

test

13. September 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Pharmakokinetik	5
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
2	Pharmakodynamik	15
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
3	Cholinerges System	29
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
4	Adrenerges System	35
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	β_2 -Adrenozeptor-Agonisten / β_2 -Sympathomimetika	36
4.3	α -Adrenozeptor-Agonisten	36
4.4	α_2 -Adrenozeptor-Agonisten	38
4.5	α_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

5	RAAS/ Diuretika	42
5.1	Renin-Angiotensin-System	42
5.2	Renin-Inhibitoren	42
5.3	ACE-Hemmer	42
5.4	AT ₁ -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 ⁺ -sperrende Diuretika	46
5.9	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten	47
5.10	Arterielle Hypertonie	48
5.11	Therapie der Hypertonie	48
6	Digitalisglykoside	50
6.1	Herzinsuffizienz	50
6.2	Digitalisglykoside	51
7	Antiarrhythmika	54
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 ²⁺ -Kanalblocker	60
7.4.1	spannungsabhängige Ca ²⁺ -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 ⁺ -Kanalöffner	62
7.7	Phosphodiesterase(PDE)-Hemmer	63
7.7.1	Unselektive PDE-Hemmer	63
7.7.2	Selektive PDE-Hemmer	64
8	Antidiabetica	65
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
9	Lipidsenker	72
9.1	Lipoproteinstoffwechsel	72
9.2	Fettstoffwechselstörung	72
9.3	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)	73

Kapitel 1

Pharmakokinetik

Vorgänge nach oral Gabe eines Pharmakon

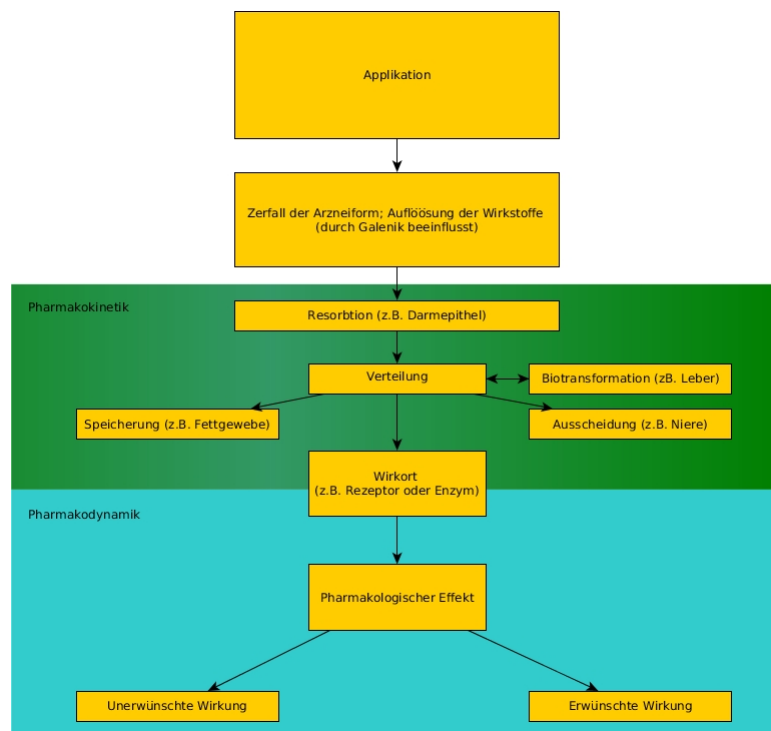


Abbildung 1.1: Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

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 [®], Captin [®], Enelfa [®] (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.

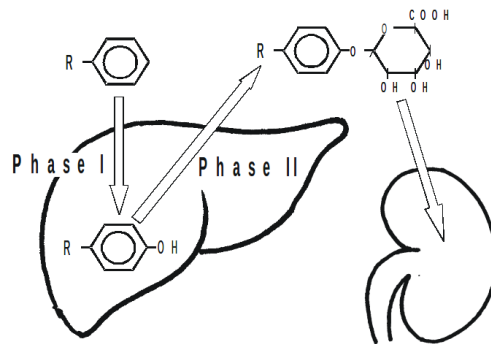


Abbildung 1.2: Biotransformation

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	β -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

