

Pharmakologie Skriptum

15. September 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Pharmakokinetik	7
1.0.1	Definitionen	7
1.0.2	Bezeichnung von Pharmaka	8
1.0.3	Pharmakokinetik/Pharmakodynamik	8
1.0.4	Biotransformation / Metabolisierung	8
1.0.5	Pharmakogenetik / Genetisch bedingte Unterschiede in der Metabolisierung von Pharmaka (Beispiele)	13
1.0.6	Ausscheidung	13
1.0.7	Elimination von Pharmaka	14
1.0.8	Pharmakokinetische Parameter	14
2	Pharmakodynamik	18
2.1	Angriffsorte von Pharmaka	18
2.1.1	Fremdorganismus / Mikroorganismus	18
2.1.2	Menschlicher / tierischer Organismus (Makroorganismus)	18
2.2	Kanäle: Definition und Funktion	19
2.3	Transporter: Definition und Funktion	19
2.4	Enzyme	20
2.5	Rezeptor: Definition und Funktion	22
2.6	Rezeptortypen	22
2.7	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)	22
2.7.1	Aktivierungs-/Inaktivierungs-Zyklus	22
2.8	G-Protein vermittelte Signalwege (ubiquitär)	22
2.8.1	Gs-gekoppelte Rezeptoren	22
2.8.2	Gi/o-gekoppelte Rezeptoren	23
2.9	Liganden-gesteuerte Ionenkanäle	25
2.10	Liganden-regulierte Enzyme	25
2.10.1	Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität (Beispiel: Insulin-Rezeptor)	25
2.11	nukleäre Rezeptoren	26
2.12	Pharmakon-Rezeptor-Interaktion	26
2.13	Wirkungsauslösung	26
2.14	Wirksamkeit/Potenz	27
2.15	Agonismus	27
2.16	Antagonismus	27
2.17	Toleranzphänomene	28
2.17.1	Toleranz:	28
2.17.2	Tachyphylaxie	28

2.18	Unerwünschte Wirkungen von Pharmaka	28
2.18.1	Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen	28
2.18.2	Unerwünschte Wirkungen im Rahmen des pharmakodynamischen Wirkprofils	28
2.18.3	Ursachen dosisabhängiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen	29
2.18.4	Arzneimittel-unabhängige Faktoren, die zu einer relativen Überdosierung führen	29
2.18.5	Unerwünschte Wirkungen durch Arzneimittelinteraktionen	29
2.18.6	Unerw. Wirkungen außerhalb des pharmakodynam. Wirkprofils	30
3	Cholinerges System	32
3.1	cholinerge und adrenerge Übertragung im peripheren efferenten Nervensystem	32
3.1.1	Eigenschaften des somatomotor. und autonomen Systems	32
3.2	Acetylcholin	32
3.2.1	Cholinerge Synapse	32
3.2.2	Acetylcholinesterase	32
3.3	Pharmakologische Beeinflussung cholinergischer Systeme	33
3.3.1	Cholinerge Rezeptoren	33
3.3.2	Agonisten / Antagonisten des nikotinischen Ach-Rezeptor	34
3.3.3	nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien	34
3.3.4	depolarisierende Muskelrelaxantien	35
3.4	Agonisten / Antagonisten muskarinischer Rezeptoren / Antimuskarinerge Substanzen / Parasympatholytika	35
3.4.1	Belladonna-Alkaloide	35
3.4.2	M3-selektiv	35
3.4.3	quarternäre Derivate	36
3.5	muskarinerge Agonisten / direkte Parasympathomimetika	36
3.6	Cholinesterase-Hemmer/indirekte Parasympathomimetika	37
3.6.1	Hydrolyse von Ach durch AchE:	37
3.6.2	Wirkung von AchE-Hemmern:	37
3.6.3	reversible AchE-Hemmer	37
3.6.4	irreversible AchE-Hemmer	38
4	Adrenerges System	39
4.0.5	adrenerge Varikosität	39
4.0.6	Hemmer der NA-Freisetzung	39
4.0.7	indirekte Sympathomimetika	40
4.1	adrenerge Rezeptoren	40
4.2	β_2 -Adrenozeptor-Agonisten / β_2 -Sympathomimetika	40
4.3	α -Adrenozeptor-Agonisten	40
4.4	α_2 -Adrenozeptor-Agonisten	42
4.5	α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten	42
4.6	•	43
4.6.1	Wirkprofil	43
4.6.2	Pharmakokinetik	44
4.6.3	Kontraindikationen	44
4.6.4	Wechselwirkungen	44
4.6.5	Indikation	44
4.6.6	unerwünschte Wirkungen	45
4.7	Relative Rezeptorselektivität von Adrenozeptor-Agonisten und -Antagonisten	45

5	RAAS/ Diuretika	46
5.1	Renin-Angiotensin-System	46
5.2	Renin-Inhibitoren	46
5.3	ACE-Hemmer	46
5.4	AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten	47
5.5	Klassen von Diuretika	48
5.5.1	Tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismen	48
5.6	Schleifendiuretika	48
5.7	Thiazide	49
5.8	K ⁺ -sparende Diuretika	50
5.9	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten	51
5.10	Arterielle Hypertonie	52
5.11	Therapie der Hypertonie	52
6	Digitalisglykoside	54
6.1	Herzinsuffizienz	54
6.2	Digitalisglykoside	55
7	Antiarrhythmika	58
7.1	Mechanismen der Arrhythmieentstehung	58
7.2	Antiarrhythmika-Klassen (Vaughan-Williams)	59
7.2.1	Klasse I-Antiarrhythmika	59
7.2.2	Klasse II-Antiarrhythmika	60
7.2.3	Klasse III-Antiarrhythmika	60
7.2.4	Klasse IV-Antiarrhythmika	61
7.2.5	weitere als Antiarrhythmika eingesetzte Pharmaka	61
7.2.6	weitere Kardiaka mit Wirkung auf kardiale Kanäle	61
7.3	Relaxantien glatter Muskulatur	62
7.3.1	Regulation des Tonus der glatten Muskulatur	62
7.3.2	NO-Donatoren	62
7.4	Ca ²⁺ -Kanalblocker	64
7.4.1	spannungsabhängige Ca ²⁺ -Kanäle	64
7.5	Koronare Herzkrankheit (KHK)	65
7.5.1	Pathogenese und Klinik	65
7.5.2	Symptomatische Behandlung der Angina pectoris (A.p.)	66
7.5.3	Therapie des akuten Angina-pecto-is Anfall	67
7.6	K ⁺ -Kanalöffner	67
7.7	Phosphodiesterase(PDE)-Hemmer	67
7.7.1	Unselektive PDE-Hemmer	67
7.7.2	Selektive PDE-Hemmer	68
8	Antidiabetica	69
8.1	Diabetes mellitus	69
8.1.1	Typ I Diabetes	69
8.1.2	Typ II Diabetes	69
8.1.3	Sonderformen	69
8.2	Insulinsynthese/-sekretion	69
8.2.1	Insulin-Rezeptor	70
8.3	Insulin	70

8.3.1	Kurz-/ultrakurz-wirksame Insuline	70
8.3.2	Mittellang-/lang-wirksame Insuline	70
8.3.3	Kombinations-/Mischinsuline	71
8.3.4	Insulinapplikation	71
8.4	Sulfonylharnstoffe	71
8.4.1	ATP-abhängiger K^+ -Kanal	71
8.5	α -Glucosidasehemmer	72
8.6	Biguanide	72
8.7	Thiazolidindion-Derivate ("Glitazone")	73
8.8	Glucagon-like-peptide-1(GLP-1)-Agonisten	73
8.9	Dipeptidyl-Peptidase-IV(DPP-IV)-Hemmer	74
8.10	SGLT2-Inhibitoren	74
8.11	Diabets-mellitus Behandlung	74
8.11.1	Typ I Diabetes	74
8.11.2	Typ II Diabetes	75
9	Lipidsenker	76
9.1	Lipoproteinstoffwechsel	76
9.2	Fettstoffwechselstörung	76
9.2.1	Primäre Hyperlipoproteinämie	76
9.2.2	Sekundäre Hyperlipoproteinämie	76
9.2.3	Bedeutung der Therapie insb. der Hypercholesterinämie	77
9.2.4	Therapie	77
9.3	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)	77
9.4	Cholesterol-Resorption	79
9.5	Anionen-Austauscher-Harze	79
9.6	Cholesterinresorptionshemmer	79
9.7	Fibrate	80
9.8	Nikotinsäurederivate	80
9.9	Therapieindikationen bei Hypercholesterinämie	81
10	Hömostase, Thrombose	82
10.1	Thrombozyten-Adhäsion/-Aktivierung	82
10.2	Fibrinbildung über Koagulationskaskade	82
10.2.1	Antikoagulatorische Mechanismen	82
10.2.2	Pathogenese und Zusammensetzung arterieller und venöser Thromben	83
10.2.3	Medikamentöse Beeinflussung	83
10.3	Thrombozytenfunktionshemmer	83
10.3.1	Acetylsalicylsäure(ASS)	83
10.3.2	Thienopyridine	83
10.3.3	GPIIb/IIIa(Integrin α IIb β 3)-Rezeptor-Antagonisten	84
10.4	Antikoagulation	85
10.4.1	Vitamin-K-Reduktase-Hemmer (Cumarin-Derivate)	85
10.4.2	Antithrombin-III-Aktivatoren	86
10.4.3	Direkte Thrombin-Inhibitoren	87
10.4.4	Direkte Faktor Xa-Inhibitoren	87
10.5	Fibrinolytika	88
10.5.1	Streptokinase	88
10.5.2	Gewebsplasminaktivator (rt-PA / Alteplase)	88

10.6	Arterielle Thrombose, Beispiel: Akutes Koronarsyndrom	88
10.6.1	Instabile Angina pectoris	88
11	Antiphlogistika	90
11.1	Nicht-steroidale Antiphlogistika / Antirheumatika (NSAID, NSAR)	90
11.1.1	Erwünschte Wirkqualitäten nicht-steroidaler Antiphlogistika	90
11.1.2	Unerw. Wirkqualitäten nicht-steroidaler Antiphlogistika	91
11.1.3	Salicylate	91
11.1.4	Arylessigsäuren	92
11.1.5	Arylpropionsäuren	92
11.1.6	Oxicame	92
11.1.7	Selektive COX-2 Hemmer	93
11.1.8	Langfristig wirksame Antirheumatika (LWAR)	93
11.1.9	Glukokortikoide	94
11.2	Pharmakotherapie des Asthma bronchiale (Stufenschema)	96
12	Analgetika	97
12.1	Nozizeptoren	97
12.2	Nozizeptive Synapse des Hinterhorns	98
12.3	Deszendierendes anti-nozizeptives System	98
12.4	Analgetika	98
12.4.1	antiphlogistische/saure Analgetika s. „Antiphlogistika“	98
12.4.2	Nicht-saure Analgetika	99
12.4.3	Anilinderivate	99
12.4.4	Pyrazolderivate	100
12.4.5	narkotische / opioide Analgetika	100
12.5	Toleranz, Abhängigkeit	103
12.6	Koanalgetika / Adjuvantien	103
12.6.1	Hemmer neuronaler Natrium und Calcium Kanäle	103
12.6.2	Nicht-selektive Noradrenalin Serotonin Wiederaufnahmehemmer	103
12.7	Chronische Schmerzkrankheiten	104
12.7.1	Stufenplan der WHO für Behandlung chron. Tumorschmerzen	104
12.7.2	Therapieempfehlung bei chronischen Schmerzen	105
13	Sexualhormone	106
13.1	Östrogene	106
13.2	Selektive Estrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM)	107
13.3	Antiöstrogene	107
13.4	Aromatase-Hemmer	107
13.5	Gestagene	108
13.5.1	Synthetische Gestagene	108
13.6	Antigestagene	108
13.7	Hormonale Kontrazeptiva (Antikonzeptiva)	109
13.7.1	Konzepte	109
13.7.2	Sicherheit verschiedener hormonaler Kontrazeptiva (Pearl-Index)	110
13.8	Androgene	110
13.8.1	seynthetische Androgene	110
13.8.2	Androgenrezeptor-Antagonisten	110
13.8.3	5 α -Reduktasemhemmer	111

14 Schilddrüse	112
14.1 Schilddrüsenhormone	112
14.1.1 Bildung	112
14.2 Therapeutische Anwendung von L-Tyroxin	112
14.3 Thioharnstoff-Derivate / Thionamide	113
14.4 Iodid-Ionen	114
14.4.1 Kaliumjodid (KJ)	114
14.5 Iodprophylaxe	114
15 Antineoplastika	115
15.1 Antimetabolite	115
15.1.1 Hemmer der Dihydrofolatreduktase	115
15.1.2 Antipurine	116
15.1.3 Pentostatin	116
15.1.4 Pyrimidin-Antimetabolite	116

