

test

13. September 2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Pharmakokinetik</b>	<b>5</b>
1.0.1	Definitionen . . . . .	5
1.0.2	Bezeichnung von Pharmaka . . . . .	6
1.0.3	Pharmakokinetik/Pharmakodynamik . . . . .	6
1.0.4	Biotransformation / Metabolisierung . . . . .	6
1.0.5	Pharmakogenetik / Genetisch bedingte Unterschiede in der Metabolisierung von Pharmaka (Beispiele) . . . . .	11
1.0.6	Ausscheidung . . . . .	11
1.0.7	Elimination von Pharmaka . . . . .	12
1.0.8	Pharmakokinetische Parameter . . . . .	12
<b>2</b>	<b>Pharmakodynamik</b>	<b>15</b>
2.1	Angriffsorte von Pharmaka . . . . .	15
2.1.1	Fremdorganismus / Mikroorganismus . . . . .	15
2.1.2	Menschlicher / tierischer Organismus (Makroorganismus) . . . . .	15
2.2	Kanäle: Definition und Funktion . . . . .	16
2.3	Transporter: Definition und Funktion . . . . .	16
2.4	Enzyme . . . . .	17
2.5	Rezeptor: Definition und Funktion . . . . .	19
2.6	Rezeptortypen . . . . .	19
2.7	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) . . . . .	19
2.7.1	Aktivierungs-/Inaktivierungs-Zyklus . . . . .	19
2.8	G-Protein vermittelte Signalwege (ubiquitär) . . . . .	19
2.8.1	Gs-gekoppelte Rezeptoren . . . . .	19
2.8.2	Gi/o-gekoppelte Rezeptoren . . . . .	20
2.9	Liganden-gesteuerte Ionenkanäle . . . . .	22
2.10	Liganden-regulierte Enzyme . . . . .	22
2.10.1	Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität (Beispiel: Insulin-Rezeptor) . . . . .	22
2.11	nukleäre Rezeptoren . . . . .	23
2.12	Pharmakon-Rezeptor-Interaktion . . . . .	23
2.13	Wirkungsauslösung . . . . .	23
2.14	Wirksamkeit/Potenz . . . . .	24
2.15	Agonismus . . . . .	24
2.16	Antagonismus . . . . .	24
2.17	Toleranzphänomene . . . . .	24
2.17.1	Toleranz: . . . . .	24
2.17.2	Tachyphylaxie . . . . .	25

2.18	Unerwünschte Wirkungen von Pharmaka . . . . .	25
2.18.1	Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen . . . . .	25
2.18.2	Unerwünschte Wirkungen im Rahmen des pharmakodynamischen Wirkprofils . . . . .	25
2.18.3	Ursachen dosisabhängiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen . . . . .	25
2.18.4	Arzneimittel-unabhängige Faktoren, die zu einer relativen Überdosierung führen . . . . .	25
2.18.5	Unerwünschte Wirkungen durch Arzneimittelinteraktionen . . . . .	26
2.18.6	Unerw. Wirkungen außerhalb des pharmakodynam. Wirkprofils . . . . .	27
<b>3</b>	<b>Cholinerges System</b>	<b>29</b>
3.1	cholinerge und adrenerge Übertragung im peripheren efferenten Nervensystem . . . . .	29
3.1.1	Eigenschaften des somatomotor. und autonomen Systems . . . . .	29
3.2	Acetylcholin . . . . .	29
3.2.1	Cholinerge Synapse . . . . .	29
3.2.2	Acetylcholinesterase . . . . .	29
3.3	Pharmakologische Beeinflussung cholinergischer Systeme . . . . .	29
3.3.1	Cholinerge Rezeptoren . . . . .	30
3.3.2	Agonisten / Antagonisten des nikotinischen Ach-Rezeptor . . . . .	30
3.3.3	nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien . . . . .	31
3.3.4	depolarisierende Muskelrelaxantien . . . . .	31
3.4	Agonisten / Antagonisten muskarinischer Rezeptoren / Antimuskarinerge Substanzen / Parasympatholytika . . . . .	32
3.4.1	Belladonna-Alkaloide . . . . .	32
3.4.2	M3-selektiv . . . . .	32
3.4.3	quarternäre Derivate . . . . .	32
3.5	muskarinerge Agonisten / direkte Parasympathomimetika . . . . .	33
3.6	Cholinesterase-Hemmer/indirekte Parasympathomimetika . . . . .	34
3.6.1	Hydrolyse von Ach durch AchE: . . . . .	34
3.6.2	Wirkung von AchE-Hemmern: . . . . .	34
3.6.3	reversible AchE-Hemmer . . . . .	34
3.6.4	irreversible AchE-Hemmer . . . . .	34
<b>4</b>	<b>Adrenerges System</b>	<b>35</b>
4.0.5	adrenerge Varikosität . . . . .	35
4.0.6	Hemmer der NA-Freisetzung . . . . .	35
4.0.7	indirekte Sympathomimetika . . . . .	36
4.1	adrenerge Rezeptoren . . . . .	36
4.2	$\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten / $\beta_2$ -Sympathomimetika . . . . .	36
4.3	$\alpha$ -Adrenozeptor-Agonisten . . . . .	36
4.4	$\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten . . . . .	38
4.5	$\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten . . . . .	38
4.6	• . . . . .	39
4.6.1	Wirkprofil . . . . .	39
4.6.2	Pharmakokinetik . . . . .	40
4.6.3	Kontraindikationen . . . . .	40
4.6.4	Wechselwirkungen . . . . .	40
4.6.5	Indikation . . . . .	40
4.6.6	unerwünschte Wirkungen . . . . .	41
4.7	Relative Rezeptorselektivität von Adrenozeptor-Agonisten und -Antagonisten . . . . .	41

<b>5</b>	<b>RAAS/ Diuretika</b>	<b>42</b>
5.1	Renin-Angiotensin-System . . . . .	42
5.2	Renin-Inhibitoren . . . . .	42
5.3	ACE-Hemmer . . . . .	42
5.4	AT <sub>1</sub> -Rezeptor-Antagonisten . . . . .	43
5.5	Klassen von Diuretika . . . . .	44
5.5.1	Tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismen . . . . .	44
5.6	Schleifendiuretika . . . . .	44
5.7	Thiazide . . . . .	45
5.8	K <sup>+</sup> -sparende Diuretika . . . . .	46
5.9	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten . . . . .	47
5.10	Arterielle Hypertonie . . . . .	48
5.11	Therapie der Hypertonie . . . . .	48
<b>6</b>	<b>Digitalisglykoside</b>	<b>50</b>
6.1	Herzinsuffizienz . . . . .	50
6.2	Digitalisglykoside . . . . .	51
<b>7</b>	<b>Antiarrhythmika</b>	<b>54</b>
7.1	Mechanismen der Arrhythmieentstehung . . . . .	54
7.2	Antiarrhythmika-Klassen (Vaughan-Williams) . . . . .	55
7.2.1	Klasse I-Antiarrhythmika . . . . .	55
7.2.2	Klasse II-Antiarrhythmika . . . . .	56
7.2.3	Klasse III-Antiarrhythmika . . . . .	56
7.2.4	Klasse IV-Antiarrhythmika . . . . .	57
7.2.5	weitere als Antiarrhythmika eingesetzte Pharmaka . . . . .	57
7.2.6	weitere Kardiaka mit Wirkung auf kardiale Kanäle . . . . .	57
7.3	Relaxantien glatter Muskulatur . . . . .	57
7.3.1	Regulation des Tonus der glatten Muskulatur . . . . .	57
7.3.2	NO-Donatoren . . . . .	58
7.4	Ca <sup>2+</sup> -Kanalblocker . . . . .	60
7.4.1	spannungsabhängige Ca <sup>2+</sup> -Kanäle . . . . .	60
7.5	Koronare Herzkrankheit (KHK) . . . . .	61
7.5.1	Pathogenese und Klinik . . . . .	61
7.5.2	Symptomatische Behandlung der Angina pectoris (A.p.) . . . . .	62
7.5.3	Therapie des akuten Angina-pecto-is Anfall . . . . .	62
7.6	K <sup>+</sup> -Kanalöffner . . . . .	62
7.7	Phosphodiesterase(PDE)-Hemmer . . . . .	63
7.7.1	Unselektive PDE-Hemmer . . . . .	63
7.7.2	Selektive PDE-Hemmer . . . . .	64
<b>8</b>	<b>Antidiabetica</b>	<b>65</b>
8.1	Diabetes mellitus . . . . .	65
8.2	Insulinsynthese/-sekretion . . . . .	65
8.3	Insulin . . . . .	66
8.3.1	Kombinations-/Mischinsuline . . . . .	67
8.4	Sulfonylharnstoffe . . . . .	67
8.5	α-Glucosidasehemmer . . . . .	68
8.6	Biguanide . . . . .	68

8.7	Thiazolidindion-Derivate ("Glitazone") . . . . .	69
8.8	Glucagon-like-peptide-1(GLP-1)-Agonisten . . . . .	69
8.9	Dipeptidyl-Peptidase-IV(DPP-IV)-Hemmer . . . . .	70
8.10	SGLT2-Inhibitoren . . . . .	70
8.11	Diabets-mellitus Behandlung . . . . .	70
<b>9</b>	<b>Lipidsenker</b>	<b>72</b>
9.1	Lipoproteinstoffwechsel . . . . .	72
9.2	Fettstoffwechselstörung . . . . .	72
9.3	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) . . . . .	73
9.4	Cholesterol-Resorption . . . . .	74
9.5	Anionen-Austauscher-Harze . . . . .	74
9.6	Cholesterinresorptionshemmer . . . . .	75
9.7	Fibrate . . . . .	75
9.8	Nikotinsäurederivate . . . . .	76
9.9	Therapieindikationen bei Hypercholesterinämie . . . . .	77
<b>10</b>	<b>Hömostase, Thrombose</b>	<b>78</b>
10.1	Thrombozyten-Adhäsion/-Aktivierung . . . . .	78
10.2	Fibrinbildung über Koagulationskaskade . . . . .	78
10.3	Thrombozytenfunktionshemmer . . . . .	79
10.4	Antikoagulation . . . . .	80
10.4.1	Direkte Thrombin-Inhibitoren . . . . .	82
10.4.2	Direkte Faktor Xa-Inhibitoren . . . . .	83
10.5	Fibrinolytika . . . . .	83
10.6	Arterielle Thrombose, Beispiel: Akutes Koronarsyndrom . . . . .	84

# Kapitel 1

## Pharmakokinetik

Vorgänge nach oral Gabe eines Pharmakon

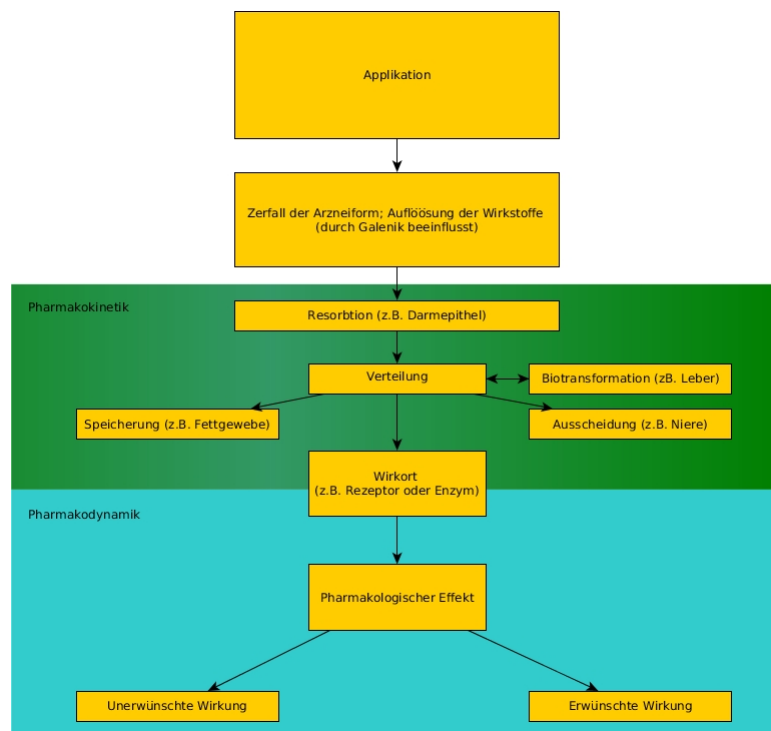


Abbildung 1.1: Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

### 1.0.1 Definitionen

**Pharmakon** biologisch wirksame Substanz (ohne Wertung) auch „Wirkstoff“; Wirkung erwünscht → Heilmittel; Wirkung unerwünscht → Gift

**Arzneistoff** Pharmakon, das zur Vorbeugung, Linderung, Heilung oder Erkennung von Erkrankungen dienen kann

**Arzneimittel** zur Anwendung bei Mensch/Tier bestimmte Zubereitungsform eines Pharmakons nach der Zulassung

### 1.0.2 Bezeichnung von Pharmaka

1. chemischer Name, Code-Nummer *4'-Hydroxyacetanilid*
2. internationaler Freiname „generic name“ *Paracetamol*
3. Handelsname, Warenzeichen Benuron <sup>®</sup>, Captin <sup>®</sup>, Enelfa <sup>®</sup> (25 Namen allein in Deutschl.)

### 1.0.3 Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

**Pharmakokinetik** Einflüsse des Organismus auf das Pharmakon (Resorption, Verteilung, Speicherung, Elimination)

**Pharmakodynamik** Einflüsse des Pharmakon auf den Organismus (Wirkmechanismus, zelluläre und system. Wirkung)

**Pharmakokinetik** Vorgänge nach oraler Applikation eines Pharmakon

**Elimination** Prozesse, die zur Konzentrationsabnahme des Pharmakons im Körper führen

1. Biotransformation / Metabolisierung
2. Ausscheidung (Niere, Galle, Lunge)

### 1.0.4 Biotransformation / Metabolisierung

**Problem** lipophile, unpolare Pharmaka werden gut resorbiert, aber schlecht ausgeschieden.

**Lösung** Biotransformation zu hydrophilen Metaboliten v.a. in der Leber, Darm, Niere, Lunge u.a.

**Phase I: Funktionalisierungsreaktion** Oxidation, Reduktion, Hydrolyse u.a. Einführung oder Freisetzung funktioneller, meist polarer Gruppen

- Wirkung des Pharmakons wird beeinflusst
- meist Voraussetzung für Phase II Reaktion

**Phase II: Konjugationsreaktion** Glucuronidierung, Acetylierung, Sulfatierung, Methylierung u.a.. Koppelung von entsprechenden Resten an funktionelle Gruppe, die häufig in Phase I geschaffen wurde → Entstehung von meist biologisch inaktiven, gut wasserlöslichen Produkten, die problemlos ausgeschieden werden können.

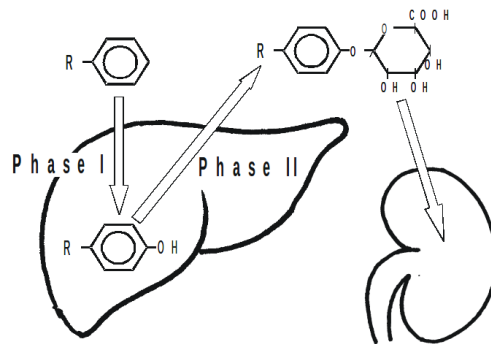


Abbildung 1.2: Biotransformation

### Bedeutung von Arzneimittelmetabolisierungsprozessen

- Eliminationsmechanismus
- Arzneimittelinteraktionen durch Enzymhemmung oder Enzyminduktion
- Bildung aktiver oder toxischer Metabolite
- präsystemische Elimination oral verabreichter Pharmaka (first-pass-Effekt)
- genetisch bedingte individuelle Unterschiede der Arzneimittelelimination

Für den Fremdstoffmetabolismus wichtige Vertreter aus der Superfamilie der humanen Cytochrom P450 Monooxygenasen (CYP)



Name	Vorkommen	typische Substrate	Induktoren	Inhibitoren	Bemerkungen
CYP1A1	intestinal, pulmonal	arom. Kohlenwasserstoffe, Paracetamol	arom. Kohlenwasserstoffe, via Ah-Rezeptor	Chinole	mögliche Bedeutung bei Biotoxifizierung von Präkanzerogenen
CYP1A2	hepatisch	Coffein, Theophyllin	arom. Kohlenwasserstoffe via Ah-Rezeptor (z.B. Tabakrauch)		mögliche Bedeutung bei Biotoxifizierung von Präkanzerogenen
CYP2B6	hepatisch	Cyclophosphamid	Cyclophosphamid, Phenobarbital		
CYP2C9/19	hepatisch, intestinal	Phenytoin, Warfarin, Omeprazol	Barbiturate, Rifampicin	Cimetidin	ca. 20% aller Pharmaka
CYP2D6	hepatisch intestinal renal	$\beta$ -Blocker Antiarrhythmika Antidepressiva Neuroleptika		Chinidin SSRI (z.B. Fluoxetin)	ca. 25% aller Pharmaka, 40% aller Allele defekt
CYP2E1	hepatisch intestinal Leukozyten	Ethanol Nitrosamine	Ethanol Isoniazid	Disulfiram	ca. 15% aller Pharmaka Biotoxifizierung?
CYP3A4	hepatisch intestinal	Ciclosporin Nifedipin Terfenadin Ethindyllestradiol HIV-Proteaseh. Statine	Rifampicin Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital Hyperforin (Johanniskraut)	Azol-Antimykotika Naringin (Grapefruitsaft) HIV-Proteaseh. Makrolide	ca. 40-50% aller Pharmaka

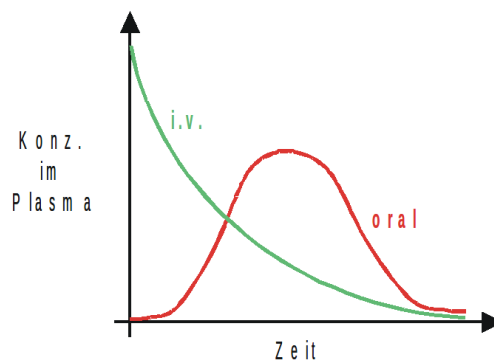


Abbildung 1.3: Bioverfügbarkeit

### Mechanismen der Induktion von Cytochrom P450 Monooxygenasen

Xenobiotikum / Pharmakon	Pharmakon	nukleärer Rezeptor (A/B)	Rezeptor	induz. Enzym / Transporter	Enzymsubstrate
Dioxin, aromatische Hydrocarbone (Rauchen)		Ah-Rezeptor/ARNT		CYP1A1 CYP1A2	aromat. Hydrocarbone, Coffein, Theophyllin; <i>nicht</i> Dioxin!
Barbiturate		CAR/RXR		CYP2B,C ABCC3	viele Pharmaka
Rifampicin, Hyperforin, Paclitaxel, u.a.		PXR/RXR		CYP3A/2C)/ MDR-1, ABCB1, C2	viele Pharmaka
Fibrate		PPAR $\alpha$ /RXR		CYP4A1,3	

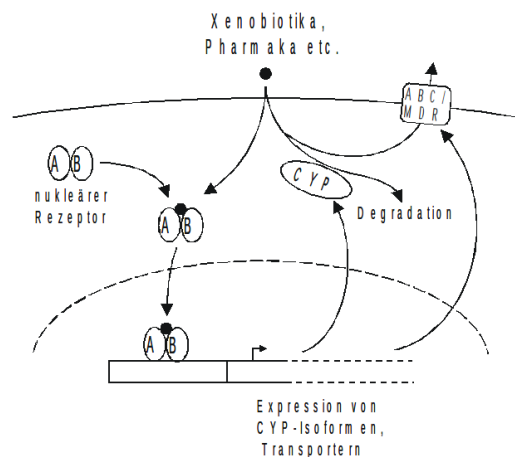


Abbildung 1.4: Induktion von Cytochrom P450 Monooxygenasen

### Beispiele für Arzneimittelinteraktionen durch Enzymhemmung und -induktion

#### Enzyminduktion

- Induktion von CYP1A1/2 bei Rauchern → Abbau von Theophyllin und Coffein ↑
- Induktion von CYP3A4 durch Rifampicin, Johanniskraut, Phenytoin u.a.
  - Abbau von Ethinylestradiol ↑ („Pillenversager“)
  - Abbau von Ciclosporin (Transplantat-Abstoßung) etc.

#### Enzymhemmung

- Hemmung von CYP2D6 durch Selektive Serotonin-„Reuptake“-Hemmer (z.B. Fluoxetin)
  - verminderter Abbau von Antidepressiva, Neuroleptika
- Hemmung von CYP3A4 durch Azol-Antimykotika oder Grapefruitsaft u.v.a.
  - verminderter Abbau von Ciclosporin (→ Nephrotoxizität) oder Terfenadin, Cisaprid (→ Herzrhythmusstörungen) oder Statinen (→ Myopathie)

## Phase II Reaktionen

### Glucuronosyltransferasen

- ca. 40% aller Pharmaka
- Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT)
- 17 Isoformen, mikrosomal; Leber, Darmepithel, Niere

### Glutathion-S-Transferase (GST)

- ca. 10% aller Pharmaka

### N-Acetyltransferase (NAT)

- ca. 10% aller Pharmaka
- 2 Isoformen (NAT I und NAT II); NAT II Polymorphismus

### Sulfotransferase (SULT)

- ca. 20% aller Pharmaka
- Transfer eines Sulfat-Restes aus dem Kosubstrat PAPS

### Methyltransferase

- Methylgruppentransfer aus S-Adenosylmethionin

## Bildung aktiver oder toxischer Metabolite (Beispiele)

Inaktiv (Pro Drug)	Aktiv	Toxisch ("Giftung")
	Diazepam → Oxazepam	
Codein	→ Morphin	
	Paracetamol	→ N-Acetyl-benzo-chinonimin (Leberzellnekrose)
L-Dopa	→ Dopamin	
Azathioprin	→ Mercaptopurin	
Parathion (E 605)		→ Paraoxon (Acetylcholinesterasehemmer)

Abbildung 1.5: Bildung aktiver oder toxischer Metabolite (Beispiele)

## First-Pass-Effekt

enteral resorbierte Pharmaka gelangen nach Passage der Darmwand über die Pfortader zuerst in die Leber, danach in die systemische Zirkulation *First-Pass-Effekt*: Anteil eines Pharmakons, der bei Passage der Darmwand und Leber metabolisiert oder zurückgehalten wird hoher first-pass-Effekt: z.B. Glyceroltrinitrat, Lidocain

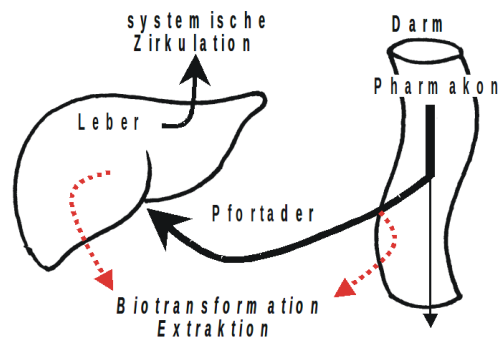


Abbildung 1.6: First-Pass-Effekt

### 1.0.5 Pharmakogenetik / Genetisch bedingte Unterschiede in der Metabolisierung von Pharmaka (Beispiele)

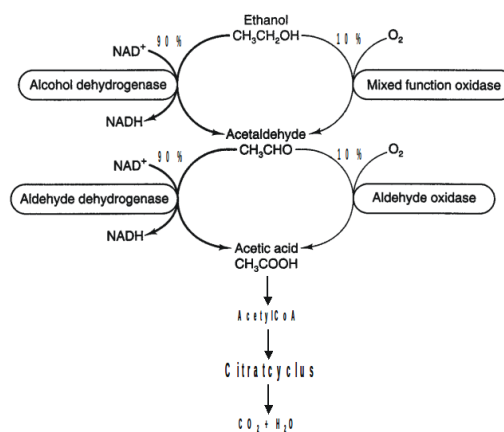


Abbildung 1.7: Ethanol Biotransformation

**Phase I** *Aldehyd-Dehydrogenase 2*: inaktive Variante bei 50% der Asiaten → Abbau von Äthanol ↓

*CYP2D6* inaktive Variante bei 8% der Europäer „PM, poor metabolizer“ vs. „EM, extensive metabolizer“  
Abbau von  $\beta$ -Blockern, Antidepressiva, Antiarrhythmika u.a. ↓

