

Pharmakokinetik

Absorption (oral)

Löslichkeit hängt von pH-Wert (→ Dissoziationsgrad) und Polarität des Moleküls ab.

Säuren → Magen (saurer Milieu)

Basen → Darm (basisches Milieu)

Transport durch biologische Membrane hauptsächlich durch passive Diffusion, daher ist eine geringe Wasserlöslichkeit und eine hohe Lipophilie ideal. Apolare Moleküle werden besser resorbiert als polare. Nur lipophile, apolare Moleküle passieren die Blut-Hirn-Schranke (z.B. keine Stoffe mit quartären Stickstoffgruppen)

Wasserlösliche Stoffe können durch Membranporen permeieren, für manche Substanzen gibt es Carrier (Methyl-, Levodopa).

Verteilung

Lipophile Moleküle werden im Blut an Plasmaproteine gebunden transportiert. Außerdem gelangen sie oft ins ZNS und ins Fettgewebe.

Substanzen können auch an Gewebsproteine gebunden werden.

Metabolisierung

Biotransformation meist durch mikrosomale Enzyme in der Leber mit dem Ziel die Polarität und somit die Hydrophilität zu erhöhen.

Phase I: Führt oft zu potenten Metaboliten!

Oxydation → Eisenhaltige Enzyme der Lysosomen und ER: Cytochromoxydase, MAO, etc.

Reduktion → Selten

Hydrolyse → Hydrolase und Esterasen

Phase II: Inaktiviert meist!

Konjugation mit Glucuronsäure, Acetyl-CoA, Glycin, Methylgruppe, Sulfatgruppe

Die Aktivität metabolisierender Enzyme kann durch Pharmaka beeinflusst werden → Enzyminduktion oder Hemmung!

Induktor	Betroffene Substanzen
Carbamazepin	Clonazepam Cumarine
Nikotin	Benzodiazepine Chlorpromazin
Pentobarbital	Alprenolol Chinidin
Phenobarbital	Chinidin Cumarine Hexobarbital Propranolol Phenylbutazon
Phenytoin → <u>starker Induktor!</u>	Carbamazepin Disopyramid Mexiletin
Rifampicin → <u>starker Induktor!</u>	Disopyramid Ovulationshemmer Prednisolon Propranolol Theophyllin Verapamil Cumarine

Besonders Barbiturate induzieren mikrosomale Enzyme. Oft sind die Pharmaka von der Enzyminduktion selbst betroffen.

Autoinduktion:

- Carbamazepin
- Chlorpromazin
- Nikotin
- Phenobarbital
- Phenylbutazon
- Phenytoin
- Tolbutamid

Enzymhemmer	betroffene Substanzen
Ethanol	Analgetika (Morphin) Neuroleptika Tranquilizer und Sedativa Antihistaminika Antiepileptika orale Antidiabetika
Cimetidin	Benzodiazepine + Morphin Lidocain + Phenytoin Theophyllin Cumarine

Elimination

Filtration → Glomerulär filtriert werden alle wasserlöslichen Substanzen bis 15000 D.

Sekretion → Im prox. Tubulus. Sezerniert werden: Penicillin, Sulfonamide, Thiazid-Derivate, Salicylate, Glucuronide. Säuresezernierendes System durch *Probenecid* hemmbar!

Die tubulären Säuretransporter nutzen: Benzbromaron, Hydrochlorothiazid, Furosemid, Penicillin G!

Rückresorption → Tubuläre Rückresorption abhängig von Harn-pH! Es gilt:

Saurer Harn → Basische Substanzen werden besser ausgeschieden!

Basischer Harn → Saure Substanzen werden besser ausgeschieden!

Die Resorption erfolgt durch Lipiddiffusion, daher werden dissoziierte Stoffe schlechter resorbiert!

Biliäre Ausscheidung → Mit der Gallenflüssigkeit in den Darm: Herzglykoside, Schwermetalle, quarternäre Ammoniumbasen, schwache Säuren.

Genetisch bedingte Störungen in der Elimination von:

Suxamethonium → Mangel an Serumcholinesterase

Isoniacid + Dihydralazin → N-Acetyltransferase = langsame Acetylierer → Polyneuropathie, Lupus erythematoses
Sulfonamide + Phenactein → G-6-PDH-Mangel → hämolytische Krisen

Kinetik:

0. Ordnung → Die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Substanzmenge ist unabhängig von ihrer Konzentration (Enzymabhängig)
1. Ordnung → Die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Substanzmenge ist proportional zur jeweiligen Plasmakonzentration.

Parasympathische Wirkstoffe



Abb. 1 - Rezeptortypen des Parasympathikus:

N = Nikotinischer Rezeptor

M = Muscarinischer Rezeptor

Direkte Parasympathomimetika

Wirkstoff	Einsatz	Kontraindikation	Wirkungsweise
<u>Synt. Cholinester</u> Carbachol Methacholin Bethanechol Aceclidin <u>nat. Alkaloide</u> Pilocarpin Muskarin Arekolin <u>synt. Alkaloide</u> Oxotremorin	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lokal am Auge → Glaukom (Carbachol, Pilocarpin) ■ Herz → Bradykardie ■ Miosis ■ Tränen-/Speichelsekretion ■ Systemische Vasodilation Besonders <u>Carbachol</u> : <ul style="list-style-type: none"> ■ GI-Trakt → Tonussteigerung ■ Sphincterrelaxation → Harnblase 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Asthma bronchiale ■ Koronarinsuffizienz ■ Thyreotoxikose ■ Spasmen der glatten Muskulatur ■ peptischer Ulcus 	Direkte Stimulation der cholinergen Rezeptoren

Indirekte Parasympathomimetika

Wirkstoff	Einsatz	Kontraindikation	Wirkungsweise
<u>reversible Inhibitoren</u> → <u>Carbamate</u> Physostigmin ZNS Distigmin Neostigmin Pyridostygmmin <u>irreversible Inhibitoren</u> → <u>Organophosphate</u> Parathion → E 605 ZNS Paraoxon Bromo- und Dichlorphosphate Dimethoat	<ul style="list-style-type: none"> ■ Auge → Glaukom ■ GI-Trakt ■ Harnblase ■ Myasthenia gravis (Neostigmin) ■ Curare-Antagonist bei Narkose ■ Antagonist bei Anticholinergen Pharmaka → Physostigmin (ZNSgängig!) ■ Atropinvergiftung antagonisieren (Physostigmin) ■ Muskelrelaxation aufheben (Neostigmin) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Asthma bronchiale ■ peptisches Ulcus 	ACh-Wirkungsverstärkung durch vermehrte ACh-Freisetzung oder verminderten Abbau.

Parasympatholytika (Anticholinerge Pharmaka)

Wirkstoff	Einsatz	Kontraindikation	Wirkungsweise
<u>ZNS-gängig</u> Atropin Scopolamin Homatropin Tropicamid <u>Nicht ZNS-gängig</u> Ipratropiumbromid N-Butylscopolamin N-Methylscopolamin Propanthelin Trosipium Pirenzepin (M1 selektiv)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lokal am Auge ■ GI-Trakt: Miktionsstörung, Verminderung der Darmmotilität. ■ Herz: Bei Bradykardie, AV-Block (Ipratropium) ■ Drüsen: Sekretionsabnahme ■ Bronchien: Dilatation bei Asthma (Ipratropium) ■ Narkosevorbereitung ■ Magen: Magensäuresekretion ↓ (Pirenzepin) → Ulcus-Therapie ■ Spasmolyse → Koliken (N-Butylscopolamin) ■ Parkinson (Benzatropin) ■ Sedierung bei Erregungszuständen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glaukom ■ Tachyarrhythmia ■ Miktionsbeschwerden bei Prostatahypertrophie 	Kompetitive Antagonisten an M-Cholinergen Rezeptoren = Hemmt Parasympathikus! Keine Wirkung auf motorische Endplatte!!

ACHTUNG stammt aus „Drittquelle“ - keine Gewähr für den Inhalt !

	(Scopolamin)		
--	--------------	--	--

Pharmaka mit anticholinergem Nebenwirkung:

- 1A Na-Kanal Blocker
- H1-Rezeptor Blocker
- Neuroleptika (nicht Haloperidol)
- Trizyklische Antidepressiva

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Wirkstoff	Wirkungsweise	Nebenwirkungen	Antagonisten
Curare → d-Tubocurarin Pancuronium (Synth.) Vecuronium Alcuronium Gallamin Atracurium	kompetitive Anlagerung an n-ACh-Rezeptoren ohne Erregung → Keine ACh-Bindung möglich! Nur in Verbindung mit Sedativa einzusetzen! Wirkungseintritt innerhalb 4 min., Dauer ca. 30 min.	<ul style="list-style-type: none"> ■ nicht-allergische Histamin-Freisetzung → Bronchospasmus, Urtikaria, RR↓. ■ Kumulationsgefahr ■ Synergismus mit einigen Antibiotika + Anästhetika 	ACh-Esterase-Hemmstoffe: Neostigmin, etc. → Akkumulation von ACh, da kein Abbau und dadurch kompetitive Verdrängung des Relaxanz! Barbiturate

Depolarisierende Muskelrelaxantien

Wirkstoff	Wirkungsweise	Nebenwirkung	Antagonisten
Succinylcholin → Suxamethonium Decamethonium Hexacarbacholin → Bei Tetanuskrämpfen → stärkstes Relaxans	n-ACh-Rezeptor-Agonist; kann nicht von der Cholinesterase gespalten werden, sondern nur von Serum-Cholinesterase, daher verlängerter Abbau. Bewirkt eine Dauerdepolarisation der Muskeln → <u>nur peripher!</u> Hält etwa 10 min.	K-Ionen-Austritt → Hyperkaliämie → Arrhythmie Erhöhung des Augeninnendrucks. Hyperthermie	---

Ganglienblocker

Nikotin	Wirkt an Para und Symp: <u>niedrige Dosis</u> → stimuliert Catecholaminfreisetzung <u>hohe Dosis</u> → Ganglienblockade <u>Keine med. Indikation</u>	NW des Rauchens	---
Tetraethylammonium Hexamethonium	Ganglienblock und Stabilisierung der postsynapt. Membran.	RR-Abfall, Orthostase, Darmlähmung, Mydriasis	---