Kapitel 1

Pharmakokinetik

Vorgänge nach oral Gabe eines Pharmakon

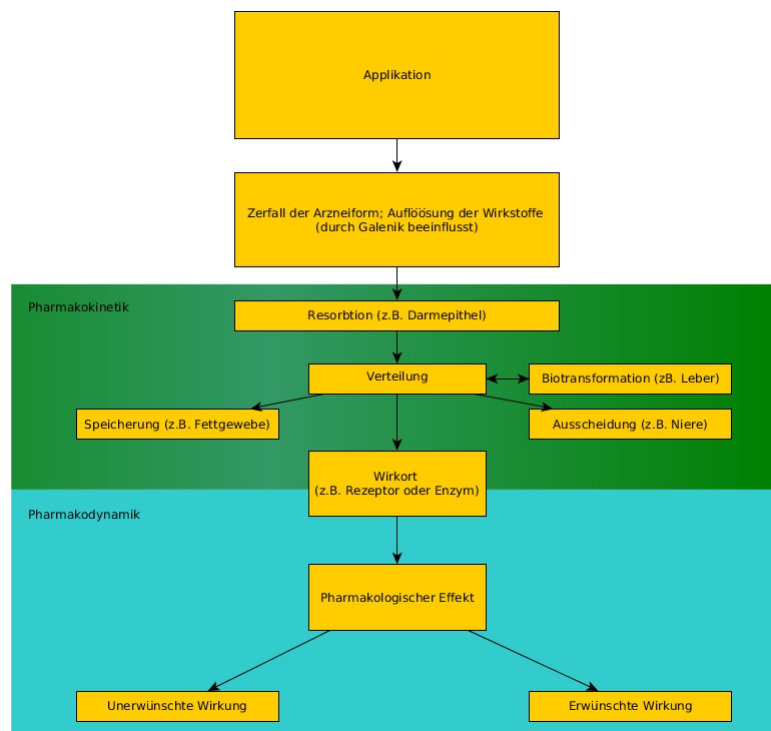


Abbildung 1.1: Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

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.. Kopplung 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.

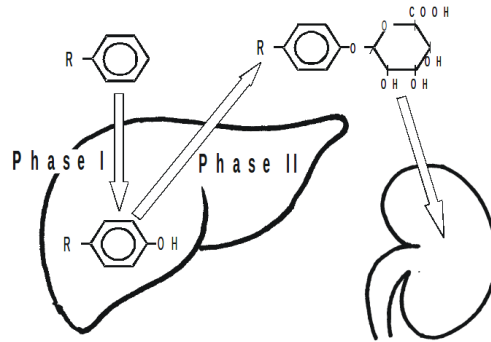


Abbildung 1.2: Biotransformation

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

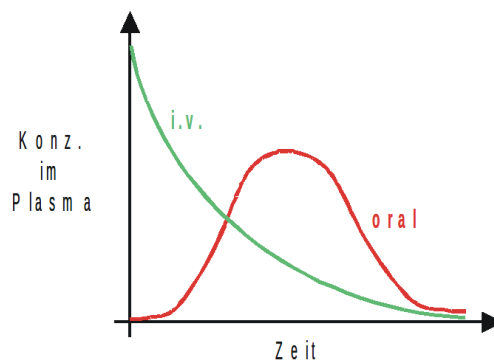


Abbildung 1.3: Bioverfügbarkeit

Mechanismen der Induktion von Cytochrom P450 Monooxygenasen

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

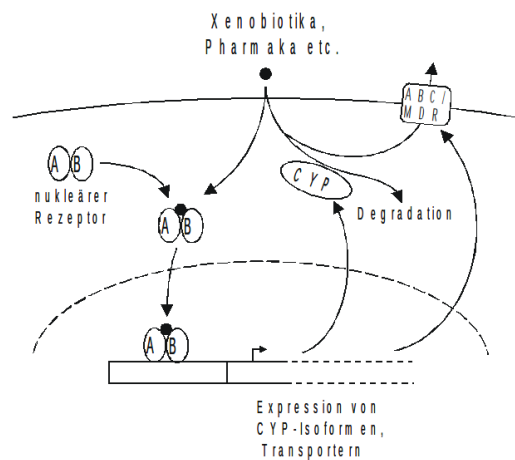


Abbildung 1.4: Induktion von Cytochrom P450 Monooxygenasen

Beispiele für Arzneimittelinteraktionen durch Enzymhemmung und -induktion

Enzyminduktion

- Induktion von CYP1A1/2 bei Rauchen → 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)

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

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)

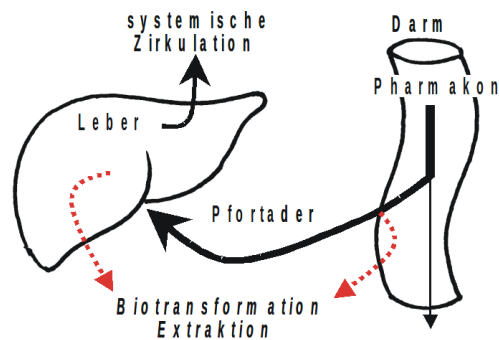


Abbildung 1.6: First-Pass-Effekt

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

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

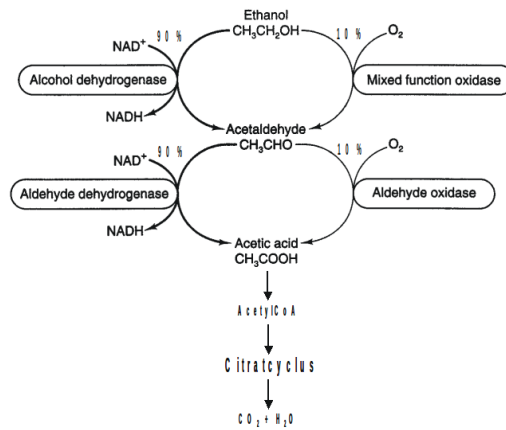


Abbildung 1.7: Ethanol Biotransformation

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

1.0.8 Pharmakokinetische Parameter

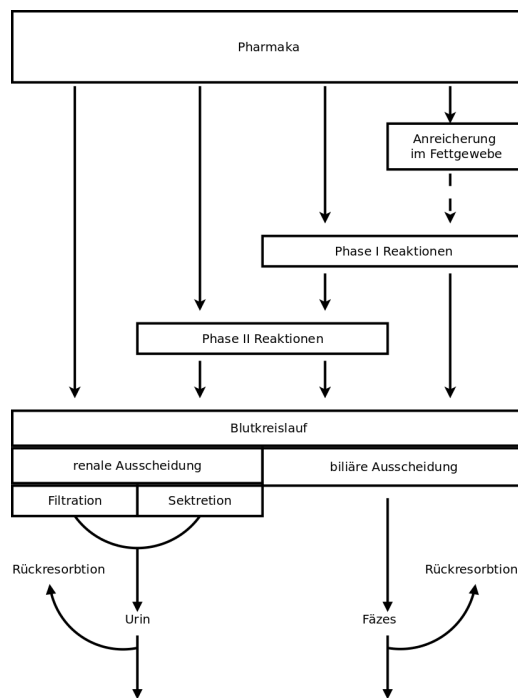


Abbildung 1.8: Elimination

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

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

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

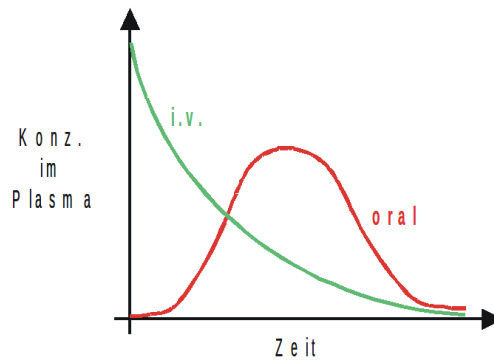


Abbildung 1.9: Bioverfügbarkeit

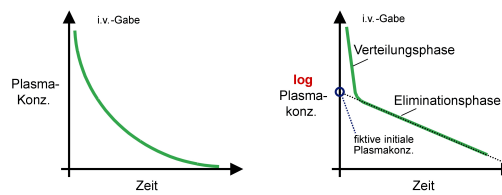


Abbildung 1.10: Clearance

Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$

Zeit, in der die Plasmakonzentration auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes abfällt.

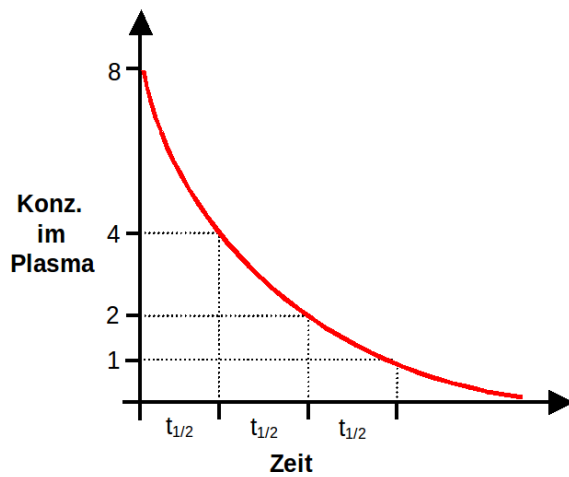


Abbildung 1.11: Kinetik 0. Ordnung: (häufig !) Eliminationsgeschwindigkeit ist proportional zur jeweiligen Plasmakonzentration, Exponentialfunktion

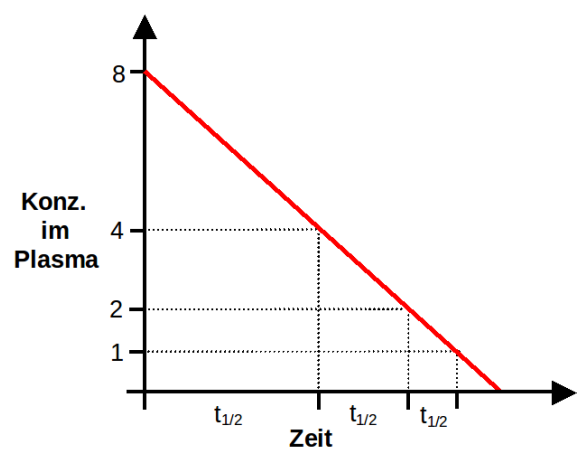


Abbildung 1.12: Kinetik 1. Ordnung: (selten) Eliminationsgeschwindigkeit ist konstant z.B. durch Sättigung des abbauenden Enzyms

Kinetik nach wiederholter Gabe

Konz. im Körper abhängig von:- Dosis, - Dosierintervall, - Eliminations-HWZ

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

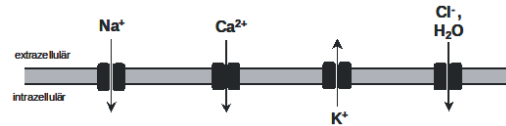


Abbildung 2.1: Kanäle der Zellmembran

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

Beispiele

Opioide (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) $V_{PAC1,2}, PAC_1$ $V_{1a}, V_{1b}; V_2$	$G_{q/11}, G_{i/o}$ 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; Antiemetika)
$GABA_A$ Glyzin-R. Tetramere	$GABA_A$ Glyzin-R.	Cl^- Cl^-	Benzodiazepine (Modul.) Strychnin (Ant)
NMDA	Glutamat	$Na^+/K^+/(Ca^{2+})$	Phencyclidin (Ant), Memantin (Modul.)
AMPA	“	Na^+/K^+	
Kainat	“	Na^+/K^+	
Trimere ATP	P2X	$Na^+/K^+/(Ca^{2+})$	

2.10 Liganden-regulierte Enzyme

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

BILD!