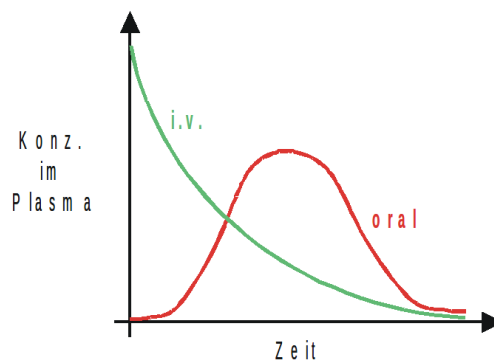


Abbildung 1.3: Bioverfügbarkeit

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	aromatische 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 α /RXR		CYP4A1,3	

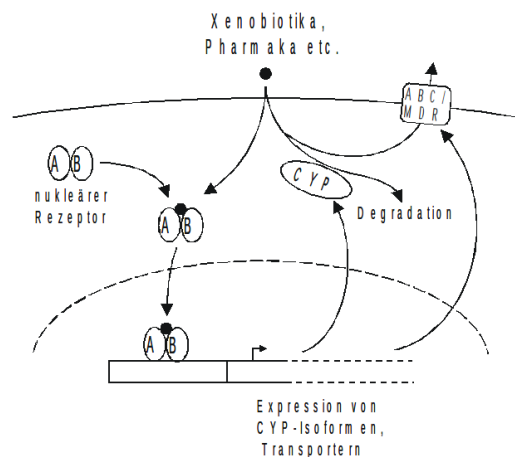


Abbildung 1.4: Induktion von Cytochrom P450 Monooxygenasen

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

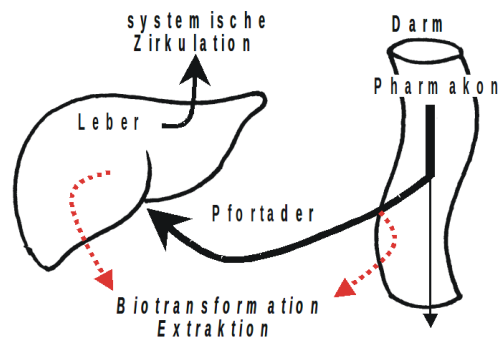


Abbildung 1.6: First-Pass-Effekt

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

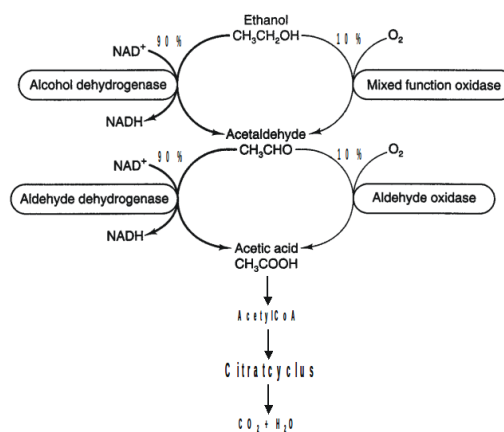


Abbildung 1.7: Ethanol Biotransformation

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 β -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

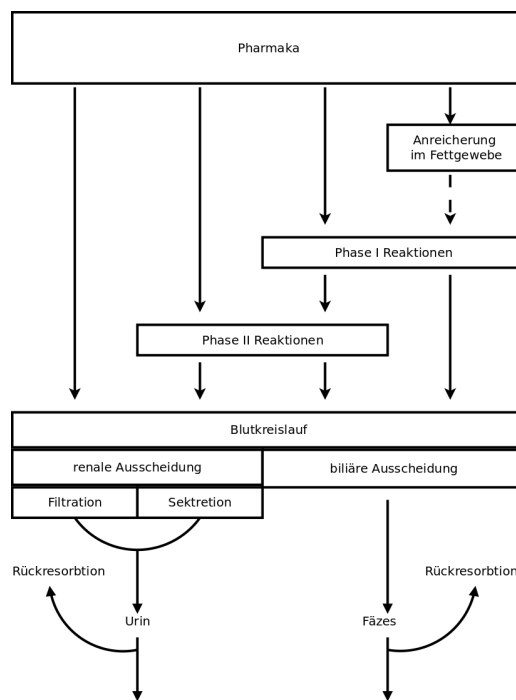


Abbildung 1.8: Elimination

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 $f = \frac{AUC_x}{AUC_{i.v.}} * 100[\%]$