Pharmaka zur Beeinflussung des Sympathikus

Rezeptortypen und Wirkung auf Organstrukturen

Rezeptor	Organwirkung	Mechanismus
α_1	<ul style="list-style-type: none"> ■ Durch Depolarisation Erhöhung der Muskellzellaktivität ■ Vasokonstriktion: GI-Trakt, Haut, Niere → Lokal: Blutentleerung → Systemisch: Blutdrucksteigernd 	IP ₃
α_2	<ul style="list-style-type: none"> ■ Motilitätsminderung Darm ■ Hemmung Lipolyse ■ Hemmung Insulinfreisetzung ■ Zentrale Vasokonstriktionshemmung ■ <u>Hemmung der Noradrenalinfreisetzung</u> 	IP ₃
β_1	<ul style="list-style-type: none"> ■ Herz: Alle Herzfunktionen gesteigert 	cAMP
β_2	<ul style="list-style-type: none"> ■ Durch Hyperpolarisation Hemmung der Muskelaktivität ■ Vasodilatation: Gefäße der Skelettmuskulatur ■ Bronchodilatation ■ Tokolyse: Unterdrückung vorzeitiger Wehen ■ Katabole Stoffwechselwirkung: Glykogenolyse, Lipolyse 	cAMP

a-Sympathomimetika

Wirkstoff	Einsatz	Nebenwirkung	Wirkungsweise
<u>Direkt:</u>			
Noradrenalin	→ Lokal als Mydriatikum → In Lokalanästhetika zur Erzeugung einer lokalen Blutleere	Andauernde Vasokonstriktion der Nasenschleimhaut führt zu hypoxischen Schäden	Direkte Stimulation von Alpha-Rezeptoren NA: geringe β -Wirkung!
Phenylephrin Norfenefrin	→ Systemische Hypotoniebehandlung		
Imidazolin-Derivate: Oxymetazolin (Nasivin) Xylometazolin (Otriven)	→ Abschwellung der Nasenschleimhaut		
<u>Indirekte Sympathomimetika:</u>			
Tyramin	nur experimentell	Tachyphylaxie	MAO-Hemmer
Ephedrin	In Hustensäften, lokal Schleimhautabschwellung	Atemzentrumshemmung Schlafstörung durch zentrale Erregung	Speicherentleerung, direkt β_2 -erregend
Amphetamin	Doping, Droge, stimuliert Atmung, beseitigt Müdigkeit	psychische Abhängigkeit	Verlangsamter Re-uptake der Catecholamine

b-Sympathomimetika

Wirkstoff	Einsatz	Nebenwirkung	Wirkungsweise
Adrenalin	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anaphylaktischer Schock ■ Reanimation ■ lokal als Vasokonstriktor 	s.o.	direkte Wirkung auf alle Adrenozeptoren!!
Isoprenalin (Aludrin) Orciprenalin (Alupent)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Positiv ino- und chronotrope Herzwirkung ■ Abnahme peripherer Widerstand ■ Bronchodilatation ■ Tokolyse → Relaxation Uterus ■ bradykarde Herzrhythmusstörungen 		Generelle β -Wirkung → β_1 und β_2
Salbutamol (Sultanol) Terbutalin (Bricanyl) Fenoterol (Berotec)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Asthmatherapie ■ Tokolyse 		Hauptsächlich β_2 -Wirkung
Ephedrin	■ Bronchospasmodolyse	Tachyphylaxie	β_2 -Wirkung

☞ Bei chronischer Herzinsuffizienz ist die Wirkung von β -Sympathomimetika geschwächt, da die Zahl der β -Rezeptoren reduziert ist!

a-Sympatholytika (Blocker)

Wirkstoff	Einsatz	Nebenwirkung	Wirkungsweise
<u>Unspezifische Blocker</u> Phenoxybenzamin Phentolamin → Regitin®	Ausschließlich experimentell	Ungebremste NA-Freisetzung an Synapsen → Tachyarrhythmien, Tachykardie	Blockierung der prä- und postsynaptischen α -Rezeptoren (α_1 und α_2).
<u>Spezifische Blocker</u> Prazosin Doxazosin Terazosin Talazolin Dihydroergotoxin	Antihypertensive Therapie durch arterielle + venöse Vasodilatation → Anti Migräne-Mittel, Wirkung abhängig von Weite der Gefäße!	Orthostatische Beschwerden, Nasenschleimhautschwellung	Spezifische Blockierung der α_1 -Rezeptoren

b-Sympatholytika (Blocker)

<u>Kardioselektive Blocker = β_1-selektiv</u>			
Wirkstoff	Einsatz	Nebenwirkungen	Wirkungsweise
<u>mit ISA:</u> Acebutolol (Prent) Atenolol (Tenormin) Bunitrolol <u>ohne ISA:</u> Metoprolol Bisoprolol Betaxolol	Senkung der Herzbelastung, Hypertonie, Tachyarrhythmien → <u>Vorteil:</u> Da β_1 -selektiv auch bei Asthma und Diabetes einzusetzen. Lokal zur Glaukombehandlung	Bradykardie, periphere Durchblutungsstörung, verstärkte Mastzelldegranulation.	Selektive Blockade der β_1 -Rezeptoren
<u>Unselektive Blocker = $\beta_1 + \beta_2$-Blocker!</u>			
<u>Mit ISA:</u> Pindolol Oxprolol Penbutolol <u>Ohne ISA:</u> Propanolol (Dociton) Tindolol Sotalol	Senkung der Herzbelastung, antihypertensiv, Sekundärprophylaxe des Myokardinfarktes, Tachyarrhythmien, Glaukombehandlung durch Hemmung der Kammerwasserproduktion. AV-Überleitung verlangsamt! <u>Absolute KI: AV-Block II° und III°</u>	s.o. Verstärkung Bronchospasmus. Senkt Reninaktivität im Plasma. Nach akuter Gabe kann sich peripherer Widerstand erhöhen!	β -Rezeptorblockade

Antisymphotonika

Substanzen, die den Sympathikus senken, indem sie in die Transmitterwirkung eingreifen.

Wirkstoff	Wirkungsweise	Nebenwirkung
Reserpin → Schwere Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Speicherentleerung ■ NA-Speicherung vermindert ■ Reuptake vermindert 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sedation ■ Störung der Motorik (zentral) ■ Natrium und Wasser-Retention ■ Orthostase ■ Störung der Sexualfunktion ■ GI-Störungen ■ z.T. Rhinitis <p><u>Clonidin</u>: Rebound-Effekt nach plötzlichem Absetzen!</p>
α-Methyl-DOPA → Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Synthese des falsche Transmitters (α-Methyl-NA) im ZNS! 	
Clonidin (Catapressan) Moxonidin	<ul style="list-style-type: none"> ■ α2-Agonist vermindert periphere NA-Freisetzung. ■ Dämpfung des Vasomotorenzentrums zentral 	
Guanethidin	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hemmung des Re-uptake, keine zentrale Wirkung 	

Dopamin

Rezeptor	Wirkung	Einsatz
D1-Rezeptor	Vasodilatation der Nierengefäße und Gefäße im Splanchnikusgebiet!	Peripheres Kreislaufversagen und Schockzustände
D2-Rezeptor	Hemmung der Extrapyramidalmotorik im ZNS (Stammganglien, Hirnstamm), Hemmung der Neurohypophyse	Therapie des M. Parkinson mit L-Dopa!

Dobutamin: Ein synthetisches Dopaminprodukt, daß nur α1, β1 und β2 Rezeptoren erregt!

Koronartherapeutika

Einzelne Vasodilantien

Wirkstoff	Einsatz	Wirkungsweise	Nebenwirkung
ACE-Hemmstoffe <ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Captopril</u> ■ <u>Enalapril</u> ■ Lisinopril ■ Perindopril 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hypertonie ■ Herzinsuffizienz 	Verhindert die Bildung von Angiotensin II → Hemmung der Dipeptidase ACE → Erweiterung des Strombettes → RR↓, Herzentlastung Zusätzlich: Aldosteronspiegel ↓	Bei Flüssigkeitsarmut Gefahr des rapiden RR-Abfalls! Urtikaria
Dihydralazin Minoxidil	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hypertonie 	direkte Arteriolen-Erweiterung durch unbekanntem Mechanismus	Lupus erythematoses, HF und HMV ↑ (reflektorisch)!
Diazoxid	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hypertonie 	Vasodilatation durch Öffnung von K ⁺ -Kanälen	Na und H ₂ O Retention, Hyperglykämie, -urikämie
Teophyllin Coffein	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zur Bronchien- und Gefäßerweiterung ■ Herzanregend 	Phosphodiesterase-Hemmung → cAMP-Anstieg. Direktwirkung an Adenosin-Rezeptor!	Überdosierung → Krämpfe, Arrhythmien KI: Tachykardie

Organische Nitrate

Wirkstoff	Einsatz	Wirkungsweise	Nebenwirkung
Glyceryltrinitrat <ul style="list-style-type: none"> ■ Nitrolingual® ■ Isosorbiddinitrat ■ Isoket® ■ Isosorbidmononitrat ■ Corvasal® 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Angina pectoris ■ Langzeitprophylaxe ■ Selten Herz-insuffizienz ■ Vor/Nachlastsenkung ■ Dilatation großer Koronarien ■ mykard. O₂-Verbrauch↓ 	NO-Freisetzung → wirkt wie EDRF → Tonussenkung der glatten Gefäßmuskulatur durch Erhöhung des cGMP intracellulär → [Ca ⁺⁺] _{in} ↓ = Gefäßdilatation	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kopfschmerzen Überdosis: <ul style="list-style-type: none"> ■ RR-Abfall ■ Reflextachykardie ■ Kollaps <u>Toleranzentwicklung!</u>
Molsidomin	<ul style="list-style-type: none"> ■ mykard. O₂-Verbrauch↓ 		
Nitroprussid-Natrium	Hypertone Krise (akut)	NO-Freisetzung → cGMP ↑ → Vasodilatation	Überdosierung! CN-Freisetzung!