**Phase II** *N-Acetyltransferase (NAT II)* „langsam Acetylierer“ vs. „schnell Acetylierer (je 50% bei Europäern) → Abbau von Isoniazid u.a. ↓

### 1.0.6 Ausscheidung

v.a. renal, biliär/intestinal, pulmonal

**renal** (häufigster Ausscheidungsweg)

- glomeruläre Filtration bis Molmasse von ca. 15.000-20.000
- tubuläre Rückresorption lipophile Stoffe: gut; hydrophile Stoffe: schlecht Basen und Säuren: pH-abhängig
- tubuläre Sekretion: aktiver Prozeß im proximalen Tubulus; Transportsystem für organische Säuren z.B. Harnsäure, Penicillin G (u.a. MRP2) Transportsystem für organische Basen z.B. Dopamin (u.a. MDR1), organ. Anionen (z.B.: Thiazide)

Allgemein: Renale Ausscheidung ↓ bei Niereninsuffizienz und im Alter

**bilär/intestinal** häufig Metabolite mit Molmassen >500 z.B. Tetracycline, Digitoxin-Metabolite *enterohepatischer Kreislauf* Intestinale Ausscheidung

**pulmonal** z.B. Inhalationsanästhetika

### 1.0.7 Elimination von Pharmaka

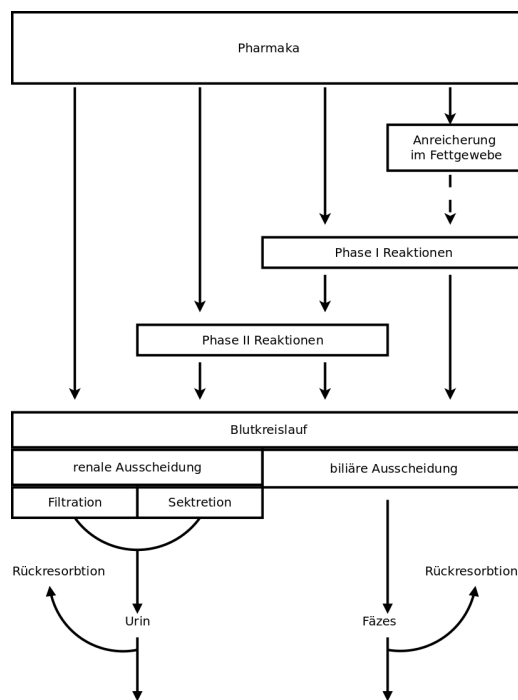


Abbildung 1.8: Elimination

### 1.0.8 Pharmakokinetische Parameter

**Bioverfügbarkeit** Der Anteil eines Pharmakons, der unverändert ins systemische Blut (großer Kreislauf) gelangt. Bei i.v.-Gabe: 100%

**Bei oraler Gabe abhängig von:** Wirkstofffreisetzung, Resorptionsquote, First-Pass-Effekt

**„area under the curve“ (AUC):** AUC repräsentiert die Substanzmenge, die in das systemische Blut gelangt (unabhängig von der Resorptionsgeschwindigkeit)

AUC ist ein Maß für die Bioverfügbarkeit  $f = \frac{AUC_x}{AUC_{i.v.}} * 100[\%]$

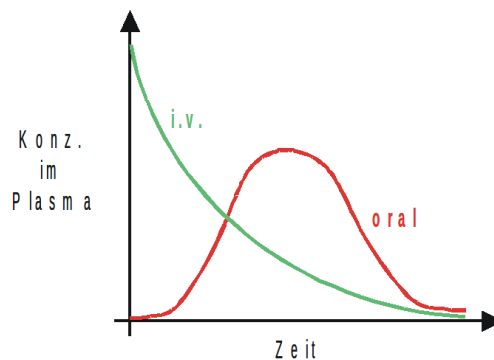


Abbildung 1.9: Bioverfügbarkeit

**Verteilungsvolumen** fiktives Volumen, in dem sich ein Pharmakon verteilen würde, wenn es die gleiche Konzentration wie im Plasma hätte  $V = \frac{\text{Menge des Pharmakons im Organismus}}{\text{Plasmakonzentration}}$ . Das Verteilungsvolumen ist ein *Proportionalitätsfaktor* zwischen der im Körper vorhandenen Menge und der Plasmakonzentration.

**Clearance** Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einem Pharmakon befreit wird → Maß für die Eliminationsleistung  $CL = \frac{\text{Menge eines Pharmakons, die pro Zeiteinheit eliminiert wird}}{\text{Plasmakonzentration}}$

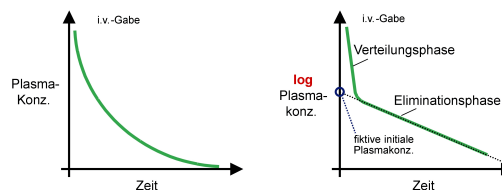


Abbildung 1.10: Clearance

**Plasmahalbwertszeit  $t_{1/2}$**  Zeit, in der die Plasmakonzentration auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes abfällt.

**Kinetik nach wiederholter Gabe** Konz. im Körper abhängig von: - Dosis, - Dosierintervall, - Eliminations-HWZ

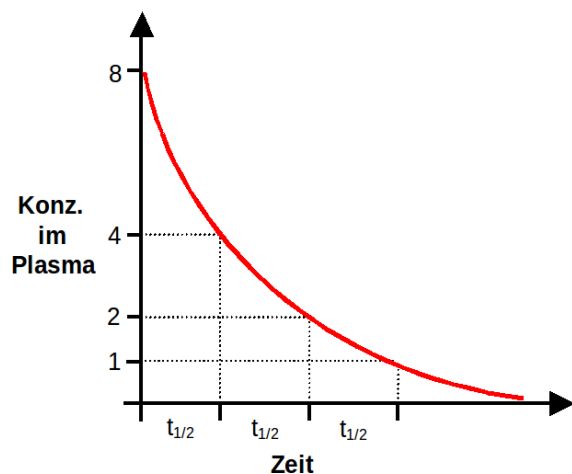


Abbildung 1.11: Kinetik 0. Ordnung: (häufig !) Eliminationsgeschwindigkeit ist proportional zur jeweiligen Plasmakonzentration, Exponentialfunktion

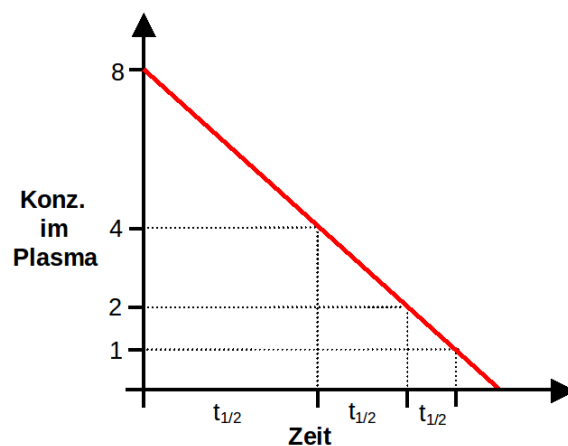


Abbildung 1.12: Kinetik 1. Ordnung: (selten) Eliminationsgeschwindigkeit ist konstant z.B. durch Sättigung des abbauenden Enzyms

**Kumulation** Wirkstoffzunahme nach wiederholter Gabe; abhängig vom relativen Dosierintervall ( $\epsilon$ );  $\epsilon = \frac{\text{Dosierintervall}(\tau)}{\text{Eliminations-HWZ}}$  ( $t_{1/2}$ );  $\epsilon < 1 \rightarrow$  Gefahr der Kumulation (z.B. Pharmaka mit langer  $t_{1/2}$ ; Digitoxin, Cumarine u.a.)

# Kapitel 2

## Pharmakodynamik

### 2.1 Angriffsorte von Pharmaka

#### 2.1.1 Fremdorganismus / Mikroorganismus

(Bakterium, Virus, Pilz, Parasit)

#### 2.1.2 Menschlicher / tierischer Organismus (Makroorganismus)

##### Extrazellulär

1. physikalisch wirksam: Laxantien, osmotische Diuretika, Plasmaexpander
2. chemisch wirksam: Antazida, Chelatbildner, Protaminsulfat (bindet Heparin), Ionenaustauscher wie Cholestyramin (bindet Gallensäuren)
3. enzymatisch wirksam: tPA (Fibrinolyse), Enzym-Substitution

##### Zellulär

1. Zytoskelett z.B.: Vincaalkaloide (Zytostatika), Colchizin
2. DNS z.B.: Alkylantien (Zytostatika)
3. Transporter z.B.: Noradrenalin-/Serotonin-Transporter (Antidepressiva) Ionentransporter (Diuretika); Protonenpumpe (Omeprazol)
4. Ionenkanäle z.B.: Spannungsabhängiger  $Na^+$ -Kanal (Lokalanästhetika) Spannungsabh.  $Ca^{2+}$ -Kanal (Calciumkanal-Blocker) ATP-regulierter  $K^+$ -Kanal (Sulfonylharnstoffe)
5. Schlüsselenzyme (meist Inhibition) z.B.:  $Na^+/K^+$ -ATPase (Digitalis-Glykoside) Monoaminoxidasen (Antidepressiva, Anti-Parkinson) Acetylcholinesterase (Parasympathomimetika) Cyclooxygenase (Analgetika) Angiotensin-Konversionsenzym (ACE-Hemmer) HMG-CoA-Reduktase (Lipidsenker) Vitamin-K-Reduktase (Cumarine) Guanylyl-Cyclase (org. Nitrate, Stimulation!)
6. Rezeptoren (Agonismus oder Antagonismus) viele !



## 2.2 Kanäle: Definition und Funktion

Membranporen, die selektiv den Transport von Ionen oder Wasser entlang eines elektrochemischen Gradienten erlauben;  $10^6 - 10^8 \frac{\text{Ionen}}{\text{Sekunde}}$  z.B.: Spannungs-abhängig, Liganden-operiert, d. Phosphorylierung reguliert.

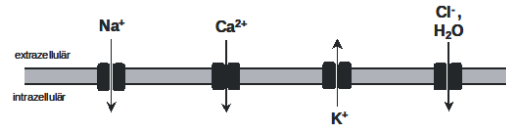


Abbildung 2.1: Kanäle der Zellmembran

### $Na^+$ -Kanäle (Beispiele)

- Nicht-Spannungs-abhängig (epitheliale  $Na^+$ -Kanäle) *Pharmaka*: Diuretika (z.B.: Amilorid) ENac
- Spannungs-abhängige  $Na^+$ -Kanäle (erregbare Zellen) *Pharmaka*: Lokalanästhetika, Klasse-I-Antiarrhythmika, Antiepileptika (z.B.: Lidocain, Phenytoin, Carbamazepin)

### $Ca^{2+}$ -Kanäle (Beispiele)

- Spannungs-abhängige  $Ca^{2+}$ -Kanäle *Pharmaka*:  $Ca^{2+}$ -Kanalblocker (z.B. Dihydropyridine (Nifedipin))

### $K^+$ -Kanäle (Beispiele)

- Spannungs-abhängige  $K^+$ -Kanäle *Pharmaka*: Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol)
- ATP-regulierte  $K^+$ -Kanäle *Pharmaka*: Orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe; z.B. Glibenclamid) Vaso-relaxantien (z.B. Minoxidil)

## 2.3 Transporter: Definition und Funktion

Membranproteine, die selektiv den Transport von Molekülen entlang oder gegen einen elektrochemischen Gradienten erlauben; im Gegensatz zu den Kanälen findet eine Bindung an das Solut sowie eine umfangreiche des Transporters Konformationsänderung statt; Transportrate:  $10^0 - 10^4 \frac{\text{Moleküle}}{\text{Sekunde}}$

**Carrier** (primär nicht-aktiver Transporter)

Uniporter, Kotransporter (Symporter), Antiporter (Austauscher) Beispiele:

### $Na^+$ /Neurotransmitter-Kotransporter

- NAT (Noradralin) *Pharmaka*: Antidepressiva (z.B.: Reboxetin, Desipramin)
- SERT (Serotonin) *Pharmaka*: Antidepressiva (z.B.: Fluoxetin)
- GAT (GABA) *Pharmaka*: Antiepileptika (z.B.: Tiagabin)
- DAT (Dopamin) *Pharmaka*: Cocain

### **Kation/Cl-Kotransporter**

- NKCC ( $Na^+/K^+/2Cl^-$ ) *Pharmaka*: Schleifendiuretika (z.B.: Furosemid)
- NCC ( $Na^+/Cl^-$ ) *Pharmaka*: Diuretika (z.B.: Hydrochlorothiazid)

**Pumpen** (aktive, primär ATP-verbrauchende Transporter)

### **Ionenpumpen** (Beispiele)

- $Na^+/K^+$ -ATPase *Pharmaka*: Digitalisglykoside (z.B.: Digitoxin)
- $H^+/K^+$ -ATPase *Pharmaka*: Protonenpumpenhemmer (z.B.: Omeprazol)

### **ABC-Transporter** (ATP-binding cassette; Beispiele)

- MDR, MRP Multidrug resistance gene product Arzneimittelresistenz (z.B. Zytostatika)

## **2.4 Enzyme**

Die meisten Pharmaka, die über Enzyme wirken, hemmen als Substratanaloga das Enzym kompetitiv, reversibel oder irreversibel. Eine Ausnahme stellen z.B. organ. Nitrate dar, die durch Freisetzung von NO die Guanylylcyclase stimulieren.

Körpereigene Enzyme Oxidoreduktasen	Substrat	Produkt	Pharmakon (Beispiel)
HMG-CoA-Reduktase Vit.-K-Reduktase 5 $\alpha$ -Reduktase Cyclooxygenase	HMG-CoA Vitamin K Testosteron Arachidonat	Mevalonat Vitamin-K-Hydrochinon 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron Prostaglandin H2	Lovastatin, Simvastatin Phenprocoumon Finasterid Acetylsalicylsäure (ir- rev.); Diclofenac (rev.) u.a. Moclobemid (rev.)
Monoaminoxidase A	Abbau v. Serotonin, No- radrenalin, Dopamin		
Monoaminoxidase B	Abbau v. Dopamin, Phe- nylethylamin u.a.		Selegilin (irrev.)
Xanthinoxidase	Xanthin	Harnsäure	Allopurinol
Peroxidase	Tyrosylreste	Iodotyrosylreste	Carbimazol
Dihydrofolatreduktase	Dihydrofolat	Tetrahydrofolat	Methotrexat
Transferasen			
Tyrosinkinase	Tyrosinreste	Phosphotyrosinreste	Imatinib, Gefitinib
COMT	Catecholgruppe	Methoxycatechol	Entacapon
GABA Transaminase	GABA	Succinatsemialdehyd	Vigabatrin
Hydrolasen			
Phosphodiesterase	cAMP, cGMP	AMP, GMP	Theophyllin, Sildenafil
Acetylcholinesterase	Acetylcholin	Cholin, Acetat	Tacrin, Neostigmin, Sa- rin(irrev.)
Calcineurin (Phosphata- se)	P-Ser/Thr/Tyr	Ser/Thr/Tyr	Ciclosporin, Tacrolimus
$\alpha$ -Glucosidase	Disaccharid	Monosaccharid	Acarbose
Renin	Angiotensinogen	Angiotensin I	Aliskiren
ACE/Kininase II	Angiotensin I	Angiotensin II	Captopril, Lisinopril
Thrombin (Faktor IIa)	Fibrinogen	Fibrin	Hirudin, Dabigatran
Enkephalinase	Enkephalin		Racecadotril
Dipeptidylpeptidase IV	GLP-1(7-36)	GLP-1(9-36)	Sitagliptin, Vildagliptin
Lipase	Triacylglycerine	Monoacylglycerin, FS	Orlistat
Lyasen			
Guanylyl cyclase	GTP	cGMP	Glyceroltrinitrat, Molsi- domin
Dopamin-decarboxylase	L-Dopa	Dopamin	Benserazid, Carbidopa

Mikrobielle Enzyme	Pharmakon (Beispiel)
Bakterien	
Peptidoglykansynthetasen	$\beta$ -Laktame
Dihydrofolat-Reduktase	Trimethoprim
Dihydropteroat Synthase	Sulfonamide
bakt. Topoisomerase II	Gyrasehemmer
Pilze	
Lanosterol C14 Demethylase	Azole
Squalenepoxidase	Allylamine
Protozoen	
Dihydrofolat-Reduktase	Pyrimethamin
Viren	
HIV Reverse Transkriptase	Zidovudin, Didanosid
HIV Protease	Saquinavir
Neuraminidase	Zanamivir

## 2.5 Rezeptor: Definition und Funktion

1. Erkennen (hohe Spezifität) und reversibles Binden (hohe Affinität) des Wirkstoffes (physiol. Ligand oder Pharmakon)
2. Bindung löst Signalweiterleitungsfunktion aus

## 2.6 Rezeptortypen

- membranär
  - G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
  - Liganden-gesteuerte Ionenkanäle
  - Liganden-regulierte Enzyme multimere Rezeptoren
- zytosolisch/nukleär
  - nukleäre Rezeptoren

## 2.7 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)

ca. 1500 Säugergene für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, davon ca. 1000 olfaktorische, gustatorische und Pheromon-Rezeptoren sowie ca. 500 Rezeptoren für Hormone, Neurotransmitter u.a.

### 2.7.1 Aktivierungs-/Inaktivierungs-Zyklus

## 2.8 G-Protein vermittelte Signalwege (ubiquitär)

### 2.8.1 Gs-gekoppelte Rezeptoren

→ Adenylatcyclase $\uparrow$  → cAMP $\uparrow$  → PKA $\uparrow$  → Proteinphosphorylierung

**Beispiele**  $\beta_{1,2}$ -adrenerg, Histamin  $H_2$ , Dopamin  $D_1, D_5$ , Prostacyclin IP, Adenosin  $A_2$ , Vasopressin  $V_2$

### 2.8.2 Gi/o-gekoppelte Rezeptoren

$\rightarrow$ Adenylylcyclase  $\downarrow \rightarrow$  cAMP  $\downarrow \rightarrow$  Spannungsabh.  $Ca^{2+}$ -Kanal  $\downarrow \rightarrow K^+$ -Kanal (GIRK)  $\uparrow \rightarrow$  Erregbarkeit  $\downarrow$

**Beispiele** Opiode ( $\mu, \delta, \kappa$ ), GABAB, Cannabinoide  $CB_{1,2}$  Dopamin  $D_{2-4}$ , mGluR2-4,6-8,  $\alpha_2$ -adrenerg, muskarinerg  $M_{2,4}$ , Adenosin  $A_1$ , Somatostatin  $Sst_{1-5}$ , 5-HT<sub>1</sub> Chemokine CCR1-10; CXCR1-5

Physiol. Ligand Aminosäuren Glutamat GABA Biogene Amine Acetylcholin (Nor)Adrenalin	Rezeptor	G-Protein(e)	Pharmaka (Beispiele)
	mGluR1,5;2-4,6-8 <i>GABA<sub>B1</sub>/GABA<sub>B2</sub></i>	$G_{q/11}; G_{i/o}$ $G_{i/o}$	DHPG (1/5-Ag, experimentell) Baclofen (Ag)
	$M_1, M_3, M_5; M_2, M_4$ $\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1D}, \alpha_{2A}, \alpha_{2B}, \alpha_{2C},$	$G_{q/11}; G_{i/o}$ $G_{q/11}; G_{i/o}, G_S$	Atropin (Ant); Carbachol (Ag) Phenylephrin (Ag); Prazosin (Ant) Clonidin (Ag); Yohimbin (Ant) Isopropanol (Ag); Propranolol (Ant)
$\beta_1, \beta_2, \beta_3$ Dopamin	$D_1, D_5; D_2, D_3, D_4$	$G_S; G_{i/o}$	Bromocriptin/Haloperidol ( $D_2-4$ -Ag/Ant)
Histamin	$H_1; H_2; H_3, H_4$	$G_{q/11}; G_{i/o}, G_S$	Loratadin (H1-Ant); Ranitidin (H2-Ant)
Serotonin	5-HT <sub>1A/B/D/E/F</sub> 5-HT <sub>2A/B/C</sub> ; 5-HT <sub>4/6/7</sub>	$G_{q/11}; G_{i/o}, G_S$	Sumatriptan (1B/D-Ag); Buspiron (1A-Ag), Risperidon (2A-Ant); Cisaprid (4-Ag)
Melatonin	$MT_1, MT_2$	$G_{i/o}$	Ramelteon (Ag)
Trace Amines	$TA_1, TA_2$	$G_S$	
Ionen			
Calcium	CaSR	$G_{q/11}; G_{i/o}$	Cinacalcet (Modul.)
Nukleotide / Nukleoside			
Adenosin	$A_1, A_3; A_{2A}, A_{2B}$	$G_{i/o}, G_S$	Theophyllin, Coffein (Ant)
ADP	$P_2Y_{12}, P_2Y_{13}$	$G_{i/o}$	Clopidogrel ( $P_2Y_{12}$ -Ant)
Lipide			
Endocannabinoide	$CB_1, CB_2$	$G_{i/o}$	$\Delta^9$ -THC (Ag); Rimonabant ( $CB_1$ -Ant)
$LTC_4, LTD_4$	$CysLT_1, CysLT_2$	$G_{q/11}$	Montelukast (Ant)
Lysophospholipide	$LP A_{1-5}, S1P_{1-5}$	$G_{q/11}, G_{12/13}, G_{i/o}$	Fingolimod (FTY720; S1P-Ag.)
Prostacyclin ( $PGI_2$ )	IP	$G_s$	Iloprost (Ag)
Prostaglandin $E_2$	$EP_1; EP_2; EP_4; EP_3$	$G_{q/11}; G_s; G_{q/11}, G_i$	Misoprostol (Ag)
Peptide / Proteine			
Angiotensin II	$AT_1; AT_2$	$G_{q/11}, G_{12/13}, G_{i/o}; ?$	Losartan ( $AT_1$ -Ant)
Bradykinin	$B_1, B_2$	$G_{q/11}$	Icatibant ( $B_2$ -Ant; experim.)
CGRP	CL+RAMP1	$G_{q/11}, G_S$	BIBN 4096 BS (Ant, exp.)
Chemokine	CCR1-10; CXCR1-5	$G_{i/o}$	Maraviroc (CCR5-Antag.)
Cholecystokinin	$CKK_1, CKK_2$	$G_{q/11}, G_S$	
Komplem. C3a / C5a	C3a; C5a	$G_{i/o}$	
Endothelin- 1, -2, -3	$ETA; ET_B$	$G_{q/11}, G_{12/13}, G_s$	Bosentan ( $ETA/B$ -Ant), Darusentan ( $ETA$ -Ant)
Galanin	GAL1-3	$G_{q/11}, G_{i/o}$	
Glucagon-like pept.	GLP1-3	$G_S$	Exenatid (Ag)
Glykoproteinhorm.	TSH, LH, FSH	$G_s$	
Melanocortine	MC1,3,4,5	$G_S$	
Glukagon	Glukagon	$G_S$	
Gonadoliberin	GnRH	$G_{q/11}$	Buserelin (Ag)
Motilin	GPR38	$G_{q/11}$	Erythromycin (Ag)
Opioide	$\gamma, \kappa, \mu, ORL1$	$G_{i/o}$	Morphin (Ag), Naloxon (Ant)
Orexin A/B	OXYD, OX2	$G_s, G_{q/11}$	
Oxytocin	OT	$G_{q/11}, G_{i/o}$	Atosiban (Ant, experimentell)
PTH	PTH/PTHrP	$G_s, G_{q/11}$	Teriparatid (Ag)
Sekretin	Secretin	$G_s$	
Somatostatin	$SST_{1-5}$	$G_{i/o}$	Octreotid (Ag)
Substance P	$NK_1$	$G_{q/11}$	Aprepitant (Ant)
Urotensin II	UT-II (GPR14)	$G_{q/11}$	
VIP, PACAP	$VIPAC_{1,2}, PAC_1$	$G_s$	
Vasopressin	$V_{1a}, V_{1b}; V_2$	$G_{q/11}; G_s$	Desmopressin ( $V_2$ -Ag), Terlipressin ( $V_1$ -Ag)
Proteasen (der durch proteolyt. Spaltung gebildete "neue" N-Terminus fungiert als interner Ligand)			
Thrombin u.a.	PAR-1/2/4	$G_{q/11}, G_{12/13}, G_{i/o}$	
Trypsin u.a.	PAR-2	$G_{q/11}$	
"orphan"-Rezeptoren (physiologischer Ligand bisher unbekannt)			
?	GRP109A (HM74a)	$G_i$	Nikotinsäure (Ag)

## 2.9 Liganden-gesteuerte Ionenkanäle

Rezeptor	Ligand	Kanaltyp	Pharmaka(Beispiele)
Pentamere nikotinisch	Acetylcholin	$Na^+/K^+$	Curare/Muskelrelaxantien (Ant)
5 – $HT_3$	Serotonin	$Na^+/K^+$	Ondansetron (Ant; Antiemetika)
$GABA_A$ Glyzin-R. Tetramere	$GABA_A$ Glyzin-R.	$Cl^-$ $Cl^-$	Benzodiazepine (Modul.) Strychnin (Ant)
NMDA	Glutamat	$Na^+/K^+/(Ca^{2+})$	Phencyclidin (Ant), Memantin (Modul.)
AMPA	“	$Na^+/K^+$	
Kainat	“	$Na^+/K^+$	
Trimere ATP	P2X	$Na^+/K^+/(Ca^{2+})$	

## 2.10 Liganden-regulierte Enzyme

### 2.10.1 Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität (Beispiel: Insulin-Rezeptor)

BILD!