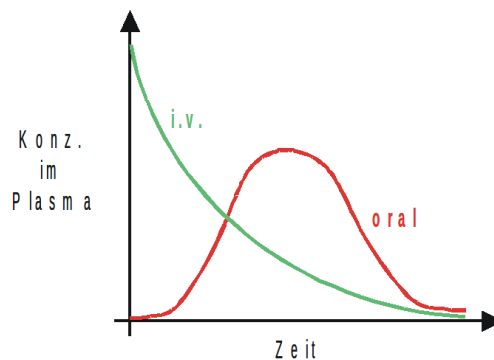


Abbildung 1.9: Bioverfügbarkeit

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 $CL = \frac{\text{Menge eines Pharmakons, die pro Zeiteinheit eliminiert wird}}{\text{Plasmakonzentration}}$

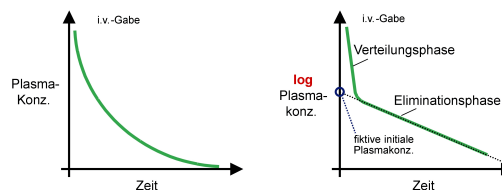


Abbildung 1.10: Clearance

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

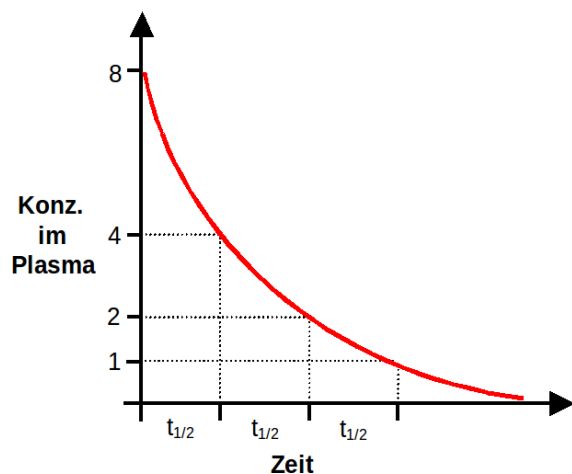


Abbildung 1.11: Kinetik 0. Ordnung: (häufig !) Eliminationsgeschwindigkeit ist proportional zur jeweiligen Plasmakonzentration, Exponentialfunktion

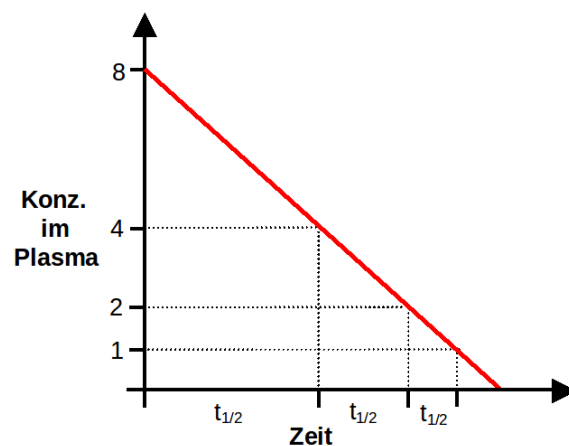


Abbildung 1.12: Kinetik 1. Ordnung: (selten) Eliminationsgeschwindigkeit ist konstant z.B. durch Sättigung des abbauenden Enzyms

Kumulation Wirkstoffzunahme nach wiederholter Gabe; abhängig vom relativen Dosierintervall (ϵ); $\epsilon = \frac{\text{Dosierintervall}(\tau)}{\text{Eliminations-HWZ}}$ ($t_{1/2}$); $\epsilon < 1 \rightarrow$ 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.

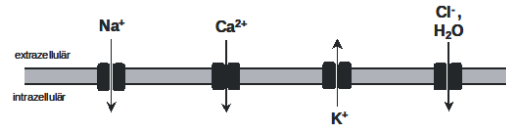


Abbildung 2.1: Kanäle der Zellmembran

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 Guanylyl-cyclase stimulieren.