Therapeutische Anwendung organischer Nitrate

Wirkstoff	Plasmahalbwertszeit	Perorale Bioverfügbarkeit	Akuttherapie	Dauertherapie
Glyceroltrinitrat	2 - 3 min	2 %	ja	ja
ISDN	40 min	3 - 26 %	ja	ja
IS-5-MN	270 min	100 %	nein	ja
Molsidomin			nein	ja

Kontraindikation für Nitropräparate:

- Kreislaufchock und Hypotonie
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Aortenstenose
- toxisches Lungenödem

Calcium-Antagonisten

Wirkstoff	Einsatz	Wirkungsweise
Dihydropyridine ■ Nifedipin → Adalat® ■ Nitrendipin ■ Nimodipin	■ Angina pectoris -Prophylaxe ■ Hypertonus ■ KHK	Vasoselektive Ca-Antagonisten verhindern den Ca-Einstrom in Gefäßmuskelzellen → Erschlaffung → Weitung des art. Strombettes. Keine Herzwirkung
Verapamil-Typen ■ Verapamil → Isoptin® ■ Gallopamil	■ Siehe oben ■ Supraventrikuläre Tachyarrhythmien	Hemmt glatte Gefäßmuskeln und Herzmuskeln → negativ chronotrop, dromotrop und inotrop! AV-Überleitung gehemmt!
Benzothiazepin-Derivat ■ Diltiazem → Dilzem®	■ KHK etc., neg. Inotrop	Verminderung des Ca-Einstroms an Herz und Gefäßmuskeln und Erregungsbildung/leitung

Nebenwirkungen:

- Reflertachykardie
- Kopfschmerzen
- Prätibiale Ödeme
- Bradykardie, AV-Block, Myokardinsuffizienz, Obstipation → Nur bei Verapamil

Kontraindikation:

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Hypotonie, Schock, Aortenstenose
- AV-Blöcke II und III → nur Verapamil-Typen

Kombinationstherapie:

Präparate	Wirkungsweise
Nifedipin + β -Blocker	→ Nifedipin hemmt vasokonstriktorische Wirkung des β -Blocker! → β -Blocker hemmt Reflertachykardie des Calcium-Antagonisten!
Ca-Antagonist + Organisches Nitrat	→ Verstärkung der antianginösen Wirkung durch Senkung von Vor- und Nachlast! → Dilatation der großen Koronaräste!
β -Blocker + organische Nitrate	→ Nitrat hemmt die Vasokonstriktion des β -Blockers → β -Blocker verhindert Reflertachykardie des Nitrats
<u>Nicht:</u> β -Blocker + Verapamil	→ Additive negative Wirkung auf Überleitung und Kontraktionskraft.

Antiarrhythmika

Na+-Blocker

Grundsätzlich wirken alle Na-Kanal-Blocker, indem sie den schnellen Na-Einstrom in die Zelle verlangsamen und so die Erregungsleitungsgeschwindigkeit herabsetzen. Dies ist aufgrund der Physiologie der Na-Kanäle nur möglich an Herzmuskelzellen, deren Ruhemembranpotential negativer als -60 mV ist → Vorhof, Ventrikel, HIS/Purkinje!

Dabei binden die verschiedenen Na-Kanal-Blocker in unterschiedlicher Weise an die Na-Kanäle:

- Lidocain-Typen → aktiviert + inaktiviert
- Propafenon-Typen → inaktiviert
- Chinidin-Typen → aktiviert

Wirkstoff	Klasse	Indikation	Nebenwirkungen
Disopyramid → Rythmodul® Chinidin → Chinidin Duriles® Prajmalin → Neo-Gylorytmal® Procainamid → Proc. Duriles®	I A = APD ↑	<ul style="list-style-type: none"> ■ Supra/Ventrikuläre Tachykardie ■ Vorhofflimmern ■ WPW-Syndrom 	GI-Störungen, allerg. Reaktion, Cholestase Anticholinerg!
Lidocain → Xylocain® Mexiletin → Mexitil® Phenytoin → Phenhydan®	I B = APD ↓	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ventrikuläre ES ■ ventrikuläre Arrhythmien 	ZNS-NW: Krämpfe, Tremor, Sedation, z.T. GI-NW
Flecainid → Tambacor® Propafenon → Rytmonorm®	I C = APD ∅	Ventrikuläre Arrhythmien	Proarrhythmischer Effekt

Use Dependence

Mit zunehmender Reizfrequenz oder Depolarisation nimmt die Blockierung durch Na-Kanal-Blocker zu.

Calcium-Antagonisten

Antiarrhythmika der Klasse II senken die Erregungsleitung und Schrittmacher-Aktivität im Sinus- und AV-Knoten. Zu diesen Substanzen gehören beim Menschen nur Verapamil, Gallopamil und Diltiazem.

Sie werden verwendet bei

Supraventrikulären Tachykardien, um die Ventrikelfrequenz durch die Verzögerung der AV-Überleitung herabzusetzen. Weiteres siehe oben.

Klasse	Erhöht	Senkt
I A mittel lange Blockade	<ul style="list-style-type: none"> ■ APD ■ Refraktärzeit ■ AV-Überleitung 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Spontane Depolarisation → Automatie nimmt ab ■ Schnelle AP's ■ Kontraktionskraft ■ Erregungsleitungsgeschwindigkeit ■ (AV-Überleitung in hohen Dosen)
I B kurze Blockade		<ul style="list-style-type: none"> ■ Diast. Depolarisation → Automatie nimmt ab ■ Refraktärzeit ■ APD ■ Kontraktionskraft
I C lange Blockade	<ul style="list-style-type: none"> ■ Überleitung ■ Refraktärzeit ■ Proarrhythmisch 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Syst. Depolarisation ■ Automatie

K-Kanal-Blocker

Klasse III Antiarrhythmika! Diese Substanzen hemmen die Kaliumauswärtsströme, indem sie die K-Kanäle blockieren. Dadurch verlängert sich die AP-Dauer, da die Repolarisation verlangsamt wird, d.h. die effektive Refraktärzeit nimmt zu → Wirkung an allen Herzstrukturen!

Mit K-Kanal-Blockern lassen sich Reentry-Tachykardien unterdrücken und die Sinusfrequenz wird gesenkt.

- Amiodaron
- Sotalol → Gleichzeitig beta-blockierend; negative Use Dependence!

Rezeptor-Modulatoren

Die Zunahme des Sympathikotonus kann über Rezeptorstimulation zu Tachyarrhythmien führen:

Stimulation β-Rezeptor → cAMP steigt → Ca-Einstrom steigt → Erhöhte Herzarbeit!

Mittels β1-Blockern lassen sich über den Sympathikotonus induzierte Tachyarrhythmien unterdrücken.

Beim anaphylaktischen Schock können H2-Rezeptoren stimuliert werden, wodurch ebenfalls Tachyarrhythmien entstehen können. Durch Cimetidin können die H2-Rezeptoren blockiert werden.

Herzglykoside

Wirkstoff	Einsatz	Wirkungsweise
Glykosid mit Steroidring <ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Digitoxin</u> ■ <u>Digoxin</u> ■ g-Strophanthin 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Herzmuskelinsuffizienz ■ Vorhofflimmern/-flattern ■ Supraventrikuläre Tachykardien/-arrhythmien 	Bindung an Na-K-ATPase der Herzmuskelzellen und Hemmung → Natrium akkumuliert intracellulär → Na/Ca-Austausch sinkt → <u>Ca steigt intracellulär</u> → Kontraktionskraft steigt! <u>Positiv inotrop, aber negativ dromo- und chronotrop!</u> Ektopie Erregungsbildung kann induziert werden!

Nebenwirkung:

Vergiftungssymptome

- Herzarrhythmien und Kontraktur durch Hemmung zu vieler ATPasen
- ZNS-Störungen: Gelbsehen, Müdigkeit, Verwirrung
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Niere: Salz- und Wasserverluste

Erhöht	Senkt
Kontraktionskraft	Endsystolischer Druck
Kontraktionsgeschwindigkeit	Endsystolisches Volumen
Schlagvolumen + HMV	Herzfrequenz + ZVD
Coronardurchblutung	Reizleitungsgeschwindigkeit
<u>Diastole verlängert!</u>	Bradykardie durch Parasymp.
	<u>Systole verkürzt!</u>

Digitoxin	→ 100 % Resorption	→ Erhaltungsdosis 0,1 mg/Tag	HWZ: 7 Tage
Digoxin	→ 50 - 90 % Resorption	→ Erhaltungsdosis 0,3 mg/Tag	
g-Strophanthin	→ < 1 % Resorption	→ Daueranwendung nicht möglich, akute i.v. Therapie	

Die pharmakologische Anwendbarkeit hängt von der Polarität der Moleküle ab:

Digitoxin	→ H+ -Rest	→ sehr polar = sehr gute Anwendbarkeit
Digoxin	→ OH-Rest	→ gut polar = gute Anwendbarkeit
g-Strophanthin	→ mehrere OH-Rest e	→ kaum polar = schlechte Anwendbarkeit

Elektrolyte

Bei tachykarden Arrhythmien muß immer der Elektrolytstatus überprüft werden und gegebenenfalls vor jeder anderen Therapie korrigiert werden.

Normbereiche:

Magnesium	→ 0,8 - 1 mmol/l
Kalium	→ 3,5 - 5,0 mmol/l

Lokalanästhetika

Wirkung durch Verminderung der Membranpermeabilität für Na⁺ und in hohen Dosen auch für K⁺ → Blockierung des schnellen Na⁺ Einstroms → Blockierung der Fortleitung des AP!

Reihenfolge des Empfindungsverlustes (Je dünner der Nerv, desto schneller die Wirkung): Schmerz > Temperatur > Berührung > Druck > Zuletzt Motorik bei hohen Dosen, bzw. Leitungsanästhesie

Wirkstoff	Wirkungsweise	Indikation	Nebenwirkung
<u>Estertyp:</u> ■ Procain ■ Tetracain ■ Ethoform	Spaltung durch Esterasen im Plasma, Vermindert Sulfonamidwirkung	Anästhesie	Intravasal: Bradykardie, AV-Block, neg. inotrop, RR-Abfall. Allergie Zentrale Sedation
<u>Amidtyp:</u> ■ Lidocain ■ Mepivacain ■ Articain	Abbau durch Hydrolyse in der Leber, Schneller Wirkungseintritt, langsamer Abbau.		
Cocain	Wirkt als einziges <u>Vasokonstriktorisch!</u>	Am Auge (Mydriasis)	Sucht

Serotonin-Antagonisten

Wirkstoff	Wirkungsweise	Indikation	Nebenwirkungen
Ondansetron	Selektiver 5-HT ₃ -Antagonist	Anitemetikum	Sedation + Kopfschmerz
Methysergit	5-HT-Antagonist	Karzinoidsyndrom Migräne	GI-Symptome ZNS-Symptome
Pizotifen	5-HT-Antagonist	Migräneprophylaxe Appetitanreger	Gewichtszunahme Müdigkeit

Histamin

Histamin wird in basophilen Granulozyten gespeichert. Wirkung: Membranpermeabilität für Na⁺, K⁺ und Ca²⁺ wird erhöht. Histaminhemmer blockieren die Rezeptoren kompetitiv und verhindern so die Wirkung.