- Insulin-Rezeptor Familie: Insulin, Insulin-like growth factor (IGF-1) etc.
- Pharmaka: verschiedene Insuline
- ErbB Rezeptor Familie: Epidermal growth factor (EGF), ErbB1-4 etc.
- Pharmaka: Trastuzumab (Antikörper gegen ErbB2/Her2)
- Gefitinib, Erlotinib (Tyrosinkinasehemmer mit Selekt. für ErbB1)
- Cetuximab (Antikörper gegen ErbB1)
- Platelet-derived growth factor (PDGF)- Rezeptor Familie: PDGF, CSF, SCF
- Pharmaka: Imatinib (Tyrosinkinasehemmer mit Selekt. v.a. für BCR-ABL)
- Vascular endothelial growth factor (VEGF)-Rezeptor Familie : VEGF
- Pharmaka: Bevacizumab (Antikörper gegen VEGF)
- Fibroblast growth factor (FGF)-Rezeptor Familie: FGF
- Nerve growth factor (NGF)-Rezeptor Familie: NGF, Neurotrophins etc.
- Hepatocyte growth factor (HGF): HGF
- Eph family receptors: Ephs, Ephrins; Axl; Tie; etc..

## 2.11 nukleäre Rezeptoren

Ligand Östrogen	Rezeptor A/B ER/ER	Pharmaka (Beispiele) Ethinylestradiol (Ag); Tamoxifen(Ag/Ant); Clomiphen (pAg)
Progesteron	PR/PR	Norethisteron (Ag), Mifepriston (Ant)
Androgen	AR/AR	Nandrolon (Ag), Flutamid (Ant)
Aldosteron	MR/MR	Spironolacton (Ant); Fludrocortison (Ag)
Glukokortikoide	GR/GR	Dexamethason (Ag)
Retinsäure	RAR/RXR	Acitretin (Ag)
Schilddrüsenhormon	TR/RXR	T3 (Ag)
Vitamin D	VDR/RXR	Tacalcitol (Ag)
Gallensäuren	FXR/RXR	
Oxysterole	LXR/RXR	
Xenobiotika	Ah-Rezeptor/ARNT	Dioxin (Ag)
Xenobiotika	CAR / RXR	Barbiturate (Ag)
Xenobiotika	PXR bzw. SXR/RXR	Rifampicin (Ag) u.a.
Fettsäuren	PPAR $\alpha$ / RXR	Fibrate (Ag)
Fettsäuren	PPAR $\gamma$ / RXR	Thiazolidindione (Ag)

## 2.12 Pharmakon-Rezeptor-Interaktion



$$\frac{[P] * [R]}{[PR]} = \frac{k_2}{k_1} = K_D \quad (2.2)$$

Abbildung 2.2: Pharmakon-Rezeptor-Interaktion:  $k_1$ : Geschwindigkeitskonstante der Assoziation;  $k_2$ : Geschwindigkeitskonstante der Dissoziation im Äquilibrium gilt gemäß Massenwirkungsgesetz:  $K_D$ : Äquilibrium-Dissoziations-Konstante Maß für die Affinität  $K_D$  der meisten physiologischen Rezeptoren im Bereich von:  $10^{-9}$  -  $10^{-6}$  M

## 2.13 Wirkungsauslösung

**Intrinsische Aktivität (Wirksamkeit, „efficacy“)** Maß für die maximale Wirkung eines Pharmakons

**Konzentrations- Wirkungs-Beziehung:**  $EC_{50}$ : effektive Konzentration 50%  $\neq K_D$

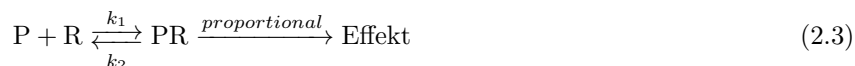


Abbildung 2.3: Wirkungsauslösung: Der Effekt ist proportional der Rezeptor-Besetzung



## 2.14 Wirksamkeit/Potenz

**Potenz:** Maß für die Konzentration einer Substanz, die zur Erreichung der halb- maximalen Wirkung notwendig ist

**Wirksamkeit:** Maß für die maximal erreichbare Wirkung

## 2.15 Agonismus

- unbesetzter Rezeptor hat basale Aktivität
- Agonist: Affinität zu Rezeptor + intrinsische Aktivität
  - volle/partielle Wirksamkeit → voller/partieller Agonismus
  - negativ intrinsische Aktivität → inverser Agonismus
- Antagonist/Blocker: Affinität zu Rezeptor, keine intrinsische Aktivität

## 2.16 Antagonismus

**Agonist:** Affinität zum Rezeptor + intrinsische Aktivität

**Antagonist:** Affinität zum Rezeptor, keine intrinsische Aktivität

**kompetitiver Antagonismus** Antagonist konkurriert mit Agonist um Bindungsstelle → Parallelverschiebung der DWK

**nichtkompetitiver Antagonismus**

- keine Competition mit Agonist, eher selten
- Beeinflussung der Rezeptor-Effektor-Kopplung
- Wirkung kann durch hohe Agonist-Konzentrationen nicht aufgehoben werden
- Maximaleffekt des Agonisten verringert

## 2.17 Toleranzphänomene

### 2.17.1 Toleranz:

abnehmende Wirkung nach wiederholter Gabe bei gleicher Dosis

**pharmakokinetische Toleranz** z.B. Metabolisation ↑ (Barbiturate, Äthanol)

**pharmakodynamische Toleranz** z.B.: Rezeptorzahl ↓ ( $\beta$ -Adrenozeptor-Agonisten)

### 2.17.2 Tachyphylaxie

sehr rasche Toleranzentwicklung (Minuten bis Stunden)

- indirekte Sympathomimetika
- (organische Nitrate; Stunden bis Tage)

## 2.18 Unerwünschte Wirkungen von Pharmaka

**Hauptwirkung** therapeutisch erwünschte Wirkung

**Nebenwirkung** jede Reaktion außerhalb der Hauptwirkung

**Unerwünschte Wirkung** jede unerwünschte Reaktion, die auf die Verordnung eines Arzneimittels ursächlich zurückgeführt werden kann

$$\text{erwünschte therapeutische Wirkung (Hauptwirkung)} \longleftrightarrow \text{unerwünschte Wirkung (Nebenwirkung)} \quad (2.4)$$

### 2.18.1 Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen

2 - 5% in der Praxis

6 - 20% in der Klinik

ca. 5% der Klinikaufnahmenerfolge wegen unerw. Arzneimittelwirkungen

„Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohn' Gift; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist. Paracelsus“

### 2.18.2 Unerwünschte Wirkungen im Rahmen des pharmakodynamischen Wirkprofils

treten bei jedem Patienten dosisabhängig und spezifisch auf: „Die Dosis macht das Gift“

- bei therapeutischer Dosierung z.B.: Zytostatika
- erst bei Überdosierung: Pharmaka mit geringer therapeutischer Breite (Beispiele): Digitalisglykoside, Cumarin-Derivate, Lithium, Theophyllin

### 2.18.3 Ursachen dosisabhängiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

**Absolute Überdosierung** durch Verordnungs- oder Einnahmefehler

**Relative Überdosierung** durch verminderte Elimination (Metabolisierung/Ausscheidung) oder verstärkte Wirkung

### 2.18.4 Arzneimittel-unabhängige Faktoren, die zu einer relativen Überdosierung führen

- Alter des Patienten:
  - Kinder: Besonderh. der Pharmakokinetik (Verteilungsvolumen↑; hepat. Metabol. und renale Ausscheidung: ↓ bei Früh-/Neugeborenen; ↑ ab 1-2 Monaten) Nur bei Kindern auftretende unerwünschte Wirkungen z.B.: Tetracycline → Gelbfärbung der Zähne, Kariesanfälligkeit; Acetylsalicylsäure → Reye-Syndrom; Chloramphenicol → Grey-Syndrom

- ältere Menschen
  - \* Polymorbidität, Compliance
  - \* Pharmakokinetik (hepatische Metabolisierung ↓; renale Elimination ↓)
- Einfluss der Krankheit
  - auf Pharmakokinetik (z.B.: Metabolisierungs- und Ausscheidungsstörungen bei Leber- und Nierenerkrankungen)
  - auf Pharmakodynamik (z.B.: Hypokaliämie → verstärkte Digitaliswirkung)
- Schwangerschaft und Stillzeit
  - Unerw.: Wirkungen in der Schwangerschaft meist Phasen-spezifisch
  - Blastogenese bei Schädigung → Abstoßung
  - Embryogenese/Organogenese (Tag 15 - Tag 60) hohe Gefährdung durch teratogene Substanzen ! z.B.: Thalidomid → Phokomelien, Lithium → Herzmißbildungen, Alkohol → Entwicklungsverzögerung, Gesichtsmißbildungen, Phenytoin → Gaumenspalten
  - Fetalphase (Histogenese/funktionelle Reifung; 3. Monat - Geburt) keine teratogene Gefährdung, aber selektive unerwünschte Wirkungen v.a. auf Funktion und Wachstum des Fetus z.B.: ACE- Hemmer: gegenüber der Mutter gesteigerte Empfindlichkeit des Fetus → RR ↓ → Nierenfunktion ↓ → Anurie → Fruchtwassermangel; Tetrazykline: Einlagerung als  $Ca^{2+}$ -Komplex in Zahnschmelz und Knochen → Gelbfärbung der Zähne, evtl. Knochenschädigungen; Stillzeit: Im Gegensatz zur Schwangerschaft geringere Gefahr unerwünschter Wirkungen auf Kind
- Pharmakogenetische Faktoren
  - Pharmakokinetik z.B.: Polymorphismen Arzneimittel-metabolisierender Enzyme
  - Pharmakodynamik z.B.: Polymorphismen von pharmakologischen Zielstrukturen

### 2.18.5 Unerwünschte Wirkungen durch Arzneimittelinteraktionen

Häufigkeit steigt exponentiell mit Anzahl der verabreichten Pharmaka Auftreten unerw. Wirkungen, aber auch Wirkungsabschwächung

## Beispiele

Pharmakokinetisch		
Resorption		Effekte
$Ca^{2+}$ , $Mg^{2+}$ , $Al^{2+}$ , $Fe^{2+}$ ,	+ Tetracycline	Tetracyclinresorption ↓
Colestyramin	+ Digitalisglyk., Thyroxin u.a.	Resorption ↓
Metabolismus		
CYP3A4 Induktion		
Johanniskraut, Rifampicin	+ Ciclosporin	Transplantatabstoßung
Phenytoin, Carbamazepin	+ Ethinylestradiol	“Pillenversager”
HIV-Protease Hemmer		Wirkverlust der antiviralen Therapie
CYP3A4 Hemmung		
Azol-Antimykotika,	+ Statine	Statin-Abbau ↓ → Myopathierisiko ↑
HIV-Proteasehemmer,	+ Ciclosporin	Nephrotoxizität ↑
Makrolide, Grapefruitsaft	+ Cisaprid, Terfenadin	Long-QT-S., Torsade de Pointes
CYP2C9 Induktion		
Rifampicin, Phenytoin	+ Cumarine	Thromboserisiko ↑
CYP2D6 Hemmung		
Fluoxetin, Paroxetin	+ Trizykl. Antidepressiva	Kardiale Effekte
Ausscheidung		
Diuretika	+ Lithium	Lithiumausscheidung ↓
ASS	+ Methotrexat	Methotrexattoxizität ↑
Pharmakodynamisch		
additive Effekte		
Fibrate	+ Statine	Myopathierisiko ↑
β-Blocker	+ Verapamil/Diltazem	Bradykardie, AV-Block, Herzinsuff.
Aminoglykoside	+ Schleifendiuretika	Oto-, Nephro-Toxizität ↑
PDE5-Hemmer	+ organ. Nitrate	Schwere Hypotension
MAOA-Hemmer	+ SSRI (z.B.: Fluoxetin)	Serotoninsyndrom
ASS, Clopidogrel	+ Cumarinderivate	Blutungsneigung (v.a. Magen/Darm) ↑
$K^+$ -sparende Diuretika	+ ACE-Hemmer/AT1-Blocker	Hyperkaliämiegefahr
Benzodiazepine	+ Ethanol	Sedation↑
Antagonistischer Effekt		
NSAIDs (z.B. Ibuprofen, Indometacin)	+ Antihypertensiva(v.a. Diuretika)	Aufhebung der antihypertensiven Wirkung
β-Blocker	+ β <sub>2</sub> Agonisten	Antiasthmat. Effekt ↓
L-Dopa	+ klass. Neuroleptika	gegenseit. Abschwächung der Effekte
Ibuprofen	+ ASS	Thrombozytenfunktionshemmung ↓

## 2.18.6 Unerw. Wirkungen außerhalb des pharmakodynam. Wirkprofils

dosisunabhängig, nicht Arzneistoff-spezifisch, meist allergisch

**Arzneimittelallergie** : Arzneistoff / Metabolit bindet (als Hapten) an körpereigenes Makromolekül → Bildung eines Vollantigens → Bildung von Antikörpern oder sensibilisierten T-Lymphozyten → allergische Reaktion nach Reexposition

**Pseudoallergische Reaktion** : meist dosisabhängige, unspezif. Aktivierung immunologischer Prozesse, z.B. Freisetzung v. Mediatoren aus Mastzellen

# Kapitel 3

## Cholinerges System

### 3.1 cholinerge und adrenerge Übertragung im peripheren efferenten Nervensystem

#### 3.1.1 Eigenschaften des somatomotor. und autonomen Systems

	somatomotor. System	autonomes System
distale Synapse	Vorderhorn	Ganglion
Plexusbildung	nein	ja (v.a. Sympathikus)
Verzweigung	ja (motor. Einheit)	ja (Symp.>Parasymp.)
Myelinisierung	Nerven myelinisiert	postganglionär nicht myelinisiert

### 3.2 Acetylcholin

#### 3.2.1 Cholinerge Synapse

Depolarisation  $\rightarrow$   $Ca^{2+}$ -Einstrom  $\rightarrow$  Freisetzung von Ach aus Vesikeln in den synapt. Spalt  $\rightarrow$  Bindung von Ach an postsynapt. Rezeptor  $\rightarrow$  Inaktivierung von Ach durch Acetylcholinesterase (260 kDa,  $\alpha 2, \beta 2$ -Struktur, ca. 20.000/s)

#### 3.2.2 Acetylcholinesterase

**motorische Endplatte** 3 x 4 enzymatische Untereinheiten über Kollagenanker an Basalmembran des synaptischen Spalts verankert extrem hohe Umsatzrate (ca. 20.000 Ach-Moleküle/s)

**ZNS** 1 x 4 enzymatische Untereinheiten, über Lipidrest in Plasmamembran verankert

**sezernierte Form** 1 x 4 enzymatische Untereinheiten, hydrophil Acetylcholin-spezifische Form: u.a. Liquor unspez. Cholinesterase (Pseudocholinesterase, Butyrylcholinesterase): v.a. in der Leber synthetisiert, hohe Aktivität im Plasma

### 3.3 Pharmakologische Beeinflussung cholinergischer Systeme

- Nikotinischer Ach-Rezeptor (Agonisten/Antagonisten)

- Muskarinischer Ach-Rezeptor (Agonisten) → Direkte Parasympathomimetika
- Muskarinischer Ach-Rezeptor (Antagonisten) → Direkte Parasympatholytika
- Acetylcholinesterase-Hemmer → Indirekte Parasympathomimetika

### 3.3.1 Cholinerge Rezeptoren

**muskarinisch** G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Rezeptorsubtyp	Hauptlokalisation	zellulärer Effekt	Effektorsystem
$M_1$	neuronal ZNS	Exzitation	
	auton. Ganglien (v.a. enteral)	Magensaftsekretion ↑ M.-D.-Motilität ↑	PLC↑ ( $G_{q/11}$ )
$M_2$	kardial Sinusknoten	diastol. Depolar. ↓ ⇒ HF ↓	$K^+$ -Kanal↑
	AV-Knoten	Fortleitung ↓	$Ca^{2+}$ -Kanal ↓
	Atrium (Ventrikel)	Kontraktionskraft ↓	A-cyclase ↓
$M_3$	präsynaptisch	Transmitterfreisetzung ↓	( $G_{i/o}$ )
	exokrine Drüsen (Pankreas, Parotis)	Sekretion ↑	
	glatte Muskulatur (Bronch., Darm, Harnbl.)	Kontraktion ↑	PLC ↑ ( $G_{q/11}$ )
	vaskuläres Endothel	Vasodilatation (NO-Freisetz.)	
	Auge (Ziliarmuskel, M. constr. pupillae)	Kontraktion (Nahakomod.), Kontraktion (Miosis)	
$M_4$	ZNS	?	wie $M_2$
$M_5$	weit verbreitet (low level)	?	PLC ↑ ( $G_{q/11}$ )

**nikotinisch** ionotrope Rezeptoren, Pentamere, 2  $\alpha$ -Untereinheiten ( $\alpha 2-10$  3  $\beta$ -Untereinheiten ( $\beta 2-4$ )  $\alpha$ -Untereinheit bindet Ach Rezeptor bildet  $Na^+/K^+$ -Kanal, der d. Bindung von Ach geöffnet wird →  $Na^+$ -Einstrom → Depolarisation

$N_M$  (muskulärer Typ) ( $\alpha 1$ )<sub>2</sub>,  $\beta 1, \delta, \epsilon$  (embryonal/denerv. Muskel:  $\gamma$  statt  $\epsilon$ ) neuromuskuläre Endplatte der Skelettmuskulatur, vermittelt Kontraktion  $N_N$  (neuronaler Typ) ( $\alpha 4$ )<sub>2</sub>/ $(\beta 2)$ <sub>3</sub> häufig im ZNS, (v.a.  $K^+/Na^+$  permeabel) ( $\alpha 7$ )<sub>5</sub> häufig im ZNS, (auch  $Ca^{2+}$  permeabel) ( $\alpha 3$ )<sub>2</sub>/ $(\beta 4)$ <sub>3</sub> Ganglion-Typ → Depolarisation/Weiterleitung; NN-Mark → Sekretion von Katecholaminen

### 3.3.2 Agonisten / Antagonisten des nikotinischen Ach-Rezeptor

**Nikotin** (agonistische Wirkung v.a. auf neuronalen Rezeptor ( $N_N$ ))

#### Pharmakokinetik

- rasche Aufnahme über Mundschleimhaut oder Lunge (je nach pH-Wert)
- gute Verteilung (insb. ZNS) der nicht-ionisierten Form; Plasma-HWZ: 2-3 h
- 80% hepat. metabolisiert zu Cotinin

**Pharmakodynamik** niedrige Dosis: Ganglien erregend → Adrenalinfreisetzung aus NNM, RR↑, hohe Dosis: Ganglien blockierend (Depol.) + zentrale Effekte → komplexe Effekte: Durchfall, Magensaftproduktion ↑, RR↓, HF↓, Speichelsekretion ↑, Übelkeit, Tremor; Krämpfe, Atemlähmung Sucht-erzeugende Wirkung durch Aktivierung des „reward pathways Toxizität: 50 mg tödlich (1 Zigarette  $\simeq$  10 mg)

**Cytisin / Vareniclin** (partieller Agonismus an  $(\alpha 4)\beta 2$  Rezeptoren Cytisin z.B. im Goldregen vorkommend, 3-4 Früchte für Kleinkinder tödlich Abkömmling Vareniclin als Raucherentwöhnungsmittel 3/07 zugelassen.

**Muskelrelaxantien** (Wirkung v.a. auf muskulären Rezeptor ( $N_M$ ))

- nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien kompetitive Antagonisten am muskulären nikotinischen Ach-Rezeptor
- depolarisierende Muskelrelaxantien Agonisten am muskulären nikotinischen Ach-Rezeptor

**Wirkung** Motorische Lähmung, keine Bewusstseinsbeeinflussung äußere Augenmuskeln → Zunge → Finger → Nacken → Stamm → Extremitäten → Atemmuskulatur

**Einsatz** V.a. Narkose

**Pharmakokinetik** Quarternären Stickstoff → schlechte Resorption nach oraler Gabe → keine ZNS-Gängigkeit

### 3.3.3 nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

*Tubocurarin*: Wirkdauer 60-80 min; zusätzliche Wirkungen: Histaminfreisetzung aus Mastzellen Ganglienblockade

	Potenz (im Vergl. zu Tubocurarin)	Wirkdauer	Wirkbeginn
de → RR↓; obsolet.	Benzylisochinoline		
	Atracurium	ca. 2x	20-35 min
	Mivacurium	ca. 3x	15-25 min
	Steroidderivate		
	Pancuronium	ca. 5x	60-120 min
	Vecuronium	ca. 5x	45-90 min
	Rocuronium	ca. 0,5x	35-70 min

**Elimination** spontan (Atracurium); unspez. Esterasen (Atracurium, Mivacurium) renal/hepatisch: Steroidderivate

**Antidot** Acetylcholinesterase-Hemmer

### 3.3.4 depolarisierende Muskelrelaxantien

**Suxamethonium, Succinylcholin**

**Wirkung** Agonismus am Rezeptor, langsamer Abbau persistierende Depolarisation → Inaktiv. spannungsabh.  $Na^+$ -Kanälen → Sarcolemm elektrisch unerregbar; kein Antagonismus durch Ach-esterase-Hemmer! Wirkdauer 5-10 min, Abbau d. Esterspaltung (unspez. Cholinesterasen)



**Einsatz** nur noch selten eingesetzt (kurzdauernde Eingriffe)

**unerwünschte Wirkungen** protrahierte Apnoe (hereditärer Cholinesterase-Mangel); Muskelkater-ähnliche Symptome; Hyperkaliämie; maligne Hyperthermie

### 3.4 Agonisten / Antagonisten muskarinischer Rezeptoren antimuskarinerge Substanzen / Parasympatholytika

#### 3.4.1 Belladonna-Alkaloide

- Atropin tertiäres Amin → gute Resorption, ZNS-gängig → Exzitation
- Scopolamin tertiäres Amin → gute Resorption, ZNS-gängig → Dämpfung; i.G. zu Atropin stärker mydriatisch, sekretionshemmend, schwächer spasmolyt., kardial wirks.