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

2.11 nukleäre Rezeptoren

Ligand Östrogen	Rezeptor A/B ER/ER	Pharmaka (Beispiele) Ethinylestradiol (Ag); Tamoxifen(Ag/Ant); Clomiphen (pAg)
Progesteron	PR/PR	Norethisteron (Ag), Mifepriston (Ant)
Androgen	AR/AR	Nandrolon (Ag), Flutamid (Ant)
Aldosteron	MR/MR	Spironolacton (Ant); Fludrocortison (Ag)
Glukokortikoide	GR/GR	Dexamethason (Ag)
Retinsäure	RAR/RXR	Acitretin (Ag)
Schilddrüsenhormon	TR/RXR	T ₃ (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

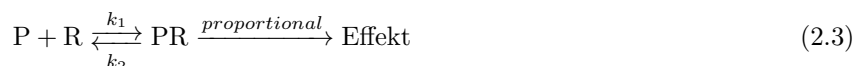


Abbildung 2.3: Wirkungsauslösung: Der Effekt ist proportional der Rezeptor-Besetzung

Konzentrations- Wirkungs-Beziehung:

EC_{50} : effektive Konzentration 50% $\neq K_D$

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 \rightarrow voller/partieller Agonismus
 - negativ intrinsische Aktivität \rightarrow 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 \rightarrow Parallelverschiebung der DWK

nichtkompetitiver Antagonismus

- keine Konkurrenz 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 \uparrow (Barbiturate, Äthanol)

pharmakodynamische Toleranz

z.B.: Rezeptorzahl \downarrow (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

erwünschte therapeutische Wirkung (Hauptwirkung) \longleftrightarrow unerwünschte Wirkung (Nebenwirkung) (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	Antiasthmat. Effekt ↓
L-Dopa	+ klass. Neuroleptika	gegenseit. Abschwächung der Effekte
Ibuprofen	+ ASS	Thrombozytenfunktionshemmung ↓

2.18.6 Unerw. Wirkungen außerhalb des pharmakodynam. Wirkprofils

dosisunabhängig, nicht Arzneistoff-spezifisch, meist allergisch

Arzneimittelallergie

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

Pseudoallergische Reaktion

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

Kapitel 3

Cholinerges System

3.1 cholinerge und adrenerge Übertragung im peripheren efferenten Nervensystem

3.1.1 Eigenschaften des somatomotor. und autonomen Systems

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

3.2 Acetylcholin

3.2.1 Cholinerge Synapse

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

3.2.2 Acetylcholinesterase

motorische Endplatte

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

ZNS

1 x 4 enzymatische Untereinheiten, über Lipidrest in Plasmamembran verankert

sezernierte Form

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

3.3 Pharmakologische Beeinflussung cholinergischer Systeme

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

3.3.1 Cholinerge Rezeptoren

muskarinisch

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

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

nikotinisch

ionotrope Rezeptoren, Pentamere, 2 α -Untereinheiten ($\alpha 2-10$ 3 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, $RR\uparrow$, hohe Dosis: Ganglien blockierend (Depol.) + zentrale Effekte → komplexe Effekte: Durchfall, Magensaftproduktion \uparrow , $RR\downarrow$, $HF\downarrow$, Speichelsekretion \uparrow , 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 Ganglienblocka-

		Potenz (im Vergl. zu Tubocurarin)	Wirkdauer	Wirkbeginn
de → $RR\downarrow$; obsolet.	Benzyloisoquinoline			
	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: Steroid-derivate

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 M3-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, Mund-trockenheit, Tachykardie, Obstipation

Kontraindikationen

- Glaukom (Kammerwasserabfluss ↓ unter Mydriasis)
- tachykarde Herzrhyth-musstörungen
- 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 cholinерger 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)
β_2	glatter Gefäßmuskel (Skelettm.)	Relaxation	
	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) KKH	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 Einzelnephrons (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

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

Wirkmechanismus Hemmung des fast ausschließlich im frühdistalen Tubulus exprimierten Na^+/Cl^- -Kotransportes (NCC)

Wirkung weniger stark aber länger als Schleifendiuretika

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

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

Pharmakokinetik

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

Unerwünschte Wirkungen bei niedriger Dosierung selten!

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

Einsatz

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

Kontraindikationen Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 2,5 \frac{mg}{dl}$), 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. Metabolisierung in inakt. Metabolite (Plasma-HWZ: 5h)

Unerwünschte Wirkungen

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

Einsatz

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

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

Kontraindikationen Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie

5.10 Arterielle Hypertonie

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

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

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

5.11 Therapie der Hypertonie

Ziel

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

nicht-medikamentös

bei leichter Hypertonie; regelmäßige RR-Kontrolle über mehrere Monate

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

medikamentös

Indikationen für medikamentöse Therapie abh. von kardiovask. Gesamtrisiko:

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

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

Stadium 2 und 3 (≥ 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
NYHA II

NYHA III
NYHA IV

keine Symptome

Beschwerden bei mittelschwerer bis schwerer Belastung

Beschwerden bei geringer alltäglicher Belastung

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

Pharmakokinetik

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

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 Farbsehen (Gelb-Grün))

Kontraindikationen

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

Interaktionen / Wechselwirkungen

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

Vorgehen bei Digitalisierung

Kumulationsgefahr, geringe therapeutische Breite!

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

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

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

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

Vergiftung

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

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

Stellenwert der Digitalisglykoside

- DIG-Studie 1997: Senkung der Hospitalisierungsrate, kein Effekt auf Mortalität;
- DIG- Studie 2003:
 - unter niedriger Dosierung (0,5-0,8 ng/ml Digoxin): Mortalitätssenkung
 - unter mittlerer Dosierung (0,9-1,1 ng/ml Digoxin): kein Effekt auf Mortalität
 - unter höherer Dosierung (1,2 ng/ml Digoxin): Erhöhung der Mortalität
- bei Niereninsuffizienz Digoxin-Dosisreduktion oder Umsetzen auf Digitoxin
- indiziert (laut Therapierichtlinie der AKDAE, 2007) bei :
 - NYHA I + II u. tachysystolischem Vorhofflimmern (niedrige Zielserumspiegel)
 - NYHA II im Sinusrhythmus nach Besserung von schwerer Symptomatik
 - Herzinsuffizienz NYHA III + IV bei persistierenden Symptomen unter ACE Hemmer- und 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 Plasmaproteinbindung (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/flatern)

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

Pharmokokinetik

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-Syndrom (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 → 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 → O_2 -Verbrauch ↓
- Organische Nitrate / Molsidomin (zusätzlich oder bei KI von β -Blocker) Dilatation v.a. venöser Gefäße →... → O_2 -Verbrauch ↓ Kollateraldurchblutung ↑
- 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, ↓Rate z.B. von Reinfarkten
Statine	↓Progression atheromatöser Plaques (Koronarsklerose)
β-Rez.-Blocker bei Postinfarktpatienten	↓ventr. Arrhythmien, ↓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) → Relaxation v.a. arterieller Gefäße → Gefäßwiderstand

7.7 Phosphodiesterase(PDE)-Hemmer

Isoform	Substrat	Expression	Regulation	Hemmer
PDE 1	cAMP	glatter Muskel, Gehirn	$Ca^{2+}/CaM\uparrow$	
PDE 2	cAMP/cGMP	Thrombozyten	cGMP↑	
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 (A_1/A_2)-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

	PDE-Hemmung	Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen
(geringe therapeutische Breite)	$A_{1/2}$ Antagonismus	Unruhe, Schlafstörungen, Diuresis
		Krampfschwelle ↓

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

Kontraindikationen KHK, Tachyarrhythmie, Hyperthyreose etc.

7.7.2 Selektive PDE-Hemmer

PDE 3-Hemmer

Amrinon

Milrinon

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

PDE 5-Hemmer

Sildenafil

Vardenafil

Tadalafil

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

Einsatz: Pulmonale Hypertonie, Erektile Dysfunktion

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

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

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

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

Kapitel 8

Antidiabetica

8.1 Diabetes mellitus

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

8.1.1 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

8.1.2 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

8.1.3 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

8.2.1 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

8.3.1 Kurz-/ultrakurz-wirksame Insuline

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

Analoge (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

8.3.2 Mittellang-/lang-wirksame Insuline

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

Analoge (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

8.3.3 Kombinations-/Mischinsuline

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

8.3.4 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 ↑

8.4.1 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 Gefäßmuskel	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 insulintropic 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 Diabetes-mellitus Behandlung

8.11.1 Typ I Diabetes

- Diät
- Insulintherapie, bevorzugt „intensivierte Insulintherapie“
- evtl. Gabe von α -Glucosidasehemmern

8.11.2 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

9.2.1 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

9.2.2 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)

9.2.3 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

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

Wirkmechanismus

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

→ vermehrte Aufnahme von LDL- Cholesterin aus dem Blut

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

⇒ verminderte Progression/Ruptur von atheromatösen Plaques

Pleiotrope Wirkungen

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

Pharmakokinetik

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

unerwünschte Wirkungen

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

Interaktionen

Lovastatin, Simvastatin + Makrolide, Azol-Antimykotika, Fibrate, Ciclosporin, Grapefruitsaft:

vermehrtes Auftreten hepatotoxischer und myopathischer Effekte, v.a. bei Gabe von Lovastatin und Simvastatin (Hemmung der CYP 3A4 bei hohem first-pass-Effekt und hoher Gewebegängigkeit/Lipophilie von Lovastatin und Simvastatin)

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

Kontraindikationen

Lebererkrankungen, Muskelerkrankungen, Kinder, Schwangerschaft / Stillzeit

9.4 Cholesterol-Resorption

9.5 Anionen-Austauscher-Harze

Colestyramin	3 x 4-8g pro Tag vor oder während der Mahlzeiten
Colestipol	3 x 5-10g pro Tag vor oder während der Mahlzeiten

Wirkmechanismus

hohe Affinität für Gallensäuren, nicht resorbierbar
→ erhöhte Gallensäureausscheidung (enterohepatischer Kreislauf)
→ Cholesterin-Konzentration in der Leber ↓
→ Neusynthese von hepat. LDL-Rezeptoren ↑
→ LDL-C: ↓ (10-20%), HDL-C: -/↑ (3-5%); TG: Ø

unerwünschte Wirkungen

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

Interaktionen

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

9.6 Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimib 10mg/d

Wirkmechanismus

Hemmung der intestinalen Resorption von diätetischem sowie biliärem Cholesterin um mehr als 50% durch Blockade der Internalisation von Cholesterin durch das Protein „Niemann-Pick C1-like 1“ (NPC1L1)
→ LDL-C: ↓ (15-20%), Anstieg der Cholesterinsynthese; HDL-C: -/↑; TG: -/↓ Trotz deutlicher LDL-Senkung (auch additiv zu HMG-CoA-Reduktase Hemmer) wurde in klinischen Studien bisher kein Zusatznutzen zur Reduktion atherosklerotischer Spätschäden gezeigt

Pharmakokinetik

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

Indikation

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

unerwünschte Wirkungen

Transaminasenanstieg

9.7 Fibrate

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

Wirkmechanismus

Aktivierung des Transkriptionsfaktors Peroxisome-proliferator-activator-receptor α (PPAR α)

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

→ Lipoproteinlipase-Aktivität ↑

→ Abbau von VLDL in der Peripherie ↑

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

Pharmakokinetik

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

unerwünschte Wirkungen

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

Interaktionen

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

Kontraindikationen

Lebererkrankungen; Schwangerschaft / Stillzeit; Kinder

9.8 Nikotinsäurederivate

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

Wirkmechanismus

teilweise unklar; Lipolyse-Hemmung durch Aktivierung des G_i -gekoppelten Rezeptors GPR109A auf Adipozyten; VLDL-Produktion ↓, LDL-Bildung ↓ TG: ↓ (20-40%); LDL-C: ↓ (5-25%), HDL-C: ↑ (20-50%)

unerwünschte Wirkungen

- Flush ausgelöst durch Aktivierung des Rezeptors GPR109A auf dermalen Immunzellen; vermittelt durch Bildung vasodilatatorischer Prostanoid, v.a. PGD_2 und PGE_2 (Hemmung des Flush durch COX-Hemmer sowie durch den PGD_2 Rezeptor (DP_1) Antagonisten Laropiprant
- gastrointestinale Beschwerden
- evtl. Schwindel
- Hyperurikämie (bei Patienten mit entsprechender Neigung)
- Glukosetoleranz ↓

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

9.9 Therapieindikationen bei Hypercholesterinämie

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

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

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

Kapitel 10

Hömostase, Thrombose

10.1 Thrombozyten-Adhäsion/-Aktivierung

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

- „Shape change“, rasche Umwandlung des Thrombozyten von diskoider in runde Form unter Ausbildung von Pseudopodien
- Degranulation von Mediatoren (ADP, Serotonin), Koagulationsfaktoren (Faktor V, Fibrinogen), Wachstumsfaktoren
- „Biosynthese von Mediatoren (Thromboxan A₂, „Platelet activating factor „)
- Aggregation: Aktivierung von Glykoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa, integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ → Bindung von Fibrinogen und von Willebrand Faktor → Vernetzung von Thrombozyten

10.2 Fibrinbildung über Koagulationskaskade

10.2.1 Antikoagulatorische Mechanismen

Antithrombin III

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

Protein C

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

10.2.2 Pathogenese und Zusammensetzung arterieller und venöser Thromben

Arterieller Thrombus (weißer Thrombus)

Z.B. auf der Basis eines atherosklerotischen Plaques: Thrombozyten + Leukozyten + Fibrinnetzwerk; meist auf der Basis einer Atherosklerose → Ischämie, Infarkt

Venöser Thrombus (roter Thrombus)