H ₁ -Rezeptor	H ₂ -Rezeptor
■ Bronchokonstriktion ■ Darm/Uteruskonstr. ■ Juckreiz/Schmerz ■ Gefäßdilatation	■ Magensaftsekretion gesteigert ■ Tachykardie ■ Bronchialerweiterung

Wirkstoff	Wirkungsweise	Indikation	Nebenwirkungen
■ Promethazin ■ Chlorpromazin ■ Diphenhydramin ■ Clemastin ■ Ketotifen ■ Pheniramin	Kompetitiver H ₁ -Antagonismus Herz: Chinidinartig Anticholinerg unspezifische Lokalanästhesie	Allergische Reaktion Bewegungskrankheiten	Sedation <u>Anticholinerg!</u> Prolactin steigt KI: Glaukom
■ Cimetidin ■ Ranitidin ■ Famotidin	Kompetitiver H ₂ -Antagonismus Aktivierung der Histaminmethyltransferase	Gastritis Ulcustherapie	Bradykardie Gynäkomastie/Prolactin Verwirrtheit

Eingriffe in das Gerinnungssystem

Wirkstoff	Wirkungsweise	Indikation	Nebenwirkungen
Heparin	Unterstützt Wirkung von AT III → hemmt Xa, IX, XI, XII, Nicht oral!	Thromboseprophylaxe	Allergie, Osteoporose, Reboundphänomen. Nicht plazentagängig!
Cumarine	Vit.-K-Antagonist → hemmt II, VII, IX, X durch Enzymhemmung, oral!	Thromboseprophylaxe	Blutungen, Hämaturie KI: Schwangerschaft
<u>Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation</u> ■ Dipyridamol ■ Dextrane ■ ASS	Hemmung der Phosphodiesterase → cAMP ↑, orale Anwendung	keine Indikation	AP, GI-Symptome
<u>Fibrinolytika</u> ■ Strepto-/Urokinase ■ tPA	Aktivierung der Umwandlung Plasminogen → Plasmin, i.v.-Applikation	Auflösung frischer Thromben	Blutungen
<u>Antifibrinolytika</u> ■ ε-Aminocapronsäure ■ Tranexamsäure ■ p-Aminobenzoesäure ■ Aprotinin	Hemmt Umwandlung Plasminogen → Plasmin → Hemmt Plasmin	Hyperfibrinolyse	Diarrhö, KI: Schwangerschaft

Schwach wirksame Analgetika

Diese Art der Analgetika wirkt durch eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase mit resultierender Hemmung der Prostaglandin-Synthese. Sie haben alle mehr oder weniger folgende Wirkung:

- Antipyretische Wirkung
- Analgetische Wirkung
- Antiphlogistische Wirkung

Allgemeine Nebenwirkung steroidaler und nichtsteroidaler Antiphlogistika sind Na⁺- und Wasserretention!

Wirkstoff	Nebenwirkungen	Bemerkung
<u>Indikation:</u> primär Fieber und Schmerzen		
<u>Salicylate</u> Acetylsalicylsäure → Aspirin®	<ul style="list-style-type: none"> ■ irreversible Hemmung der Cyclooxygenase ■ Magenschleimhautreizung ■ Bronchokonstriktion → „Asthma“ ■ Hemmt Thrombozyten + Vitamin-K-Antagonist 	Antipyretisch + Analgetisch + Antiphlogistisch -
<u>Anilide</u> Paracetamol → Ben-U-Ron®	■ In Überdosierung (> 10g) Leberzellschaden durch Überbeanspruchung des Gluthation-Systems!	Analgetisch + Antipyretisch + Antiphlogistisch -
<u>Pyrazole</u> Metamizol → Novalgin® Propyphenazon	■ Selten allergische Agranulozytose (Letalität < 5%)	Analgetisch + Antipyretisch + <u>Spasmodolyse!</u>
<u>Indikation:</u> Gicht und chronische Polyarthrit		
<u>Salicylate:</u> Diclofenac → Voltaren®	<ul style="list-style-type: none"> ■ Magengeschwüre ■ leichte ZNS-Symptome ■ BB-Veränderungen ■ <u>Keine</u> Thrombozytenwirkung 	Antiphlogistisch +
<u>Säureantiphlogistikum</u> Ibuprofen Indomethacin → Amuno®		Antipyretisch + Analgetisch + Antiphlogistisch +
<u>Oxime</u> Piroxicam → Felden® Tenoxicam → Tilcotil® oder Liman®	■ Selten Dermatitis exfoliativa, z.T. tödlich	Antipyretisch + Analgetisch + Antiphlogistisch +

Stark wirksame Analgetika

- Natürliche-, halb- und vollsynthetische Alkaloide vom Morphintyp.
- Chemisch nicht verwandt mit endogenen Opiaten!
- Alle Substanzen zeigen ein ähnliches Wirkprofil
- Wirkung an endogenen Opiatrezeptoren → präsynaptischer Angriff: Dadurch erfolgt eine verringerte Zahl der weitergeleiteten APs
- Verschiedene Opiatrezeptortypen:
 - μ → Analgesie, Atemdepression, Miosis, Euphorie
 - κ → Wie oben, aber schwächer, Dysphorie

Indikation:

Starke und stärkste Schmerzzustände, auch bei Herzinfarkt zur Sedierung/Beruhigung → Durchbrechen des Circulus vitiosus!

Nebenwirkung:

- Atemdepression
- Miosis
- periphere Wirkung: Tonussteigerung der glatten Muskulatur innere Organe, besonders Sphinctermuskulatur.
- Toleranz- und Suchtentwicklung durch abnehmende Rezeptorempfindlichkeit!

Wirkstoff	Bemerkung
<u>Volle Agonisten</u>	
Fentanyl → Fentanyl-Janssen®	100fach stärker, Wirkdauer ca. 30 min, Anästhesie (Neuroleptanalgesie)
Diacetylmorphin (Heroin)	3 - 6fach stärker, sehr starke Suchtentwicklung, parenteral
Levomethadon → l-Polamidon®	4fach stärker, HWZ: 55 h, Opiatentzug
Morphin → MST®	parenteral oder oral (Bioverfügbarkeit ca. 40 %, First Pass), Wirkdauer ca. 4 - 5h
Pethidin → Dolantin®	5fach schwächer als Morphin, kürzere Wirkdauer, unterdrückt auxiliäre Wärmeproduktion → Abkühlen zu Herz-OP
Tilidin → Valoron®	Prodrug, schwächer, Wirkdauer 3 - 6 h
Tramadal → Tramal®	5 - 10fach schwächer, Wirkdauer 4 - 6 h
Codein	Stark antitussiv, schwach analgetisch, wird in Leber zu Morphin, orale Appl.
<u>Partielle Antagonisten</u>	
Buprenorphin → Temgesic®	30fach stärker, Wirkdauer 5 - 8 h, langsame Dissoziation vom Rezeptor → Naloxon kein Effekt!
Pentazocin → Fortral®	35 % der Morphinwirkung, sehr <u>leichte Antagonistische Wirkung</u>
Nalbuphin → Nubain®	partieller Antagonist
Meptazinol → Meptid®	5 - 10fach schwächer, partieller Antagonist,
<u>Vollständige Antagonisten</u>	
Naloxon	Kompetitiver Antagonist am Morphinrezeptor, keine intrinsic activity, kurze HWZ
Nalorphin	Morphinantagonist mit geringer Intrinsic activity

Vergiftung (Überdosis)

Typische Trias:

- Atemdepression
- Bewußtlosigkeit
- Miosis

→ Therapie mit Naloxon (Narcanti®)

Die Kombination zentral wirksamer BTMs und Alkohol verstärkt die Nebenwirkung. Antihypertonika vergrößern die Gefahr eines orthostatischen Kollaps.

Inhalationsnarkotika

Je kleiner der Löslichkeitskoeffizient LK, desto kürzer dauert die Narkose Einleitung und Ausleitung → Gut steuerbar!

Je größer der Verteilungskoeffizient VK, desto schneller tritt die Narkose ein → Einleitungs- und Wirkungszeit verkürzt!

Wirkstoff	Wirkungsweise	Verteilung	Nebenwirkungen
Halothan	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gute Narkose, schlechte Analgesie ■ Schlechte Relaxation 	LK 2,3 q VK 2,6 Å Vol% 0,5 - 1	Bradykardie (neg ino.) Atemdepression, Lebertoxisch.
Stickoxydul	<ul style="list-style-type: none"> ■ Geringe Narkose, gute Analgesie ■ Geringe Relaxation 	LK 0,5 Å VK 1,1 Vol% 80	Hypoxiegefahr! Selten Arrhythmien
Diethylether	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gute Narkose, Analgesie, Relaxation 	LK 12,4 q VK 1,1 q Vol% 5 - 10	Schleimhautreizung, RR- Abfall, unangenehme Auf- wachphase.
Enfluran	<ul style="list-style-type: none"> ■ Schnelle Wirkung, gute Relaxation 	LK 1,8 VK 1,4 Vol% 1,5 - 3	ZNS-Krämpfe, Atemdepression
Isofluran	<ul style="list-style-type: none"> ■ Besser als Enfluran ■ sehr geringe Metabolisierung in der Leber! 	LK 1,4 VK 1,6 Vol% 1,5 - 2,5	Atemdepression, „Steal“- Phänomen

Neuroleptika

Indikation:

- Schizophrene Psychosen (Akut und chronisch)
- Psychomotorische Erregtheit
- Psychotische Störungen bei HOPS
- Manie, Wahnvorstellungen, Halluzinationen

Schizophrene Psychose → tiefgreifende Störung des Denkens, der Affektivität, des Antriebs und der Persönlichkeit.

Ätiologie → Wahrscheinlich eine Dopamin-Überaktivität.

Wirkungsweise → prä- und postsynaptische Dopaminrezeptorblockade (D2) im mesolimbischen System.

Wirkung

antipsychotische

→ primär anxiolytisch und sedierend, erst nach längerer Therapie stellt sich

Wirkung ein.

