblocker reduzieren die Glukosefreisetzung aus Glykogenspeichern in der Leber und im Skelettmuskel durch Hemmung von β_2 -Rezeptoren. Schwere hypoglykämische Zustände sind vor allem nach längerem Fasten oder bei Diabetikern beobachtet worden, die Insulin oder orale Antidiabetika erhielten. Bei diesem Personenkreis ist vor allem unter andauernder körperlicher Belastung mit einer Hypoglykämie zu rechnen. Insbesondere bei nicht- β_1 -selektiven β -Rezeptorenblockern sind Hypoglykämie und Vasokonstriktion für das Auftreten von Muskelschwäche und Muskelkrämpfen verantwortlich zu machen. Die nach Insulin-Gabe gesenkte Blutglukose steigt in Gegenwart nicht- β_1 -selektiver Präparate deutlich langsamer an als in deren Abwesenheit. Ferner ist die Insulinreserve in stärkerem Maße erniedrigt. β -Rezeptorenblocker stellen bei Diabetes mellitus keine Kontraindikation dar, wie man anfänglich annahm. Bei sorgfältiger Überwachung des Patienten ist das Hypoglykämie-Risiko gering, wenn β_1 -selektive Substanzen verabreicht werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Hypoglykämie-Zeichen wie z. B. Tachykardie und Palpitationen durch β -Rezeptorenblocker maskiert werden.

Der Einfluss von β -Rezeptorenblockern auf die Parameter des Fettstoffwechsels wird widersprüchlich beurteilt. Am häufigsten wurde beobachtet, dass akut die freien Fettsäuren abnehmen, da die Katecholaminabhängige Lipolyse gehemmt ist. Dagegen kommt es bei Langzeittherapie durch Steigerung der Katecholamin-unabhängigen Lipolyse zur Erhöhung des freien Fettsäureangebotes an die Leber und als Folge hiervon zu einer vermehrten Bildung von Triglyceriden, während das Gesamtcholesterin unverändert bleibt. Die Zunahme der Triglyceride wird vor allem einer Erhöhung der VLDL-Triglyceride zugeschrieben, während das HDL-Cholesterin abnimmt und das VLDL-Cholesterin ansteigt. Dieser Effekt ist bei den β_1 -selektiven β -Rezeptorenblockern und den Substanzen mit ISA nicht zu beobachten. Er wurde wiederholt als Nachteil der übrigen β -Rezeptorenblocker herausgestellt mit dem Hinweis, sie würden das Arterioskleroserisiko erhöhen. Dadurch ist eine Verunsicherung vor allem im Hinblick auf den Nutzen einer Langzeittherapie mit β -Rezeptorenblockern eingetreten. Gegen die mehr spekulative Ansicht einer langfristigen Gefäßschädigung lassen sich allerdings schwerwiegende Einwände erheben. Zunächst ist es praktisch nicht möglich, aus den 5-20%igen Veränderungen der Lipoprotein-Werte das Risiko für das Gefäßsystem abzuschätzen. Ferner wird die Beurteilung der beschriebenen Befunde dadurch erschwert, dass die Veränderungen mit fixen Dosen unterschiedlicher β -Rezeptorenblocker, d. h. ohne Austestung der Dosisabhängigkeit, während unterschiedlicher Zeiträume und unter uneinheitlichen Bedingungen (Gewicht bzw. dessen Verlaufskontrolle, Ernährung, Begleitmedikamente usw.) festgestellt wurde. Außerdem, und dies ist der bedeutsamste Einwand, fehlt bisher beim Menschen der Nachweis, dass die veränderten Lipoprotein-Fractionen auch tatsächlich mit einer erhöhten Einlagerung des Cholesterins in die Gefäße einhergehen. Es konnte nämlich bei Versuchstieren, die mit cholesterinreicher Nahrung gefüttert wurden, nachgewiesen werden, dass die Ausbildung von Atheromen der Gefäßwand, die die Cholesterinablagerung signalisieren, in der β -Rezeptorenblocker-Gruppe bedeutend geringer ausfiel als in der Kontrollgruppe. Dies bedeutet, dass β -Rezeptorenblocker über einen bislang unbekanntem Mechanismus den Cholesterin-Transport in die Wand des glatten Gefäßmuskels hemmen. Zwar läßt sich aus diesen Ergebnissen nicht auf ein analoges Verhalten der menschlichen Blutgefäße schließen, doch wird zumindest deutlich, dass die veränderten Lipoprotein-Fractionen im Blut während β -Rezeptorenblocker-Therapie noch keine Aussage über die morphologische Auswirkung auf das Gefäßsystem zulassen. Die Langzeitstudien zur Prävention des Sekundärfarktes mit β -Rezeptorenblockern haben eine Senkung der Mortalität

und der Reinfarktrate ergeben. Dies macht deutlich, dass der Nutzen der β -Rezeptorenblocker-Therapie das Arterioskleroserisiko bei weitem überwiegt, zumal letzteres mehr spekulativ aus dem Messwert „Lipoproteine“ hergeleitet wird.