Körpereigene Enzyme Oxidoreduktasen	Substrat	Produkt	Pharmakon (Beispiel)
HMG-CoA-Reduktase Vit.-K-Reduktase 5 α -Reduktase Cyclooxygenase	HMG-CoA Vitamin K Testosteron Arachidonat	Mevalonat Vitamin-K-Hydrochinon 5 α -Dihydrotestosteron Prostaglandin H2	Lovastatin, Simvastatin Phenprocoumon Finasterid Acetylsalicylsäure (irrev.); Diclofenac (rev.) u.a.
Monoaminoxidase A	Abbau v. Serotonin, Noradrenalin, Dopamin		Moclobemid (rev.)
Monoaminoxidase B	Abbau v. Dopamin, Phenylethylamin 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, Sarin(irrev.)
Calcineurin (Phosphatase)	P-Ser/Thr/Tyr	Ser/Thr/Tyr	Ciclosporin, Tacrolimus
α -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, Molsindomin
Dopamin-decarboxylase	L-Dopa	Dopamin	Benserazid, Carbidopa

Mikrobielle Enzyme	Pharmakon (Beispiel)
Bakterien	
Peptidoglykansynthetasen	β -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

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

Beispiele Opiode (μ, δ, κ), GABAB, Cannabinoide $CB_{1,2}$ Dopamin D_{2-4} , mGluR2-4,6-8, α_2 -adrenerg, muskarinerg $M_{2,4}$, Adenosin A_1 , Somatostatin Sst_{1-5} , 5-HT₁ 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_{B1}/GABA_{B2}</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 _{1A/B/D/E/F} 5-HT _{2A/B/C} ; 5-HT _{4/6/7}	$G_{q/11}; G_{i/o}, G_S$	Sumatriptan (1B/D-Ag); Buspiron (1A-Ag), Risperidon (2A-Ant); Cisaprid (4-Ag)
Melatonin Trace Amines Ionen Calcium Nukleotide / Nukleoside Adenosin ADP Lipide Endocannabinoide	MT_1, MT_2 TA_1, TA_2 CaSR $A_1, A_3; A_{2A}, A_{2B}$ $P2Y_{12}, P2Y_{13}$ CB_1, CB_2	$G_{i/o}$ G_S $G_{q/11}; G_{i/o}$ $G_{i/o}, G_S$ $G_{i/o}$ $G_{i/o}$	Ramelteon (Ag) Cinacalcet (Modul.) Theophyllin, Coffein (Ant) Clopidogrel ($P2Y_{12}$ -Ant)
LTC_4, LTD_4 Lysophospholipide	$CysLT_1, CysLT_2$ $LP A_{1-5}, S1P_{1-5}$	$G_{q/11}$ $G_{q/11}, G_{12/13}, G_{i/o}$	Δ^9 -THC (Ag); Rimonabant (CB1-Ant) Montelukast (Ant) Fingolimod (FTY720; S1P-Ag.)
Prostacyclin (PGI_2) Prostaglandin E_2 Peptide / Proteine Angiotensin II Bradykinin CGRP Chemokine Cholecystokinin Komplem. C3a / C5a Endothelin- 1, -2, -3	IP $EP_1; EP_2; EP_4; EP_3$ $AT_1; AT_2$ B_1, B_2 CL+RAMP1 CCR1-10; CXCR1-5 CKK_1, CKK_2 C3a; C5a $ETA; ET_B$	G_s $G_{q/11}; G_s; G_{q/11}, G_i$ $G_{q/11}, G_{12/13}, G_{i/o}; ?$ $G_{q/11}$ $G_{q/11}, G_S$ $G_{i/o}$ $G_{q/11}, G_S$ $G_{i/o}$ $G_{q/11}, G_{12/13}, G_s$	Iloprost (Ag) Misoprostol (Ag) Losartan (AT1-Ant) Icatibant (B_2 -Ant; experim.) BIBN 4096 BS (Ant, exp.) Maraviroc (CCR5-Antag.)
Galanin Glucagon-like pept. Glykoproteinhorm. Melanocortine Glukagon Gonadoliberin Motilin Opioide Orexin A/B Oxytocin PTH Sekretin Somatostatin Substance P Urotensin II VIP, PACAP Vasopressin	GAL1-3 GLP1-3 TSH, LH, FSH MC1,3,4,5 Glukagon GnRH GPR38 $\gamma, \kappa, \mu, ORL1$ OXYD, OX2 OT PTH/PTHrP Secretin SST_{1-5} NK_1 UT-II (GPR14) $V_{PAC_{1,2}}, PAC_1$ $V_{1a}, V_{1b}; V_2$	$G_{q/11}, G_{i/o}$ G_S G_s G_S G_S $G_{q/11}$ $G_{q/11}$ $G_{i/o}$ $G_s, G_{q/11}$ $G_{q/11}, G_{i/o}$ $G_s, G_{q/11}$ G_s $G_{i/o}$ $G_{q/11}$ $G_{q/11}$ G_s $G_{q/11}; G_s$	Exenatid (Ag) Buserelin (Ag) Erythromycin (Ag) Morphin (Ag), Naloxon (Ant) Atosiban (Ant, experimentell) Teriparatid (Ag) Octreotid (Ag) Aprepitant (Ant) Desmopressin (V_2 -Ag), Terlipressin (V_1 -Ag)
Proteasen (der durch proteolyt. Spaltung gebildete "neue" N-Terminus fungiert als interner Ligand) Thrombin u.a. Trypsin u.a. "orphan"-Rezeptoren (physiologischer Ligand bisher unbekannt) ?	PAR-1/2/4 PAR-2 GRP109A (HM74a)	$G_{q/11}, G_{12/13}, G_{i/o}$ $G_{q/11}$ 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; An- tiemetika)
$GABA_A$ Glyzin-R. Tetramere	$GABA_A$ Glyzin-R.	Cl^- Cl^-	Benzodiazepine (Modul.) Strychnin (Ant)
NMDA	Glutamat	$Na^+/K^+/(Ca^{2+})$	Phencyclidin (Ant), Me- mantin (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 α / RXR	Fibrate (Ag)
Fettsäuren	PPAR γ / 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% $\neq K_D$