Z.B. aufgrund von Stase: Häufig kleine "weiße" Spitze gefolgt von größerem Blutgerinnsel (intravital geronnene Blutsäule) → Embolie

10.2.3 Medikamentöse Beeinflussung

Thrombozytenfunktionshemmer, Antikoagulantien, Fibrinolytika

10.3 Thrombozytenfunktionshemmer

10.3.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

Wirkmechanismus

Irreversible Hemmung der thrombozytären Cyclooxygenase-1 (COX-1) durch Acetylierung von Serin-530 → Hemmung der TXA₂-Synthese über die gesamte Lebenszeit des Thrombozyten (7-10 Tage) Thrombozytäre Effekte treten in deutlich niedrigeren Konzentrationen auf (75-300 mg) als andere ASS-Effekte

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

unerwünschte Wirkungen

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

Kontraindikationen

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

Einsatz

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

10.3.2 Thienopyridine

Clopidogrel
Prasugrel

Ticlopidin
Ticagrelor

Wirkmechanismus

Nach hepatischer Biotransformation Bildung eines aktiven Metaboliten, der spezifisch den thrombozytären Purinozeptor P2Y₁₂ blockiert und dadurch den Effekt von ADP beeinflusst → Wirkung tritt erst nach ca. 2 Tagen auf.

unerwünschte Wirkungen

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

Einsatz

- Mittel der 2. Wahl zur Sekundärprophylaxe arterieller thrombot. Erkrankungen, wenn ASS kontraindiz.
- vorübergehend bei akutem Koronarsyndrom / koronaren Interventionen (zusätzlich zu ASS)
- Ticagrelor: reversible Hemmung von P2Y₁₂; Senkung der kardiovaskulären und Gesamtmortalität stärker als bei Clopidogrel

10.3.3 GPIIb/IIIa(Integrin α I**b** β 3)-Rezeptor-Antagonisten

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

Wirkmechanismus

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

unerwünschte Wirkung

Blutungen, Thrombozytopenie (seltener)

Einsatz

Akutes Koronarsyndrom, interventionelle Kardiologie

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

10.4 Antikoagulationen

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

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

Wirkmechanismus

Hemmung der Reduktion von Vitamin K in der Leber → Störung der posttranslationalen γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie von Protein C u.a.

→ Bildung physiologisch inaktiver Gerinnungsfaktoren (fehlende Interaktion mit Ca^{2+}). Effekt abhängig von HWZ der Faktoren: Protein C: 6 h; Faktor X: 40 h; Faktor VII: 6 h; Faktor II: 60 h; Faktor IX: 24 h.

Pharmakokinetik

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

unerwünschte Wirkungen

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

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

Interaktionen

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

Kontraindikationen

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

Einsatz

Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen z.B.: Venenthrombosen, Lungenembolie, bei Vorhofflimmern, Herzklappenersatz Probleme: Verzögerter Wirkbeginn (3-5 d); Beginn der Therapie mit Heparin; variables Ausmaß der Wirkung; geringe therapeutische Breite

Dosierung nach Thromboplastin-Zeit („Quick-Wert“ bzw. INR)

INR: International Normalized Ratio (Verhältnis von „Quick-Wert“ des Patienten zu „Quick-Wert“ eines Normalkollektivs); Angestrebte Werte je nach Erkrankung: INR: 2 - 3,5

10.4.2 Antithrombin-III-Aktivatoren

Unfraktioniertes Heparin

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

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

Niedermolekulares Heparin (z.B. Enoxaparin, Nadroparin, Dalteparin)

Niedermolekulares Heparin: MW: 4.000 - 7.000 (10-25 Monosaccharideinheiten) Aktivierung von AT III → Inaktivierung von Faktor Xa, aber kaum Effekt auf Thrombin

Synthetische Pentasaccharide (z.B. Fondaparinux)

leicht modifiziertes Pentasaccharid; Wirkung ähnlich niedermolekularem Heparin

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

unerwünschte Wirkungen

- generell: Blutungen
- Heparine: Thrombozytopenie (seltener mit niedermolekularem Heparin)
- Typ I: frühzeitig, leicht, reversibel; Typ II: seltener, schwerer, nach ca. 1 Woche

- Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT): Antikörperbildung gegen Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor 4 → Aktivierung des thrombozytären Immunglobulinrezeptors → Thrombozytenaktiv., Thrombosen, intravaskuläre Koagulat.
- Osteoporose (bei Langzeittherapie > 6 Monate)
- Allergien
- Haarausfall (4-12 Wochen n. Therapiebeginn; Haarwurzeleinblutung?)

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

Einsatz

Thromboseprophylaxe; Ther. thromboembolischer Erkrankungen

10.4.3 Direkte Thrombin-Inhibitoren

Hirudine

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

niedermolekulare Thrombin-Inhibitoren

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

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

10.4.4 Direkte Faktor Xa-Inhibitoren

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

pEinsatz

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

Vorteile

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

Nachteile

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

Nutzen

bisher keine Überlegenheit in Endpunktstudien

10.5 Fibrinolytika

Wirkmechanismus

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

10.5.1 Streptokinase

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

10.5.2 Gewebsplasminaktivator (rt-PA / Alteplase)

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

unerwünschte Wirkungen

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

Einsatz

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

10.6 Arterielle Thrombose, Beispiel: Akutes Koronarsyndrom

10.6.1 Instabile Angina pectoris

(Troponin-Test 2 x negativ innerhalb 12 h)

- Acetylsalicylsäure (100-325 mg/d) + evtl. Clopidogrel (75 mg/d)
- Heparin 80 I.E./kg i.v. Bolus, danach effekt. Heparinis. (aPTT 1,5-2-fach ↑)

- Nitrate (z.B. 1-5 mg/h Glyceroltrinitrat i.v.)
- β_1 -Blocker (z.B. Metoprolol 2 x 25-50 mg/d)

wenn Troponin-Test positiv, aber keine ST-Streckenhebung zusätzlich

GPIIb/IIIa Rezeptorantagon. (z.B. Abciximab 0,25 mg/kg Bolus, dann 0,125 mg/kg x min.) Heparindosis ↓

bei eingetretenem Myokardinfarkt zusätzlich

- Opioid. Analgetika (z.B. Morphin 3-5 mg i.v.; Buprenorphin 2 mg s.l. (nicht i.m.!).)
- O₂ (3-6 l / min per Nasensonde)
- fakultativ:
 - bei Unruhe: 5-10 mg Diazepam langsam i.v.
 - bei ventr. Arrhythmien: 50-200 mg Lidocain langsam i.v.; alternativ: Amiodaron
 - bei Bradykardie: 0,5-1 mg Atropin i.v., ggf. wiederholen
- Reperfusionstherapie (Lysetherapie, PTCA, aortocoronarer Bypass)
 - Lysetherapie
 - innerhalb von 12 Stunden
 - Heparin Bolus und Vollheparinisierung s.o.
 - tPA 50 mg Bolus, dann über 60 min 100 mg i.v.

Kapitel 11

Antiphlogistika

11.1 Nicht-steroidale Antiphlogistika / Antirheumatika (NSAID, NSAR)

Wirkung v.a. durch Hemmung der Cyclooxygenase (COX-1 und COX-2)
→ verminderte Bildung von Prostaglandinen

11.1.1 Erwünschte Wirkqualitäten nicht-steroidaler Antiphlogistika

Antiphlogistische Wirkung

Entzündung: physiol. Antwort auf verschiedene Stimuli wie Infektionen, Gewebeschädigung etc.; Akute Entzündung mit lokaler und systemischer Reaktion

Lokale Reaktion Prostaglandin E₂ und I₂ (durch COX-1/COX-2 synthetisiert) sind wichtige Mediatoren der Entzündungsreaktion (Histamin, PAF, Leukotriene, C5a/C5b, Bradykinin u.a.)

- Erhöhte Permeabilität v.a. postkapillärer Venolen (u.a. PGE₂, PGI₂) → Tumor
- Vasodilatation (u.a. PGE₂, PGI₂) → Rubor, Calor
- Sensibilisierung nozizeptiver Nervenendigungen (u.a. PGE₂, PGI₂) → Dolor

Chronische Entzündung mit persistierender Immunantwort (pathologisch)

Systemische Reaktion Akute-Phase-Reaktion: Fieber, Leukozytose, hepat. Bildung von Akute-Phase-Proteinen (C-reaktives Protein etc.), Kortisonausschüttung aus NNR Mediatoren: IL-1, IL-6, TNF α

Analgetische Wirkung

v.a. Prostaglandin E₂ (COX-1/COX-2) sensibilisiert Nozizeptoren für schmerzauslös. Mediatoren (z.B. Bradykinin, Serotonin); Wirkung auch auf spinaler Ebene (COX-1 / COX-2); wirksam v.a. bei: Entzündungsschmerz, den meisten Formen v. Kopfschmerz, Zahnschmerzen, Dysmenorrhoe, Arthritis, deg. Erkrankungen etc.

Antipyretische Wirkung

endog. Pyrogene (IL-1, LPS, TNF α) \rightarrow Hypothalamus \rightarrow Sollwertverstellung der Körpertemperatur unter Vermittlung von PGE₂ (kein Effekt auf normale Körpertemp.)

11.1.2 Unerw. Wirkqualitäten nicht-steroidaler Antiphlogistika

Gastrointestinal (v.a. COX-1)

Magenschleimhauterosionen, Ulzera, Übelkeit, Erbrechen: physiolog. protektiver Effekt von PGE₂ Säureproduktion \downarrow , Schleimproduktion \uparrow
Regulation der Schleimhautdurchblutung, mögl. Rolle von COX-2 bei Heilungsvorgängen; Gefahr der Ulkusblutung zusätzlich durch Thrombozytenfunktionshemmung (COX-1 \rightarrow TXA₂-Synthese)
Ulkusprophylaxe bei NSAID-Therapie: Misoprostol (PGE₂-Analogon) unerw. Wirkung: Diarrhoe Zusätzlich/alternativ: z.B. Omeprazol)

Renal (COX-1 / COX-2)

(v.a. bei vorgeschädigter Niere)

Rolle von COX-1/2 bei renaler Steuerung des Salz- und Wasserhaushaltes, z.B.:

- Macula densa: Salzarme Kost \rightarrow COX-2 \uparrow \rightarrow PGE₂ \rightarrow Renin \uparrow , RR \uparrow
- Medulla: Salzreiche Kost \rightarrow COX-2 \uparrow \rightarrow PGE/I₂ \rightarrow Durchblutung \uparrow , Na $+$ -Exkretion \uparrow \rightarrow RR \downarrow

Insbes. bei vorgeschädigter Niere kann Organdurchblutung PG-abhängig sein Salz- und Wasserretention, Abschwächung der Wirkung versch. Antihypertensiva; reversibles akutes Nierenversagen; chron. Nephritis, Papillennekrose (Analgetika-Nephropathie)

Provokation von asthmatischen Beschwerden bei Asthmatikern

(Bildung bronchokonstrikt. Leukotriene \uparrow)

erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

am niedrigsten mit Naproxen, am höchsten mit selektiven COX-2-Hemmern

11.1.3 Salicylate

Acetylsalicylsäure

Einsatz und Dosierung

100-300 mg/Tag: Thrombozytenfunktionshemmung (z.B. Sekundärprophylaxe); 1-3 g/Tag: analgetisch, antipyretisch (leichte und mittlere Schmerzen, Fieber); 3-6 g/Tag: antiphlogistisch (chron. entzündl. Erkrankungen)

Pharmakokinetik

gut resorbiert, überwiegend hepatisch metabolisiert (Deazetylierung), renal ausgeschieden; Plasma HWZ: dosisabhängig, bei übl. analgetischer Dosierung ca. 4h

Vergiftung

ab 8-10 g/Tag metabolische Azidose; Therapie: NaCO₃ zusätzl.

unerwünschte Wirkungen

Blutungsneigung (Thrombozytenfunktionshemmung); Reye-Syndrom bei Kindern und Jugendlichen (Enzephalopathie, Hepatopathie nach viralen Infektionen)

Kontraindikationen

Ulkus duodeni und ventriculi; hämorrhagische Diathese; Schwangerschaft; schwere Nierenfunktionsstörung; virale Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

11.1.4 Arylessigsäuren

Diclofenac

Indometacin

Einsatz und Dosierung

- akute und chron. Schmerzen (v.a. Diclofenac) Tageshöchstdosis: 200-300 mg (p.o., Supp.); 150 mg (i.m.) -
- chron. entzündl. Erkrankungen Tageshöchstdosis: 200-300 mg (Diclofenac); 150 mg (Indometacin)

Pharmakokinetik

gute, schnelle Resorption; Plasma HWZ: 2 h (Diclofenac); 3-11 h (Indometacin)

unerwünschte Wirkungen

Kopfschmerzen und psych. Reaktionen (v.a. Indometacin); Überempfindlichkeitsreaktionen (v.a. Diclofenac nach i.m.-Gabe)