Blockade postsynaptischer Dopamin-Rezeptoren und Blockade des Dopamin-Reuptake!

3 Phasen Wirkung:

Sedation → Extrapyramidale Zeichen → Antipsychotische Zeichen

Wirkstoff	anticholinerg	sedativ	Störung der extra-pyramidal Motorik
<u>Phenthiazin-Derivate:</u>			
Levomepromazin → Neurocil®	+	+++	+
Promethazin → Atosil® (H1-Antagonist)	+++	+++	0
Fluophenazin → Lyogen®	+	+	+++
Thioridazin → Melleril®	++	+	++
Chlorpromazin → Megaphen® (H1-Antagonist)			
<u>Thioxanthen-Derivate:</u>			
Chlorprothixen → Truxal®			
<u>Butyrophenon-Derivate:</u>			
Haloperidol → Haldol® (komp. Antagonist)	+	++	+++
<u>Diphenylbutylpiperidine:</u>			
Fluspirilen → Imap®			
Primozid → Orap®			
<u>Andere:</u>			
Sulpirid → Dogmatil®	+	++	+

Nebenwirkungen:

- Anticholinerge Wirkung: Mydriasis, Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Tachykardie, Miktionsstörung, Obstipation → nicht Haloperidol!
Bei Phenthiazinen, da H1-Antagonisten!

- Extrapyramidal-motorische Störungen:

→ Früh dyskinesie: Unmittelbar nach Therapiebeginn, motor. Störungen im Kopf-Hals-Bereich

→ Akathasie: Während laufender Therapie, motorische Unruhe

→ Parkinson-Symptome

→ Spätdyskinesie: Nach langer Therapie bei Absetzen der Medikamente, Überempfindlichkeit des Dopaminrezeptor-Systems.

- Leberschaden mit Cholestase (selten)

- Malignes Neuroleptikum-Syndrom (sehr selten)

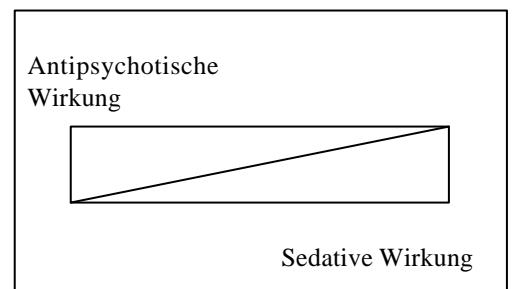
- Hormonelle Störungen → Prolactin-Anstieg, da Dopaminhemmung wegfällt!

- Blutbildveränderung (sehr selten)

- Antihistaminisch und Antiemetisch

- Erhöhung der Krampfbereitschaft bei Epileptikern! → Keine Spasmolyse

- Nicht suchterzeugend!



Antidepressiva

Indikation:

- Endogene Depression
- Reaktive und neurotischen Depressionen je nach Schweregrad
- Prophylaxe depressiver und manischer Phasen
- Verstärkung der Analgetikawirkung bei schweren Schmerzzuständen

Wirkungsmechanismus:

Ursache von Depressionen:

Wahrscheinlich Mangel an Serotonin und Noradrenalin an spezifischen Rezeptoren im ZNS.

→ Therapie durch Steigerung der Transmitterkonzentration durch:

- Hemmung der Wiederaufnahme von NA und/oder 5-HAT durch Cocainartige Wirkung am Nervenende
- Hemmung der MAO verhindert NA-Abbau → irreversible, nicht selektive Hemmung mit Maximum nach 5 - 10 Tagen!
- Ausnahme: Lithium und andere wirken nicht auf Transmitter (Wirkungsweise unbekannt)

3 Phasen Wirkung:

Sedation → Antriebssteigerung → Stimmungsaufhellung

Medikament	Wirkung	Anmerkung
<u>Trizyklische Antidepressiva:</u> Imipramin → Tofranil® Dibenzamin → Noveril®	<u>Imipramin-Typ:</u> Antidepressiv und psychomotorisch aktivierend	<ul style="list-style-type: none"> ■ Orthostase ■ Kardiomyopathie ■ Herzrhythmusstörungen
Desipramin → Pertofan® Nortriptylin → Nortrilen® Amitriptylin → Saroten®	<u>Desipramin-Typ:</u> Antidepressiv und psychomotorisch stark aktivierend. <u>Amitriptylin-Typ:</u> Antidepressiv und psychomotorisch dämpfend.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anticholinerge Wirkung ■ Sedierung <p>→ Hemmung des Catecholamin-Re-Uptake = Wirkung erhöht!</p>
<u>Tetrazyklische Antidepressiva:</u> Maprotilin → Ludiomil® Mianserin → Tolvin®	Antidepressiv und psychomotorisch aktivierend.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Maprotilin: Hemmt den NA-Reuptake
<u>MAO-Hemmer:</u> Tranlycypromin → Parnate® Iproniazid	Antidepressiv und psychomotorisch stark aktivierend.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Verstärkung des Sympathikus → keine Kombination mit Trizykl.AD
<u>Lithiumverbindungen:</u> Lithiumazetat → Quilonum® Lithiumkarbonat → Hypnorex® Lithiumsulfat → Lithium-Duriles®	Prophylaxe von depressiven und manischen Phasen.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Geringe therap. Breite ■ renale Elimination ■ Ersetzt z.T. Na und K in den Zellen!
<u>Serotoninwiederaufnahmehemmer:</u> Fluoxetin → Fluctin® Fluvoxamin → Fevarin®	Hemmt die Wiederaufnahme von Serotonin in die Nervenzelle.	
<u>Andere Antidepressiva:</u> Trazodon → Thombran®		Kein einheitlicher Wirkmechanismus!

Nebenwirkungen:

- Müdigkeit und Schlafstörung
- Vegetative Störungen
- Extra-pyramidale Symptome
- Hormonelle Störungen
- Zerebrale Krampfanfälle (selten)
- Lithium: Akne, Haarausfall, Hautveränderungen, Juckreiz, gastrointestinale Beschwerden.
→ Drug Monitoring = Blutspiegel überwachen!

Tranquillizer

Indikation:

- Angstneurosen und Phobien
- ängstliche Depression
- Verminderung von starker Angst bei Herzinfarkt
- Schlafstörungen
- Operationsvorbereitung
- Myotonolyse bei spastischer Verspannung

Wirkung:

- affektiv-entspannend
- beruhigend
- anxiolytisch
- Dosisabhängig sedierend
- z.T. schlafanstoßend, anticonvulsiv, myotonolytisch

Wirkungsweise:

Die Substanzen reagieren mit spezifischen Rezeptoren (Benzodiazepin-Rezeptoren) im ZNS. Diese Rezeptoren sind eng mit den hemmenden GABA-Rezeptoren verknüpft. Die Wirkung von GABA auf seinen Rezeptor wird durch Stimulation der Benzodiazepin-Rezeptoren erhöht (Die Affinität von GABA nimmt zu!), d.h. die hemmende Wirkung nimmt durch Erhöhung der Cl⁻ Leitfähigkeit und Hyperpolarisation der Nervenzellmembran zu.

Wirkstoff	Aktive Metaboliten	Bemerkung
Eliminationsdauer sehr lang!		
Chlordiazepoxid → Librium® * Diazepam → Valium® * Flurazepam → Dalmadorm® * * = haben aktive Metabolite!	Desmethyldiazepam, HWZ: 35 - 100 h	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dämpfung des limbischen Systems und Form. retic. ■ Zentrale Spasmodolyse ■ Anxiolyse
Clonazepam → Rivotril® Nitrazepam → Mogadan®		
Eliminationsdauer lang!		
Flunitrazepam → Rohypnol®	Desmethylflunitrazepam, HWZ 30 h	
Eliminationsdauer mittellang!		
Oxazepam → Adumbran®	---	
Eliminationsdauer kurz!		
Triazolam → Halcion® <u>Benzodiazepin-Derivat:</u> Midazolam → Dormicum®	Hydroxytriazolam, HWZ 4 - 8 h Hydroxymidazolam, HWZ 1 - 3 h	<ul style="list-style-type: none"> → Einschlafmittel → 3x stärker als Diazepam, bewirkt Amnesie, Kurznarkotikum, hep. Metabol.

Nebenwirkungen:

- Müdigkeit und Konzentrationsmangel
- Suchtpotential!
- Verstärkung von zentral-dämpfenden Substanzen und von Alkohol!
- Lorazepam
- Libidoverlust
- Menstruationsstörungen
- Augeninnendrucksteigerung

Hypnotika und Sedativa

Wirkstoff	Wirkungsweise	Indikation	Nebenwirkungen
<u>Barbiturate:</u> ■ Phenobarbital ■ Pentobarbital	Senkung der Aktivität der Form. reticularis. Enzyminduktor!	■ Grand mal Epilepsie → Phenobarbital ■ Narkose/Entzug	REM-Störung, RR-Abfall Hyperalgesie, paradoxe Erregung
<u>Piperidinderivate:</u> Gluthetimid	s.o.	■ Schlafmittel	Abhängigkeit
Chloralhydrat → Chloraldurat	Sedation von ZNS-Funktionen Enzyminduktion!		Lebertoxisch, Schleimhautreizend,
Monoureide → Cabromal	s.o.		Kumulation, GI-Störungen
Chinazole → Methaqualon	ähnlich Barbiturate		Suchtgefahr, Erregung
Thiazole → Clomethazol	Zentrale Sedation	Epilepsie	Sucht, Atemdepression

Anti-Parkinson-Medikamente

Ausfall dopaminerger Neurone in der Substantia nigra und Überwiegen cholinerg Neurone! Neben der idiopathische Form gibt es die durch Neuroleptika ausgelöste Form (siehe NW dort!).