Haut:

Hautreaktionen nach Gabe von β -Rezeptorenblockern sind sehr selten. Erytheme und makulopapulöse Exantheme mit oder ohne Pruritus werden am häufigsten beobachtet.

Hämatologie:

Als äußerst seltene hämatologische Nebenwirkung ist unter Propranolol eine Purpura thrombozytopenica beobachtet worden.

Perinatalperiode:

β -Rezeptorenblocker passieren die Plazenta und können beim Neugeborenen Bradykardie und Hypoglykämie auslösen. Auch mit der Muttermilch werden β -Rezeptorenblocker auf den Säugling übertragen. Die Indikation der β -Rezeptorenblocker ist während der Stillzeit streng zu stellen, wobei der Verwendung β_1 -selektiver Substanzen der Vorzug zu geben ist. β -Rezeptorenblocker haben keine teratogene Wirkung.

Symptome:

- Herzinsuffizienz: Beinödeme, Atemnot, Abnahme der Leistungsfähigkeit
- Bradykardie mit Synkopen
- AV-Blockierungen (Grad I-III)
- Blutdruckabfall: Orthostasebeschwerden, Synkopen, Leistungsschwäche
- Abnahme der peripheren Durchblutung: kalte Hände und Füße
- Zunahme der Bronchospastik: Atemnot bis hin zum schweren Asthmaanfall
- Hypoglykämie, aber auch Blutzuckerentgleisungen besonders bei Diabetikern
- Diarrhoe, Bauchkrämpfe
- durch die unspezifische (Lokalanästhetika- und Chinidinähnliche) Membranwirkung: visuelle Halluzinationen (bereits in höherer therapeutischer Dosierung), Krampfanfälle, Koma, oft Mydriasis, Schock, zerebrale, intraventrikuläre Überleitungsstörung am Herzen mit QRS-Verbreiterung im EKG
- selten Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urticaria, makulopapulöses Exanthem, Agranulozytose, Thrombopenie

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (nur qualitativ)

Gaschromatographie (quantitative Bestimmung)

Therapie:

- Kohle-Pulvis (10 g oral)
- Magenspülung, Tieflagerung des Kopfes, EKG- und Blutdrucküberwachung
- Herzschrittmacher, Sauerstoffgabe
- Calcium i.v.
- Orciprenalin (Alupent®)-Tropfinfusion (25 mg/min = 1,5 g/Std.) je nach Wirkung (Blutdruck, Herzfrequenz), bei Hypotonie in Kombination mit Dopamin-Infusion
- Atropin ist selten zu empfehlen, da es bei Bradykardie und Blutdruckabfall kaum eine Wirkung zeigt (initial 10 mg, 6 mg in Codein), besser Adrenalin (1/2-1 Amp. verdünnt i.v.)
- Glucagon® langsam in 3-5 Min. (d. h. 25-50 mg/kg) i.v. dann 2 mg/Std. Bei ausgeprägter Schocksymptomatik kann es lebensrettend wirken. Metoclopramid bei Erbrechen
- bei schweren Intoxikationen forcierte Diurese, evtl. Hämodialyse
- beim akuten Asthmaanfall statt Alupent 0,5 mg-Amp. i.v. auch Euphyllin® (Aminophyllin) 0,24 langsam i.v.

β -Rezeptorenblocker werden angesichts ihrer verbreiteten Anwendung in zunehmendem Maße auch in suizidaler Absicht oder von Kleinkindern versehentlich eingenommen. Nach Auswertung von 49 Vergif-

	^t maximaler Plasmaspiegel nach oraler Gabe (in Stunden)	Absorption (%) der Dosis	Bioverfügbarkeit (in % der Dosis)	Serumproteinbindung (%)	Urinausscheidung in unveränderten Substanz (%) der Dosis	Gesamturinausscheidung % der Dosis	Aktive β-blockierende Metaboliten	Eliminations-Halbwertszeit (inh)	Gesamt-Körper Clearance (dl/r/min)
Acebutolol	3-4	-	« 50	-	-	35	ja	« 3	0,8
Alprenolol	0,5-1,5	> 90	« 10	85	< 1	> 90	ja	2-3	1,2
Atenolol	2-4	-	« 40	-	« 40	« 40	-	6-9	0,1
Bunitrol	1-2	-	-	-	-	50-60	-	6,2	-
Methypranolol	0,6	-	-	-	-	-	ja	« 2,5	-
Metoprolol	0,5-1,5	> 95	« 50	12	« 3	> 95	nein	3-4	1,1
Oxprenolol	0,5-1	70-95	24-60	-	-	70-95	-	1-2	0,6
Penbutolol	1-1,5	> 90	-	-	< 4	70-80	ja	2-4	-
Pindolol	1,5-2	> 90	« 100	57	« 40	> 90	nein	3-4	0,4
Practolol	1-3	> 95	« 100	32	> 90	> 90	nein	5-13	0,14
Propranolol	1-3	> 90	« 30	93	< 1	> 90	ja	2-3	1,0
Sotalol	2-3	-	> 60	54	« 60	-	-	5-6	-
Timolol	1-3	> 90	-	-	« 20	<=> 65	-	4-5	-
Tolamolol	1-4	-	« 30	91	-	-	-	2	1,0