##### Wirkung

- Auge: Mydriasis, Akkomodationslähmung (8–12 d), intraokularen Drucks ↑
- Herz: Tachykardie, AV-Überleitungszeit verkürzt
- Bronchien: Bronchodilatation, Sekretion ↓, Hemmung eines Laryngospasmus M.-D.-Trakt: Speichelsekretion ↓ (Mundtrockenheit) (0,5 mg), Magensaftsekretion ↓ (1–2 mg), Motilität ↓, Darmatonie, Tonus von Darm, Gallenblase ↓
- Harnwege: Tonusabnahme, Blasenatonie
- Schweißdrüsen: Sekretionshemmung, ZNS: Atropin: Unruhe/Verwirrtheit;
- Scopolamin: Sedation/Schlaf, Temperatur ↑
- Tropicamid Mydriatikum (gute Hornhautpenetration, Wirkdauer: 6h)
- Pirenzepin nicht ZNS-gängig,  $M_1$ -selektiv; Magensaftsekretion ↓;  $M_1$ -Blockade an ECL-Zellen: Histaminfreisetzung ↓; bei höherer Dosierung auch  $M_3$ -Blockade an Parietalzellen

#### 3.4.2 $M_3$ -selektiv

Solifenacin, Darifenacin

#### 3.4.3 quarternäre Derivate

(schlecht resorbierbar, keine ZNS-Gängigkeit !!)

- N-Butylscopolamin Spasmolytikum bei Gallen-, Nierenkolik (meist i.v.-Gabe)
- Ipratropiumbromid Einsatz bei obstruktiven Atemwegserkrankungen
- Tiotropiumbromid (als Dosieraerosol) Plasma-HWZ: 4h (Ipratropiumbromid), 5d (Tiotropiumbromid)

### Hauptindikationen für Parasympatholytika

- Spasmen der glatten Muskulatur (Gallen-, Nierenkolik, spast. Obstipation) v.a. N-Butylscopolamin
- chron.-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid); symptomatisch wirksam, kein Einfluß auf Fortschreiten der Erkrankung, cave: kardial vorgeschädigte Patienten
- bradykarde Herzrhythmusstörungen (v.a. Atropin)
- Dranginkontinenz (Solifenacin, Darifenacin)
- Narkosevorbereitung (Schleimhautsekretion ↓, vagale Reflexe ↓) (v.a. Atropin)
- Mydriatikum (z.B. Tropicamid);
- Morbus Parkinson (Biperiden)
- Intoxikation mit Alkylphosphaten (Atropin, hohe Dosis)
- Prophylaxe von Kinetosen (Scopolamin)

**unerwünschte Wirkungen (je nach erwünschter Wirkung)** Mydriasis, Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Tachykardie, Obstipation

### Kontraindikationen

- Glaukom (Kammerwasserabfluss ↓ unter Mydriasis)
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Prostataadenom (Kontraktion des Detrusor vesicae ↓)
- obstruktive gastrointestinale Störungen

## 3.5 muskarinerge Agonisten / direkte Parasympathomimetika

	Rezeptorspezifität muskarin.	Hydrolyse durch nikotin.	durch AchE/ChE
Acetylcholin	+++	+++	+++
Carbachol	+++	+++	-
Bethanechol	+++	-	-
Pilocarpin	++	-	-

### Hauptindikation für direkte Parasympathomimetika

- Glaukom (miotische Wirkung → Kammerwasserabfluß ↑) z.B. Pilocarpin lokal (gute Resorption, Wirkdauer: 1 Tag)
- Darm-/Blasenatonie (z.B. postop., neurolog. Läsionen) (Carbachol, Bethanechol)

**unerwünschte Wirkung** (je nach erwünschter Wirkung) Schweißausbruch; Speichelfluss; Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe; Bradykardie, Blutdruckabfall; asthmatische Beschwerden; Harndrang; Myopie

**Kontraindikationen** Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale

## 3.6 Cholinesterase-Hemmer/indirekte Parasympathomimetika

### 3.6.1 Hydrolyse von Ach durch AchE:

### 3.6.2 Wirkung von AchE-Hemmern:

- reversible AchE-Hemmer (nicht-kovalent bzw. Carbaminsäure-Derivate) pharmakologische Bedeutung
- irreversible AchE-Hemmer (Alkylphosphate) toxikologische Bedeutung

### 3.6.3 reversible AchE-Hemmer

nicht-kovalent:

- Edrophonium kurz wirksam, nur peripher zur Diagnose der Myasthenia gravis eingesetzt, nicht ZNS-gängig
- Tacrin, Donepezil gute ZNS-Gängigkeit, Einsatz bei Alzheimer-Demenz (therapeut. Nutzen fraglich)

kovalent (carbamylierend)

- Physostigmin natürlich vorkommendes Alkaloid, ZNS-gängig (tert. Amin) mittellang wirksam (1-2 h), Einsatz als Antidot bei Vergiftungen mit parasympatholytischen Substanzen
- Neostigmin, Pyridostigmin 2-4 bzw. 3-6 h wirksam, keine ZNS-Gängigkeit

#### Hauptindikationen für ind. Parasympathomimetika

- Myasthenia gravis (diagnostisch, therapeutisch)
- Aufhebung der neuromuskulären Blockade durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien (zusammen mit Atropin)
- Demenzen, z.B. M. Alzheimer (Verlust cholinerg Neurone)
- Darm- und Blasenatonie (s.c. oder oral), Glaukom (lokal)

### 3.6.4 irreversible AchE-Hemmer

Insektizide

- Parathion (E605) Verstoffwechselung zur wirksamen Form Paraoxon („Giftung“); hohe Humantoxizität

Kampfstoffe

- Tabun, Sarin, Soman extrem toxische „Nervengase“ Aufnahme in den Körper: oral, inhalatorisch, transdermal! Vergiftungssymptome:
  - muskarinische Wirkung: Schweißausbruch, Speichel-, Bronchialsekretion, Bronchospasmus, Miosis, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bradykardie
  - nikotinische Wirkung: Muskelschwäche, evtl. Faszikulationen
  - ZNS Wirkung: Angstgefühl, Kopfschmerz, Krämpfe, Atemlähmung
- Behandlung: Atropin (kein Effekt auf neuromuskuläre Blockade) Cholinesterase-Regeneratoren:
- Pralidoxim, Obidoxim besonders gute Wirkung an neuromusk. Synapse, keine ZNS-Gängigkeit, Wirkung nur wenige Stunden nach Vergiftung (Alterungsphänomen der AchE)

# Kapitel 4

## Adrenerges System

Noradrenalin Adrenalin

**Katecholaminsynthese** Tyrosin → Dopa → Dopamin → Noradrenalin → Adrenalin

### Abbau von Katecholaminen

- Monoaminoxidase A + B (MAO) Abbau vor allem im Neuron
- Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Abbau zirkulierend. Katecholam. v.a. Leber/Niere

### 4.0.5 adrenerge Varikosität

das postganglionäre sympathische Neuron endet im Endorgan in Form eines Terminalretikulums, das Varikositäten aufweist Mechanismus der Freisetzung: Aktionspotential → Depolarisation → Einstrom von  $Ca^{2+}$  durch spannungsabhängige  $Ca^{2+}$ -Kanäle → Fusion synaptischer Vesikel mit der präsynaptischen Membran → Freisetzung von Noradrenalin zusammen mit Kotransmittern (z.B. ATP, Neuropeptid Y) Terminierung der Wirkung von Noradrenalin durch Wiederaufnahme.

### 4.0.6 Hemmer der NA-Freisetzung

- Reserpin (Rauwolfia-Alkaloid) hemmt Speicherung von NA in Vesikel über vesikul. Monoamin-Transporter → Wirkung auch auf Dopamin- und Serotonin-Speicherung
  - Einsatz: Reserveantihypertensivum
  - unerwünschte Wirkungen: Depression (ZNS-Effekt), Parkinsonismus, HF↓, (RR↓)
- Guanethidin Aufnahme und Speicherung wie NA → Anreicherung in Axon → Blockade schneller  $Na^{+}$ -Kanäle → Depol.↓ → NA-Freisetzung↓
- $\alpha$ -Methyldopa pro-drug, Umwandlung in  $\alpha$ -Methyl-NA → vesikuläre Speicherung als „falscher Transmitter“
  - Agonist an prä- und postsynapt.  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren
  - NA-Freisetzung↓, Sympathikotonus↓ (zentraler Effekt)

#### 4.0.7 indirekte Sympathomimetika

Amphetamin, Ephedrin: Aufnahme über NA-Carrier in Axoplasma

- Hemmung der NA-Aufnahme in Vesikel und des NA-Abbaus d. MAO
- NA-Konzentration im Axoplasma  $\uparrow$
- NA-Ausschleusung über NA-Carrier (umgekehrt) + Wiederaufnahme  $\downarrow$
- NA-Konzentration im synaptischen Spalt  $\uparrow$

nach wiederholter Gabe nimmt Effekt rapide ab (Tachyphylaxie)

- periphere Wirkung: sympathomimetisch
- zentrale Wirkung: (Amphetamin > Ephedrin): Euphorie, Aufmerksamkeit  $\uparrow$ , Selbstvertrauen  $\uparrow$ , Appetit  $\downarrow$ , Halluzinationen, Stereotypien

**Effekt von Amphetamin auf die Noradrenalin (NA)-Freisetzung:** Effekte auf verschied. Neurotransmittersysteme unterschiedlich stark ausgeprägt v.a. Noradrenalin, Dopamin: (Met)Amphetamin > Methylphenidat, Fenetyllin > Ephedrin v.a. Serotonin: MDA, MDMA, Fenfluramin, Sibutramin

### 4.1 adrenerge Rezeptoren

### 4.2 $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten / $\beta_2$ -Sympathomimetika

mittellang wirksam (4-6 h)	Fenoterol; Salbutamol; Terbutalin	Akuttherapie oder 3-4 x tgl.
lang wirksam (12 h, „LABA“)	Formoterol; Salmeterol	
ultra lang wirksam (24 h, uLABA)	Indacaterol	

**Gabe** oral oder per inhalationem (Wirkungseintritt innerhalb 5-15 min)

#### Indikation

- Astma bronchiale (Prävention und bedarfsorientiert b. Beschwerd.)
  - stärkste Bronchodilatoren
  - Zilien-Flimmerbewegung  $\uparrow \rightarrow$  mukoziliäre Clearance  $\uparrow$
  - Hemmung der Mediatorfreisetzung aus Mastzellen
- Tokolyse

**unerwünschte Wirkungen** (v.a. bei system. Gabe)

Skelettmuskeltremor; Unruhe, Angstgefühl; Tachykardie, Herzklopfen; anabole Wirkung (v.a. Clenbuterol)

### 4.3 $\alpha$ -Adrenozeptor-Agonisten

Phenylephrin ( $\alpha_1 > \alpha_2$ )	Oxymetazolin ( $\alpha_2 > \alpha_1$ )	Xylometazolin
--	--	---------------

Tabelle 4.1:

Rezeptorsubtyp	Hauptlokalisation	zellulärer Effekt	Effektor- system
$\alpha_1(\alpha_{1A,B,D})$	glatte Gefäßmuskulatur (Haut, Schleimhaut, Ab- domen, Niere)	Kontraktion	PLC $\uparrow$ ( $G_q/G_{11}$ )
	Blasensphinkter	Kontraktion	
	Leber	Glycogenolyse $\uparrow$ Gluconeogenese $\uparrow$	
	Auge (M. dilatator pup.)	Mydriasis	
$\alpha_2(\alpha_{2A,B,C})$	sympathische, postgangl. präsynapt. Nervenend. ( $\alpha_{2A}$ + $\alpha_{2C}$ )	NA-Freisetzung $\downarrow$	$K^+$ -Kanal $\uparrow$ A-cyclase $\downarrow$ $Ca^{2+}$ -Kanal $\downarrow$ ( $G_i/G_o$ )
	ZNS ( $\alpha_{2A}$ )	Sympathikotonus $\downarrow$ Se- dierung	
	$\beta$ -Zellen (Pankreas)	Insulin-Freisetzung $\downarrow$	
$\beta_1$	Herz	Inotropie $\uparrow$ Chronotropie $\uparrow$ Dromotropie $\uparrow$	A-cyclase $\uparrow$ $Ca^{2+}$ -Kanal $\uparrow$ (Herz via PKA) ( $G_s$ )
	juxtaglomeruläre Zellen	Renin-Freisetzung $\uparrow$	
	Bronchialmuskulatur	Relaxation	A-cyclase $\uparrow$ ( $G_s$ )
	glatte Gefäßmuskel (Skelettm.)	Relaxation	
$\beta_2$	Herz	wie $\beta_1$ (weniger stark)	
	Uterusmuskulatur	Relaxation	
	Skelettmuskel	Glycogenolyse	
	Leber	Glycogenolyse, Gluco- neogenese	
	Fettzellen	Lipolyse	A-cyclase? ( $G_s$ )

**Indikation** zur lokalen Anwendung: Schleimhautabschwellung bei Konjunktivitis, Sinusitis, Rhinitis; Mydriatikum (Phenylephrin)

**unerwünschte Wirkungen** chron. Einnahme: Wirkungsverlust; atroph. Mukosaschäden (Rhinitis sicca); Säuglingen und Kindern: Vergiftungsgefahr durch Resorption (Koma, Atemlähmung) nur verdünnte Lösungen anwenden!

## 4.4 $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten

Clonidin

Guanfacin

Moxonidin

$\alpha$ -Methyldopa: Umwandlung zu  $\alpha$ -Methylnoradrenalin

### Indikation

- Antihypertensivum
  - Aktivierung postsynaptischer  $\alpha_2$ -Rezeptoren im Bereich des Nucl. tractus solitarii (u.a. Umschaltstelle des Barorezeptoren-Reflexes)  $\rightarrow$  Sympathikotonus  $\downarrow$ , Parasympathikotonus  $\uparrow$
  - Aktivierung peripherer, präsynaptischer  $\alpha_2$ -Rezeptoren  $\rightarrow$  NA-Freisetzung  $\downarrow$
  - Hemmung der Adrenalinfreisetzung aus NNM über  $\alpha_2$ -Rezeptoren
  - Reservetherapeutika, Einsatz bei therapieresistenten Formen der Hypertonie oder bei Schwangerschaftshypertonus ( $\alpha$ -Methyldopa) bzw. hypertensiver Krise (Clonidin)
- Migränetherapie (Intervallbehandlung, Tonisierung meningealer Gefäße)
- Opiat-Entzugssyndrom (überschießende Aktivität noradrenerger Neurone, die durch Opiate gehemmt wurden)
- Alkohol-Entzugssyndrom

**unerwünschte Wirkungen** • Sedation (zentrale  $\alpha_2$ -Rezeptoren) • Mundtrockenheit (Parasympathikotonus  $\downarrow$ , präsynaptische  $\alpha_2$ -Rezeptoren an cholinergen Neuronen); • Potenzstörungen • bei plötzlichem Absetzen: hypertensive Krise

## 4.5 $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten

	Plasma-HWZ	
Prazosin	2,5 h	
Terazosin	8-14 h	
Doxazosin	22 h	
Bunazosin	12 h	
Urapidil	3-8 h	(zusätzl 5-HT <sub>1A</sub> Rezeptoragonist)

**Indikation** Hypertonie (art./ven. Vasodilatation) benigne Prostatahyperplasie Urapidil: auch hypertensive Notfälle / Krise (über zentrale 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptoren: Sympathikotonus  $\downarrow \rightarrow$  ReflEXTachykardie vermindert)

**unerwünschte Wirkungen** v.a. initial Hypotonie (einschleichend dosieren!), sonst selten

## 4.6 ●

Tabelle 4.2:							
	Rezept.- spez.	Lipophilie	Bioverfüg- barkeit	Elimination	Plasma- HWZ (h)	Dosis (mg) KHK	Dosis(mg) RR↑
unselektive							
Propranolol	$\beta_1/\beta_{2A}$	+++	30%	hepat.	3-4	3/4x10/40	2/3x40
Pindolol	$\beta_1/\beta_{2A}$ (pA)	+	95%	hep./ren.	4-6	3x5/103x5	
$\beta$ -selektive							
Metoprolol	$\beta_1 > \beta_2$	+	50%	hepat.	3-4	2x50/100	2x50
Bisoprolol	$\beta_1 > \beta_2$	0/+	90%	hep./ren.	10-12	1x5/10	1x2,5/5
Atenolol	$\beta_1 > \beta_2$	0	50%	renal	6-9	1x50/100	1x25/50
vasodilatierende							
Carvedilol	$\beta_1/\beta_2/\alpha_1$	++	25%	hep./ren.6-7	1x12/25	1x12/25	
Nebivolol	$\beta_1 > \beta_2 + \text{NO-Freisetzung}$	20-80%	hep./ren.	10	1x2,5/5	1x2,5/5	
Celiprolol	$\beta_1$ -Antag. + $\beta_{2A}$ -Agon.	0/+	30-70%	renal	5-7	1x200/400	1x200

### 4.6.1 Wirkprofil

#### $\beta_1$ -Selektivität („Kardioselektivität“)

- relative Selektivität für  $\beta_1$ -Rezeptoren
- geringer ausgeprägte metabolische Effekte ( $\beta_2$ -Rezeptoren) bei Diabetikern
- geringere Gefahr der Bronchokonstrikt. b. Pat. m. obstrukt. Ventilationsstörg.
- bei Schwangeren:  $\beta_2$ -vermittelte Effekte nicht gehemmt
- vermindertes Risiko für periphere Durchblutungsstörungen

#### partielle agonistische Aktivität (PAA)

- früher: intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA); z.B. Pindolol
- Wirkungen abhängig vom Sympathikotonus
  - Tonus hoch: Überwiegen antagonistischer Effekte (z.B. HF↓)
  - Tonus niedrig: agonistische Effekte (Ruhefrequenz unbeeinflusst oder erhöht)
- klinisch kein Vorteil; bei Myokardinfarkt und Sekundärprävention geringere Mortalitätssenkung als durch  $\beta$ -Blocker ohne PAA



„membranstabilisierende Wirkung“ (z.B. Propranolol)

- lokalanästhetische Wirkung unabhängig von  $\beta$ -blockierender Wirkung
- in therapeutischen Dosen unbedeutend

#### vasodilatierende Wirkung

- durch Antagonismus an  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptoren (Carvedilol), Agonismus an  $\beta_2$ -adrenergen Rezeptoren (Celiporolol) oder Freisetzung von NO (Nebivolol); hepatisch gebildeter Nebivolon-Metabolit steigert NO-Bildung im Endothel
- therapeutischer Nutzen derzeit unklar

#### 4.6.2 Pharmakokinetik

Lipophilie↑

gute Resorption

starker first-pass-Effekt

überwiegend hepatisch metabolisiert

Lipophilie↓

schlechte Resorption

geringer first-pass-Effekt

überwiegend renal eliminiert

#### 4.6.3 Kontraindikationen

- ausgeprägte Bradykardie
- AV-Block II./III. Grades Anwendung nur mit bes. Vorsicht bei obstruktiven Atemwegserkrankungen

#### 4.6.4 Wechselwirkungen

- $Ca^{2+}$ -Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ (Kardiodepression; AV-Block)
- Herzglykoside (neg. chronotrop)
- orale Antidiabetika/Insulin (verstärkte Hypoglykämieeigung)

#### 4.6.5 Indikation

- koronare Herzkrankheit (Anfallsprophylaxe, Sekundärprävention)
  - Blockade von  $\beta_1$ -Rezeptoren am Herzen  $\rightarrow$   $O_2$ -Verbrauch des Myokards ↓
- Herzinsuffizienz
  - für Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol Wirksamkeit nachgewiesen
  - Abschwächung kardiotox. Langzeiteffekte von Katecholaminen im Rahmen der neurohumoralen Gegenregulation
  - antiarrhythmischer, antitachykarder Effekt
- tachykarde Herzrhythmusstörungen ( $\beta_1$ -selektive Blocker)
- Hypertonie (v.a. bei gleichzeitig bestehender KHK oder Herzinsuffizienz)

- Blockade von  $\beta_1$ -Rezeptoren am Herzen  $\rightarrow$  Abschwächung des positiv inotropen, chronotropen, dromotropen und bathmotropen Einflusses des Sympathikus
- Abnahme der Renin-Sekretion  $\rightarrow$  Angiotensin II  $\downarrow$
- zentrale Wirkung  $\rightarrow$  Sympathikotonus $\downarrow$
- Hyperthyreose (unselektive Blocker, z.B. Propranolol)
- Migräneprophylaxe
- Glaukom (lokale Gabe) Kammerwasserproduktion  $\downarrow$  (Mechanismus unklar)
- Angstzustände, Tremor (Hemmung des Sympathikotonus)

#### 4.6.6 unerwünschte Wirkungen

- kardiovaskulär Bradykardie, Blutdruckabfall, SA/AV-Blockierungen ( $\beta_1$ -Blockade) Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen; Kältegefühl ( $\beta_2$ -Blockade)
- pulmonal Atemwegswiderstand  $\uparrow$ , evtl. Auslösung asthmatischer Beschwerden ( $\beta_2$ -Block.)
- zentralnervös Kopfschmerzen, Schwindel Müdigkeit, depressive Verstimmung, Schlafstörungen
- metabolisch Hypoglykämieeigung bei Diabetes mellitus direkte metabolische Effekte (Glykogenolyse (Mechanismus unklar)), Hemmung der sympathotonen Gegenregulation bei beginnender Hypoglykämie, Unterdrückung der Prodromi (Tachykardie, Schwitzen, Tremor)
- Potenzstörungen
- Rebound-Phänomen bei plötzlichem Absetzen

### 4.7 Relative Rezeptorselektivität von Adrenozeptor-Agonisten und -Antagonisten

# Kapitel 5

## RAAS/ Diuretika

### 5.1 Renin-Angiotensin-System

### 5.2 Renin-Inhibitoren

**Aliskiren** seit 9/2007 zugelassen; Vorteile gegenüber ACE-Hemmern unklar (Reninaktivität↓)

**Pharmakokinetik** Bioverfügbarkeit: 2,6%; 50% metabolisiert (u.a. CYP3A4); Plasma-HWZ: 25-60h

**Unerw. Wirkungen** ähnlich ACE-Hemmer (weniger Husten, Angioödem)

**Einsatz** essentielle Hypertonie (klinischer Stellenwert unklar; teuer!)

**Kontraindikationen** wie ACE-Hemmer (Schwangerschaft etc.)

### 5.3 ACE-Hemmer

	Plasma-HWZ	Bioverfügbarkeit	Elimination	Tageszieldosis (mg) bei Herzinsuff.	Hypertonie
Captopril	1,7 h	60%	renal	3 x 50	2-3 x 12,5-50
Enalapril	11 h	40%	renal	1 x 20	1-2 x 5-10
Lisinopril	12,5 h	25%	renal	1 x 20	1 x 5-10
Quinapril	2 h	35%	v.a. renal	1 x 20	1-2 x 10
Fosinopril	12,5 h	25%	biliär+renal	1 x 20	1 x 10-20
Ramipril	15 h	44%	renal	1 x 10	1 x 2,5-5
Cilazapril	15-20 h	30%	renal	1 x 5	1 x 2,5
Perindopril	6 h	19%	renal	1 x 4	1 x 4
Benazepril	10 h	30%	renal	2 x 5-10	2 x 5-10
Trandolapril	16-24 h	50%	renal	1 x 4	1 x 4

#### Pharmakokinetik

- unterschiedl. Wirkdauer (langwirks. Formen mit 1 x tägl. Gabe bevorzugen)

- pro-drugs (außer Captopril und Lisinopril); - Elimination renal (außer Fosinopril)

#### unerwünschte Wirkungen

- trockener Reizhusten (Dosis-unabhängig, durch Kininase II-Hemmung)
- Hypotonie (v.a. zu Beginn der Behandlung; einschleichend dosieren)
- Verschlechterung einer Nierenfunktionsstörung (Nierenfunktionskontrolle)
- Muskel-/Gelenk-/Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen
- angioneurotisches Ödem (sehr selten)