Wirkstoff	Wirkungsweise	Nebenwirkungen	Bemerkung
L-Dopa	Erhöhung der Dopaminkonzentration im ZNS nach Aufnahme und Decarboxylierung.	GI-Symptome, Orthostasen, Psychosen, Lebertoxisch, KM-Schäden	Tremor kaum beeinflusst!
■ Carbidopa ■ Benserazid	Verhindert periphere Decarboxylierung von L-Dopa.	Orthostase, GI-NW, Hyperkinese, Psychose	Kombinationstherapie mit L-Dopa
Biperiden	Zentrales Anticholinergikum	Parasympatholyse!	Gut gegen Tremor, weniger gegen Akinese
Amantadin	Dopaminfreisetzung aus Neuronen und verminderter Re-Uptake	ZNS-NW, Obstipation, periphere Ödeme	Akinese + Rigor gut Tremor weniger gut
Bromocriptin	partieller Dopaminagonist	Dyskinesen, Orthostase, Alkoholintoleranz	Hemmung der Prolactin-freisetzung
Selegilin	selektiver, irreversibler MAO-B-Hemmer Verstärkt L-Dopa-Wirkung	GI-NW, Verwirrtheit, Dyskinesen	

Virostatika

Wirkstoff	Wirkungsweise	Indikation	Nebenwirkungen
Acyclovir	Hemmung der virus-induzierten DNA-Polymerase/Antimetabolit	Herpes simplex + zoster	Schwindel, Erbrechen, Durchfall Ausscheidung durch Probenecid zu steigern
Ganciclovir	DNA-Synthese-Inhibitor	Prophylaxe + Therapie von CMV	BB-Veränderungen, ZNS-Symptome, etc.
AZT DDC DDI	Hemmung der viralen RNA-abhängigen DNA-Polymerase → Reverse Transkriptase-Hemmer	HIV	BB-Veränderungen, Neurotoxisch
Vidarabin	DNA-Polymerase-Inhibitor	Herpes simplex + zoster	Ausschlag, ZNS-Symptome, Anämien

Immunsuppressiva

Wirkstoff	Wirkungsweise	Nebenwirkungen
<u>Corticosteroide</u> natürliche: ■ Cortison synthetische: ■ Prednisolon ■ Dexamethason	Stabilisierung der Zellmembran → Hemmt Freisetzung von Entzündungsmediatoren z. B. Histamin	Anämie, NNR-Suppression, DM, mineralcorticoide Wirkung, GI-Störungen, ZNS-Störungen, Störung der Sexualfunktion
Azathioprin	Purin-Antagonist → Erst als 6-Mercaptopurin wirksam!	Leberschäden
Cyclosporin A	Hemmung der Aktivierung von T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen durch Interleukin-Hemmung, z.B. IL-2	GI-Beschwerden, Nephrotoxisch, Neurotoxisch, Lebertoxisch, Gingivahyperplasie. Oral schlecht, da proteolytische Spaltung im DD.
OKT 3	Monoklonaler AK gegen T-Zellen	

Methylxantine

Wirkstoff	Wirkungsweise	Wirkungen	Nebenwirkungen
Theophyllin Coffein	Hemmung der Phospho-diesterase → cAMP Steigt an. Ca-Ionenströme werden beeinflusst.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Herz: positiv ino, chrono, dromo ■ Niere: Diurese steigt ■ Glatte Muskulatur: Dilatation ■ Magen: Säurebildung ■ NN: Katecholaminfreisetzung 	In hohen Dosen RR-Erhöhung, Übererregung, Arrhythmien KI: Herzkrankheiten!

Orale Antidiabetika

Wirkstoff	Wirkungsweise	Indikation	Nebenwirkungen
<u>Sulfonylharnstoffe</u> ■ Tolbutamid ■ Glibenclamid ■ Chlorpropamid → HWZ 36 h	Steigert die Insulinfreisetzung β -Zellen des Pankreas. Zunahme der Insulinrezeptorzahl in der Peripherie	DM II	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alkoholintoleranz ■ Kreuzallergie mit Sulfonamiden
<u>Biguanide:</u> ■ Metformin	Hemmung der Gluconeogenese, Hemmung der Glucoseresorption aus dem Darm.	DM II	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactatazidose ■ GI-Störungen
<u>Glucosidasehemmer</u> ■ Acarbose	Hemmung der Glucosidase → verzögerter Anstieg des BZ-Spiegels	DM II	<ul style="list-style-type: none"> ■ Malabsorption ■ Darmbeschwerden

DM I wird mit Insulingabe therapiert, da er allein durch ein Verlust von B-Zellen und damit von Insulin gekennzeichnet ist!

Ethanol kann eine Hypoglykämie erzeugen, da es den Grundumsatz steigert!

Ebenso steigert Adrenalin den Grundumsatz, das reflektorisch bei Hypoglykämien ausgeschieden wird (Hemmt Insulinfreisetzung über α_2), um eine Bewußtlosigkeit zu verhindern. Werden die Rezeptoren durch Blocker besetzt besteht die Gefahr eines hypoglykämischen Komas!

Hypoglykämisch	Hyperglykämisch
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ethanol ■ Insulin ■ Antidiabetika ■ β-Blocker 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glucagon ■ Diazoxid ■ Catecholamie (nicht NA) ■ Furosemid ■ Wachstumshormone

Toxikologie

Gift	Mechanismus	Symptome	Behandlung
Alkylphosphat und Carbamat-Insektizide	Inaktivierung der AChE: Carbamate ins Minuten Alkylphosphate in Tagen praktisch irreversibel → Neusynthese der AChE erforderlich!	<ul style="list-style-type: none"> ■ Parasympathikus verstärkt durch ACh-Akkumulation → Muskarin + Nikotin-Rezept. ■ Bradykardie, Bronchospasmus, Miosis ■ periphere Atemlähmung ■ Zentrale Störungen → Koma, Krämpfe ■ <u>Effektakkumulation!</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Atropin ■ Umphosphorylierung durch Reaktivatoren der AChE → <u>Obidoxim</u> ■ Antagonist: Gluthation
Ammoniak	Gut wasserlöslicher Dampf wird im oberen Respirationstrakt resorbiert!	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glottisödem 	
Arsen → Anreicherung in Haut und Anhangsgebilden	Hemmung SH-abhänger Enzyme	<ul style="list-style-type: none"> ■ Peroral: Gastrointestinal → Erbrechen, Diarrhoe ■ ZNS: Koma, Krämpfe, Atemstillstand ■ Chron.: Erhöhtes Krebsrisiko 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Komplexbildung mit Dimercaprol ■ D-Penicillamin
Benzodiazepine	Aktivierung der GABA-Rezeptoren	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ataxien, Nystagmus ■ verwaschene Sprache, flaches Koma 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antagonistengabe (Flumazenil) nur diagnostisch erforderlich, sonst keine Therapie
Benzol	Oxidation zu Hydrochinon → Semichinonradikal → Chinon → Adduktbildung mit zellulären Makromolekülen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Akut: Kopfschmerzen, Rausch, Krämpfe, Atemlähmung ■ chronisch: KM-Schaden 	<ul style="list-style-type: none"> ■ keine
Blei	Beeinträchtigung der Erythropoese ZNS-Schäden <u>Einlagerung in Knochen</u>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anämie ■ Darmkoliken ■ Radialislähmung, Leberschäden ■ δ-Aminolävulinsäure im Harn ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ EDTA-Gabe zur Komplexbildung ■ Penicillamin
Cadmium → Anreicherung in Niere	Induziert Bildung eines niedermolekularen Proteins → Metallothionein	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bei Inhalation karzinogen 	<ul style="list-style-type: none"> ■
Cyanide	Hemmung der Cytochromoxdase → Unterbrechung der Atmungskette. Vollständig reversibel.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hohe Dosen: Atem- und Kreislaufstillstand, Tod innerhalb von Minuten. ■ Niedrige Dosen: Kopfschmerzen, Atemnot, evtl. Schleimhautreizung, schließlich s. o. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anbieten von Eisverbindungen → Methämoglobinbildung durch Dimethylaminophenol (30 % MetHb) oder Nitrit/Nitrat. ■ Natriumthiosulfat → Schwefelbereitstellung zur Rhodanidbildung = Schwefelcyanid CNS ■ Zusätzlich O₂
Digitalisglykoside	Hemmung der Na-K-ATPase	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tachyarrhythmien, AV-Block, ■ Übelkeit, Erbrechen, Durchfall ■ Neurotoxische Symptome 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Digitalisantitoxin → Fab-Fragmente
Kohlenmonoxid	Verdrängung von O ₂ vom Hb, da 300 mal höhere Affinität zu Fe. Völlig reversibel.	<ul style="list-style-type: none"> ■ 10% HbCO → Wahrnehmungsstörungen ■ bis 20 % → Kopfschmerzen, Unwohlsein ■ bis 30 % → Bewußtseinsstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Überdruckzufuhr von reinem Sauerstoff.

ACHTUNG stammt aus „Drittquelle“ - keine Gewähr für den Inhalt !

		<ul style="list-style-type: none"> ■ bis 40 % → Bewußtlosigkeit, flache Atmung ■ bis 60 % → Cheyne-Stokes-Atmung ■ > 60 % → Tod 	
Laugen	Schleimhautnekrosen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kolliquationsnekrosen im Bereich der berührten Schleimhäute, Perforationen, bei Inhalation ■ Lungen- und Glottisödem 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Wasser ■ <u>nicht</u> Erbrechen lassen!
Methanol	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alkoholwirkung ■ Abbau durch ADH zu Formaldehyd 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rausch mit Atemstillstand ■ Formaldehyd wirkt neurotoxisch → Degeneration des Sehnerven 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kompetitive Hemmung der ADH durch Ethanol (0,5 - 1 ‰) ■ Natriumhydrogencarbonat
Opiate	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aktivität an Opiatrezeptoren 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Atemdepression., Miosis, Bradykardie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antagonist Naloxon

Paracetamol	Gluthationverbrauch in der Leber durch Bindung eines ungiftigen Paracetamol-Metaboliten.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zunächst Übelkeit und Erbrechen ■ Transaminasenanstieg, Lebernekrosen, Leberzerfallskoma. 	Bereitstellung von Cystein (N-Acetyl-Cystein) zur Gluthation-Neusynthese.
Quecksilber	Anorganisches Hg: Niere und Leber Organisches Hg: ZNS und Niere	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erethismus mercurialis → ZNS-Schaden ■ Tremor mercurialis → Intentionstremor ■ Nephrotisches Syndrom ■ Mikromercurialismus → bei chron. geringen Dosen. ■ Vergiftung mit org. Hg: Trias → Ataxie, konzentrische Gesichtsfeldeinschränkung, Sensibilitätsstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Komplexbildung mit Dimecaprol oder Penicillamin.
Säuren	Verätzung	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lokale Reiz- und Ätzwirkung auf Haut und Schleimhäuten 	Spülen mit Wasser, Puffergabe umstritten! <u>Nicht</u> erbrechen lassen!
Tetrachlormethan	<ul style="list-style-type: none"> ■ zentrale Dämpfung ■ Metabolisierung zum Trichlormethylradikal → Lipidperoxidation in Leber. ■ Sensibilisierung des Herzens für Katecholamine 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zentrale Dämpfung nach Inhalation ■ Gastrointestinales Bild nach Ingestion ■ Lebersymptomatik nach Latenzphase ■ Nierenversagen 	Keine Therapie
Thallium → Anreicherung in Haaren und Nägel	Mechanismus ungeklärt → Epithel- und Nervengift	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gastrointestinal: Koliken und Ileus, blutige Diarrhöen ■ Polyneuritis und Encephalopathie ■ Nierenschäden ■ Alopezie → Anreicherung in Hautanhangsgebilden ■ Sehschäden! 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ferrihexacyanoferrat (Berliner Blau) bindet Thallium im Darm → Durchbricht den enterohepatischen Kreislauf.
Trizyklische Antidepressiva	Hemmung der Wiederaufnahme von NA und 5-HT oder deren Abbau.	<ul style="list-style-type: none"> ■ zentrales Bild mit Atemdepression, Koma, Krämpfen. ■ Blockade von Muskarinrezeptoren 	Physostigmin zur Dämpfung der zentralen und peripheren anticholinergen Wirkung.