11.1.5 Arylpropionsäuren

Ketoprofen

Ibuprofen

Naproxen

Einsatz und Dosierung

akute und chron. Schmerzen; Tageshöchstdosis: 2400 mg (p.o., Supp.); chron. entzündl. Erkrankungen; Tageshöchstdosis: 2400 mg

Pharmakokinetik

gute, schnelle Resorption; Plasma HWZ: 2 h

11.1.6 Oxicame

Piroxicam

Meloxicam

Pharmakokinetik

Plasma-HWZ: 45-50 h (Piroxicam); 20 h (Meloxicam); nur bei chron. entzündl. Erkrankungen zugelassen (nicht erste Wahl)

11.1.7 Selektive COX-2 Hemmer

Celecoxib

~~Rofecoxib~~ (Marktrücknahme 9/04)

~~Lumiracoxib~~ (Marktrücknahme 2009)

Wirkungen

analgetisch, antipyretisch

antiphlogistische Wirksamkeit bei chronisch entzündlichen Erkrankungen vergleichbar mit nicht-selektiven COX-Hemmern; renale unerwünschte Wirkungen ähnlich wie unter nicht-selektiven COX-Hemmern, geringe Reduktion klinisch relevanter gastrointestinaler Komplikationen im Vergleich zu nicht-selektiven COX-Hemmern (herkömmliche NSAID); Komplikationsrate auf gleichem Niveau wie unter Placebo

Kardiovask. Risiko unter COX-2 Hemmung ist erhöht (Marktrücknahmen); Langzeiteffekte z. Zt. noch unklar; deutlich teurer im Vergleich zu herkömmlichen NSAID

Indikationen

(z. Zt. unklar): Chron. entzündliche Erkrankungen (Arthritis, aktiv. Arthrosen) bei Patienten mit erhöhtem Risiko für gastrointestinale unerwünschte Wirkungen von NSAID und wenn kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegt

11.1.8 Langfristig wirksame Antirheumatika (LWAR)

Methotrexat

Leflunomid

Sulphasalazin

Unbekannter Wirkmechanismus, verändern langfristig Eigenschaften von Entzündungszellen (z.B. Sekretion von Mediatoren), langsamer Wirkungseintritt

Einsatz

Rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen

TNF α /IL-1-Hemmstoffe

gentechnologisch hergestellte monoklonale anti-TNF α -Antikörper (Infliximab, Adalimumab), Fusionsproteine die freien TNF α binden (Etanercept) oder Interleukin-1 Rezeptorantagonisten (Anakinra)

Einsatz

aktive rheumatoide Arthritis bei Methotrexat Unverträglichkeit (Etanercept) oder in Kombination mit Methotrexat wenn NSAID erfolglos

unerwünschte Wirkung

Überempfindlichkeitsreaktionen, Infektionsgefahr \uparrow sehr hohe Kosten

11.1.9 Glukokortikoide

Freiname	Relative antiphlogist. Potenz	Mineralkortikoid-Potenz	Cushing-Schwellen-Dosis	Biolog. HWZ
Cortison	0,8	0,8	30 mg	8-12 h
Hydrocortison (Cortisol)	1	1	30 mg	8-12 h
Prednison	4	0,6	7,5 mg	12-36 h
Prednisolon	4	0,6	7,5 mg	12-36 h
Triamcinolon	6	0	6 mg	12-36 h
Methyl-prednisolon	5	0	6 mg	12-36 h
Fluocortolon	5	0	6 mg	12-36 h
Dexamethason	30	0	1,5 mg	36-72 h
Betamethason	30	0	1 mg	36-72 h

Inhalat. Glukokortikoide: Beclometason, Budesonid, Flunisolid, Fluticason

Entzündungshemmung durch Glukokortikoide

In hohen Dosen, unabh. von Ursache (mechan., chem., infektiös., immunol.) Hemmung von Transkriptionsfaktoren, die die Wirkung zentraler Mediatoren der Entstehung und Aufrechterhaltung von entzündlichen Vorgängen (IL-1, TNF α , LPS etc.) vermitteln (NF κ B, AP-1), Synthese von Lipocortin $\uparrow \rightarrow$ PLA₂-Aktivität \downarrow

Immunsuppression

Hemmung der Funktion v.a. von Makrophagen und T-Lymphozyten durch Störung der Mediatorbildung oder -wirkung (IL-1, IL-2, INF γ , MIF etc.)

Pharmakokinetik von Glukokortikoiden

gute enterale Resorption; inhalative Glukokortikoide (Beclometason, Budesonid, Flunisolid, Fluticason) besitzen hohen first-pass-Effekt (80-99%) \rightarrow keine systemische Wirkung nach enteraler Aufnahme
hepatisch metabolisiert, Cortison (inaktiv) \rightarrow Hydrocortison (Cortisol); Prednison (inaktiv) \rightarrow Prednisolon;
Cortisol/Prednisolon: Glukuronidierung, Sulfatierung, renal elimin.. Biologische Wirkdauer ($\frac{1}{2}$ - 3 Tage) > Plasma-HWZ ($\frac{1}{2}$ - 5 h)

Dosierung / Applikation von Glukokortikoiden

Cushing-Schwellendosis beachten, Einnahmezeit: Hauptdosis morgens 6⁰⁰-8⁰⁰. Absetzen von Glukokortikoiden: langsame Reduktion der Dosis über Wochen bis Monate nach längerer Therapie (NNR-Suppression)
Applikationsort: lokal, oral, i.v. (in Ausnahmen bei hochakuten Krankheiten), inhalativ: bei Asthma bronchiale (Prophylaxe, Behandlung)

Unerwünschte Wirkungen (Dauertherapie)

eine Einzeldosis ist in der Regel ohne Nebenwirkungen

oral, lokal

- Infektanfälligkeit \uparrow (immunsuppressiv, antiphlogistisch)
- Magen-Darm-Geschwüre, Reaktivierung! (Wundheilung \downarrow), Pankreatitis

- Osteoporose (Eiweißabbau, Ca^{2+} -Verlust, Phosphatclearance \uparrow), Osteoklastenaktivität \uparrow , Osteoblastenaktivität \downarrow , katabole Wirkung
- Wachstumshemmung (Kinder); Myopathie (Eiweißabbau)
- diabetogen (KH-Stoffwechsel, Gluconeogenese \uparrow), Hyperlipoproteinämie
- ZNS: Unruhe, Euphorie, Depression, Persönlichkeitsveränderungen
- Haut: Steroid-Akne, Striae, Atrophie, Teleangiectasien
- Auge: Katarakt, Glaukom
- NNR-Insuffizienz/Atrophie (Gefahr v.a. bei plötzlichem Absetzen nach Dauertherapie)
- Cushing-Syndrom (Fettverteilung, Hypertonie (mineralokortikoide Wirkung))
- Schwäche, Müdigkeit, Persönlichkeitsveränderungen, Frauen: Hirsutismus, Amenorrhoe

inhalativ Soormykose, Heiserkeit

Relative Kontraindikationen

Ulkusanamnese, bestehende Ulzera	(schwere) Osteoporose
Psychosen	Infektionen (v.a. viral)
Glaukom	Hypertonie, Diabetes mellitus
Kindesalter (Wachstumshemmung)	Schwangerschaft, Stillzeit

Therapeutische Anwendung von Glukokortikoiden

Substitutionstherapie 20-35 mg Cortisol (2/3 morgens, 1/3 abends) bei Belastungen (Unfall, Infektionen etc.): 5-10 fache Menge

Prim. NNR-Insuff. (M.Addison) in Komb. mit Mineralokortik. (Fludrocortison), sekundäre NNR-Insuffizienz (HVL-, Hypoth.-Insuffizienz)

„pharmakodynamische“ Therapie antiallergisch, antiphlogistisch, immunsuppressiv; meist deutlich höhere Dosen als bei Substitutionstherapie; Mittel der Wahl in der Regel: Prednisolon

- rheumatische Erkrankungen (Arthritis, Karditis); Kollagenosen (SLE etc.)
- allergische Erkrankungen, autoimmunologische Erkrankungen
- Asthma bronchiale (inhalative Glukokortikoide, Prednisolon)
- Hauterkrankungen (Ekzeme etc.)
- Morbus Crohn
- Sarkoidose
- Hirnödem (Dexamethason)
- Lymphozytäre Leukämien, Lymphome Proliferationshemmung, proapoptotisch (Prednisolon, Dexamethason)
- Transplantationen

11.2 Pharmakotherapie des Asthma bronchiale (Stufenschema)

Stufe 1

(intermittierende Beschwerden, tagsüber: ≥ 2 x pro Woche, Symptome nachts: ≥ 2 x pro Monat)

bei Bedarf: kurz-wirksames β_2 -Sympathikomimetikum inhalativ

Stufe 2

(leicht persistierend, Symptome tagsüber: < 1 x pro Tag, Symptome nachts: > 2 x pro Monat)

bei Bedarf: kurz-wirksames β_2 -Sympathikomimetikum inhalativ

Dauertherapie: Glukokortikoid in niedriger Dosierung inhalativ alternativ (bei Kindern): Degranulationshemmer

Stufe 3

(mittelgradig persistierend, Symptome tagsüber: täglich, Symptome nachts: > 1 x pro Woche)

bei Bedarf: kurz-wirksames β_2 -Sympathikomimetikum inhalativ

Dauertherapie: Glukokortikoid in mittlerer Dosierung inhalativ lang-wirksames β_2 -Sympathikomimetikum inhalativ/oral zusätzlich evtl. retardiertes Theophyllin

Stufe 4

(schwer persistierend, Symptome tagsüber: ständig, Symptome nachts: häufig) bei Bedarf: kurz-wirksames β_2 -Sympathikomimetikum inhalativ

Dauertherapie: Glukokortikoid in hoher Dosierung inhalativ; Glukokortikoid oral (z.B. 25-50 mg Prednisolon pro Tag; langsame Dosisreduktion nach Besserung); lang-wirksames β_2 -Sympathikomimetikum inhalativ/oral; zusätzlich evtl. retardiertes Theophyllin; ab Stufe 2 können Leukotrien-Rezeptorantagonisten (z.B. Montelukast) zusätzlich gegeben werden (klinischer Nutzen fraglich). Stellenwert der lang-wirksamen β_2 -Sympathikomimetika derzeit umstritten

Kapitel 12

Analgetika

12.1 Nozizeptoren

Freie Nervenendigungen von nozizeptiven A δ - und C-Fasern

Fasertyp	Funktion	Faserdurchmesser	Leitungsgeschwindigkeit
A α	Motoneurone, primäre Muskelspindelafferenzen	15 μm	70-120 m/s
A β	Hautafferenzen für Berührung und Druck	8 μm	30-70 m/s
A γ	Motorisch zu Muskelspindeln	5 μm	15-30 m/s
A δ	Hautafferenzen für Temperatur und Nozizeption	<3 μm	12-30 m/s
B	Sympathisch präganglionär	3 μm	3-15 m/s
C	Hautafferenzen für Temperatur und Nozizeption Sympathische postganglionär	1 μm marklos!	0,5-2 m/s

- thermische Nozizeptoren (>45°C oder <5 °C) myelinisierte A δ -Fasern
- mechanische Nozizeptoren (Druck, Berührung, Vibration) A δ -Fasern
- polymodale Nozizeptoren (mech., therm., chem.) nicht-myelin. C-Fasern

Plasmamembran freier nozizeptiver Nervenendigungen besitzt Proteine, die thermische, mechanische oder chemische Reize in ein depolarisierendes elektrisches Potential umwandeln. Bsp.: Vanilloid aktivierter Kationenkanal (TRPV1)-Vorkommen v.a. auf C-Faser-aktiviert durch Wärme (>43 °C oder H^+ -Ionen, pH <6) sowie Capsaicin TRPV1-homologer Kationenkanal (TRPV2) Vorkommen v.a. auf A δ -Fasern, aktiviert durch Hitze (>52 °C)

Chronifizierung des Schmerzes bei pathologischen Zuständen: Periphere Sensibilisierung

durch Bradykinin, Histamin, Serotonin, Prostaglandine, K^+ , H^+ , ATP \rightarrow Auslösung pathologischer Zustände: Hyperalgesie Allodynie, spontane Schmerzen

12.2 Nozizeptive Synapse des Hinterhorns

Transmitter exzitatorischer nozizeptiver A δ - und C-Fasern

Glutamat: Wirkung über AMPA-Rezeptoren → schnelle synaptische Potentiale

Substanz P, Calcitonin gene related peptide (CGRP): Wirkung über G-Protein gekoppelte, modulatorische Rezeptoren (PI-response) → langsame exzitatorische postsynaptische Potentiale

Chronifizierung des Schmerzes bei pathologischen Zuständen: Zentrale Sensibilisierung

Bei starken persistierenden peripheren Schmerzreizen kommt es zur repetitiven Aktivierung von C-Fasern → starke, repetitive Aktivierung von AMPA- und NMDA-Rezeptoren → Potenzierungseffekt an der glutamatergen Synapse ähnlich LTP, wobei NO und evtl. Prostaglandine als retrograde Verstärker der synaptischen Transmission fungieren. Außerdem kommt es durch starke Depolarisation zur Aufhebung des Mg^{2+} -Blocks von NMDA-Rezeptoren → wind-up-Phänomen / chronische Schmerzen. Zentrale Sensibilisierung kommt auch bei Synapsen des Thalamus und der Grosshirnrinde vor.