#### Indikation

- Herzinsuffizienz, indiziert in allen Stadien der chron. Herzinsuffizienz (Senkung der Mortalität durch Studien belegt)
- Hypertonie
- Zustand nach Herzinfarkt
- diabetische Nephropathie

#### Kontraindikationen

- Nierenarterienstenose, Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz
- Schwangerschaft, Angioödem in der Anamnese

#### Wechselwirkungen

- $K^+$ -sparenden Diuretika vermeiden (Hyperkaliämiegefahr)
- nicht-steroidale Antirheumatika (ACE-Hemmerwirkung↓)

## 5.4 $AT_1$ -Rezeptor-Antagonisten

Plasma-HWZ	Bioverfüg.	Elimination	antiypert. Dosis	
Losartan	2 bzw. 6-9 h	33%	v.a. biliär	1 x 100 mg
Valsartan	6-9 h	23%	v.a. biliär	1-2 x 80-160 mg
Eprosartan	5-9 h	13%	v.a. renal	1-2 x 200-400 mg
Irbesartan	11-15 h	60-80%	v.a. biliär	1 x 150-300 mg
Candesartan	6-9 h	14%	v.a. renal	1 x 8-16 mg
Olmesartan	10-15 h	26%	biliär + renal	1 x 10-40 mg
Telmisartan	24 h	43%	v.a. biliär	1 x 20-80 mg

**Wirkmechanismus** Kompetitiver Antagonismus am  $AT_1$ -Rezeptor, Wirkungen wie ACE-Hemmer aber: fehlende Beeinflussung des Abbaus von Kininen und Substanz P sowie Hemmung der Wirkung von ACE-unabhängig gebildetem Ang II

**Einsatz** 2. Wahl, wenn ACE-Hemmer nicht gegeben werden können; keine Vorteile bei Kombination mit ACE-Hemmern, eher mehr UEW

## 5.5 Klassen von Diuretika

Klasse	Wirkort
Schleifendiuretika	aufsteigender Ast der Henleschen Schleife
Benzothiadiazine/Thiazide	frühdistaler Tubulus
$K^+$ -sparende Diuretika	spätdistaler Tubulus, Sammelrohr
Aldosteronantagonisten	spätdistaler Tubulus, Sammelrohr
osmotische Diuretika	

### 5.5.1 Tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismen

Regulation durch den „juxta-glomerulären Apparat“ Macula densa Zellen → ermitteln NaCl Konzentration im Tubulus Mesangiale Zellen (extraglomerulär) → Vermittlung des Feedback ?  
Juxtaglomeruläre Zellen / Vas afferens → Reninfreisetzung / Tonusregulation

**Regulation der GFR des Einzelneurons** (TGF sensu stricto) GFR → NaCl-Aufnahme in MD-Zellen → ATP / Adenosin-Bildung → Vasokonstriktion d. Vas afferens

**Regulation der Reninfreisetzung über MD** z.B. drohender NaCl/Volumen-Verlust → NaCl-Aufnahme in MD-Zellen → PGE<sub>2</sub> → Reninfreisetzung

## 5.6 Schleifendiuretika

Furosemid	Piretamid
Torasemid	Bumetamid

**Wirkmechanismus** reversible Hemmung des  $Na^+ K^+ 2Cl^-$ -Cotransporters (NKCC2) im aufsteig. Schenkel

der Henleschen Schleife, rascher Venen-dilatierender Effekt (humoral über die Niere vermittelt) Wirkung ist kurz und intensiv („high ceiling“)

- maximal 25% des glomerulär filtrierten Volumens
- Wirkungseintritt: innerhalb 1 h nach oraler Gabe, innerhalb von Minuten nach i.v.-Gabe
- Wirkdauer: 4-6 h nach oraler Gabe, 2-3 h nach i.v.-Gabe,
- Nierendurchblutung ↑

vermehrte Ausscheidung von  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  direkt und indirekt v.a. durch erhöhte Strömungsgeschwindigkeit im distalen Tubulus und im Sammelrohr

### Pharmakokinetik

- gute Resorption nach oraler Gabe, hohe Plasmaeiweißbindung
- Bioverfügbarkeit 65-90%; Plasma-HWZ: 2-4 h
- Elimination: glomerulär filtriert, proximal tubulär sezerniert → Konzentration im Tubulus 20-50 x höher als im Blut, → selektive Wirkung auf NKCC2 (NKCC1 ubiquitär)

### **Unerwünschte Wirkungen**

- Hämokonzentration, Hypovolämie, Hypotonie, → Thromboembolieneigung
- Elektrolyt-Störungen, insb. Hypokaliämie
- Hyperurikämie
- Glucosetoleranz ↓ (Insulinsekretion ↓ durch Hypokaliämie ?)
- Hörstörungen (bei rascher i.v.-Gabe höherer Dosen)

### **Einsatz**

- Dauertherapie Herzinsuffizienz/Hypertonie (wenn Thiazide nicht mehr wirksam)
- kardiale, renale oder hepatogene Ödeme
- akute Herzinsuffizienz (v.a. bei Lungenödem)
- Niereninsuffizienz (akut und chronisch)
- Hyperkalzämie
- forcierte Diurese bei Intoxikationen

**Interaktionen** bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden: erhöhte Oto- und Nephrotoxizität

## **5.7 Thiazide**

	Bioverfügbar.	HWZ	max. Tagesdosis
Hydrochlorthiazid	70%	6-8 h	75 mg
Chlortalidon	64%	50 h	200 mg
Indapamid	93%	15-18 h	2,5 mg
Xipamid	>95%	7 h	40 mg

**Wirkmechanismus** Hemmung des fast ausschließlich im frühdistalen Tubulus exprimierten  $Na^+/Cl^-$ -Kotransportes (NCC)  
Wirkung weniger stark aber länger als Schleifendiuretika

- maximal 10% des glomerulär filtrierten Volumens
- Wirkungseintritt: innerhalb von 1-2 h nach oraler Gabe
- Wirkdauer: 8-12 h (Hydrochlorthiazid)
- GFR ↓

vermehrte Ausscheidung von  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  verminderte Ausscheidung von  $Ca^{2+}$

### Pharmakokinetik

- Bioverfügbarkeit: 70-100
- Plasma-HWZ: 7-50 h
- Elimination: unverändert renal (filtriert, proximal-tubulär sezerniert)

### Unerwünschte Wirkungen bei niedriger Dosierung selten!

- Hämokonzentration, Hypovolämie
- Elektrolyt-Störungen, insb. Hypokaliämie
- Hyperurikämie (kompetitive Hemmung der Harnsäureausscheidung)
- Glucosetoleranz ↓ (Insulinsekretion ↓ durch Hypokaliämie ?)
- Hyperlipoproteinämie
- Hyperkalzämie

### Einsatz

- Herzinsuffizienz (insb. bei Flüssigkeitsretention)
- akute kardiale, renale oder hepatogene Ödeme
- Hypertonie (relativ niedrige Dosen)
  - Volumenverminderung
  - direkter relaxierender Effekt auf Widerstandsgefäße (Mechanismus ?)
- renaler Diabetes insipidus (Mechanismus ?)
- Hyperkalziurie

**Kontraindikationen** Niereninsuffizienz (Kreatinin  $> 2\text{-}2,5 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$ ), bei Hypokaliämieentwicklung: Kaliumreiche Kost oder Kombination mit Kalium-sparenden Diuretika (Triamteren 50 mg, Amilorid 5 mg; keine Kombination mit ACE-Hemmern!)

## 5.8 $K^+$ -sparende Diuretika

Triamteren

Amilorid

**Wirkmechanismus** Hemmung des epithelialen  $Na^+$ -Kanals (ENaC) im spätdistalen Tubulus und im Sammelrohr  
schwacher diuretischer Effekt, lange Wirkung

- maximal 2-3% des glomerulär filtrierten Volumens
- Wirkungseintritt: innerhalb von 1-2 h nach oraler Gabe
- Wirkdauer: 10 h (Triamteren), 20 h (Amilorid)

schwacher Effekt!

Leicht vermehrte Ausscheidung von  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$

Leicht verminderte Ausscheidung von:  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$

kaum Einfluß auf Ausscheidung von  $Ca^{2+}$

Hemmung der  $Na^+$ -Resorption  $\rightarrow$  lumen negatives transzelluläres Potential  $\downarrow \rightarrow$  passive Sekretion von  $K^+$   $\downarrow$

**Pharmakokinetik** Resorption nach oraler Gabe: 80% (Triamteren), 40% (Amilorid), HWZ: 6-9 h (Amilorid); 2-3 h (Triamteren), hepatische Metabolisierung von Triamteren (akt. Metabolite), glomerulär filtriert, tubulär sezerniert

**Unerwünschte Wirkungen** relativ geringe therapeutische Breite  
Hyperkaliämie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schwindel, Kopfschmerzen

**Einsatz** kardiale, renale oder hepatogene Ödeme (meist in Kombination mit Thiaziden (ähnliche Wirkdauer, gegenläufiger Effekt auf  $K^+$ -Ausscheidung))

**Kontraindikationen** Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie

**Wechselwirkungen** ACE-Hemmer (Hyperkaliämiegefahr)

## 5.9 Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten

Spironolacton

Eplerenon

**Wirkung** Antagonismus am Mineralokortikoid-Rezeptor (Eplerenon ist selektiver!) protrahierte, schwache Wirkung

- maximal 2% des glomerulär filtrierten Volumens
- Wirkungseintritt: 1-2 Tage nach oraler Gabe; Wirkdauer: 5-7 Tage
- keine Wirkung ohne Aldosteron (z.B. kochsalzreiche Diät, M. Addison)
- leicht vermehrte Ausscheidung von  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $HCO_3^-$
- leicht verminderte Ausscheidung von  $K^+$

**Pharmakokinetik** Gute Resorption nach oraler Gabe. Spironolacton: Metabolisierung zu Canrenon (aktiver Metabolit), renal ausgeschieden, HWZ: 16.5 h (Canrenon) Eplerenon: CYP3A4-abh. Metabolisation in inakt. Metabolite (Plasma-HWZ: 5h)



### **Unerwünschte Wirkungen**

- Hyperkaliämie (v.a. bei Niereninsuffizienz)
- gastrointestinal Beschw.
- Spironolacton (nicht jedoch Eplerenon) besitzt antiandrogene und progestagene Effekte → Männer: Gynäkomastie, Potenzstörungen Frauen: Menstruationsstörungen, Amenorrhoe

### **Einsatz**

- primärer Hyperaldosteronismus
- Ödeme bei sekundärem Hyperaldosteronismus z.B. Leberzirrhose + Aszites (Plasmavol. ↓ → RAAS ↑, Aldosteronabbau ↓)
- Herzinsuffizienz: NYHA III-IV (RALES-Studie 1999), NYHA II (EMPHASIS-HF- Studie 2011)

**Interaktionen** Erhöhte Gefahr v. Hyperkaliämien b. gleichz. Gabe v. ACE-Hemmern, Max. Spironolactondosis in Kombi. mit ACE-Hemmern: 25 mg

**Kontraindikationen** Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie

## **5.10 Arterielle Hypertonie**

Definition und Klassifikation der Hypertonie (Joint National Committee VI, 1997) Blutdruckwerte bei 3 unabhäng. Messungen

	RR syst. (mmHg)		RR diast. (mmHg)
Optimal	<120	und	<80
Normal	<130	und	<85
Hochnormal	130-139	oder	85-89
Hypertonie			
Stadium 1 (Grenzwert.)	140-159	oder	90-99
Stadium 2	160-179	oder	100-109
Stadium 3	≥ 180	oder	110

Prävalenz: 15-20% (Erwachsene); Komplikationen: KHK/Herzinfarkt, Schlaganfall, Herz-/Niereninsuffizienz, Augenschäden; Ätiologie: 90-95% idiopathisch; 5-10% sekundär (renal, endokrin, Aortenisthmusstenose etc.)

## **5.11 Therapie der Hypertonie**

**Ziel** Senkung des Blutdrucks auf < 140/90 mmHg (bei Diabetes mellitus oder Nierenerkrankung auf < 130/85 mmHg)

**nicht-medikamentös** bei leichter Hypertonie; regelmäßige RR-Kontrolle über mehrere Monate

- regelmäßige körperliche Aktivität
- Gewichtsreduktion, ggf. Cholesterin-senkende Diät
- kochsalzarme Diät (< 6 g / Tag)
- Beschränkung des Alkoholkonsums (< 30 g / Tag), Rauchverzicht

**medikamentös** Indikationen für medikamentöse Therapie abh. von kardiovask. Gesamtrisiko:

**RR hochnormal** (130-139 / 85-89 mmHg) bei hohem kardiovaskulärem Risiko (hypertensive Organschäden, symptomat. kardiovask. Erkrankungen und/oder Diabetes mellitus)

**Stadium 1** (140-159 / 90-99 mmHg) wenn nicht-medikamentöse Therapie nach 6-12 Monaten nicht anschlägt oder hohes kardiovaskuläres Risiko besteht

**Stadium 2 und 3** ( $\geq 160$  /  $\geq 100$  mmHg)

### Stufentherapie

**1. Stufe** Monotherapie (Responder-Rate: 45-50%)

- Diuretika (Thiazide)
- ACE-Hemmer (z.B. bei Herzinsuff. oder diabet. Nephropathie)
- $\beta$ -Blocker (v.a. bei KHK oder Herzinsuffizienz)
- $Ca^{2+}$ -Antagonisten (z.B. bei KHK)

**2. Stufe** Zweierkombination (Responder-Rate: 70-80%)

bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung durch Monotherapie

- Diuretikum +  $\beta$ -Blocker oder
- Diuretikum + ACE-Hemmer  $Ca^{2+}$ -Antag. (Dihydropyridin) +  $\beta$ -Blocker
- Diuretikum +  $Ca^{2+}$ -Antagonist  $Ca^{2+}$ -Antagonist + ACE-Hemmer

**3. Stufe** Mehrfachkombination (Responder-Rate: 90-95%), indiziert bei schwerer Hypertonieform, die mit Zweierkombination nicht zu behandeln ist (Diuretikum obligat). Nutzung der in Stufe 1 und 2 eingesetzten antihypertensiven Pharmaka plus ggf. Reserveantihypertensiva (Dihydralazin, Minoxidil, Clonidin,  $\alpha_1$ -Antagonist u.a.)

# Kapitel 6

## Digitalisglykoside

### 6.1 Herzinsuffizienz

**Ursachen** Koronare Herzkrankheit (KHK), langjährige Hypertonie, Kardiomyopathie, Herzklappenfehler, Myokarditis, Arrhythmien, Stoffwechselerkrankungen

#### Pathogenese und Klinik

**Kompensierte Herzinsuffizienz** klinisch kompensiert durch:

- Frank-Starling-Mechanismus
- neurohumorale Gegenregulation (Sympathikotonus↑, Aktivierung d. RAAS)
- kardiale Hypertrophie

**Dekompensierte Herzinsuffizienz** „Umkippen“ des kompensierten Systems → Circulus vitiosus

#### bei der Diagnosestellung Unterscheidung in

- HF-pEF (heart failure with preserved ejection fraction >50%)
- HF-rEF (heart failure with reduced ejection fraction <40%)

**Symptome** Dyspnoe, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention

**Klassifikation** (New York Heart Association):

NYHA I	keine Symptome
NYHA II	Beschwerden bei mittelschwerer bis schwerer Belastung
NYHA III	Beschwerden bei geringer alltäglicher Belastung
NYHA IV	Beschwerden in Ruhe

**Prognose** 10% der Patienten im Stadium NYHA II und III sowie 50% der Patienten im Stadium NYHA IV sterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung (Prognose korreliert mit Ausmaß der neurohumoralen Gegenregulation)

## Zur Behandlung der chron. Herzinsuff. eingesetzte Pharmaka

- ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten
- ggf.  $AT_1$ -Antag., Digitalisglykoside, Ivabradin, Hydralazin/ISDN
- Diuretika (symptomatisch)

## 6.2 Digitalisglykoside

natürliche Digitalisglykoside

Digoxin

Digitoxin

halbsynthetische Digitalisglykoside

$\beta$ -Acetyldigoxin

Metildigoxin

**Wirkmechanismus** Hemmung der plasmalemmalen  $Na^+-K^+$ -ATPase

- kardial: Akkumulation von  $Na^+$  in der Zelle  $\rightarrow Na^+/Ca^{2+}$ -Antiport (NCX1)  $\downarrow$ 
  - Steigerung der intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Konzentration
  - positiv inotrop, positiv bathmotrop
- zentral: Erregung zentraler Vaguskerne, gesteigerte Empfindlichkeit der Barorezeptoren  $\rightarrow$  Parasympathikotonus  $\uparrow$ , Sympathikotonus  $\downarrow$  (bereits bei niedriger Dosierung)  $\rightarrow$  negativ chronotrop, negativ dromotrop
- glatte Gefäßmuskulatur: Tonisierung bei Gesunden, bei Herzinsuffizienten als Nettoeffekt allerdings Abnahme des Gefäßtonus durch Normalisierung des erhöhten Sympathikotonus

### Pharmakokinetik

	Digoxin	Digitoxin
enterale Resorption	50-80%	98%
Plasma-Eiweiß-Bindung	30-40%	>95%
Metabolisation	30%	70%
Elimination	überwiegend unverändert renal	überwieg. hepatisch metabol. (enterohep. Kreisl.)
Plasma-HWZ	35-50 h	5-8 d

$\beta$ -Acetyldigoxin und Metildigoxin werden sehr rasch (teils bereits in der Darmmukosa) zu Digoxin metabolisiert (Resorptionsquote 80-90%)

**Unerwünschte Wirkungen** (geringe therapeutische Breite!)

- kardial (häufig): Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen, ventrikuläre Extrasystolen, Kammerflimmern
- gastrointestinal (häufig): Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen (durch Chemorezeptor-Aktivierung in der Area postrema der M. oblongata); selten: Diarrhoe
- ZNS: Verwirrung, Agitiertheit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Depressionen, Psychosen, Sehstörungen (Halo-Phänomene, verändertes Farbsehen (Gelb-Grün))

## Kontraindikationen

- Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hyperkalziämie
- Bradykardie, AV-Block 2./3. Grades

## Interaktionen / Wechselwirkungen

- Hyperkaliämie: Wirkung ↓
- Hypokaliämie und Hyperkalziämie: Wirkung ↑
- Resorption ↓ bei gleichzeitiger Gabe von Anionenaustauscher

## Vorgehen bei Digitalisierung

	Kumulationsgefahr, geringe therapeutische Breite!	
	Digoxin	Digitoxin
Abklingquote (tägl. prozentualer Wirkverlust)	20%	7%
Erhaltungsdosis pro Tag	0,15-0,3 mg	0,07-0,1 mg
therapeut. Plasmakonzentration	0,5-0,8 ng/ml	10-20 ng/ml

**langsame Digitalisierung** tägl. 1x Erhaltungsdosis, Vollwirkspiegel erreicht: nach 7-8 Tagen (Digoxin), bzw. 3-4 Wochen (Digitoxin)

**mittelschnelle Digitalisierung** Digoxin: z.B. 2 Tage 2 x Erhaltungsdosis/d, dann 1 x tägl. 1x Erhaltungsdosis

Digitoxin: z.B. 3 Tage 3 x Erhaltungsdosis/d, dann 1 x tägl. 1x Erhaltungsdosis

## Vergiftung

**Zeichen** Herzrhythmusstörungen (AV-Block, Bradykardie, ventrikuläre Rhythmusstörung), gastrointestinale, neurotoxische Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verwirrtheit, Farbensehen, Kopfschmerzen)

**Therapie** leichte Intoxikation (chron.): Absetzen über mehrere Tage schwere Intoxikation: Magenspülung, Aktivkohle, Digitalis-Antikörper (Fab-Fragmente), ggf.  $K^+$ -Spiegel auf hochnormale Werte anheben, ansonsten symptomatische Behandlung

## Stellenwert der Digitalisglykoside

- DIG-Studie 1997: Senkung der Hospitalisierungsrate, kein Effekt auf Mortalität;
- DIG-Studie 2003:
  - unter niedriger Dosierung (0,5-0,8 ng/ml Digoxin): Mortalitätssenkung
  - unter mittlerer Dosierung (0,9-1,1 ng/ml Digoxin): kein Effekt auf Mortalität
  - unter höherer Dosierung (1,2 ng/ml Digoxin): Erhöhung der Mortalität
- bei Niereninsuffizienz Digoxin-Dosisreduktion oder Umsetzen auf Digitoxin
- indiziert (laut Therapierichtlinie der AKDAE, 2007) bei :

- NYHA I + II u. tachysystolischem Vorhofflimmern (niedrige Zielserumspiegel)
- NYHA II im Sinusrhythmus nach Besserung von schwerer Symptomatik
- Herzinsuffizienz NYHA III + IV bei persistierenden Symptomen unter ACE Hemmer- und  $\beta$ -Blocker Gabe (niedrige Zielserumspiegel)

## Therapie der chron. Herzinsuffizienz

### nicht medikamentös

- Reduktion d. körperl. Aktivität bei hochgradiger und decomp. Herzinsuffizienz
- Reduktion des Kochsalzkonsum ( $< 6 \frac{g}{d}$ ), Flüssigkeitsreduktion ( $1-2 \frac{l}{d}$ )
- ggf. Gewichtsreduktion, Nikotin- und Alkoholkarenz

### medikamentös

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer*	+	+	+	+
$\beta_1$ -Blocker	-	+	+	+
Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist (MRA)**		+	+	+
Therapien mit weniger eindeutigen Nutzen:				
Digitalisglykoside***	-	(+)	(+)	(+)
Ivabradin****	-	(+)	(+)	(+)
Hydralazin- ISDN*****	-	(+)	(+)	(+)

Diuretika in allen Stadien zur Herstellung der Euvolämie bei Luftnot/Ödemen

# Kapitel 7

## Antiarrhythmika

Ströme, die an der Generierung von Ruhepotential und Aktionspotential beteiligt sind:

- Phase 0: Aktivierung eines schnellen  $Na^+$ -Einwärtsstroms ( $I_{Na}$ ), wenn Membranpotential einen bestimmten Schwellenwert erreicht (ca. -60 mV)
- Phase 2:  $Ca^{2+}$ -Einwärtsstroms (v.a. L-Typ Kanäle;  $I_{Ca-L}$ ),  $Ca^{2+}$ -Einstrom stellt  $Ca^{2+}$  für elektromechan. Kopplung zur Verfügung;  $K^+$ -Leitfähigkeit nimmt langsam zu
- Phase 3:  $Ca^{2+}$ -Kanäle inaktivieren → Repolarisation;  $K^+$ -Auswärtsstrom ( $I_K$ ) über spannungsabhäng.  $K^+$ -Kanäle mit langsamer Aktivierungskinetik → Repolarisation
- Phase 4 (diastolische Vordepolarisation) langsame Depol., die Schrittmacherpotential erzeugt; langsamer  $Na^+$ -Einwärtsstroms bis zur Schwelle über unspezif. Kationenkanal ( $I_f$ ; Hyperpolarisations-aktiv. Kanal), gegen Ende: langsamer  $Ca^{2+}$ -Einwärtsstroms (v.a. L-Typ Kanäle, aber auch T-Typ); führt zur Depol. und Fortleitung → Phase 0;  $K^+$ -Leitfähigkeit ↓. Phase 0 (Depolarisation) überw. durch  $Ca^{2+}$ -Einwärtsstrom getragen (T-/L-Typ); Phase 3 (Repolarisation)  $Ca^{2+}$ -Einwärtsstrom ↓,  $K^+$ -Auswärtsstrom ↑.