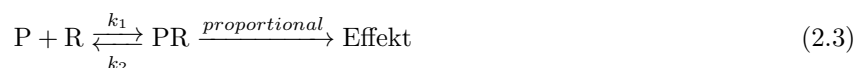


Abbildung 2.3: Wirkungsauslösung: Der Effekt ist proportional der Rezeptor-Besetzung

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 ↓ (β -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, Indomethacin)	+ Antihypertensiva(v.a. Diuretika)	Aufhebung der antihypertensiven Wirkung
β-Blocker	+ β ₂ Agonisten	Antiasthmatischer 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 α -Untereinheiten ($\alpha 2$ -10 β -Untereinheiten ($\beta 2$ -4) α -Untereinheit bindet Ach Rezeptor bildet Na^+/K^+ -Kanal, der d. Bindung von Ach geöffnet wird → Na^+ -Einstrom → Depolarisation

N_M (muskulärer Typ) ($\alpha 1$)₂, $\beta 1, \delta, \epsilon$ (embryonal/denerv. Muskel: γ statt ϵ) neuromuskuläre Endplatte der Skelettmuskulatur, vermittelt Kontraktion N_N (neuronaler Typ) ($\alpha 4$)₂/($\beta 2$)₃ häufig im ZNS, (v.a. K^+/Na^+ permeabel) ($\alpha 7$)₅ häufig im ZNS, (auch Ca^{2+} permeabel) ($\alpha 3$)₂/($\beta 4$)₃ 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 → RR↓; obsolet.

		Potenz (im Vergl. zu Tubocurarin)	Wirkdauer	Wirkbeginn
	Benzylisochinoline			
	Atracurium	ca. 2x	20-35 min	2-4 min
	Mivacurium	ca. 3x	15-25 min	2-4 min
	Steroidderivate			
	Pancuronium	ca. 5x	60-120 min	4-6 min
	Vecuronium	ca. 5x	45-90 min	2-4 min
	Rocuronium	ca. 0,5x	35-70 min	1-2 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 cholinergischer 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↓
- α -Methyldopa pro-drug, Umwandlung in α -Methyl-NA → vesikuläre Speicherung als „falscher Transmitter“
 - Agonist an prä- und postsynapt. α_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 β_2 -Adrenozeptor-Agonisten / β_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 α -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. (α_{2A} + α_{2C})	NA-Freisetzung \downarrow	K^+ -Kanal \uparrow A-cyclase \downarrow Ca^{2+} -Kanal \downarrow (G_i/G_o)
	ZNS (α_{2A})	Sympathikotonus \downarrow Se- dierung	
	β -Zellen (Pankreas)	Insulin-Freisetzung \downarrow	
β_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)
	glatter Gefäßmuskel (Skelettm.)	Relaxation	
β_2	Herz	wie β_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 α_2 -Adrenozeptor-Agonisten