12.3 Deszendierendes anti-nozizeptives System

Ursprungskerne: Periaquäduktales Grau, Locus coeruleus, Nucleus raphe magnus

Periaquäduktales Grau

u.a. durch Tractus spinomesencephalicus innerviert, besitzt selbst Opiat-Rezeptoren, außerdem beeinflusst von Cortex und Thalamus. Neurone des periaquäduktalen Graus aktivieren serotoninerge Neurone des Nucleus raphe magnus

→ Aktivierung inhib. opioiderges Interneurone im Hinterhorn (Laminae I,II,V)

→ Freisetzung von Enkephalinen → prä- und postsynaptische Hemmung nozizeptiver Synapsen

12.4 Analgetika

- nicht-opioide Analgetika / antipyretische Analgetika
 - antiphlogistische/saure Analgetika;
 - nichtsteroidale Antiphlogistika / Antirheumatika (NSAID, NSAR)
 - nicht-saure Analgetika: Anilinderivate (z.B. Paracetamol)
- narkotische / opioide Analgetika
 - schwach/mittelstark wirksame (nicht BtM-pflichtig)
 - stark wirksame (BtM-pflichtig)
- Koanalgetika / Adjuvantien

12.4.1 antiphlogistische/saure Analgetika s. „Antiphlogistika“

Acetylsalicylsäure

Diclofenac

Wirkung v.a. durch Hemmung der Cyclooxygenase (COX-1 und COX-2)

erwünschte Wirkqualitäten

analgetisch v.a. Prostaglandin E sensibilisiert Nozizeptoren für schmerzauslösende Mediatoren (z.B. Bradykinin, Serotonin); Wirkung auch auf spinaler Ebene wirksam v.a. bei: Entzündungsschmerz, den meisten Formen von Kopfschmerz, Zahnschmerzen, Dysmenorrhoe, Arthritis, deg. Erkrankungen etc.

antiphlogistisch / antipyretisch

s. „Antiphlogistika“

12.4.2 Nicht-saure Analgetika

gute analget. und antipyret. Wirkung, geringe antiphlogistische Wirkung Wirkmechanismus unklar

12.4.3 Anilinderivate

Paracetamol (Acetaminophen)

Einsatz und Dosierung

- analgetisch, erste Wahl bei Säuglingen und Kindern sowie während Schwangerschaft und Stillzeit (v.a. nicht-viszerale Schmerzen)
- antipyretisch
- Dosierung Erwachsene: Einzeldosis 500-1000 mg, Tageshöchstdosis 4g Kinder: 50 mg/kg in 2-3 Einzeldosen (Saft, Supp.)

Pharmakokinetik

gut resorbiert, überwiegend hepatisch metabolisiert (Konjugation); Plasma HWZ: 2h, Wirkdauer 4-6 h

unerwünschte Wirkungen

allgemein gut verträglich; cave: Überdosierung

Vergiftung

ab 6-10 g/Tag: Erschöpfung der Inaktivierung toxischer Metabolite (N-Acetylbenzochinonimin) in der Leber durch Konjugation an Glutathion → Bindung reaktiver Zwischenprodukte an Leberzellproteine → Leberzellnekrosen

Klinik

Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen (2-14 h nach Ingestion); Leberversagen (12-36 h nach Ingestion)

Therapie

primäre Elimination (Erbrechen, Magenspülung), N-Acetylcystein (bis 12 h nach Ingestion); Kontraindikationen: Leberinsuffizienz

12.4.4 Pyrazolderivate

Metamizol

Einsatz und Dosierung

- analgetisch, bei schweren akuten und chronischen Schmerzzuständen, Koliken (spasmolyt. Effekt)
- antipyretisch (Reservemittel bei hohem Fieber)
- Dosierung: Einzeldosis 500-1000 mg (p.o., i.v., Supp.) Injektion unter Puls-, Atem- und RR-Kontrolle
Tageshöchstdosis 5 g

Pharmakokinetik

gut wasserlöslich (auch i.v.-Gabe möglich); gute Resorption, rasche Metabolisierung zu teilw. aktiven Metaboliten; Wirkdauer 4 h

unerwünschte Wirkungen

allergische Reaktionen, anaphylakt. Schock (v.a. nach i.v.-Gabe); Agranulozytose (1 Fall pro 20.000 Anwendungen)

Kontraindikationen

instabile Kreislaufsituation; Säuglinge und Kleinkinder; Schwangerschaft

12.4.5 narkotische / opioide Analgetika

- | | |
|---------|--|
| Opiate | Hauptalkaloide des Opiums z.B. 12% Morphin, 0,5% Codein |
| Opioide | Endogene Substanzen (Endorphine, Dynorphine, Enkephaline) Synthetische / halbsynthetische Substanzen |

Opioid-Rezeptoren

μ -Opioidrezeptoren: Haupt-Angriffsort der meisten klinisch eingesetzten Opioide; vermittelt u.a. Analgesie, Atemdepression, Euphorie, Abhängigkeit, Miosis

κ -Opiatrezeptoren: vermitteln u.a. spinale Analgesie, Dysphorie, Sedierung

δ -Opiatrezeptoren: vermitteln u.a. spinale Analgesie

Wirkungen

Zentral

- Schmerzhemmung
 - Aktivierung absteig. Schmerz-hemmender Systeme (Angriff im Bereich des periaquäduktalen Graus)
 - Unterdrückung nozizeptiver Impulse auf spinaler Ebene
 - Beeinflussung der Schmerzerlebens (limb. System)
 - Periphere Wirkung durch Hemmung nozizept. Nervenendigungen v.a. im Rahmen von Entzündungen
- Atemdepression (bei Schmerzpatienten gering!) CO₂-Empfindlichkeit ↓, Hemmung des Prä-Bötzinger-Komplex (Hirnstamm)

- Sedierung; Anxiolyse, Tranquilisierung; euphorisierend; antitussiv (Hemmung des Hustenreflex); emetisch (Stim. der Chemorezeptor-Triggerzone); miotisch (Aktivierung des Edinger-Westphal-Kerns)
- Barorezeptorenreflex $\downarrow \rightarrow$ orthostatische Hypotonie

Peripher

- Magen-Darm-Trakt: Tonus \uparrow , Motilität \downarrow ; spastische Obstipation (+ antisekretorisch b. Diarrhoe); Magenentleerung \downarrow , Gallenfluß \downarrow (Konstriktion d. Sphinkter Oddi)
- Urogenital-Trakt; Harnblasenentleerung \downarrow (Konstriktion des Sphinkter vesicae)
- Blutgefäßtonus \downarrow ; Histaminfreisetzung aus Mastzellen

Kontraindikationen

Bei starken Schmerzen sind alle Kontraindikationen relativ

Opiat-Abhängigkeit in der Anamnese	Bewusstseinsstörungen
Astma bronchiale, andere Lungenerkrankungen (Hustenreflex \downarrow)	Atemstörungen (Atemdepression)
Schwangerschaft, Stillzeit	

wichtige unerwünschte Wirkungen bei Dauerschmerztherapie

100% Obstipation (dosisabhängig)
 20% Übelkeit, Erbrechen (individueller Früheffekt; in den ersten 5-7 Tagen)
 20% Sedierung (dosisabhängig, bei Langzeitanwendung gering)
 1-2% Verwirrtheit, Halluzinationen
 praktisch nie: Atemdepression, Abhängigkeit

Opiatintoxikation

Leitsymptomtrias: Bewusstseinstörung; Atemdepression; Miosis Therapie: Seitenlage, Überwachung der Vitalfunktionen; Naloxon 0,4-2 mg i.v. über 2-3 min (evtl. auch i.m. oder s.c.); ggf. wiederholen

Reine Agonisten

Morphin und seine Derivate)

Morphin nach oraler Aufnahme hoher first-pass-Effekt (Bioverfügbarkeit 20-40%), mäßig ZNS-gängig; v.a. Glukuronidierung an OH-Gruppen in Position 3 und 6
 \rightarrow Morphin-3-glukuronid (55%), unwirksam, renal ausgeschieden
 \rightarrow Morphin-6-glukuronid (10%), wirksam!, ZNS-gängig, renal ausgeschieden
 Einsatz: Analgetikum, oral (Retardform), i.m., s.c.

Codein natürlich vorkommendes Opiat, selbst unwirksam; gute Resorption (Bioverfügbarkeit 40-60%), Methylgruppe in Position 3 schützt vor Abbau. 10% wird hepatisch durch CYP2D6 zu Morphin demethyliert (akt. Prinzip)
 Einsatz: Analgetikum, Antitussivum (Gabe: oral), Suchtgefahr gering

Heroin (Diacetylmorphin), synthetisches Opioid, selbst unwirksam, nach i.v.-Gabe extrem schneller Übertritt in das ZNS, dort Deacetylierung zu Morphin

Weitere reine Agonisten

(schwach wirksame Opioide der WHO Stufe 2)

Tilidin und Naloxon Tilidin (Agonist): Prodrug; Bioverfügbarkeit: 60-70%, Wirkdauer 3-5 Std. Naloxon (Antagonist): Bioverfügbarkeit: 1-2%, Wirkdauer 1 Std.

Einsatz: Analgetikum (p.o.): Bei erster Leberpassage wird Tilidin aktiviert, Naloxon inaktiviert; bei parenteraler Gabe oder Überdosis hemmt Naloxon die suchterzeugende Wirkung von Tilidin.

Weitere reine Agonisten

(hohe analgetische Potenz)

Levomethadon, Methadon 4-fach stärker und länger wirksam als Morphin, hohe Bioverfügbarkeit (92%), Plasma-HWZ: 1-1,5 Tage; langsame Toleranzentwicklung

Einsatz: Analgetikum (p.o., s.c., i.m.); Substitutionstherapie (p.o.)

Hydromorphon 7,5-fach stärker wirksam als Morphin; Plasma HWZ: 3 Std.

Fentanyl hochpotent (100-fach stärker Wirksam als Morphin), Wirkdauer 20-30 min)

Einsatz: Neuroleptanalgesie (i.v.); chron. Tumorschmerztherapie (transdermal), Wirkdauer 72 Std.

Partielle Agonisten

Buprenorphin hochpotent (30-40-fach potenter als Morphin) , maximale analgetische Wirkung geringer als die des Morphins; Bioverfügbarkeit unter 20%, Wirkdauer 6-8 Std.; mäßiges Abhängigkeitspotential, durch Naloxon nicht voll antagonisierbar (cave: Atemdepression); Einsatz: Analgetikum (p.o., s.l., i.m.)