### 7.1 Mechanismen der Arrhythmieentstehung

**abnorme Schrittmacheraktivität** Sinusknoten, AV-Knoten (Phase 4); - Arbeitsmyokard bei geschädigten Zellen → meist durch  $Na^+/Ca^{2+}$ -Ionen getragene Depol. → ektope Erregungsbildung

#### Nachdepolarisation

**frühe Nachdepolarisation (EAD)** Störung d. Repol.;  $K^+$ -Strom ( $I_{Kr}$ ), Verläng. d.  $Ca^{2+}/Na^+$ -Einstroms → QT-Zeit ↑ → Gefahr d. Entwicklung v. torsade de pointes Häufig d. Pharmaka: Klasse III Antiarrhythmika, Erythromycin, Terfenadin, Clarithromycin, Cisaprid\*, Astemizol\*, Sertindol\* u.a.

\*vom Markt genommen

**späte Nachdepolarisation** durch  $Ca^{2+}$ -Überladung der Zelle, z.B. durch Katecholamine, Digitalisglykoside, Ischämie

**Blockade der Fortleitung** z.B. AV-Block

**Reentry** normalerweise endet Impuls mit der Erregung des Arbeitsmyokards. Voraussetzung für „Reentry“-Phänomen: Kreisweg durch Leitungshindernis, unidirektionaler Block; Leitungszeit lang genug, daß kreisende Erregung auf nicht-refraktäres Gewebe trifft.

## 7.2 Antiarrhythmika-Klassen (Vaughan-Williams)

### 7.2.1 Klasse I-Antiarrhythmika

v.a. Blockade des schnellen  $Na^+$ -Einstroms in Phase 0 → Hemmung der Aktionspotential-Weiterleitung Erholungszeit der  $Na^+$ -Kanäle ↑ → Refraktärzeit ↑

Klasse I Antiarrhythmika binden bevorzugt an offenen und/oder inaktiven Zustand des  $Na^+$ -Kanals → je häufiger aktiviert, desto größer der Grad der Blockade Dissoziation vom ruhenden Kanal

<b>Klasse Ia</b>	Chinidin	Procainamid
	Disopyramid	Ajmalin

**Wirkmechanismus** mittellange Blockade von  $Na^+$ -Kanälen ( $I_{Na}$ ) im offenen Zustand → Depolarisationsgeschwindigkeit ↓ → Anstiegsteilheit des Aktionspotentials (Phase 0/1) ↓ → Leitungsgeschwindigkeit, Automatie, Erregbarkeit ↓ (auch reguläre Impulse werden beeinflusst) → möglicher proarrhythmogener Effekt)

- Blockade von verschiedenen  $K^+$ -Kanälen → Repolarisation ↓ → Aktionspotentialdauer / Refraktärzeit ↑
- anticholinerge Wirkung (v.a. Chinidin, Disopyramid ; ggf. paradoxe Wirkung bei niedriger Dosierung → Tachykardie)

**Pharmakokinetik** gute Bioverfügbarkeit; Plasma-HWZ: 4-7 h (Chinidin lang)

**Einsatz** Chinidin: Reservemittel zur Rhythmisierung bei Vorhofflimmern. Disopyramid, Procainamid: Reservemittel bei komplexen ventrikulären/ supraventrikulären Herzrhythmusstörungen. Ajmalin: Reservemittel zur Akuttherapie lebensbedrohlicher ventrikulärer Herzrhythmusstörungen.

**unerwünschte Wirkungen** relativ häufig (v.a. Chinidin) kardial: negativ ino-, dromotrop; potentiell arrhythmogen gastrointestinale Störungen, Mundtrockenheit (anticholinerge Wirkung) zentralnervöse Störungen (Cinchonismus): Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Delirien, Psychose; allergische Reaktionen

**Interaktionen** v.a. Chinidin: Erhöht freie Plasmakonzentration von Digitalisglykosiden; Hemmung von CYP2D6 → Abbau einiger  $\beta$ -Blocker, Antidepressiva, Neuroleptika ↓

<b>Klasse Ib</b>	Lidocain	Phenytoin
------------------	----------	-----------

**Wirkmechanismus** kurzfristige Bindung an  $Na^+$ -Kanäle ( $I_{Na}$ ) im inaktivierten Zustand ; Dissoziation und Assoziation im Rhythmus des Herzschlages → effektive Blockade bei frühzeitiger Erregung → binden v.a. im depolarisierten Zustand (z.B. Ischämie) → Einsatz bei Ischämie-bedingten Arrhythmien; Frequenzfiltereffekt (je tachykarder desto wirksamer); (reguläre Impulse werden kaum beeinflusst)

**Pharmakokinetik** Lidocain: hoher first-pass-Effekt (nur i.v.-/i.m.-Gabe)



**Plasma-HWZ** ca. 1 h (meist nur akute Therapie); Phenytoin: gute Resorption n.oraler Gabe, Plasma-HWZ: 10-20/15-25 h)

**Einsatz** ventrikuläre Arrhythmien; z.B.: nach Herzinfarkt [akut: Lidocain(i.v.)]; durch Digitalis-Intoxikation (Phenytoin)

**unerwünschte Wirkungen** kardial: weniger stark ausgeprägt als bei Klasse Ia/c; schwach negativ inotrop und chronotrop, schwach arrhythmogen. zentralnervöse Störungen (bei Überdosierung): Unruhe, Tremor, Krämpfe, Koma

**Klasse Ic** Flecainid

Propafenon

**Wirkmechanismus** langfristige Bindung an  $Na^+$ -Kanäle (langsame Dissoziation); Blockade über mehrere Herzschläge → verringerte Erregbarkeit, Leitungsgeschwindigkeit ↓; Beeinflussung regulärer Impulse (proarrhythmogener Effekt); zusätzlich:  $\beta$ -Adrenozeptor-Blockade durch Propafenon

**unerw. Wirkungen** negativ ino-/dromo-/chronotrop; arrhythmogen (CAST-Studie)

**Einsatz** Reservemittel b. ventrikuläre/supraventrikulären Arrhythmien; obsolet

## 7.2.2 Klasse II-Antiarrhythmika

**$\beta$ -Adrenozeptor-Blocker** Supraventrikuläre Tachykardien (Sinustachykardie, paroxysmale Tachykardie); Vorhofflimmer, -flutter; - ventrikuläre Arrhythmien (durch Belastung oder Aufregung); cave: Kombination mit Verapamil, Diltiazem

## 7.2.3 Klasse III-Antiarrhythmika

Amiodaron

Sotalol

Dronedaron

**Wirkmechanismus** Blockade verschiedener  $K^+$ -Kanäle → Aktionspotential verlängert → Refraktärzeit verlängert;  $\beta$ -Adrenozeptorblockade (v.a. Sotalol) Amiodaron: zusätzlich leichte Blockade von  $Na^+$ - und  $Ca^{2+}$ -Kanälen

**Pharmakokinetik** Sotalol: 100% bioverfügbar, Plasma-HWZ 7-18 h Amiodaron: 22-86% bioverfügbar, Plasma-HWZ 20-100 Tage !; hohe Plasmaeiweißbindung (96%), lipophil; Anreicherung im Gewebe, Wirkungseintritt nach 4-10 Tagen

**Einsatz** therapieresistente supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, Rezidivprophylaxe supraventr. Tachykardien; Vorhofflimmern, -flutter; anhalt. Kammertachykardie (Amiodaron auch bei ventrikular vorgeschädigten Pat.)

**unerwünschte Wirkungen** Long-QT-Syndrom, negativ inotrop (v.a. Sotalol), Sinusbradykardie (Sotalol); Amiodaron: gelbbraune Ablagerungen an der Vorderseite der Hornhaut, Schilddrüsenfunktionsstörung, phototoxische Hautreaktionen, Neuropathien, Lungeninfiltrate Dronedaron: jodfreies Amiodaron-Derivat (→ kein Einfluss auf Schilddrüsen-funkt.), hepatotoxisch; pharmadynamisch wie Amiodaron, aber weniger wirksam NICHT bei Herzinsuffizienz, permanentem VHF, AV-Block °II-III, Bradykardie

## 7.2.4 Klasse IV-Antiarrhythmika

Verapamil

Diltiazem

**Wirkmechanismus**  $Ca^{2+}$ -Kanal-Blockade (L-Typ)  $\rightarrow$  Depolarisationsgeschwindigkeit in spontan-depolarisierenden Zellen  $\downarrow \rightarrow$  z.B. AV-Überleitung  $\downarrow \rightarrow$  pathol.,  $Ca^{2+}$ -Kanal-vermittelte Depolarisationen  $\downarrow \rightarrow$  Nachdepolarisationen  $\downarrow$

**Einsatz** paroxysmale, supraventrikuläre Tachykardien; Vorhofflimmern, -flattern

**unerwünschte Wirkungen** Flush, Hitzegefühl, Obstipation; allergische Reaktion, Schwindel, Benommenheit; Bradykardie / AV-Blockierung cave: Kombination mit  $\beta$ -Blockern

## 7.2.5 weitere als Antiarrhythmika eingesetzte Pharmaka

**Digitalisglykoside** (supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern/flattern)

**Atropin** Einsatz: Sinusbradykardien

**Adenosin** Wirkung über Adenosin A1 Rezeptoren im Vorhof, Sinus- und AV-Knoten: Aktivierung von  $K^+$ -Kanälen, Hemmung von  $Ca^{2+}$ -Kanälen  $\rightarrow$  Hyperpolarisation, negativ dromotrop, chronotrop

**Pharmakokinetik** sehr schnelle Inaktivierung (Aufnahme und Desaminierung in Erythrozyten); Plasma-HWZ: Sekunden !  $\rightarrow$  Bolusinjektion

**Einsatz** Akutbehandlung supraventrikuläre Tachykardien

**Unerw. Wirkungen** AV-Block, Flush, Dyspnoe, Brustschmerzen, Übelkeit

## 7.2.6 weitere Kardiaka mit Wirkung auf kardiale Kanäle

**Ivabradin** Blocker des atrialen Schrittmacherkanals (If; HCN2/HCN4)

**Wirkung** negativ chronotrop; kein Effekt auf Dromotropie und Inotropie

**Einsatz** - chron. stabile Angina pectoris in Komb. mit  $\beta$ -Blockern oder wenn Blocker nicht vertragen werden; bei Pat. mit Herzinsuff. + Tachykardie (SHIFT-Studie 2010) bzw. + VHF

**Unerw. Wirkungen** Sehstörungen (Phosphene, 3% der Pat.), ggf. Bradykardie

## 7.3 Relaxantien glatter Muskulatur

### 7.3.1 Regulation des Tonus der glatten Muskulatur

Gefäße, Bronchien, Uterus, Magen-Darm-Trakt, Ableitende Harnwege

## Regulation über Rezeptoren

Gefäß	$AT_1$ -Blocker, $\alpha_1$ -Blocker
Bronchien	Parasympatholytika, $\beta_2$ -Agonisten
Uterus	Oxytocinrezeptor-Antagonisten, Prostaglandine, $\beta_2$ -Agonisten
M.-D.-Trakt	Parasympatholytika, dir./indir. Parasympathomimetika
	Prokinetika (indirekt), Opiate/Opioide (indirekt)

## 7.3.2 NO-Donatoren

### Organische Nitrate

Glyceroltrinitrat	Isosorbiddinitrat (ISDN)
Isosorbidmononitrat (ISMN)	Molsidomin
Natriumnitroprussid	

### Wirkmechanismus

#### Toleranzentwicklung bei organischen Nitraten

- verminderte Wirkung nach wiederholter Gabe durch Erschöpfung des zellulären Metabolismus zu NO (Verfügbarkeit von SH-Gruppen  $\downarrow$  4)
- vermehrte Inaktivierung von NO zu  $ONOO^-$  durch vermehrte Bildung von  $O_2^- \rightarrow$  Intervalltherapie (mind. 8 h Pause / Tag)

#### Kardiovaskuläre Effekte von NO-Donatoren

- in therapeutischen Dosen: Dilatation v.a. großer venöser Gefäße (Natrium-nitroprussid auch arterielle Gefäße) Vorlast  $\downarrow \rightarrow$  kard. Füllungsdruck  $\downarrow$ ,
  - Wandspannung  $\downarrow \rightarrow$  myokardialer  $O_2$ -Verbrauch\*  $\downarrow$
  - Abnahme der extravasalen Komponente des Koronarwiderstands  $\rightarrow$  koronarer Perfusionsdruck  $\uparrow \rightarrow$  Innenschichtdurchblutung  $\uparrow$
  - Kollateraldurchblutung  $\uparrow$
- v.a. unter Natriumnitroprussid und auch Molsidomin Nachlastsenkung
- direkte Koronardilatation nur bei vasospastischer Angina relevant
- Bedeutung der Thrombozytenfunktionshemmung durch NO-induzierte cGMP Bildung in Thrombozyten unklar

\* Hauptdeterminanten d.  $O_2$ -Verbrauchs: Wandspannung (Vorlast, Nachlast), Herzfrequenz, Kontraktilität, Myokardmasse

### Pharmakokinetik

### **Glyceroltrinitrat**

- oraler Gabe: Extrem hoher first-pass-Effekt
- sublinguale Gabe: max. Plasmakonzentration nach 4 min Plasma-HWZ: 1-3 min, Wirkdauer: 30 min
- auch transdermale Gabe (Nitratpflaster); selten i.v. (Perfusor)

### **ISDN / ISMN**

- gute Resorption nach oraler Gabe, rasche Metabol. von ISDN zu ISMN,
- Plasma-HWZ: ISDN 50 min, ISMN 5 h; Wirkbeginn nach oraler Gabe: 10-30 min (ISDN schneller als ISMN); Wirkdauer: 4-6 h

### **Natriumnitroprussid**

- instabil → nur i.v.-Gabe, Zerfall unter CN-Freisetzung
- Antidot: Natriumthiosulfat (Thiosulfat ( $S_2O_3^{2-}$ ) +  $CN^-$  → Sulfit ( $SO_3^{2-}$ ) +  $SCN^-$ )

### **Molsidomin**

- gute Resorption nach oral. Gabe
- hepatisch zu SIN1 metabolisiert (pro-drug), langsam. Wirkbeginn
- Plasma-HWZ: 1-2 h

### **Indikationen**

- KHK Anfall: Glyceroltrinitrat (s.l.), evtl. ISDN (s.l.) Prophylaxe: ISDN, ISMN, Molsidomin
- therapieresistente Hypertonie (Natriumnitroprussid i.v.)

### **unerwünschte Wirkungen**

- vasomotorische Kopfschmerzen (Verschwinden bei Dauertherapie)
- orthostatische Dysregulation (bei hohen Dosen), Reflextachykardie
- Flush, Schwindel

**Kontraindikationen** Kreislaufschock, symptomat. Hypotonie

**Interaktionen** PDE5-Hemmer

## 7.4 $Ca^{2+}$ -Kanalblocker

### 7.4.1 spannungsabhängige $Ca^{2+}$ -Kanäle

Current	$\alpha_1$ -subunit	Localization	Function/Modulation	Blocker
L-Type(long lasting; high voltage activating, high conductance, slow inactivation)	$Ca_v1.1 (\alpha_{1S})$	Skeletal muscle (tub.)	Excitation-contraction coupling (PKA $\uparrow$ )	Dihydropyridines, Phenylalkylamines, Benzothiazepines (wirksam v.a. bei $Ca_v1.2a$ und $Ca_v1.2b$ )
	$Ca_v1.2a (\alpha_{1C-a})$	Cardiomyocyte		
	$Ca_v1.2b (\alpha_{1C-b})$	Smooth muscle		
	$Ca_v1.2c (\alpha_{1C-c})$	Neurons	Hormone release, synaptic integration	
	$Ca_v1.3 (\alpha_{1D})$	neuroendocrine		
	$Ca_v1.4 (\alpha_{1F})$	Retina	Transmitter release	
P/Q-Type (Purkinje; mod. Voltage activ., med. Conduct., very slow inactiv.)	$Ca_v2.1 (\alpha_{1A})$	Nerve terminals and dendrites	Neurotransmitter release; dendritic transients( $G\beta\gamma \downarrow$ )	$\omega$ -Agatoxin IVA
N-Type (neuronal; high voltage activ., med. Conduct., med. Inactiv.)	$Ca_v2.2(\alpha_{1B})$	Nerve terminals and dendrites	Neurotransmitter release; dendritic $Ca^{2+}$ transients ( $G\beta\gamma \downarrow$ )	$\omega$ -Conotoxin GVIA
R-Type	$Ca_v2.3(\alpha_{1E})$	Neuronal cell bodies and dendrites	Repetitive firing ( $G\beta\gamma \downarrow$ )	SNX-482
T-Type(transient; low volt. Activ., small cond., fast inact.)	$Ca_v3.1(\alpha_{1G})$	Neuronal cell bodies and dendrites; cardiomyocytes ( $Ca_v3.1/3.2$ )	Pacemaking, repetitive firing	Mibefradil
	$Ca_v3.2(\alpha_{1H})$			
	$Ca_v3.3(\alpha_{1I})$			
<b>Dihydropyridine</b>	Nifedipin Nitrendipin		Amlodipin Nimodipin u.a.	

- binden von extrazellulär v.a. an den inaktivierten Kanal und stabilisieren den inaktivierten Zustand, der v.a. in Zellen der glatten Muskulatur häufig auftritt
- die im glatten Gefäßmuskel vorherrschende Splice-Variante  $\alpha_{1C-b}$  zeigt eine höhere Sensitivität gegenüber Dihydropyridinen als die kardiale Variante  $\alpha_{1C-a}$
- Wirkung: Glatter Gefäßmuskel > Herz

**Phenylalkylamine** Verapamil

Gallopamil

binden an offenen Zustand des Kanals, Wirkung frequenzabhängig, blockieren Pore von innen, gute Wirkung am Herzen (Myokard und Reizleitungssystem) Wirkung: Glatter Gefäßmuskel = Herz

### **Benzothiazepine** Diltiazem

genauer Blockademechanismus ungeklärt. Die Gewebeermpfindlichkeit entspricht weitgehend der der Phenylalkylamine

**Wirkmechanismus** Hemmung spannungs-abhängiger  $Ca^{2+}$ -Kanäle (L-Typ)

- Herz:  $[Ca^{2+}]_i \downarrow$ ? negativ inotrop,  $Ca^{2+}$ -Einstrom in diastolisch depolaris. Zellen  $\downarrow \rightarrow$  negativ chronotrop und dromotrop  $\rightarrow O_2$ -Verbrauch  $\downarrow$ ; Verapamil  $\geq$  Diltiazem  $>$  Nifedipin
- glatte Gefäßmuskulatur:  $[Ca^{2+}]_i \downarrow \rightarrow$  generalisierte arterielle Dilatation kein oder geringer Effekt auf Venen; Nachlastsenkung, spasmolyt. Wirkung auf Koronarien, bessere Kollateraldurchblutung (cave: Steal Effekt); Nifedipin  $\geq$  Diltiazem = Verapamil

### **kardiovaskuläre Effekte**

	Dihydropyridine	Phenylalkylamine	Benzothiazepine
periph. Art. Widerstand	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$
Blutdruck	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$
Herzfrequenz	$\uparrow$	$\downarrow$	$\downarrow$
Herzkontraktionskraft	-/( $\uparrow$ )	( $\downarrow$ )	( $\downarrow$ )
AV-Überleitung	-/( $\uparrow$ )	$\downarrow$	( $\downarrow$ )

**Indikationen** KHK (2. Wahl), Hypertonie (v.a. Dihydropyridine), paroxysm. Supraventrik. Arrhythmien (Phenylalkylamine, Benzothiazepine)

**Unerwünschte Wirkungen** alle Gruppen: Flush, Hitzegefühl, allerg. Reaktion, Schwindel, Benommenheit; v.a. Dihydropyridine: Reflextachykardie, Knöchelödeme; Verapamil: Obstipation Diltiazem, Verapamil: Bradykard., AV-Block., Inotropie  $\downarrow$

**Kontraindikationen** Herzinsuff. (NYHA III/IV), akut. M-Infarkt, AV-Block II./III. Grades, Sick-Sinus-Syndrome (Verapamil, Diltiazem); Schwangerschaft, Stillzeit  
Keine gleichzeitige Gabe von Diltiazem/Verapamil und  $\beta$ -Blockern!

## **7.5 Koronare Herzkrankheit (KHK)**

### **7.5.1 Pathogenese und Klinik**

**Stabile Angina pectoris** Reversible Beschwerden z.B. nach Belastung, meist atherosklerot. Verengung epikardialer Koronarien

**Akutes Koronarsyndrom** Beschwerden auch in Ruhe, Infarktrisiko! Meist Ruptur atherosklerot. Plaques  $\rightarrow$  Thrombozytenadhäsion und -aggregation.

**Instabile Angina pectoris** Keine Nekrosezeichen (EKG, Labor)

**Nicht ST-Hebungsinfarkt** Keine ST-Streckenhebung, pos. Nekrosemarker(Troponin)

**ST-Hebungsinfarkt** ST-Streckenhebung + pos. Nekrosemarker

**Sonderformen** z.B. Prinzmetal-Angina: Spasmen von Koronarien

### 7.5.2 Symptomatische Behandlung der Angina pectoris (A.p.)

- $\beta$ -Rezeptorenblocker mit  $\beta_1$ -Selektivität (meist 1. Wahl) negativ dromotrop, negativ chronotrop, negativ inotrop  $\rightarrow O_2$ -Verbrauch  $\downarrow$
- Organische Nitrate / Molsidomin (zusätzlich oder bei KI von  $\beta$ -Blocker) Dilatation v.a. venöser Gefäße  $\rightarrow \dots \rightarrow O_2$ -Verbrauch  $\downarrow$  Kollateraldurchblutung  $\uparrow$
- $Ca^{2+}$ -Antagonisten (selten Monotherapie, nicht bei u. 4 Wochen nach Infarkt!) Dihidropyridine (fast ausnahmslos retardierte Formulierungen): Gefahr d. ReflEXTachykardie, sinnvoll Komb. mit  $\beta$ -Blocker
- Verapamil/Diltiazem: nicht bei Bradykardie, AV-Überleitungsstörung,  $\beta$ -Blocker

Th. von Risikofaktoren (v.a. Diab. mell., Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen)

#### Symptomatische Therapie der A.p. je nach Begleitarkrankungen

Hypertonie	$\beta$ -Blocker, $Ca^{2+}$ -Antagonisten
Herzinsuffizienz	$\beta$ -Blocker, Nitrate (zusätzl. zu ACE-Hemmern)
Diabetes mellitus	Nitrate, ( $Ca^{2+}$ -Antagonisten)
Asthma bronchiale	Nitrate, $Ca^{2+}$ -Antagonisten; [cave: $\beta$ -Blocker]
supraventr. Tachykardie	$\beta$ -Blocker, $Ca^{2+}$ -Antagonisten
periph.-art. Verschl.-Krankh.	Nitrate; [cave: $\beta$ -Blocker]

#### Prognose verbessernde Pharmakotherapie (Mortalitätssenkung)

ASS	Thrombozytenaggregationshemmung, $\downarrow$ Rate z.B. von Reinfarkten
Statine	$\downarrow$ Progression atheromatöser Plaques (Koronarsklerose)
$\beta$ -Rez.-Blocker bei Postinfarktpatienten	$\downarrow$ ventr. Arrhythmien, $\downarrow$ Reinfarkte

### 7.5.3 Therapie des akuten Angina-pectois Anfall

Mittel d. Wahl: Glyceroltrinitrat als Zerbeißkapseln oder sublingual als Spray (Wirkeintritt binnen weniger Minuten), ggf. Wdhlg. (RR-Kontrolle!), Isosorbiddinitrat p.o. oder sublingual als Spray (Wirkeintritt langsamer)

## 7.6 $K^+$ -Kanalöffner

**ATP-abhängiger  $K^+$ -Kanal** Aktivierung des Kanals in der glatten Gefäßmuskul. (Kir6.1/SUR2B) d.  $K^+$ -Kanalöffner (z.B. Cromakalim)  $\rightarrow$  Relaxation v.a. arterieller Gefäße  $\rightarrow$  Gefäßwiderstand

## 7.7 Phosphodiesterase(PDE)-Hemmer

Isoform	Substrat	Expression	Regulation	Hemmer
PDE 1	cAMP	glatter Muskel, Gehirn	$Ca^{2+}/CaM\uparrow$	
PDE 2	cAMP/cGMP	Thrombozyten	cGMP $\uparrow$	
PDE 3	cAMP	glatter Muskel, Herz u.a.	cGMP $\downarrow$	Amrinon, Milrinon
PDE 4	cAMP	Bronchien, Immunz., Gehirn	Roflumilast, Cilomilast	
PDE 5	cGMP	glatte Muskulatur	Sildenafil, Vardenafil	
PDE 6	cGMP	Retina		

### 7.7.1 Unselektive PDE-Hemmer

Methylxanthine    Theophyllin    Coffein

#### Wirkmechanismus

- unselektive Hemmung von PDE (halbmax. Hemmkonz. für PDE: 400-700  $\mu$  M)
- Antagonismus an Adenosin ( $A_1/A_2$ )-Rezeptoren ( $K_D$ : 2-10  $\mu$ M)  $\rightarrow$  Vermittlung z.B. der psychostimulierenden Effekte

Wirkung bei Asthma / COPD: Bronchodilatation, Anti-Inflammation (PDE4)

#### Pharmakokinetik

- gute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe
- Wirkbeginn: 5-15 Minuten, Wirkmaximum: 30 Minuten, Wirkdauer: 6-8 h
- nahezu vollständige hepatische Metabolisierung

sehr stark schwankende individuelle Plasma-Halbwertszeiten

Clearance  $\uparrow$ : Kinder, Raucher, versch. Pharmaka (Enzyminduktion; CYP1A2)

Clearance  $\downarrow$ : ält. Patient., Alkohol, Koffein, versch. Pharmaka (Enzymhemm.)