Clonidin

Guanfacin

Moxonidin

α -Methyldopa: Umwandlung zu α -Methylnoradrenalin

Indikation

- Antihypertensivum
 - Aktivierung postsynaptischer α_2 -Rezeptoren im Bereich des Nucl. tractus solitarii (u.a. Umschaltstelle des Barorezeptoren-Reflexes) \rightarrow Sympathikotonus \downarrow , Parasympathikotonus \uparrow
 - Aktivierung peripherer, präsynaptischer α_2 -Rezeptoren \rightarrow NA-Freisetzung \downarrow
 - Hemmung der Adrenalinfreisetzung aus NNM über α_2 -Rezeptoren
 - Reservetherapeutika, Einsatz bei therapieresistenten Formen der Hypertonie oder bei Schwangerschaftshypertonus (α -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 α_2 -Rezeptoren) • Mundtrockenheit (Parasympathikotonus \downarrow , präsynaptische α_2 -Rezeptoren an cholinergen Neuronen); • Potenzstörungen • bei plötzlichem Absetzen: hypertensive Krise

4.5 α_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 _{1A} Rezeptoragonist)

Indikation Hypertonie (art./ven. Vasodilatation) benigne Prostatahyperplasie Urapidil: auch hypertensive Notfälle / Krise (über zentrale 5-HT_{1A} 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	β_1/β_2	+++	30%	hepat.	3-4	3/4x10/40	2/3x40
Pindolol	β_1/β_2 (pA)	+	95%	hep./ren.	4-6	3x5/103x5	
β -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	β_1 -Antag. + β_2 -Agon.	0/+	30-70%	renal	5-7	1x200/400	1x200

4.6.1 Wirkprofil

β_1 -Selektivität („Kardioselektivität“)

- relative Selektivität für β_1 -Rezeptoren
- geringer ausgeprägte metabolische Effekte (β_2 -Rezeptoren) bei Diabetikern
- geringere Gefahr der Bronchokonstrikt. b. Pat. m. obstrukt. Ventilationsstörg.
- bei Schwangeren: β_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 β -Blocker ohne PAA

„membranstabilisierende Wirkung“ (z.B. Propranolol)

- lokalanästhetische Wirkung unabhängig von β -blockierender Wirkung
- in therapeutischen Dosen unbedeutend

vasodilatierende Wirkung

- durch Antagonismus an α_1 -adrenergen Rezeptoren (Carvedilol), Agonismus an β_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 β_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 (β_1 -selektive Blocker)
- Hypertonie (v.a. bei gleichzeitig bestehender KHK oder Herzinsuffizienz)

- Blockade von β_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 (β_1 -Blockade) Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen; Kältegefühl (β_2 -Blockade)
- pulmonal Atemwegswiderstand \uparrow , evtl. Auslösung asthmatischer Beschwerden (β_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 → PGE₂ → 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

	Bioverfügbarh.	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 $> 2-2,5 \frac{mg}{dl}$), bei Hypokaliämieentwicklung: Kalium-reiche 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 anschlügt oder hohes kardiovaskuläres Risiko besteht

Stadium 2 und 3 (≥ 160 / ≥ 100 mmHg)

Stufentherapie

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

- Diuretika (Thiazide)
- ACE-Hemmer (z.B. bei Herzinsuff. oder diabet. Nephropathie)
- β -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 + β -Blocker oder
- Diuretikum + ACE-Hemmer Ca^{2+} -Antag. (Dihydropyridin) + β -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, α_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, β -Blocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten
- ggf. AT_1 -Antag., Digitalisglykoside, Ivabradin, Hydralazin/ISDN
- Diuretika (symptomatisch)

6.2 Digitalisglykoside

natürliche Digitalisglykoside

Digoxin

Digitoxin

halbsynthetische Digitalisglykoside

β -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

Pharmokokinetik

	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

β -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 Farbensehen (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 (1,1-1,2 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 β -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*	+	+	+	+
β_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

Klasse Ia	Chinidin	Procainamid
	Disopyramid	Ajmalin

Wirkmechanismus mittellange Blockade von Na^+ -Kanälen (I_{Na}) im offenen Zustand → Depolarisationsgeschwindigkeit ↓ → Anstiegssteilheit 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 β -Blocker, Antidepressiva, Neuroleptika ↓