Pentazocin schwacher partieller Agonist am μ -Opioid-Rezeptor, Agonist am κ -Opioid-Rezeptor; in Deutschland nicht mehr im Handel

μ -Opioid Agonisten mit hemmender Wirkung auf NA/5-HT-Wiederaufnahme

Tramadol schwach wirksames Opioid der WHO Stufe 2, Bioverfügbarkeit: 60-70% Wirkdauer: 6 h; Einsatz: Analgetikum (p.o., i.v., s.c.); Razemat hemmt NA/5-HT Wiederaufnahme; analgetische, atemdepressive und suchterzeugende Wirkungen sind deutlich geringer als bei klassischen Opioiden; häufig Übelkeit aufgrund 5-HT Wiederaufnahmehemmung

Tapentadol Wirkungsgrad gleicht stark wirksamen Opioiden, weniger Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen

Antagonisten

Naloxon Antagonist an allen Opioid-Rezeptoren; Plasma-HWZ: 2 Std., Bioverfügbarkeit 2%, kein Effekt bei Normalpersonen, Entzugssyndrom bei Abhängigen; Einsatz: akute Opiat-Intoxikation, Diagnose einer Opiat-Abhängigkeit, Abhängigkeitsprophylaxe (Tilidin + N)

Methylnaltrexon Antagonist v.a. am μ -Opioid-Rezeptor; Plasma-HWZ: 8 Std., Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe gering \rightarrow s.c.-Gabe; als quartäres Amin keine ZNS-Gängigkeit. Einsatz: Behandlung Opioid-induzierter Obstipation; zur Reduktion des Rückfallrisikos nach Alkoholentzug

12.5 Toleranz, Abhängigkeit

Toleranz

Abnehmende Wirkung nach wiederholter Gabe bei gleicher Dosis; bei Opiat-Toleranz v.a. pharmakodynamische Mechanismen (z.B.: Rezeptorzahl \downarrow ; Ansprechen nachgeordneter Signaltransduktionsvorgänge \downarrow)

Abhängigkeit

Körperliche Abhängigkeit

Auftreten von Entzugssymptomen (meist vegetativer Natur) bei abruptem Absetzen nach chronischer Einnahme; Entzugssymptomatik: Gänsehaut, Schweißausbruch, Tränenfluß, Unruhe, Tremor, Glieder-Muskel-Schmerzen, Muskelspasmen, Gliederschmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit/ Erbrechen, Tachykardie, RR \uparrow ; Häufig eng mit Toleranzphänomenen verknüpft

Psychische Abhängigkeit

Unstillbares Verlangen („Craving“), Kontrollverlust. Verhaltensweisen, die zur Einnahme führen, werden verstärkt, Einnahme wird als „Belohnung“ („reward“) empfunden

Reward-Systeme z.B.: im mesolimbischen dopaminergen Systems, Neurone des ventralen Tegmentes vermitteln „reward“ Dopaminfreisetzung durch Opioide u.a. erhöht

12.6 Koanalgetika / Adjuvantien

12.6.1 Hemmer neuronaler Natrium und Calcium Kanäle

Lidocain(Pflaster, 5%) topische Hemmung peripherer Na^+ Kanäle

Ziconitid Hemmung der spinalen nozizeptiven Übertragung durch Blockade v.a. von präsynaptischen Ca^{2+} Kanälen (Neurotransmitterfreisetzung \downarrow)

Carbamezapin

Gabapentin (s. Antikolwulsiva)

Lamotrigin (s. Antikonwulsiva); hemmen periph. Sensibilisierung + ektopische Erregung von Nozizeptoren durch Na^+ und Ca^{2+} Kanäle

12.6.2 Nicht-selektive Noradrenalin Serotonin Wiederaufnahmehemmer

Desipramin

Nortriptylin (s. Antidepressiva)

Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt \rightarrow erhöhte Freisetzung von Enkephalinen in Rückenmark, d.h. prä- und post-synaptische Hemmung der spinalen nozizeptiven Übertragung. Verbesserung der chronischen Schmerz-assoziierten negativen Symptome wie Depression, Verlust des Selbstwertgefühls

12.7 Chronische Schmerzkrankheiten

1. Verlauf ohne offensichtliche periphere Pathologie: z.B. Fibromyalgie, Spannungskopfschmerzen, Migräne, zentrales Schmerzsyndrom
2. Verlauf mit Pathologie: Inflammatorische Schmerzen (z.B. Rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Pankreatitis), Neuropathische Schmerzen (Phantomschmerzen, Post-Herpes Neuralgie, Diabetische Neuropathie, Trigeminus-Neuralgie), Tumor-bedingte Schmerzen (Knochenmetastasen, Pankreaskarzinom)

12.7.1 Stufenplan der WHO für Behandlung chron. Tumorschmerzen

Stufe 1 - Nicht-opioide Analgetika

Paracetamol/ASS	500-1000 mg	alle 4-6 h	max. 6000 mg
Diclofenac	25-50 mg	alle 4-8 h	max. 200-300 mg
Ibuprofen	500 mg	alle 4-8 h	max. 2400 mg
Metamizol	500-1000 mg	alle 4-6 h	max. 6000 mg

Stufe 2 - Mittelstarke Opiate/Opioide + ggf. nicht-opioide Analgetika

Codein	30-60 mg	alle 4-6 h	max. 360 mg
Dihydrocodein ret.	60-120 mg	alle 8-12 h	max. 360 mg
Tramadol ret.	100 mg	alle 8-12 h	max. 600 mg
Tilidin+Naloxon	50 + 4 mg	alle 2-4 h	max. 600 mg Tilidin

Stufe 3 - Starke Opiate/Opioide + ggf. nicht-opioide Analgetika

Morphin	5-500 mg	alle 4 h	keine Obergrenze (BtM: 2000 mg)
Morphin retard .I	10-500 mg	alle 8-12 h	
Morphin retard .II	20-500 mg	alle 12-24 h	
Buprenorphin	0,2-0,6 mg	alle 6-8 h	max. 4 mg
Fentanyl(transdermal)	0,6-12 mg	alle 48-72 h	

Stufe 4 - Starke Opioide kontinuierlich i.v., s.c., peridural

Begleittherapie unerw. Wirkungen: Laxantien, Antiemetika, evtl. Methylnaltrexon. Koanalgetika / Adjuvantien: Antidepressiva, Glukokortikoide, Antikonvulsiva

12.7.2 Therapieempfehlung bei chronischen Schmerzen

Degenerative Gelenkerkrankungen	Paracetamol (1. Wahl) NSAR (2. Wahl)
Inflammatorische Schmerzen	NSAR; Opioidanalgetika bei refraktären Schmerzen
Rückenschmerzen	Vergleichbare Wirkung bei NSAR und Paracetamol; Opioidanalgetika bei refraktären Schmerzen
Post-Herpes Neuropathie	Gabapentin (1. Wahl), Lidocain Pflaster (5%)
Trigeminus-Neuralgie	Carbamezapin (1. Wahl); Lamotrigin
Diabetische Neuropathie	Gabapentin
Neuropathische Schmerzen aller Art als Mittel der 1. oder 2. Wahl	Desipramin; Nortriptylin
Starke, therapieresistente neuropathische Schmerzen aller Art als Mittel der 3. oder 4. Wahl	Oxycodon, Morphin, Methadon, Fentanyl (Transdermal)
Therapie-resistente Schmerzen wenn andere Analgetika erfolglos	Ziconitid (intrathekal)
Migräne	Triptane; β -Blocker (prophylaktisch)

Kapitel 13

Sexualhormone

Wirkmechanismus

Bindung an nukleären Rezeptor → Regulation transkriptioneller Vorgänge

Beispiel: Östrogenrezeptor

13.1 Östrogene

Natürliche Östrogene; geringe Bioverfügbarkeit

Östradiol

Östriol

Östron

Synthetische Östrogene

konjugiert

ethinyliert

vollsynthetisch

Estradiolvalerat

Mestranol (Vorstufe d. Ethinylestradiol)

Fosfestrol

sulfat./glukuron. Estradiol

Ethinylestradiol

Indikationen

- Bestandteil oraler Kontrazeptiva (häufig Ethinylestradiol)
- ovarielle Insuffizienz
- Substitutionstherapie bei der Frau (Klimakterium, nach Hysterektomie) meist werden natürliche Östrogene mit Gestagenen kombiniert (Estradiol, Estradiolvalerat, konj. Estradiol; oral/transdermal) bei komb. Gabe mit Gestagen ist Endometriumkarzinom-Risiko nicht erhöht alleinige Gabe von Östrogenen nur bei Frauen nach Hysterektomie
 - günstiger Effekt auf klimakterische Beschwerden
 - Prophylaxe der Osteoporose (Knochenresorption ↓, Hüftfrakturrisiko ↓)

aber: Mammakarzinomrisiko ↑, Herzinfarkt-/Schlaganfallrisiko ↑, Thromboembolierisiko ↑ → Langzeiteinsatz obsolet (WHI-Studie 2002). Kurzfristiger Einsatz zur Linderung klimakterischer Beschwerden vertretbar.

Gabe: oral oder transdermal

unerwünschte Wirkung

- erhöhtes Thromboembolie-Risiko (u.a. Fakt. VII, VIII + Fibrinogen ↑; Prot. S + AT-III ↓) → kardiovaskuläre Komplikationen (insb. bei zusätzl. Risikofaktoren)
- Endometriumhyperplasie (bei Dauer-Monotherapie ohne Gestagen)
- Übelkeit, Erbrechen (zu Beginn der Therapie)
- Wasserretention ↓ Mammakarzinomrisiko ↑

Kontraindikationen

Lebererkrankungen, Thromboembolien, Mammakarzinom, Schwangerschaft

13.2 Selektive Estrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM)

Bindung von SERMs an Östrogenrezeptor führt zu einer Konformationsänderung, die eine Interaktion mit bestimmten Koaktivatoren und Korepressoren ermöglicht.

→ SERMs wirken Gewebe-abhängig agonistisch oder antagonistisch

	Mamma	Knochen	Endometrium	Leber
Tamoxifen (T)	Ant.	Ag.	Ag.	Ag.
Raloxifen (R)	Ant.	Ag.	-	Ag.

Indikationen: Mamma-Ca (Tamoxifen), postmenopausale Osteoporose (Raloxifen)

Clomiphen

überwiegend antagonistisch

Indikationen: Anregung der Ovulation bei Sterilität (vermehrte Gonadotropinausschüttung durch Aufhebung der negativen Rückkopplung)

13.3 Antiöstrogene

Fulvestrant

Indikation: fortgeschrittenes Östrogen-Rezeptor positives Mamma-Ca bei postmenopausalen Frauen

13.4 Aromatase-Hemmer

Formestan

Exemestan

Anastrozol

Indikation: fortgeschrittenes Mamma-Ca

13.5 Gestagene

13.5.1 Synthetische Gestagene

Nortestosteron-Derivate		Norethisteron(acetat)	Desogestrel/Etonogestrel
	androgen	Levonorgestrel	
17 α -Hydroxyprogesteron-Derivate	antiandrogen	Dienogest	Medrogeston
		Medroxyprogesteron	
	antiandrogen	Clormadinon(acetat)	Cyproteron(acetat)
	antiandrogen / antimine- ralokortikoid	Drospirennon	

Indikationen

- Bestandteil oraler Kontrazeptiva
- Hormongabe in der Menopause
- Dysmenorrhoe, Endometriose, Zyklusregulation, Mastopathie, prämenstruelles Syndrom (therap. Wert umstritten)
- fortgeschrittenes Mamma-, Endometrium-, Prostatakarzinom

unerwünschte Wirkungen

(selten)

Übelkeit/Erbrechen	Libido-Veränderungen	Blutungsunregelmäßigkeiten
evtl. Gewichtszunahme, Akne	vaginale Sekretionssteigerung (Candidiasis)	

Kontraindikationen

schwere Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft

13.6 Antigestagene

Mifepriston (RU486)

seit 1999 in Dtl. zugelassen zur Abortinduktion durch Luteolyse bis zum 49. Tag nach Beginn der letzten Regelblutung; orale Gabe von Mifepriston + 2 Tage später: Prostaglandin-E-Analogon (z.B. Misoprostol oral oder Gemeprost vaginal) zur Förderung der Uteruskontraktion; Wirkungsweise: Blockade wachstumsfördernder und kontraktionshemmender Effekte von Progesteron auf Endometrium und Myometrium;

unerw. Wirkungen

Blutungen, schmerzhaftes Uteruskontraktionen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen

13.7 Hormonale Kontrazeptiva (Antikonzeptiva)

Verhütung der Schwangerschaft durch Zufuhr von Östrogenen und/oder Gestagenen

Östrogenkomponente	Ethinylestradiol (gute orale Wirksamkeit; 20-50 $\mu\text{g}/\text{d}$)
Gestagenkomponente	Levonogestrel, Norethisteronacetat, Dienogest, Desogestrel, Norgestinat, Chlormadinonacetat (schwach antiandrogen)

Wirkmechanismus

- Hemmung der Ovulation (Hemmung der LH/FSH-Freisetzung)
- direkter Effekt auf Follikelreifung und Gelbkörperfunktion
- Verminderung der Tubenmotilität (v.a. Gestagene)
- erhöhte Viskosität des Zervixschleimes (v.a. Gestagene)

13.7.1 Konzepte

Einstufen-Kombinationspräparat

leichtbleibende Dosierung über 21 Tage und niedriger Östrogenanteil von 20-50 μg . Ethinylöstradiol + Gestagen; sicherste Verhütungsmethode mit oralen Kontrazeptiva 3-4 Tage nach Absetzen: Abbruchblutung

Zwei-/Dreistufen-Kombinationspräparat

Zweiphasen- /Sequenzpräparat

Monopräparat („Minipille“)

kontinuierliche Gabe geringer Dosen eines Gestagens \rightarrow primär periphere Effekte zeitl. exakte Einnahme erforderlich, keine sichere Antikonception

Depot-Gestagene

Injektion von Gestagen i.m. alle 3 Monate oder als Implantat bei unzuverlässiger Einnahme von Kontrazeptiva.