**unerwünschte Wirkungen** (geringe therapeutische Breite) PDE-Hemmung  $A_{1/2}$  Antagonismus

Übel  
Unru  
Kran

**Einsatz** (vorzugsweise p.o.; i.v.) Prophylaxe und Soforttherapie des Asthmaanfalls, Status asthmaticus

**Kontraindikationen** KHK, Tachyarrhythmie, Hyperthyreose etc.



## 7.7.2 Selektive PDE-Hemmer

### PDE 3-Hemmer

Amrinon

Milrinon

Einsatz stark eingeschränkt wegen unerwünschter Wirkungen (Arrhythmien, Progredienz einer linksventrikulären Dysfunktion u.a.) Evtl. Kurzzeittherapie bei schwerer Herzinsuffizienz, die gegenüber anderen Pharmaka refraktär ist

### PDE 5-Hemmer

Sildenafil

Vardenafil

Tadalafil

**Wirkung** v.a. auf PDE 5 der glatten Gefäßmuskulatur → Verstärkung natürlicher NO-relaxierender Effekte

Einsatz: Pulmonale Hypertonie, Erektile Dysfunktion

Wirkung nur bei intakter NO-Freisetzung. Im Bereich des Corpus cavernosum NO-Freisetzung aus nitrergen (NANC) parasymphathischen Neuronen, daneben Endothel-vermittelt nach Aktivierung endothelialer M3-Rezeptoren.

**Pharmakokinetik** Bioverfügbarkeit 40%, Max. Plasmaspiegel 1 h, Plasma-HWZ: 3-5 h (Tadalafil: 18 h), Hepat. Metabolisierung

**Unerw. Wirkungen** RR ↓, Kopfschmerzen, Schwindel, Flush, Störungen des Blau/Grün-Sehens (PDE 6)

**Wechselwirkungen** NO-Donatoren → RR ↓, → Reflextachykardie  
gleichzeitige Gabe kontraindiziert, Gefahr v.a. bei kardial vorgeschädigten Patienten !

# Kapitel 8

## Antidiabetica

### 8.1 Diabetes mellitus

	Nüchtern-Blutglukose (mg/dl)	2 h nach oraler Glukosebelastung (75g) (mg/dl)
Normal	< 110	< 140
Pathol. Glukosetoleranz	110-126	140-200
Diabetes	≥126	≥200

#### Typ I Diabetes

- absoluter Insulinmangel, meist aufgrund autoimmunologisch zerstörter  $\beta$ -Zellen des Pankreas
- ca. 200.000 Patienten in Deutschland, Manifestation meist vor dem 40. Lebensjahr

#### Typ II Diabetes

- Insulinresistenz und zunehmend inadäquate kompensatorische Insulinsekretion
- Vererbungsrisiko höher als bei Typ I Diabetes Manifestation und Verlauf von exogenen Faktoren (Ernährung, Körpergewicht, Bewegung) abhängig
- ca. 4 Mio. Patienten in Deutschland, Typ IIa (Normalgewicht): 10% Typ IIb (Übergewicht): 90%; Manifestation meist nach dem 40. Lebensjahr

#### Sonderformen

- nicht-medikamentös (Diät, „lifestyle“)
- medikamentös: orale Antidiabetika: Sulfonylharnstoffe, Biguanide,  $\alpha$ -Glukosidasehemmer, Thiazolidindione Insulin

### 8.2 Insulinsynthese/-sekretion

Synthese in den  $\beta$ -Zellen der Langerhansschen Inseln

## Insulin-Rezeptor

200.000 - 300.000 Rezeptoren pro Leber- / Fettzelle 2  $\alpha$ -Untereinheiten (135 kDa), 2  $\beta$ -Untereinheiten (95 kDa)  
Bindung von Insulin führt zur Aktivierung einer Tyrosinkinase-Aktivität ( $\beta$ -Untereinheit) → Autophosphorylierung sowie Phosphorylierung spezifischer zellulärer Substrate an Tyrosin-Resten (z.B. IRS-1, IRS-2 u.a., „Insulin-Rezeptor-Substrate“)

→ Induktion verschiedener Signaltransduktionskaskaden (Phosphoinositid-3-Kinase „PI-3-Kinase“, Ras/MAP-Kinase etc.)

→ Auslösung zellulärer Effekte

- Translokation von Glukosetransportern (GLUT-4) an die Plasmamembran
- Regulation von Stoffwechselenzymen
- Induktion von Wachstumsprozessen

## 8.3 Insulin

### Kurz-/ultrakurz-wirksame Insuline

- Reguläres Insulin („Alt-Insulin“; „Normal-Insulin“)

Analoga (Stellenwert umstritten)

- Insulin lispro Austausch von Prolin 28 und Lysin 29 der B-Kette
- Austausch von Prolin 28 gegen Asparagin B-Kette. Gentechnisch hergestellte Formen des Humaninsulins mit geringerer Neigung zur Hexamer-Bildung → schnellere Resorption nach s.c.-Gabe

### Mittellang-/lang-wirksame Insuline

- NPH-Verzögerungsinsulin (Neutral-Protamin Hagedorn) Resorptionsverzögerung durch Kristallbildung mit Protamin

Analoga (Stellenwert umstritten)

- Insulin glargin Ersatz v. Asparagin 21 der A-Kette d. Glycin; Verlängerung der B-Kette C-terminal d. 2 Arginin-Reste Gentechnisch hergestellte Form des Humaninsulins mit erhöhter Neigung zur Hexamer-Bildung → langsamere Resorption nach s.c.-Gabe
- Insulin detemir verzögerte Resorption und Ausscheidung durch Anheftung eines Myristinsäurerestes

Insulin (-Analogon)	Wirkbeginn (h)	Wirkungsmaximum (h)	Wirkdauer (h)
Kurz-/ultrakurz-wirksame Insuline			
Reguläres Insulin 0,5	2-4	5-8	
Insulin lispro	0,25	1	2-4
Insulin aspart	0,25	1	2-4
Mittellang-/lang-wirksame Insuline			
NPH-Insulin	1-2	4-8	16-20
Insulin-Zn <sup>2+</sup> -Suspension	2-4	6-12	18-24
Insulin glargin	2-4	5-15	20-36
Insulin detemir	1-2	5-12	20

### 8.3.1 Kombinations-/Mischinsuline

Kombination aus kurz-/ultrakurz-wirksamen Insulinen und Verzögerungsinsulin → schneller Wirkeintritt, lange Wirkdauer

#### Insulinapplikation

- i.v. (Bolus, Perfusor) bei Coma diabeticum, Intensivmedizin
- s.c. (Einmalspritzen, Pen, Insulinpumpe) Standardverfahren,
  - bevorzugt Unterhautfettgewebe des Bauchs oder obere Außenfläche des Oberschenkels (Resorptionsgeschw.: Bauch > Oberschenkel)
  - Insulinpumpe nur bei kooperativen, gut geschulten Patienten

**unerwünschte Wirkungen** Hypoglykämie, allergische Reaktionen (z.B. durch Konservierungsstoffe), Lipodystrophie am Injektionsort

### 8.4 Sulfonylharnstoffe

z.B.:	Tagesdosis	Wirkdauer	Tagesdosen
Tolbutamid (obsolet)	500-2000 mg	6-10 h	2-3
Glibenclamid	2,5-15 mg	18-24 h	1-3
Glipizid	2,5-30 mg	16-24 h	1-3
Glimepirid	1-8 mg	1-3	

**Wirkmechanismus** Hemmung ATP-sensitiver K<sup>+</sup>-Kanäle der  $\beta$ -Zellen

- Insulin-Sekretion ↑
- Wirkung abhängig von endogener Insulinproduktion
- Insulinfreisetzung ↑

#### ATP-abhängiger K<sup>+</sup>-Kanal

Hemmung des Kanals in  $\beta$ -Zellen des Pankreas (Kir6.2/SUR1) durch Sulfonylharnstoffe

Isoformen des Kanals			
$\beta$ -Zellen des Pankreas	Kir6.2	SUR1	Sulfonylharnstoffe ↓
Herz-/Skelettmuskel	Kir6.2	SUR2A	
Glatte Muskel	Kir6.2	SUR2B	
Glatte Gefäßmuskeln	Kir6.1	SUR2B	Cromakalim ↑

#### Pharmakokinetik

- gute Bioverfügbarkeit
- hohe Plasmaeiweißbindung
- Wirkdauer > Plasma-HWZ (Anreicherung u.a. in  $\beta$ -Zellen)
- meist hepatisch metabolisiert; renal/biliär ausgeschieden

### unerwünschte Wirkungen

- Hypoglykämien (protrahiert; v.a. alte Patienten)
- gastrointestinal (Übelkeit, Erbrechen)
- allergische Reaktionen (Haut, hämolyt. Anämien, Agranulozytosen)
- Gewichtszunahme

**Interaktionen** Interferenzen durch hohe Plasma-Eiweißbindung (Salicylate, Cumarin-Derivate, Phenylbutazon)

**Indikationen** Typ IIa Diabetes, wenn Diät nicht erfolgreich  
Typ IIb Diabetes, wenn Biguanide/Acarbose-Therapie erfolglos

**Kontraindikationen** Typ I Diabetes, Schwangerschaft / Stillzeit

## 8.5 $\alpha$ -Glucosidasehemmer

Acarbose

Miglitol

**Wirkmechanismus** hemmen als Pseudosubstrate die Disaccharidasen im Bürstensaum des Darmepithels  
→ Ausmaß und Geschwindigkeit des Blutzuckeranstiegs nach Kohlehydrat-Aufnahme vermindert, keine Veränderung der Netto-Kohlehydrat-Aufnahme, keine nennenswerte Resorption

**unerwünschte Wirkungen** Meteorismus, Flatulenz, Tenesmen, Diarrhoe

**Kontraindikationen** Malassimilation, Schwangerschaft

**Indikation** Typ I und II Diabetes, insbesondere diätetisch unzureichend behandelbarer Typ IIb; therapeutischer Nutzen wahrscheinlich gering; eventuelle Vorteile: keine Hypoglykämiegefahr

## 8.6 Biguanide

Metformin

**Wirkmechanismus** Steigerung der Insulinempfindlichkeit der Gewebe periphere Glucoseutilisation ↑, Insulinsensitivität ↑, hepatische Gluconeogenese ↓, aerobe Glykolyse ↓, enterale Glucoseresorption ↓, Mechanismus: Stimulation der AMP-aktivierten Proteinkinase, Hemmung der Glukagonwirkung an Hepatocyten (cAMP ↓)  
→ keine Hypoglykämiegefahr, Fettstoffwechsel günstig beeinflusst,  
→ Appetit ↓

### Pharmakokinetik

- Bioverfügbarkeit 50-60%
- Plasma-HWZ: 2-4 h
- unverändert renal eliminiert

### unerwünschte Wirkungen

- Laktatazidose (Kontraindikationen beachten !)
- gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Inappetenz)
- Blutbildveränderungen

### Kontraindikationen

- alle Erkrankungen, die zu einer azidotischen Stoffwechsellage disponieren
  - Nierenfunktionsstörungen
  - kardiale, pulmonale, hepat. Erkrankungen
  - Infekte, Neoplasien, Alkoholismus
- Schwangerschaft
- perioperativ (ggf. absetzen)

**Indikationen** v.a. Typ IIb Diabetes, wenn Diät erfolglos und keine Kontraindikationen vorliegen; Vorteile: keine Hypoglykämiegefahr, eher Gewichtsabnahme

## 8.7 Thiazolidindion-Derivate ("Glitazone")

Pioglitazon	<del>Rosiglitazon</del> (Marktrücknahme 2010 wegen ungünstigem Nutzen-Schaden Profil)
-------------	---

**Wirkmechanismus** Aktivierung des Peroxisomenproliferator-Aktivator-Rezeptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ , nukleärer Rezeptor); Wirkung v.a. auf Adipozyten  $\rightarrow$  Adipozytendifferenzierung  $\rightarrow$   $\downarrow$  Freisetzung/Bildung Insulinresistenzfördernder Faktoren,  $\uparrow$  Insulin-Sensitivität

### unerwünschte Wirkung

- Flüssigkeitsretention, Ödeme, Gewichtszunahme, Hepatotoxizität
- Frakturrisiko  $\uparrow$  bei Frauen, Osteoblastendifferenzierung  $\downarrow$ , Blasentumorrisiko  $\uparrow$
- erhöhtes Herzinfarkt-/Herzinsuffizienzrisiko bei Langzeitgabe

**Einsatz** Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen Therapeutischer Nutzen und Unbedenklichkeit nach wie vor umstritten!

## 8.8 Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-Agonisten

Exenatid (synthetisches Peptid aus 39 Aminosäuren)    Liraglutid

**Wirkmechanismus** Agonist am GLP-1 Rezeptor auf  $\beta$ -Zellen und im Magen-Darm-Trakt  $\rightarrow$  Glucose-abhängige Insulinsekretion  $\uparrow$ , Magenentleerung verzögert

**unerwünschte Wirkungen** Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Pankreatitis, Bildung inaktivierend. AK. Häufige Inzidenz von Neoplasien?

**Kontraindikationen** Typ-I Diabetes; Insulin-pflichtiger Typ-II Diabetes

**Einsatz** subkutane Gabe 2 x tägl. (morgens und abends vor den Mahlzeiten); Zusatz bei Typ-2 Diabetikern ab Therapiestufe 2 (Metforminunverträglichkeit) bzw. Stufe 3; teuer, Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte fehlen

## 8.9 Dipeptidyl-Peptidase-IV(DPP-IV)-Hemmer

Sitagliptin

Vildagliptin

**Wirkmechanismus** Hemmt den Abbau von GLP-1 und des Glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)

**Unerwünschte Wirkungen** Übelkeit/Erbrechen, Leberschäden

**Pharmakokinetik** 87% bioverfügbar; Plasma-HWZ: 12h; 80% unverändert renal ausgeschieden

**Einsatz** orale Gabe, Sitagliptin: 1 x tägl., Vildagliptin: 2 x tägl.; Zusatz bei Typ-2 Diabetikern ab Therapiestufe 2 (Metforminunverträglichkeit) bzw. Stufe 3; teuer, Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte fehlen

## 8.10 SGLT2-Inhibitoren

Dapagliflozin, seit 2013

**Wirkmechanismus** Hemmung des SGLT2-Glukosetransporters im proximalen Tubulus HbA<sub>1c</sub>-Abfall um ca 0,6%, Gewichtsverlust (2-3 KG), geringe Blutdrucksenkung, unwirksam bei Niereninsuffizienz oder Volumenmangel (Schleifendiuretika!), UAW: Harnwegs- und Genitalinfektionen, klinischer Stellenwert noch unklar

## 8.11 Diabets-mellitus Behandlung

### Typ I Diabetes

- Diät
- Insulintherapie, bevorzugt „intensivierte Insulintherapie“
- evtl. Gabe von  $\alpha$ -Glucosidasehemmern

### Typ II Diabetes

Nationale Versorgungsleitlinie (Sept. 2013): Festlegung individualisierter Therapieziele (Zielwerte) unter Berücksichtigung Manifestationsfördernder Faktoren (u.a. Adipositas, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Alter, familiäre Belastung, Komedikation sowie Lebensstilfaktoren wie Rauchen bzw. Bewegungsmangel) für:  
HbA<sub>1c</sub> (meist 6,5%-7,5%), LDL-Cholesterin, Blutdruck und Körpergewicht

## Pharmakotherapie

- bei unzureichendem Effekt lebensstilmodifizierender, nichtmedikamentöser Therapiemaßnahmen (Stufe 1)
- Stufe 2: Metformin (bei Unverträglichkeit Humaninsulin oder andere orale Antidiabetika, OAD)\*
- Stufe 3: Insulintherapie oder Zweifachkombinationen, z.B. Insulin+ Metformin (bzw. Glibenclamid oder DPP4-Hemmer) oder OAD-Zweifachkombinationen\*
- Stufe 4: Insulintherapie (patientenspezifisch konventionell oder intensiviert) ohne oder zusammen mit oralen Antidiabetika

\* unterschiedliche Priorisierung durch einzelne Fachgesellschaften !  
konventionelle Insulintherapie:

- tägl. 2 Injektionen von Normalinsulin (1/3) und NPH-Insulin (2/3)
- morgens (2/3) und abends (1/3), Spritz-Ess-Abstand: 30 Minuten

**Nachteil** starres Mahlzeiten- und Zwischenmahlzeitenschema. Patient muss essen, da er Insulin gespritzt hat

- günstige Effekte der Blutzuckersenkung bei D. mellitus Typ 2 stellen sich erst spät ein (z.B. 10 J. später; UKPDS Folgestudien)
- intensive, normnahe Blutzuckereinstellung bei älteren Typ-2 Diabetikern: Retinopathierisiko ↓, Albuminurie ↓, trotzdem kein Effekt auf Rate von Visusverlust und Niereninsuffizienz; Schaden durch schwere Hypoglykämien ↑; gefährdet durch Übersterblichkeit (ACCORD, ADVANCE)



# Kapitel 9

## Lipidsenker

### 9.1 Lipoproteinstoffwechsel

### 9.2 Fettstoffwechselstörung

#### Primäre Hyperlipoproteinämie

Bezeichnung	Häufigkeit	Typ	erhöht	KHK-Risiko
Hypercholesterinämie				
„polygene“ Hypercholesterinämie	sehr häufig	IIa	LDL/Chol.	variabel (weitere Risikofaktoren)
familiäre Hypercholesterinämie	heterozygot 1:500	IIa	LDL/Chol.	sehr hoch
	homozygot 1:1Mio	IIa	LDL/Chol.	extrem hoch
Kombinierte Hyperlipidämie				
familiäre kombin. Hyperlipidämie	0,5-3:100	IIb	LDL/VLDL Chol./TG	hoch
Typ III-(Remnant-) Hyperlipoproteinämie	1:5000-10000	III	Remnants Chol./TG	hoch
Hypertriglyzeridämie				
familiäre Hypertriglyzeridämie	relativ selten	IV	VLDL / TG	gering
Chylomikronen-Syndrom	selten	I	Chylom./TG	variabel, aber: Pan- kreatitisrisiko

#### Sekundäre Hyperlipoproteinämie

- Hypercholesterinämie: Fehlernährung, Hypothyreose, Schwangerschaft, nephrot. Syndrom, Cholestase
- Kombinierte Hyperlipidämie: Fehlernährung, Diabetes mellitus Typ 2, nephrot. Syndrom, Alkohol, Thiazide
- Hypertriglyzeridämie: Diabetes mellitus Typ 2, Alkohol, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Arzneimittel (Thiazide,  $\beta$ -Blocker, Kontrazeptiva, Glukokortikoide)

## Bedeutung der Therapie insb. der Hypercholesterinämie

Das LDL-Cholesterin ist ein hochspezifischer Parameter zur Bewertung des Atherosklerose-Risikos (v.a. KHK). Die Indikation zur Therapie wird durch Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (vorhandene kardiovaskuläre Erkrankung, Alter, Geschlecht, art. Blutdruck, Raucher/Nichtraucher, evtl. HDL-Cholesterin-Plasmakonz.) bestimmt.

Die Wirksamkeit einer Lipid-senkenden Therapie im Rahmen der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist durch verschiedene Studien belegt.