		<ul style="list-style-type: none"> ■ Kardiotoxische Wirkung → AV-Block, Tachyarrhythmien 	
--	--	---	--

Diuretika

Wirkstoff	Angriffsort	Mechanismus und Wirkung	Indikation
Kaliumsparende Diuretika			
<u>Aldosteronantagonist</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ Spironolacton 	terminales Nephronsegment → Aldosteron-abhängige Na-Kanäle	kompetitive Hemmung des Aldosteronrezeptors → Abnahme des Aldosteron-induzierten Proteins AIP → weniger aktive Na-Kanäle in der luminalen Zellmembran! → Resorption von Na sinkt → Sekretion von Kalium sinkt (Gefahr der Hyperkaliämie) Insgesamt <u>schwache Diurese</u> und langsamer Wirkeintritt. Keine Harnsäureretention!	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zustände vermehrter Aldosteron-Synthese → Leberzirrhose mit Ascites.
<u>Amilorid und Triamteren</u>	terminaler distaler Tubulus → Aldosteron-abhängige Na-Kanäle	Werden glomerulär filtriert und wirken von der Harnseite aus auf die Tubuluszellen → Na-Einstrom wird gehemmt, gleichzeitig wird die Kalium-Sekretion gehemmt durch Blockade der Na-K-Pumpe. Insgesamt eher <u>schwache Diurese</u> . Oft in Kombination mit Thiaziden verabreicht! Keine Harnsäureretention.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Siehe Thiazide
<u>Osmotische Diuretika</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ Mannit ■ Sorbit 	Wirkung am ganzen Nephron aber vorwiegend proximaler Tubulus!	Mannit und Sorbit können von Tubuluszellen nicht resorbiert werden. Sie binden Wasser im Tubulus und verhindern so die Wasserrückresorption. Nur Na ⁺ wird resorbiert → Na ⁺ Konzentration im Harn fällt → treibende Kraft für Na ⁺ -Rückresorption fällt weg → weniger Resorption → osmotische Diurese mit verdünntem Urin großen Volumens! = <u>starke Diurese!</u> Ca. 20 % der GFR	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prophylaxe einer Schockniere ■ Ausschwemmung eines Hirnödems ■ Glaukomtherapie CAVE: cardiale Insuffizienz
Nebenwirkungen: Durch gesteigerte Diurese und verminderte Kalium-Ausscheidung besteht die Gefahr der Hyperkaliämie!			
Sulfonamid-Diuretika			
<u>Schleifendiuretika</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ Furosemid ■ Torasemid ■ Etozolin ■ Piretanid ■ Azosemid 	Dicker Teil des aufsteigenden Teils der HENLE'schen Schleife.	Hemmung des Na-K-Cl-Cotransporters → Diese E ⁻ lyte werden zusammen mit Wasser vermehrt ausgeschieden. Auch die renale Ausscheidung von Ca und Mg nimmt zu. Sehr <u>starke Diurese</u> , <u>schnelle Wirkung</u> aber nur <u>kurze Wirkdauer!</u> Stärke ca. 40 % der GFR, Zunahme der Nierendurchblutung, verminderte Glucosetoleranz.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lungenödem bei Linksherzinsuff. ■ Unwirksamkeit von Thiazid-Diuretika bei Niereninsuff. ■ Prophylaxe der Schockniere
<u>Etacrynsäure</u>	Gesamtes Nephron	Hemmung von Na-K-ATPasen, Ansonsten wie Schleifen-Diuretika	<ul style="list-style-type: none"> ■ s. o.
<u>Benzothiadiazine</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hydrochlorothiazid ■ Trichlormethiazid ■ Xipamid 	Beeinflussung des Anfangs- und Mittelteils des distalen Tubulus. Der molekulare Angriffsort ist nicht bekannt.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hemmung der Resorption von NaCl und Wasser. ■ Ca Ausscheidung nimmt ab. ■ Mg Ausscheidung nimmt zu. ■ Stärke ca. 15 % der GFR 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hypertonie ■ Herzinsuffizienz ■ Ödemausschwemmung
<u>Carboanhydrasehemmer</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ Acetazolamid ■ Sultiam 	vorwiegend im proximalen Tubulus.	Hemmung der CAH → Na, HCO ₃ und Wasser werden vermindert resorbiert. <u>Schwache Diurese!</u>	Seltene Indikationen, nur noch bei: <ul style="list-style-type: none"> ■ Glaukomanfall ■ Metabolische Alkalose
Nebenwirkungen von Sulfonamiden:			

Chemische Verwandtschaft zu Sulfonamid-Antibiotika kann zu Kreuzallergie führen!

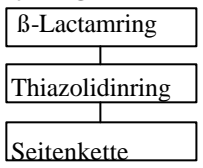
- Hypokaliämie, besonders bei Langzeittherapie
- Hyperglykämie
- Hyperurikämie → Bei prädisponierten Personen steigt die Gefahr eines Gichtanfalls!
- ☉ Aufgrund des Volumenverlustes ändert sich die Konzentration von im Blut gelösten Substanzen (Medikamente, Gifte)!

Antibiotika

① Hemmstoffe der Zellwandsynthese

Wirkungsweise:

Die Vernetzung des Mureingerüsts der Bakterienzellwand durch Transpeptidase wird durch Hemmung des Enzyms verhindert → Bakterizid! Hemmung durch β-Lactam-Ring.

Wirkstoff	Pharmakokinetik	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	Anwendung
Penicillin G 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 6-Aminopenicillansäure ■ nicht magensäurestabil (Nur i.v. Gabe!) ■ nicht Penicillase-stabil! ■ Rasch einsetzend, kurze HWZ (30 - 40 min.) ■ Schlechte Membranpenetration ■ renale Ausscheidung der unveränderten Substanz zu 50 - 70 % durch Filtration und Sekretion (durch Probenecid hemmbar!) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Allergie bis zu 5%, selten anaphyl. Schock ■ Neurotoxische Symptome ■ In hoher Dosis Störung der Erythropoese ■ Keine lokale Anwendung → Kann Allergie induzieren! 	Schmalspektrum-Penicillin: <ul style="list-style-type: none"> ■ viele Gram pos. ■ Gram neg. Kokken ■ Treponema (Syphilis)
1.1 Oralpenicilline (Penicillin V)			
<ul style="list-style-type: none"> ■ Phenoxymethylpenicillin ■ Propicillin 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Säurefest, daher orale Aufnahme möglich ■ Sonst wie oben. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ s. o. ■ Zusätzlich Störungen im GI-Trakt, bei MD-Erkrankungen Gefahr der ungenügenden Resorption. 	s.o. Zur Fortführung einer Penicillin G Therapie!
1.2 Penicillasefeste Penicillin			
Isoxazolylpenicilline <ul style="list-style-type: none"> ■ Oxacillin ■ Flucloxacillin 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Säure- und Penicillasefest! ■ Sonst wie oben. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ wie oben! 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gute Wirkung gegen Penicillase-bildende Staphylokokken. ■ Andere Keime: nur gering
1.3 Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum (Aminopenicilline)			
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ampicillin ■ Amoxicillin ■ Pivampicillin → Im Körper zu Ampicillin!	<ul style="list-style-type: none"> ■ Säurefest, nicht Penicillasefest → In Kombination mit Clavulansäure vor Penicillase geschützt! ■ Resorption 30 - 50 %, HWZ 60 - 90 min. ■ Gut gewebeängig 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gastrointestinale Beschwerden → Besonders Ampicillin, daher nur i.v.! ■ Allergie wie oben. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erweiterung des Wirkspektrums auf einige Gram neg. Keime! ■ nicht Staph. aureus
1.4 Breitspektrumpenicilline			
<u>Carboxypenicilline</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ Ticarcillin ■ Temocillin <u>Acylaminopenicilline</u>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nicht säure- und Penicillase-fest (außer Temocillin) ■ Keine orale Resorption 	<ul style="list-style-type: none"> ■ s. o. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ stark erweitertes Wirkspektrum bei Gram neg. Keimen. ■ Temocillin nur Gram neg. Keime ■ Therapie von Hospitalismus-Keimen.

ACHTUNG stammt aus „Drittquelle“ - keine Gewähr für den Inhalt !