„postkoitale Kontrazeption“

Levonorgestrel oral 2x 750 μg oder einmalig 1,5 mg, spätestens 72 Std. postkoital eingesetzt; hemmt Ovulation und verhindert Nidation; unerwünschte Wirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Bauchkrämpfe. Progesteronrezeptormodulator Ulipristalacetat: bis zu 5 d postkoital eingesetzt

unerwünschte Wirkungen

allgemein selten bei neueren Präparaten mit niedriger Dosierung

- Thromboembolierisiko (durch Östrogenanteil); Risikofaktoren: bekannte Thromboembolieneigung; Alter > 35 Jahre, Übergewicht, Hypertonie, Rauchen
- neoplastische Erkrankungen ? evtl. Verminderung für Endometrium- und Ovarialtumoren; Lebertumoren ? Mammakarzinomrisiko nach Ergebnissen der CARE-Studie (2002) nicht erhöht

Gründe für „Pillenversager“

- Einnahmefehler
- Diarrhoe
- Arzneimittelwechselwirkungen; z.B. Induktion von CYP3A durch Barbiturate, Phenytoin oder Rifampicin
→ vermehrter Abbau von Ethinylestradiol

Kontraindikationen

thromboembolische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen (auch anamnestisch)	Hypertonie > 160/100
Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung	Mamma-, Korpus-, Lebertumoren
starkes Zigarettenrauchen (> 15 / Tag)	Lebererkrankungen

13.7.2 Sicherheit verschiedener hormonaler Kontrazeptiva (Pearl-Index)

Ovulationshemmer: 0,1-1,0; „Minipille“: 0,5-3,0; Dreimonatsspritze (Gestagen): 0,3-1,5; Gestagen-haltiges IUP: 0,1; Subdermales Gestagenimplantat: 0; Postkoitale Kontrazeption: 1-3

13.8 Androgene

Testosteron ist gut resorbierbar, unterliegt jedoch einem sehr hohen first-pass-Effekt; Keine orale Anwendung; Wirkungsverlängerung nach i.m.-Gabe oder transdermaler Gabe durch Acylierung.

13.8.1 synthetische Androgene

Testosteronpropionat	Testosteronenantat
Testosteronundecanoat	

medizinische Indikationen: primärer (testikulärer) / sekundärer (hypothalamisch-hypophysärer) Hypogonadismus.

unerwünschte Wirkungen

(bei Überdosierung): Leberfunktionsstörungen, Akne, Seborrhoe, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, psych. Veränderungen (Libido, Aggressivität), Wasserretention, Hemmung der Spermatogenese; Einsatz bei Klimakterium virile: häufigere Inzidenz von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen!

13.8.2 Androgenrezeptor-Antagonisten

Cyproteronacetat

auch gestagene Eigenschaften) u.a. Hemmung der Gonadotropin-Ausschüttung (gestagener Effekt); fragl. Hepatotoxizität; Indikationen: Behandlung von Virilisierungserscheinungen bei der Frau; Pubertas praecox, Prostatakarzinom

Flutamid

(nicht steroidal)
Einsatz: Prostatakarzinom (nicht steroidal) Einsatz: Prostatakarzinom

13.8.3 5 α -Reduktasehemmer

Finasterid

geringe Beeinflussung des Effektes von Testosteron auf Muskulatur/Knochen, negative Rückkopplung, Libido und Potenz bleiben weitestgehend erhalten.

Indikationen: ausgeprägte Prostatahyperplasie, androgenetische Alopezie (umstritten !)

Kapitel 14

Schilddrüse

14.1 Schilddrüsenhormone

Thyroxin (T_4)

Prohormon

Trijodthyronin (T_3)

14.1.1 Bildung

Wirkmechanismus

v.a. T_3 gelangt in den Zellkern und bindet an nukleären Rezeptor → direkte Rezeptor-DNA-Interaktion → Transkriptionsregulation

Wirkung

- Wachstum, Entwicklung insbesondere ZNS und Skelettsystem; Kretinismus unter T_3/T_4 Mangel !
- kalorigene Wirkung basaler Energieumsatz ↑, O_2 -Verbrauch ↑ u.a. oxidativer Abbau von Fetten und Kohlehydraten; Mechanismus ? v.a. Herz, Skelettmuskel, Leber, Niere; kein Effekt auf: Gehirn, Milz, Gonaden
- metabolische Effekte Cholesterinplasmakonz. ↓ (Abbau zu Gallensäuren ↑); Kohlenhydrat-Abbau ↑ Lipolyse ↑ (lipolyt. Effekt von Katecholaminen ↑)
- kardiovaskuläre Effekte direkte und indirekte Regulation von Chronotropie und Inotropie Beeinflussung von β -Adrenozeptordichte und -empfindlichkeit (erhöht bei Hyperthyreose); Beeinflussung der Expression myokardialer Proteine (MHC α/β , Myosin, Ca^{2+} ATPase)

14.2 Therapeutische Anwendung von L-Tyroxin

- z.B. bei Hypothyreose
- meist lebenslange Dauertherapie mit L-Thyroxin (T_4) (selten T_3)
- Dosis langsam über Wochen steigern (z.B.: 25 μ g-Schritte)

- Gabe 1 x täglich morgens (80% Resorption in nüchternem Zustand, 50-70% mit Nahrung)
- Kontrolle: Klinik, Bestimmung basaler TSH-Spiegel
- Erhaltungsdosis meist: 2 µg/kg/Tag

unerwünschte Wirkungen

- Hyperthyreose (bei Überdosierung)
- bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten nach langer Hypothyreose: Myokardinfarktgefahr
- Glukosetoleranz ↓

kontraindikationen

frischer Myokardinfarkt
Angina pectoris

Myokarditis
tachykarde Arrhythmien (relative KI)

Wechselwirkungen

Cumarinwirkung ↑, Antidiabetikawirkung ↓; Cholestyramin: T₄ Resorption ↓

14.3 Thioharnstoff-Derivate / Thionamide

	Initialdosis	Erhaltungsdosis
Propylthiouracil	3 x 50-100 mg	3 x 25-50 mg
Thiamazol	2 x 10 mg	1 x 2,5-5 mg
Carbimazol	2-3 x 10-30 mg	1 x 5-20 mg

Wirkmechanismus

Hemmung der Hormonsynthese durch Hemmung der Peroxidase in den Follikelzellen der Schilddrüse → Iodisationshemmer. Wirkungseintritt nach Tagen bis 2 Wo. (Inkretion fertiger Hormone unbeeinflusst)

Pharmakokinetik

gute enterale Resorption; Carbimazol wird zu Thiamazol metabolisiert

unerwünschte Wirkungen

- Leukopenie, Agranulozytose (<0,5%)
- Exantheme, Pruritus
- Fieber, Gelenkschmerzen
- Cholestase, Übelkeit, Erbrechen

Kontraindikationen

Cholestase, Stillzeit; hämatopoetische Störungen

Indikationen

- primäre Behandlung der Hyperthyreose nach Erreichen der Euthyreose ggf. OP oder Radiojodtherapie
- thyreotoxische Krise, Thioharnstoffderivate, β -Blocker, Glukokortikoide, evtl. Jodid therapeut. Anwendung von Radiojod oder Iodid

14.4 Iodid-Ionen

14.4.1 Kaliumjodid (KJ)

- Physiologischer Jodid-Bedarf: 150-200 $\mu\text{g}/\text{d}$
- Jodid-Ionen in hoher Konzentration ($>5\text{-}10\text{ mg}/\text{d}$) hemmen kurzfristig die Freisetzung von T_3/T_4 aus der Schilddrüse (v.a. durch Proteolyse-Hemmung)

Pharmakokinetik

gute enterale Resorption, Wirkungsbeginn: innerhalb von 24 Stunden. Wirkdauer bei Hochdosis-gabe: vorübergehend (Maximum nach 10-14 d)

unerwünschte Wirkungen

Jodismus: Schleimhautreizung im Kopf-Hals-Bereich, Bronchitis, Fieber, Magen-Darm-Störungen (Diarrhoe, Gastroenteritis)

Indikationen

- Prävention der Jodmangelstruma
- Hochdosis-Gabe: nicht Jod-induzierte thyreotox. Krise
früher: präoperativ zur Herstellung einer euthyreotischen Stoffwechsellage

14.5 Iodprophylaxe

Folgen Größenzunahme durch lokale Wachstumsfaktoren wie „epidermal growth factor“ (EGF) und „insulin-like growth factor I“ (IGF I)
→ Hyperplasie von Thyreozyten
TSH → Hypertrophie von Thyreozyten → endemische Struma
normaler Jod-Bedarf: 150-200 $\mu\text{g}/\text{d}$ (50% davon werden verwertet) 5-15% der deutschen Bevölkerung (F > M) haben einen Jodmangel

Gefahr lokale Kompressions-/Verdrängungskomplikationen Jod-induzierte Hyperthyreose Entwicklung einer funktionellen Autonomie

Prophylaxe jodiertes Speisesalz, jodhaltige Nahrung (Meeresfische). Kaliumjodid 100-200 $\mu\text{g}/\text{d}$ in Tablettenform (konst. Aufnahme)

Therapie Jodid + evtl. T_4 (100-200 $\mu\text{g}/\text{d}$) ggf.: operativ, Radiojodtherapie

Kapitel 15

Antineoplastika

Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie

Schnell proliferierende Gewebe sind am stärksten betroffen! Frühreaktionen: Erbrechen, Übelkeit, Fieber, allergische Erscheinungen; Spätreaktionen: Knochenmarkschädigungen, gestörte Hämatopoese; gastrointestinale Wirkungen durch Beeinträchtigung der Schleimhäute; Haarausfall; Reproduktionstrakt: Infertilität, Teratogenität hepatotoxische Wirkungen; mutagene, teratogene und kanzerogene Wirkungen Indirekte Wirkungen: Immunsuppression: gehäuftes Auftreten von bakteriellen, viralen und Pilzinfektionen; Erhöhung des Harnsäurespiegels: Hyperurikämie, Harnsäurenephropathie; Paravasate: Phlebitis oder Nekrose

15.1 Antimetabolite

Hemmung der an der Nukleosid-Synthese beteiligt. Enzyme; Einbau als falsche Basen in DNA/RNA → Hemmung v. Polymerasen und DNA-/RNA-Strangabbruch

Substanzen	Hemmung der ...	Falsche Base?
Folsäure-Analoga		
Methotrexat	Dihydrofolsäurereduktase	-
Purin-Analoga		
6-Mercaptopurin	Adenylosuccinatsynthetase	+
6-Thioguanin	IMP-Dehydrogenase	+
Pentostatin	Adenosindesaminase	+
Pyrimidin-Analoga		
5-Fluorouracil	Thymidilatsynthase (FdUMP)	+ (FUMP)
Cytarabin	-	+
Gemcitabin	-	+

15.1.1 Hemmer der Dihydrofolatreduktase

Methotrexat

Wirkmechanismus

Gestörte Thymidin- und Purinsynthese; Kinetik: Applikation: oral, parenteral; Intrazelluläre Umwandlung in Polyglutamat-Derivate → Kumulation intrazellulär; Elimination renal

unerwünschte Wirkungen

Knochenmarksuppression; Schleimhautschäden; Pneumonitis; Nephro-/Hepatotoxizität

Indikation

Leukämien, Lymphome, Karzinome; Autoimmune Erkrankungen

Besonderes

Gleichzeitige Folsäuregabe (Formyl-Tetrahydrofolsäure) zur Milderung der Wirkung auf gesundes Gewebe

15.1.2 Antipurine

6-Mercaptopurin

6-Thioguanin

Wirkmechanismus

Aktivierung zum entsprechenden Ribonukleotid (Thio-IMP, -GMP); - Hemmung der Purinsynthese (Adenylosuccinatsynthetase, IMP-Dehydrogenase); Einbau als "falsche Base" in DNA;

Indikationen

Leukämien (6-MP), Autoimmune Erkrankungen (Azathioprin, hepatisch zu 6-MP metabol.)

unerwünschte Wirkungen

Knochenmarksdepression; Hepato-/Nephrotoxizität; Dosisreduktion unter Allopurinol-Gabe (hemmt Abbau d. Xanthinoxidase)!

15.1.3 Pentostatin

Aus *Streptomyces antibioticus*

Wirkmechanismus

Hemmung der Adenosindeaminase → erhöhte dATP-Spiegel → "feedback"-Hemmung der Bildung anderer Desoxyribonukleotide.

15.1.4 Pyrimidin-Antimetabolite

5-Fluoruracil i.v.-Gabe

Wirkmechanismus

als FdUMP Hemmung der Thymidinsynthese; als FUMP Einbau als falsche Base; Wirkung bei TH4-Gabe;

Indikationen

kolorektale Tumoren, Mammakarzinom

Cytarabin i.v.-Gabe