tungsfällen, in denen u. a. 6 g Acebutolol, 3,84 g Sotalol oder 40 Tabletten Oxycardin® (entsprechend 3,6 g Bupranolol und 200 mg Isosorbiddinitrat) eingenommen wurden, ließ sich keine gerichtete Aussage über die Zuordnung bestimmter Symptome zu den pharmakologischen Wirkqualitäten der β -Rezeptorenblocker machen. Im Vordergrund der Symptomatik standen kardiovaskuläre Störungen wie Sinusbradycardie, Arrhythmie, Blutdruckabfall (30 Fälle), Schwindel und Benommenheit (17 Fälle), Bewusstlosigkeit und Halluzinationen (13 Fälle) sowie Krämpfe (3 Fälle). Bei Kleinkindern überwog die Hypoglykämie und die mit ihr verbundene Symptomatik. Zum Atemstillstand kam es dagegen nicht.

Ogleich β -Rezeptorenblocker rasch resorbiert und im Organismus verteilt werden, empfiehlt sich eine unmittelbare Magenspülung auch noch nach Stunden, da eine zusätzliche Einnahme von anderen Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden kann. Kohle und Glaubersalz können zur Entfernung von Substanzen mit enterohepatischem Kreislauf eingesetzt werden (z. B. Acebutolol). Bei Bradykardie ist Atropin nicht oder nur vorübergehend wirksam, während sich vor allem Dopamin und Dobutamin, in geringerem Maße auch Orciprenalin als erfolgreich erweisen, Isoprenalin ist weniger geeignet, weil es eine bedrohliche Hypotonie bewirken kann. Auch Noradrenalin ist ungeeignet, weil es exzessive Blutdrucksteigerungen induzieren kann. Glukagon (0,2 mg/kg als Kurzinfusion, anschließend 0,5 mg/(kg x 12 Std.)) vermag eine sich entwickelnde Schocksymptomatik zu beheben.

Ferner ist bei hydrophilen Substanzen mit niedriger Plasmaeiweißbindung wie z. B. Atenolol, Nadolol und Sotalol an eine Dauerdialyse zu denken. Über die Auswirkungen einer Plasmapherese liegen bisher keine Daten vor.

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 akzidenteller und suizidaler Vergiftungen mit diesen beiden Arzneistoffgruppen 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 Notfall-symposium berichtet, sowohl die 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.

Literatur:

- BIELMANN, P., et al.: *Curr. Ther. Res.* 1981; 30: 926
- BODEM, O., CHIDSEY, O. A.: Pharmacokinetic studies of practolol, a beta adrenergic antagonist in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 14 (1973), 26
- BOND, P. A.: Metabolism of propranolol (Inderal), a potent, specific β -adrenergic receptor blocking agent. *Nature (Lond.)* 213 (1967), 721
- BUUMSOHN, A., EISENBERG, E. S., JACOB, H., ROSEN, N., BOCK, J., FRISHMAN, W. H.: Seizures and interventricular conduction defects in propranolol poisoning. *Ann. intern. Med.* 91 (1980), 798
- CHASSEAUD, L. F.: Pharmacokinetics and metabolism of bupranolol. *Betablocker. I. Betadrenol-Symposium, Frankfurt 1977* (Urban & Schwarzenberg: München-Wien-Baltimore 1978), 30
- CHEYMOL, G., HONNORAT, C., SCHMITT, H.: Pharmacological effects of two new β -adrenoreceptor blocking drugs, K₀ 1366 and 1313. *Europ. J. Pharmacol.* 17 (1972), 341
- CONWAY, F. J., FITZGERALD, D. J., MCAINSH, J., ROWLANDS, D. J., SIMPSON, W. T.: Human pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on atenolol (ICI 66, 082), a new cardioselective β -adrenoreceptor blocking drug. *Brit. J. clin. Pharmacol.* 3 (1976), 267
- DREYFUSS, J., GRIFFITH, D. L., SINGHVI, S. M., SHAW, J. M., ROSS, J. J., VUKOVICH, R. A., WILLARD, D. A.: Pharmacokinetics of nadolol, a beta-receptor antagonist. Administration of therapeutic single and multiple dosage regimens to hypertensive patients. *Brit. J. clin. Pharmacol.* 6 (1979), 712
- DUCRET, F., et al.: Intoxication volontaire par le propranolol. *Nouv. Presse med.* 7 (1978) 27
- EIBS, H. C., OBERDISSE, U., BRAMBACH, U.: Intoxikation mit Beta-Rezeptorenblockern D M W 107 (1982), 1139-1143
- FAULKNER, J. K., STROPPER, D. A., WALDEN, R., SINGLETON, W., TAYLOR, S. H.: Pharmacokinetic and pharmacological studies with tolamolol in man. *Brit. J. clin. Pharmacol.* 2 (1975), 423