<ul style="list-style-type: none"> ■ Mezlocillin ■ Azlocillin → Pseudomonas 			<ul style="list-style-type: none"> ■ nicht Staph. aureus
<p><u>Kombinationspräparate:</u> <u>Clavulansäure</u> und <u>Sulbactam</u> hemmen die Bakterien-Penicillase irreversibel und verhindern so einen Abbau der Penicilline! Ampicillin + Clavulansäure → Augmentan Ampicillin + Sulbactam → Unacid → Sulbactam kann <u>oral nicht resorbiert</u> werden! Ticarcillin + Clavulansäure → Betabactyl</p>			
Wirkstoff	Pharmakokinetik	Nebenwirkung und Gegenanzeigen	Anwendung
<u>1.5 Cephalosporine</u>			
Cefalexin-Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> ■ Cefalexin 1.Generation, säurefest ■ Cefradin ■ Cefadroxil ■ Cefaclor 2. Generation, säurefest Oralcephalosporine: <ul style="list-style-type: none"> ■ Loracarbef ■ Cefixim 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Derivate der 7-Aminocephalosporansäure ■ Penicillase-stabil ■ Säurefest, aber schlecht resorbierbar. ■ gut gewebeängig, schlecht Liquorgängig ■ zu 50 % renal in wirksamer Form ausgeschieden. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ < 10 % allerg. Kreuzreaktion mit Penicillin ■ MD-Symptome bei oralen Präparaten. ■ einige Nierenschäden ■ selten BB-Veränderungen! 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Breites Spektrum → Hospitalismus-Keime ■ Therapie akuter und perakuter Infekte mit noch unbekanntem Erregern. ■ <u>Nicht</u> bei Enterokokken! 1. Gen: Gram + wenige Enterobakterien 2. Gen: besser gegen Enterobakterien 3. Gen: Enterobakterien und Hospitalismus-Keime, nicht Pseudomonas
<u>1.6 Andere Hemmstoffe der Zellwandsynthese</u>			
Bacitracin	<ul style="list-style-type: none"> ■ Polypeptid-Gemisch ■ Verhindert den Transport der Zellwandproteine durch Zellmembran. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Stark nephrotoxisch 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nur Gram pos. Keime ■ Nur lokale Anwendung
Vancomycin	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glykopeptid ■ Keine Resorption im Darm 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Therapie einer Antibiotika assoziierten Colitis! → Cl. Difficile ■ Multiresistente Staphylokokken

② **Hemmstoffe der DNS-Funktion (Gyrase-Hemmer)**

Wirkungsweise:

Hemmung der bakteriellen DNA-Gyrase (Topoisomerase II). Dieses für die Vermehrung wichtige Enzym verdrillt den DNA-Strang und bringt ihn in der relativ kleinen Zelle unter. Bei Hemmung des Enzyms unterbleibt diese Verdrillung → Bakterizid!

Wirkstoff	Pharmakokinetik	Nebenwirkung und Gegenanzeigen	Anwendung
<u>Fluorchinolone:</u> ■ Norfloxacin ■ Ofloxacin ■ Ciprofloxacin	■ Hohes Verteilungsvolumen = gut gewebegängig! ■ Elimination überwiegend renal ■ KI: Kinder, Schwangere, Epileptiker!	■ MD-Symptome ■ Nervensystem ■ Hautreaktion ■ rheumatoide Symptome	■ HWI ■ Allgemein alle empfindlichen Keime → Organinfektionen. ■ Reserveantibiotikum bei Unverträglichkeit andere Antis.
<u>Wirkungsweise:</u> DNA-Schädigung durch Komplexbildung oder Strangbrüche → Bakterizid!			
<u>Nitroimidazol-Derivate:</u> ■ Metronidazol ■ Trnidazol	■ Oral gut resorbierbar ■ auch i.v. und lokal ■ Erbgutschädigung, kanzerogen, teratogen → nicht länger als 10 Tage anwenden! ■ Nicht bei Schwangeren, Stillenden, Kindern		■ obligat anaerobe Keime! ■ Trichomonas vaginalis ■ Entamoeba histolytica (Amöbenruhr) ■ Gastritis B - Therapie
<u>Wirkungsweise:</u> Transkription durch Enzymhemmung (DNA-abhängige RNA-Polymerase) verhindert → Bakterizid!			
Rifampicin	■ Oral gut resorbierbar. ■ Gefahr der Resistenzbildung ■ KI: Schwangerschaft erstes Drittel, Stillzeit	■ Leberschädigung ■ allerg. Reaktion ■ Grippe-artige Symptome ■ Orale Kontrazeptiva versagen.	■ Mykobakterien ■ viele Gram pos., einige Gram neg.

③ **Hemmstoffe der Tetrahydrofolsäure-Synthese**

Wirkungsmechanismus:

Strukturell verwandt mit p-Aminobenzoessäure! Falsches Substrat in der Synthese von Dihydrofolsäure → Purinnukleotide können nicht synthetisiert werden! Da nur für die Vermehrung wichtig → Bakteriostatisch!

Wirkstoff	Pharmakokinetik	Nebenwirkung und Gegenanzeigen	Anwendung
Sulfonamide: ■ Sulfomethoxazol	■ Oral gut resorbierbar ■ renale Ausscheidung ■ hepatische Acetylierung	■ allerg. Reaktionen → Kreuzallergie mit Sulfonylharnstoffen ■ Schwere Hautschäden ■ Verdrängung anderer Substanzen von Plasmaproteinen → Kernikterus!! ■ Kristallausfällung in Nierentubuli ■ KI: G-6-PDH-Mangel	■ Nur gegen Folsäure-synthetisierende Keime ■ reduzierte therapeutische Breite (bis 70% Resistenzen) ■ Bessere Alternativen ■ HWI, Bronchitis, Salmonellen, Pneumocystis
<p><u>Kombinationspräparate:</u> Kombination zwischen Sulfonamiden und DHF-Reduktase-Hemmern führt zu einer höheren Wirksamkeit. Sulfonamid + Trimethoprim → Co-Trimoxazol Sulfonamid + Tetroxoprim → Co-Tetroxacin Sulfonamid + Pyrimethanim → Fansidar</p>			

④ **Hemmstoffe der Proteinbiosynthese**

Wirkstoff	Pharmakokinetik	Nebenwirkung und Gegenanzeige	Anwendung
Hemmung der Anlagerung der tRNA-AS-Komplexe an das Ribosom! → Bakteriostatisch			
<u>Tetracycline:</u> ■ Doxycyclin ■ Minocyclin ■ Rolitetracyclin	■ gute orale Resorption 60 - 90 % ■ Bildung unlöslicher Komplexe mit mehrwertigen Kationen (Ca, Mg, Fe, Al) ■ Elimination: hepatisch und renal ■ KI: Schwangere ab 3. Monat, Kinder unter 8 Jahren.	■ Gastrointestinale Störungen ■ reversible Wachstumshemmung von Knochen ■ irreversible Einlagerung in Zähne → Gelb! ■ Leberschäden und Lichtempfindlichkeit!	■ Breitspektrum-Antibiotikum ■ nicht: Pseudomonas, Proteus, Klebsiella
Anlagerung falscher tRNA-AS-Komplexe → Bakterizid!			
<u>Aminoglykoside:</u> ■ Gentamicin ■ Tobramycin ■ Neomycin ■ Paromomycin	■ glykosidisch verknüpfte Aminosucker ■ polar und sehr schlecht resorbierbar ■ Renal eliminiert ■ Diuretike erhöhen NW-Risiko	■ reversible Nephrotoxizität ■ z.T. irreversible Ototoxizität	■ Gram neg. Keime ■ z.T. Tuberkulose-Therapie → Streptomycin ■ Enterobacter und Hospitalismuskeime
Hemmung der Peptid-Synthetase → Bakteriostatisch!			
Chloramphenicol	■ Oral voll resorbiert ■ Sehr gute Verteilung, auch ZNS! ■ Metabolisierung hepatisch → Glucuronid. ■ Elimination renal zu 90 %	■ KM-Schädigung: → Dosisabhängige reversible Form → Selten mit Latenz auftretende, tödliche Form! ■ GREY-Syndrom ■ HERXHEIMER-Reaktion ■ GI-Störungen	■ Breitspektrum ■ Wenig Indikationen → ZNS-Infektionen! ■ Typhus
Unterdrückung des Weiterrückens des Ribosoms → Bakteriostatisch!			
<u>Makrolid-Antibiotika:</u> ■ Erythromycin ■ Clindamycin	■ Gut resorbierbar, gut verträglich. ■ Gelangt gut ins Knochengewebe ■ Säurelabil → spezielle Galenik ■ Resorption im Darm gut!	Insgesamt gering! ■ reversibler cholestatischer Ikterus ■ MDT-Störungen ■ rasche Resistenzbildung	■ Gram pos. aerobe und anaerobe Keime ■ Ausweichpräparat bei Penicillinallergie. ■ Legionella

Penicilline	Cephalosporine	Tetrazykline	Aminoglykoside	Makrolide	Gyraschemmer
<u>Penicillin</u> Gram neg Kokken Treponema pallidum <u>Ampicillin</u> Gram neg + pos nicht Staph. aureus <u>Acylaminopenicilline</u> Gram neg + pos → Pseudomonas! nicht Staph. aureus	<u>Cefa I</u> Gram neg + pos nicht Pseudomonas <u>Cefa II</u> Gram neg + pos nicht Enterokokken Pseudomonas <u>Cefa III</u> Gram neg nicht Pseudomonas Staph aureus ↻ Cefsoludin → Pseudomonas	Gram neg + pos nicht Proteus Pseudomonas hohe Resistenzrate!	Gram neg + pos nicht Pneumokokken Streptokokken Enterokokken	verschiedene Keime, die mit anderen Antibiotika schwer zu behandeln sind!	Fast alle Keime, aber nur in Harnwegen wird eine wirksame Konzentration erreicht!

Cytostatika

Wirkstoff	Wirkungsmechanismus	Indikation	Nebenwirkungen
<u>Alkylanzien:</u> ■ Cyclophosphamid ■ Cisplatin ■ Chlorambucil	■ Abnormale Basenpaarung ■ Imidazolringsspaltung ■ Störung der Reduplikation und Transskription ■ Depurinisierung	■ Leukämie und M. Hodgkin ■ Mamma-Ca ■ Prostata-Ca ■ malignes Melanom	Cyclophosphamid: hämorrhagische Zystitis Cisplatin Nephro-, Oto-, ZNS-Toxizität
<u>Antimetabolite:</u> ■ Methotrexat ■ Azathioprin ■ 5-Fluorouracil	→ Folsäureantagonist (Folsäure als Antidot!) → Purinantagonist → Pyrimidinantagonist	■ Allg. Tumorthapie ■ Leukämie ■ Azathioprin zur Immunsuppression	Methotrexat: Nephrotoxisch, Osteoporose Azathioprin: Lebertoxisch 5-Fluorouracil: neurologische Ausfälle
<u>Mitosehemmer:</u> ■ Vinblastin ■ Vincristin	■ Alkaloide ■ Mitosehemmung	■ Leukämie und M. Hodgkin	Neurotoxisch
<u>Antibiotika:</u> ■ Doxorubicin ■ Daunorubicin	■ Hemmung der RNA-Synthese	■ WILMS-Tumor ■ Hoden- und Uteruskarzinome	Kardiotoxisch