Studie / Statin	Methode	Gesamt mortalität Placebo	Gesamt mortalität Verum	p-Wert
Sekundärprävention				
4S (1994) Simvastatin	4444 KHK, 5,4 J. LDL-C.188 → 122 mg/dl	11,5%	8,2%	0,0003 NNT 164
CARE (1996) Pravastatin	4159 KHK, 5 J. LDL-C.139 → 98 mg/dl	9,4%	8,6%	ns
LIPID (1998) Pravastatin	9014 KHK, 6,1 J. LDL-C.150 → 113 mg/dl	14,1%	11,0%	<0,0001 NNT 197
HPS (2002) Simvastatin	20536 KHK,AVK,Diabetes, 5 J.,LDL-C.131 → 92 mg/dl	14,7%	12,9%	0,0003 NNT 278
PROSPER (2002) Pravastatin	5804 Pat. /70-82 J.), vask. Risikofaktoren, LDL-C.147 → 97 mg/dl	10,5%	10,3%	ns

Diverse große Studien, wie z.B. ALLHAT-LLT (2002), ASCOT-LLA (2003), JUPITER (2008), MEGA (2006) u.v.a. sowie eine ausführliche Metaanalyse ergaben, dass bei niedrigem kardiovask. Risiko kein Nutzen von Statinen in der Primärprävention vorhanden sind; dies ist erst sinnvoll bei hohem Ausgangsrisiko (ab 10-Jahres-Risiko von 20

## Therapie

nicht medikamentös  
medikamentös

technische Verfahren

Diät, körperliche Aktivität

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) Anionen-Austauscher-Harze, Fibrate, Nikotinsäurederivate  
z.B. extrakorporale LDL-Elimination

## 9.3 HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

	Tagesdosis	syst. Bioverfügbar.	hepat. Metabol.
Lovastatin	10-80 mg	< 5%	CYP 3A4
Simvastatin	5-40 mg	< 5%	CYP 3A4
Pravastatin	10-40 mg	17%	
Atorvastatin	2,5-80 mg	30%	CYP 3A4
Fluvastatin	20-40 mg	24%	CYP 2C9
Cerivastatin	0,1-0,3 mg	60%	CYP 3A4/2C8

**Wirkmechanismus** Hemmung der Cholesterin-Synthese v.a. in der Leber → vermehrte Bildung hepatischer LDL-Rezeptoren

→ vermehrte Aufnahme von LDL- Cholesterin aus dem Blut

→ LDL-C: ↓↓ (20-50%), HDL-C: ↑ (5-10%), VLDL: ↓; TG: ↓ (7-30%)

⇒ verminderte Progression/Ruptur von atheromatösen Plaques

### **Pleiotrope Wirkungen**

- Verbesserung der Endothelfunktion,
- Thrombozytenstabilisation
- Fibrinogenreduktion (korreliert mit TG-Abfall)
- Hemmung der mit Atherosklerose-assoziierten Entzündungsreaktion

### **Pharmakokinetik**

- Resorption 30-98%
- Teilweise hoher first-pass-Effekt (Lovastatin, Simvastatin) mit geringer Bioverfügbarkeit. Allerdings ist die systemische Verfügbarkeit für die Lipid-senkende Wirkung weniger relevant (cave: unerwünschte Effekte)
- größtenteils hepatisch metabolisiert; renal/biliär ausgeschieden
- Plasma-HWZ: 1-3 h (Atorvastatin: 14 h)

### **unerwünschte Wirkungen**

- gastrointestinale Störungen (v.a. unspez. Oberbauchschmerzen)
- Hepatotoxizität (Transaminasenanstieg)
- Myalgien, Myopathien, Rhabdomyolyse (CK-Anstieg)
- Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel

**Interaktionen** Lovastatin, Simvastatin + Makrolide, Azol-Antimykotika, Fibrate, Ciclosporin, Grapefruitsaft: vermehrtes Auftreten hepatotoxischer und myopathischer Effekte, v.a. bei Gabe von Lovastatin und Simvastatin (Hemmung der CYP 3A4 bei hohem first-pass-Effekt und hoher Gewebegängigkeit/Lipophilie von Lovastatin und Simvastatin)

alternativ bei diesen Patienten: Fluvastatin (CYP2C9) oder Prastatin (kein Metabol. über CYP-Enzyme)

**Kontraindikationen** Lebererkrankungen, Muskelerkrankungen, Kinder, Schwangerschaft / Stillzeit

## **9.4 Cholesterol-Resorption**

## **9.5 Anionen-Austauscher-Harze**

Colestyramin

3 x 4-8g pro Tag vor oder während der Mahlzeiten

Colestipol

3 x 5-10g pro Tag vor oder während der Mahlzeiten

**Wirkmechanismus** hohe Affinität für Gallensäuren, nicht resorbierbar

→ erhöhte Gallensäureausscheidung (enterohepatischer Kreislauf)

→ Cholesterin-Konzentration in der Leber ↓

→ Neusynthese von hepat. LDL-Rezeptoren ↑

→ LDL-C: ↓ (10-20%), HDL-C: -/↑ (3-5%); TG: Ø

**unerwünschte Wirkungen** Obstipation, Völlegefühl (häufig !); Verlust fettlöslicher Vitamine bei hoher Dosierung

**Interaktionen** Beeinflussung der Resorption verschiedener Pharmaka: Cumarine, Digitalisglykoside, Thyroxin, Thiazide, Tetracykline → versetzte Einnahme 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach Anionenaustauscher-Harze

## 9.6 Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimib 10mg/d

**Wirkmechanismus** Hemmung der intestinalen Resorption von diätetischem sowie biliärem Cholesterin um mehr als 50% durch Blockade der Internalisation von Cholesterin durch das Protein „Niemann-Pick C1-like 1“ (NPC1L1)

→ LDL-C: ↓ (15-20%), Anstieg der Cholesterinsynthese; HDL-C: -/↑; TG: -/↓ Trotz deutlicher LDL-Senkung (auch additiv zu HMG-CoA-Reduktase Hemmer) wurde in klinischen Studien bisher kein Zusatznutzen zur Reduktion atherosklerotischer Spätschäden gezeigt

### Pharmakokinetik

- Gute Resorption, intestinale und hepatische Glukuronidierung
- Ezetimib und glukuronidiertes Ezetimib unterliegen einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf; biliäre Ausscheidung, Plasma HWZ: 13-21 h

### Indikation

- Zusatztherapie zu Statinen bei schwerer Hypercholesterinämie (z.B. homozygote familiäre Hypercholesterinämie)
- alternativ bei unerwünschten Wirkungen unter hochdosierter Statin-Therapie

**unerwünschte Wirkungen** Transaminasenanstieg

## 9.7 Fibrate

Bezafibrat	3 x 200 mg oder 1 x 400 mg retard.
Fenofibrat	3 x 100 mg oder 1 x 250 mg retard.
Etofibrat	1-2 x 500 mg retard.
Gemfibrozil	2 x 450 mg oder 1 x 900 mg retard.

**Wirkmechanismus** Aktivierung des Transkriptionsfaktors Peroxisome-proliferator-activator-receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )

→ hepat. Triglyzerid-Synthese ↓ → VLDL-Produktion ↓

→ Lipoproteinlipase-Aktivität ↑

→ Abbau von VLDL in der Peripherie ↑

→ TG: ↓ (20-40%), VLDL: ↓, LDL-C: ↓ (5-20%), HDL-C: ↑ (10-20%)

#### Pharmakokinetik

- gute Resorption nach oraler Gabe
- Plasma-HWZ: 1,5-5 h
- überwiegend renal ausgeschieden

#### unerwünschte Wirkungen

- gastrointestinale Störungen
- Myalgien, Myositis (CK-Anstieg)
- Gallensteinbildung

#### Interaktionen

- Wirkungsverstärkung von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ
- Verstärkung der Muskelbeschwerden bei Kombination mit Statinen

**Kontraindikationen** Lebererkrankungen; Schwangerschaft / Stillzeit; Kinder

## 9.8 Nikotinsäurederivate

Nikotinsäure  
Acipimox

0,45 - 3 g pro Tag  
2-3 x 250 mg pro Tag

**Wirkmechanismus** teilweise unklar; Lipolyse-Hemmung durch Aktivierung des G<sub>i</sub>-gekoppelten Rezeptors GPR109A auf Adipozyten; VLDL-Produktion ↓, LDL-Bildung ↓ TG: ↓ (20-40%); LDL-C: ↓ (5-25%), HDL-C: ↑ (20-50%)

#### unerwünschte Wirkungen

- Flush ausgelöst durch Aktivierung des Rezeptors GPR109A auf dermalen Immunzellen; vermittelt durch Bildung vasodilatatorischer Prostanoid, v.a. PGD<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub> (Hemmung des Flush durch COX-Hemmer sowie durch den PGD<sub>2</sub> Rezeptor (DP<sub>1</sub>) Antagonisten Laropiprant
- gastrointestinale Beschwerden
- evtl. Schwindel
- Hyperurikämie (bei Patienten mit entsprechender Neigung)
- Glukosetoleranz ↓

Bei randomisierten Studien jedoch kein Vorteil von retardierter Nikotinsäure gegenüber Statinen (AIM-HIGH-Studie 2011)

## 9.9 Therapieindikationen bei Hypercholesterinämie

BILDUNTERTITEL dikation zur Behandlung von Gesamtrisiko-Konstellation bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse abhängig.

Risikokonstellation	Behandlungsziel (NCEP ATPIII Guideline 2004)
niedriges bis leicht erhöhtes Risiko (< 5-10%)	LDL-Cholesterin: < 160 mg/dl
mäßig erhöhtes Risiko (10-20%)	LDL-Cholesterin: < 130 mg/dl
hohes Risiko (> 20%)	LDL-Cholesterin: < 130 mg/dl
KHK oder ausgeprägtes Risikoprofil	LDL-Cholesterin: < 100 mg/dl

Risikofaktoren: LDL-Cholesterin-Plasmakonz., Zigarettenrauchen, Hypertonie, HDL-Cholesterin (<40 mg/dl), pos. Familienanamnese, Alter, männl. Geschlecht.

# Kapitel 10

## Hömostase, Thrombose

### 10.1 Thrombozyten-Adhäsion/-Aktivierung

Vermittelt durch von Willebrand Faktor und Kollagen, die auf der subendothelialen Oberfläche deponiert bzw. exponiert vorliegen

- „Shape change“, rasche Umwandlung des Thrombozyten von diskoider in runde Form unter Ausbildung von Pseudopodien
- Degranulation von Mediatoren (ADP, Serotonin), Koagulationsfaktoren (Faktor V, Fibrinogen), Wachstumsfaktoren
- „Biosynthese von Mediatoren (Thromboxan A<sub>2</sub>, „Platelet activating factor „)
- Aggregation: Aktivierung von Glykoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa, integrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$  → Bindung von Fibrinogen und von Willebrand Faktor → Vernetzung von Thrombozyten

### 10.2 Fibrinbildung über Koagulationskaskade

#### Antikoagulatorische Mechanismen

**Antithrombin III** hemmt unter dem Einfluß von Heparin und Heparin-ähnlichen Molekülen auf der Endotheloberfläche (z.B. Heparansulfat) verschied. aktiv. Faktoren (v.a. IIa + Xa)

**Protein C** (Vitamin K-abhängige Synthese) Aktivierung an Endotheloberfläche durch Thrombin, das an das Membranprotein Thrombomodulin gebunden ist; aktiviertes Protein C (APC) führt unter Beteiligung von Protein S zur proteolytischen Inaktivierung der Kofaktoren Va und VIIIa; Mutation des Faktor V (Faktor V Leiden) mit Resistenz gegenüber APC führt zur häufigsten angeborenen Form von Thromboseneigung

#### Pathogenese und Zusammensetzung arterieller und venöser Thromben

**Arterieller Thrombus (weißer Thrombus)** Z.B. auf der Basis eines atherosklerotischen Plaque: Thrombozyten + Leukozyten + Fibrinnetzwerk; meist auf der Basis einer Atherosklerose → Ischämie, Infarkt

**Venöser Thrombus (roter Thrombus)** Z.B. aufgrund von Stase: Häufig kleine „weiße“ Spitze gefolgt von größerem Blutgerinnsel (intravital geronnene Blutsäule) → Embolie

## Medikamentöse Beeinflussung

Thrombozytenfunktionshemmer, Antikoagulantien, Fibrinolytika

## 10.3 Thrombozytenfunktionshemmer

### Acetylsalicylsäure (ASS)

**Wirkmechanismus** Irreversible Hemmung der thrombozytären Cyclooxygenase-1 (COX-1) durch Acetylierung von Serin-530 → Hemmung der TXA<sub>2</sub>-Synthese über die gesamte Lebenszeit des Thrombozyten (7-10 Tage)  
Thrombozytäre Effekte treten in deutlich niedrigeren Konzentrationen auf (75-300 mg) als andere ASS-Effekte

- Thrombozyten sind nicht in der Lage, COX-1 nachzusynthetisieren
- Acetylsalicylsäure wird bereits während der ersten Leberpassage zu einem großen Teil zu Salicylsäure deacetyliert → relativ hohe ASS-Konzentration im Pfortaderblut, die zu einer selektiven Inaktivierung von Thrombozyten führt.

**unerwünschte Wirkungen** tungen v.a. im oberen GI-Trakt (selten unter niedriger Dosierung); ggf mit Protonenpumpen-Hemmern kombinieren

**Kontraindikationen** Allergische Disposition; Asthma; Kinder < 12 Jahren (Reye-Syndrom)

### Einsatz

- Sekundärprophylaxe arterieller thrombotischer Erkrankungen
- Instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt
- Primärprophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko für arterielle thromboembolische Erkrankungen

### Thienopyridine

Clopidogrel  
Prasugrel

Ticlopidin  
Ticagrelor

**Wirkmechanismus** Nach hepatischer Biotransformation Bildung eines aktiven Metaboliten, der spezifisch den thrombozytären Purinozeptor P2Y<sub>12</sub> blockiert und dadurch den Effekt von ADP beeinflusst → Wirkung tritt erst nach ca. 2 Tagen auf.

**unerwünschte Wirkungen** Diarrhoe, Exantheme; Leukopenie (Ticlopidin), Blutungen (v.a. Prasugrel)

### Einsatz

- Mittel der 2. Wahl zur Sekundärprophylaxe arterieller thrombot. Erkrankungen, wenn ASS kontraindiz.
- vorübergehend bei akutem Koronarsyndrom / koronaren Interventionen (zusätzlich zu ASS)
- Ticagrelor: reversible Hemmung von P2Y<sub>12</sub>; Senkung der kardiovaskulären und Gesamtmortalität stärker als bei Clopidogrel



## GPIIb/IIIa(Integrin $\alpha$ I**IIb** $\beta$ 3)-Rezeptor-Antagonisten

Abciximab	Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers, blockiert auch Integrin $\alpha$ M $\beta$ 2/ $\alpha$ v $\beta$ 3; Langanhalt.: Blockade über mehrere Tage
Eptifibatid	niedermolekulares ringförmiges Peptid; reversibel
Tirofiban	nicht-peptidische Verbindung (parenteral); reversibel

**Wirkmechanismus** Blockade der Bindung von Fibrinogen und von Willebrand Faktor an GP IIb/IIIa → Hemmung des Endschlusses der Thrombozytenaggregation

**unerwünschte Wirkung** Blutungen, Thrombozytopenie (seltener)

**Einsatz** Akutes Koronarsyndrom, interventionelle Kardiologie

	Abciximab	Eptifibatid	Tirofiban
Molekulargewicht (Da)	50.000	800	500
Integrinselektivität $\alpha$ I <b>IIb</b> $\beta$ 3, $\alpha$ V $\beta$ 3	$\alpha$ I <b>IIb</b> $\beta$ 3	$\alpha$ I <b>IIb</b> $\beta$ 3	
Affinität für $\alpha$ I <b>IIb</b> $\beta$ 3 (KD, nmol/l)	5	120	15
Plasma-HWZ	0,5 h	2 – 2,5 h	2 h
Wirkdauer	12 – 24 h	2 – 2,5 h	2 h
Elimination	Proteolyse / renal	v.a. renal	v.a. renal

## 10.4 Antikoagulation

- Vitamin-K-Reduktase-Hemmer (Cumarin-Derivate; Vitamin-K-“Antagonisten“)
- Antithrombin-III-Aktivatoren (Heparine; synthet. Pentasaccharide)
- direkte Thrombin-/ Faktor Xa-Inhibitoren (Hirudine; niedermolek., orale Inhibitoren)

### Vitamin-K-Reduktase-Hemmer (Cumarin-Derivate)

**Wirkmechanismus** Hemmung der Reduktion von Vitamin K in der Leber → Störung der posttranslationalen  $\gamma$ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie von Protein C u.a.  
→ Bildung physiologisch inaktiver Gerinnungsfaktoren (fehlende Interaktion mit  $Ca^{2+}$ ). Effekt abhängig von HWZ der Faktoren: Protein C: 6 h; Faktor X: 40 h; Faktor VII: 6 h; Faktor II: 60 h; Faktor IX: 24 h.

### Pharmakokinetik

- Schnelle fast vollst. Resorption nach oraler Gabe
- Geringes Verteilungsvolumen (99)
- Hepat. Metabolisierung durch P450-Monooxygenasen (v.a. CYP2C9) + Glucuronidierung
- Plasma-HWZ: Warfarin: 40 h Phenprocoumon: 6 d  
Wirkdauer: Warfarin: 2-6 d Phenprocoumon: 6-10 d

### unerwünschte Wirkungen

- Blutungen (Magen-Darm, Harnwege, intrakraniell)
- Nekrosen der Haut / Unterhautfettgewebe durch Thrombosierung von Kapillaren/Venolen v.a. zu Beginn der Therapie(selten, ausgelöst durch Protein C-Mangel)
- Haarausfall, Leberfunktionsstörungen (selten)

Maßnahmen je nach Schweregrad: Absetzen, Gabe von Vitamin K (Wirkdauer: 8-32 h), Substitution der Gerinnungsfaktoren (sofortige Wirkung)

### Interaktionen

- Verstärkung der Effekte durch verminderte hepatische Metabolisierung; z.B.: Amiodaron, Erythromycin, Metronidazol u.a.
- Verminderung der Effekte durch verstärkten hepatischen Abbau z.B.: Rifampicin, Carbamazepin, Barbiturate, Griseovulvin u.a.
- Vitamin-K-reiche Ernährung

**Kontraindikationen** erhöhtes Blutungsrisiko; Schwangerschaft (teratogene Wirkung 6.-12. Woche; fetale Anomalien)

**Einsatz** Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen z.B.: Venenthrombosen, Lungenembolie, bei Vorhofflimmern, Herzklappenersatz Probleme: Verzögerter Wirkbeginn (3-5 d); Beginn der Therapie mit Heparin; variables Ausmaß der Wirkung; geringe therapeutische Breite  
Dosierung nach Thromboplastin-Zeit („Quick-Wert“ bzw. INR)  
INR: International Normalized Ratio (Verhältnis von „Quick-Wert“ des Patienten zu „Quick-Wert“ eines Normalkollektivs); Angestrebte Werte je nach Erkrankung: INR: 2 - 3,5

### Antithrombin-III-Aktivatoren

**Unfraktioniertes Heparin** Negativ geladene sulfatierte Glucosaminoglykane, ca. 15-150 Hexose-Einheiten. Mit typ. Pentasaccharid (MW: 6.000 - 30.000 Da); Bindung der Pentasaccharid-Sequenz des Heparins an Antithrombin III

→ Konformationsänderung des AT III Bindung und Inaktivierung von Faktor Xa Thrombin bindet an negative Bereiche des Heparins außerhalb der Pentasaccharid-Sequenz und gleitet entlang des Heparins → Bindung und Inaktivierung durch ebenfalls Heparin-gebundenes AT III

**Niedermolekulares Heparin (z.B. Enoxaparin, Nadroparin, Dalteparin)** Niedermolekulares Heparin: MW: 4.000 - 7.000 (10-25 Monosaccharideinheiten) Aktivierung von AT III → Inaktivierung von Faktor Xa, aber kaum Effekt auf Thrombin

**Synthetische Pentasaccharide (z.B. Fondaparinux)** leicht modifiziertes Pentasaccharid; Wirkung ähnlich niedermolekularem Heparin

	Unfraktioniertes Heparin	Niedermolekulare Heparine	Synthetische Pentasaccharide (Fondaparinux)
Hexoseeinheiten / Molekulargewicht (Da)	20 - 100 / 6.000 - 30.000	10 - 15 / 3.000 - 7.000	5 / 1.728
Relative Hemmung der aktiven Gerinnungsfaktoren Xa u. IIa	IIa = Xa 1:1	IIa < Xa 1:3	nur Xa
Applikation	s.c. und i.v.	s.c.	s.c.
Bioverfügbarkeit (s.c.-Gabe)	30%	> 90%	> 95%
Plasma-HWZ	1-2 h	2-5 h	18 h
Elimination	v.a. durch das RES*	v.a. renal	v.a. renal
Gabe (Thromboseprophylaxe)	2-3xtägl.	1-2xtägl.	1xtägl.

#### unerwünschte Wirkungen

- generell: Blutungen
- Heparine: Thrombozytopenie (seltener mit niedermolekularem Heparin)
- Typ I: frühzeitig, leicht, reversibel; Typ II: seltener, schwerer, nach ca. 1 Woche
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT): Antikörperbildung gegen Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor 4 → Aktivierung des thrombozytären Immunglobulinrezeptors → Thrombozytenaktiv., Thrombosen, intravaskuläre Koagulat.
- Osteoporose (bei Langzeittherapie > 6 Monate)
- Allergien
- Haarausfall (4-12 Wochen n. Therapiebeginn; Haarwurzeleinblutung?)

Maßnahmen je nach Schweregrad: Absetzen, Gabe von Protamin i.v. (bildet inaktiven Komplex mit Heparin)

**Einsatz** Thromboseprophylaxe; Ther. thromboembolischer Erkrankungen

#### 10.4.1 Direkte Thrombin-Inhibitoren

**Hirudine** (Hirudin, Lepirudin; 65 Aminosäuren) Protein aus der Speicheldrüse des Blutegels *Hirudo medicinalis*; bildet hochaffinen 1:1 Komplex mit Thrombin → Inhibition; hemmt i.G. zu akt. AT-III auch Fibrin-gebundenes Thrombin; Gabe: s.c. oder i.v.; Einsatz z.B. bei HIT Typ II

#### niedermolekulare Thrombin-Inhibitoren

**Argatroban** (nur parenterale (i.v.) Gabe möglich). Einsatz bei HIT Typ II, wenn orale antithrombotische Therapie nicht möglich

**Dabigatranetexilat** Orale Thrombin-Inhibitor (Zulassung 2008). Pro-drug; gute Resorption, Umwandlung in Dabigatran Einsatz: Thromboseprophylaxe nach größeren orthopädischen Operationen, Prophylaxe von Schlaganfällen und system. Embolien bei Vorhofflimmern.

## 10.4.2 Direkte Faktor Xa-Inhibitoren

Rivaroxaban (Zulassung 2008)                      Apixaban (Zulassung 2011)  
gute Resorption, Plasma-HWZ: 7-11h; Metabol. u.a. über CYP3A4

**pEinsatz** 1) Thromboembolienprophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz-OP, 2) Proph. von Schlaganfällen und system. Embolien bei Vorhofflimmern, 3) Akutes Koronarsyndrom, 4) Behandlung u. Proph. von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien ( 3) u. 4 ) nur Rivaroxaban) (insbes. wenn Einstellung mit Cumarinen oder INR Kontrolle erschwert ist)

**Vorteile** gegenüber Cumarinen: schneller OnSet/Offset, konstante Dosierung, kein Gerinnungsstatus-Monitoring, weniger Wechselwirkungen (Medik., Nahrung)

**Nachteile** schneller OnSet/Offset (schneller Wirkverlust bei Einnahmefehlern), kein Antidot, (Kosten).

**Nutzen** bisher keine Überlegenheit in Endpunktstudien

## 10.5 Fibrinolytika

**Wirkmechanismus** Umwandlung von Plasminogen in Plasmin → Abbau von v.a. Fibrin

### Streptokinase

- nicht-enzymatisches Protein (MW: 46.000) aus  $\beta$ -hämolyt. Streptokokken
- Bindung an Plasminogen → Konformationsänderung des Plasminogens  
→ Streptokinase/Plasminogen-Komplex, wandelt Plasminogen in Plasmin um
- Bildung von Anti-Streptokinase-Antikörpern, Plasma-HWZ: 40-80 Minuten

### Gewebsplasminaktivator (rt-PA / Alteplase)

- Serinprotease (MW: 70.000), die u.a. von Endothelzellen synthetisiert wird (gentechnisch hergestellt)
- Bildet Plasmin v.a. aus Fibrin-gebundenem Plasminogen → effektive lokale Fibrinolyse Plasma-HWZ: 4 min (Gabe als Bolus + 60-90 min Infusion)
- neuere Entwicklung: Reteplase (HWZ: 18 min; Gabe: 2 Boli im Abstand v. 30 min)

### unerwünschte Wirkungen

- Blutungen (entsprechende Kontraindikationen beachten)
- Allergische Reaktionen (Streptokinase)

### Einsatz

- akuter Myokardinfarkt (innerhalb 12 Stunden)
- akuter thrombotischer Hirninfarkt (innerhalb  $3-4\frac{1}{2}$  Stunden)
- periphere arterielle Thromben
- venöse Thromben

## 10.6 Arterielle Thrombose, Beispiel: Akutes Koronarsyndrom

### Instabile Angina pectoris

(Troponin-Test 2 x negativ innerhalb 12 h)

- Acetylsalicylsäure (100-325 mg/d) + evtl. Clopidogrel (75 mg/d)
- Heparin 80 I.E./kg i.v. Bolus, danach effekt. Heparinis. (aPTT 1,5-2-fach ↑)
- Nitrate (z.B. 1-5 mg/h Glyceroltrinitrat i.v.)
- $\beta_1$ -Blocker (z.B. Metoprolol 2 x 25-50 mg/d)

**wenn Troponin-Test positiv, aber keine ST-Streckenhebung zusätzlich** GPIIb/IIIa Rezeptorantagon. (z.B. Abciximab 0,25 mg/kg Bolus, dann 0,125 mg/kg x min.) Heparindosis ↓

### bei eingetretenem Myokardinfarkt zusätzlich

- Opioid. Analgetika (z.B. Morphin 3-5 mg i.v.; Buprenorphin 2 mg s.l. (nicht i.m.!).)
- O<sub>2</sub> (3-6 l / min per Nasensonde)
- fakultativ:
  - bei Unruhe: 5-10 mg Diazepam langsam i.v.
  - bei ventr. Arrhythmien: 50-200 mg Lidocain langsam i.v.; alternativ: Amiodaron
  - bei Bradykardie: 0,5-1 mg Atropin i.v., ggf. wiederholen
- Reperfusionstherapie (Lysetherapie, PTCA, aortocoronarer Bypass)
  - Lysetherapie
  - innerhalb von 12 Stunden
  - Heparin Bolus und Vollheparinisierung s.o.
  - tPA 50 mg Bolus, dann über 60 min 100 mg i.v.