Klasse Ib	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: β -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

β -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; β -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) → Depolarisationsgeschwindigkeit in spontan-depolarisierenden Zellen ↓ → z.B. AV-Überleitung ↓ → pathol., Ca^{2+} -Kanal-vermittelte Depolarisationen ↓ → Nachdepolarisationen ↓

Einsatz paroxysmale, supraventrikuläre Tachykardien; Vorhofflimmern, -flattern

unerwünschte Wirkungen Flush, Hitzegefühl, Obstipation; allergische Reaktion, Schwindel, Benommenheit; Bradykardie / AV-Blockierung cave: Kombination mit β -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 → Hyperpolarisation, negativ dromotrop, chronotrop

Pharmakokinetik sehr schnelle Inaktivierung (Aufnahme und Desaminierung in Erythrozyten); Plasma-HWZ: Sekunden ! → 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 β -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, α_1 -Blocker
Bronchien	Parasympatholytika, β_2 -Agonisten
Uterus	Oxytocinrezeptor-Antagonisten, Prostaglandine, β_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	α_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($G\beta\gamma \downarrow$)	ω -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 ($G\beta\gamma \downarrow$)	ω -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
	$Ca_v3.2(\alpha_{1H})$			
	$Ca_v3.3(\alpha_{1I})$			
Dihydropyridine	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 α_{1C-b} zeigt eine höhere Sensitivität gegenüber Dihydropyridinen als die kardiale Variante α_{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 β -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.)

- β -Rezeptorenblocker mit β_1 -Selektivität (meist 1. Wahl) negativ dromotrop, negativ chronotrop, negativ inotrop $\rightarrow O_2$ -Verbrauch \downarrow
- Organische Nitrate / Molsidomin (zusätzlich oder bei KI von β -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 β -Blocker
- Verapamil/Diltiazem: nicht bei Bradykardie, AV-Überleitungsstörung, β -Blocker

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

Symptomatische Therapie der A.p. je nach Begleitarkrankungen

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

Prognose verbessernde Pharmakotherapie (Mortalitätssenkung)

ASS	Thrombozytenaggregationshemmung, \downarrow Rate z.B. von Reinfarkten
Statine	\downarrow Progression atheromatöser Plaques (Koronarsklerose)
β -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↑	
PDE 2	cAMP/cGMP	Thrombozyten	cGMP↑	
PDE 3	cAMP	glatter Muskel, Herz u.a.	cGMP↓	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 μ M)
- Antagonismus an Adenosin (A₁/A₂)-Rezeptoren (K_D : 2-10 μ M) → 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 ↑: Kinder, Raucher, versch. Pharmaka (Enzyminduktion; CYP1A2)

Clearance ↓: 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 ↓, → Reflertachykardie
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 β -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, α -Glukosidasehemmer, Thiazolidindione Insulin

8.2 Insulinsynthese/-sekretion

Synthese in den β -Zellen der Langerhansschen Inseln

Insulin-Rezeptor

200.000 - 300.000 Rezeptoren pro Leber- / Fettzelle 2 α -Untereinheiten (135 kDa), 2 β -Untereinheiten (95 kDa)
Bindung von Insulin führt zur Aktivierung einer Tyrosinkinase-Aktivität (β -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 ²⁺ -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⁺-Kanäle der β -Zellen

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

ATP-abhängiger K⁺-Kanal

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

Isoformen des Kanals			
β -Zellen des Pankreas	Kir6.2	SUR1	Sulfonylharnstoffe ↓
Herz-/Skelettmuskel	Kir6.2	SUR2A	
Glatte Muskel	Kir6.2	SUR2B	Cromakalim ↑
Glatte Gefäßmuskulatur	Kir6.1	SUR2B	

Pharmakokinetik

- gute Bioverfügbarkeit
- hohe Plasmaeiweißbindung
- Wirkdauer > Plasma-HWZ (Anreicherung u.a. in β -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 α -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	Rosiglitazon (Marktrücknahme 2010 wegen ungünstigem Nutzen-Schaden Profil)
-------------	---

Wirkmechanismus Aktivierung des Peroxisomenproliferator-Aktivator-Rezeptor- γ (PPAR γ , 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 β -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_{1c}-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 α -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_{1c} (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, β -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