

Skript Pharmakologie

<i>Skript Pharmakologie</i>	<i>1</i>
Pharma Skript, Prüfungsfragen	2
I) Pharmakodynamik	2
II) Pharmakokinetik	2
Medikamente nach Einsatzgebieten und Wirkung	3
1) Sympathicus	3
2) Parasympathicus	5
3) Muskelrelaxantien	6
4) Vasodilatoren	7
5) Bronchodilatoren	8
6) Positiv inotrop wirkende Substanzen	9
- Herzglycoside	9
7) Antihistaminika	10
8) Beeinflussung des GI-Traktes	11
9) Beeinflussung der Blutgerinnung	12
10) Diuretika	13
11) Gicht	14
12) Fettstoffwechsel	15
13) Antidiabetika	15
14) Thyreostatika	16
15) Ca-Haushalt	16
16) Antipyretische Analgetica und Säureantaphlogistica	17
17) Analgetica vom Morphintyp	18
18) Inhalationsnarkotika	20
19) Injektionsnarkotika	21
20) Sedativa	21
21) Neuroleptika	22
22) Antidepressiva	23
23) Lithium	23
24) Glucocorticoide	24
25) Antibiotika	25
26) Tuberculose-Therapie	27
27) Virostatika	28
29) Desinfektionsmittel	28
28) Cytostatika	28

Pharma Skript, Prüfungsfragen

I) Pharmakodynamik

Lehre von der Wirkung und der Giftigkeit eines Pharmakons

- Rezeptoren, die ligandengesteuerte Ionenkanäle darstellen:
 - Ach-Rezeptor an motorischer Endplatte
 - inhibitorische Synapsen (GABA)
- Efficacy: Maximale Wirkung
- Potency: ED 50, Wirkungsstärke pro Dosiseneinheit, c, bei der die halbmaximale Wirkung erreicht wird
- Therapeutische Breite: $\lg LD 50 - \lg ED 50 \rightarrow$ Abstand zwischen therapeutischer und letaler Dosis. Je größer der Abstand, desto geringer ist die Gefahr der Überdosierung!
- Kompetitive Antagonisten: β -Blocker, MO-Antagonisten (Naloxon), Atropin (am m-Cholinozeptor)
- Nichtkompetitive Antagonisten: Kalium bei Herzglycosiden
- Toleranz: Um eine bestimmte Wirkungsstärke beizubehalten müssen immer höhere Dosen verabreicht werden. Gründe: Schlechtere Resorption, schnellere Metabolisierung durch Enzyminduktion, Verminderung der Rezeptorenzahl, schnellere Ausscheidung
- Klasse 1 Rezeptoren: Liganden-gesteuerte Ionenkanäle \rightarrow n-Rezeptor der motorischen EP (Nikotin), $GABA_A$ -Rezeptor (Muscimol)
- Klasse 2 Rezeptoren: G-Protein gekoppelte Rezeptoren \rightarrow
 - cAMP gekoppelt \rightarrow H- (Histamin) und β - Rezeptoren (Adrenalin)
 - Phospholipase C \rightarrow α_1 -Rezeptor (Noradrenalin), m-Rezeptor (M1 und M3) (Muscarin)
 - Ionenkanal \rightarrow α_2 -Rezeptor (Noradrenalin), $GABA_B$ -Rezeptor (Muscimol)

II) Pharmakokinetik

Lehre von der Resorption, Verteilung und Elimination eines Pharmakons

- α -Slope: rasche initiale Elimination durch Verteilung und Elimination
- β -Slope: anschließende reine Elimination
- Membranpermeabilität: Ionisiert = dissoziiert \uparrow , hydrophil, geladen \rightarrow schlechte Permeabilität.
- Resorption im GI-Trakt gut bei Stoffen, die undissoziiert vorliegen (schwache Säuren), und lipophil sind.
- Beeinflussung der Ausscheidung über den Urin pH: Durch Alkalisierung des Urins werden schwache Säuren (ASS, Barbiturate) besser wasserlöslich \rightarrow schlechtere Rückresorption \rightarrow vermehrte renale Ausscheidung
- ZNS Permeabilität nur bei ungeladenen, lipophilen Stoffen ohne z.B. quartäres N-Atom
- Enterohepatischer Keislauf: Reabsorption im Darmlumen zusammen mit Gallensäuren und abermalige Zuführung der Leber
- First-Pass-Effect: Enzymatisch bedingte Veränderung der Struktur (wirkungsverlust) eines Pharmakons in der Leber oder beim Durchtritt durch die Darmmucosa.
- Anhängigkeit der biologischen Verfügbarkeit von: galenische Zubereitung, Geschwindigkeit der GI-Passage, Umfang des first-pass Effektes.

- PEB: Je hydrophiler ein Stoff, desto geringer ist die PEB. An Plasmaprotein gebundene Pharmaka sind unwirksam, sie können weder die Gefäße verlassen, ausgeschieden noch metabolisiert oder dialysiert werden. **Phenylbutazon** verdrängt andere Pharmaka aus der PEB. Andere Pharmaka mit hoher PEB: **Phenprocoumon, Digitoxin, Diazepam, Propranolol, Phenytoin**
- Verteilungsvolumina: Je größer das Verteilungsvolumen (V) bei definierter Pharmakonzentration (D), desto kleiner ist die Fremdstoffkonzentration. $V=D:c$. Da sich ein Pharmakon nicht nur in der wässrigen Phase des Organismus verteilt, sondern sich auch in peripheren Kompartimenten durch Speicherung anreichern kann, kann das Verteilungsvolumen theoretisch auch das Volumen des Körperwasserraumes übersteigen. Man spricht dann von einem scheinbaren Verteilungsvolumen (fiktive Größe!). Körpervolumen 1, intravasale Volumen 0,06. Substanzen, die im Fettgewebe gespeichert werden, besitzen ein großes Verteilungsvolumen (>10).
- Biotransformation: Phase I Reaktion \rightarrow Funktionalisierungsreaktionen; Phase II Reaktionen \rightarrow Konjugationsreaktionen. Phase I \rightarrow Verbesserung der Wasserlöslichkeit durch Hydroxilierung, Desaminierung, Oxidation oder Dehydrogenierung. Phase II \rightarrow Wirkungsveränderung und Verbesserung der Ausscheidungsfähigkeit durch Glucuronidierung, Acetylierung, Methylierung oder Sulfatierung.
- Prodrugs oder Stoffe, die metabolisch giftig werden: **Molsidomin, Methanol** (\rightarrow Formaldehyd \rightarrow Ameisensäure), **Lomvastatin, Omeprazol, E605** (\rightarrow Paraoxon), **Bambuterol**

Medikamente nach Einsatzgebiete und Wirkung

1) Sympathicus

Allgemeines:

- Keine orale Gabe von Sympathomimetica möglich (bis auf **Etilefrin**), da first-pass Metabolisierung von MAO und COMT in der Leber.
- Synthese: Phenylalanin \rightarrow Tyrosin \rightarrow DOPA \rightarrow Dopamin \rightarrow Noradrenalin \rightarrow Adrenalin
- Struktur:

- Viele -OH Gruppen → keine Wirksamkeit ZNS
- Je größer der Rest am N → höhere β Wirkung. Je größer der Substituent an der Aminogruppe, desto mehr verschiebt sich das Gleichgewicht von β_1 zu β_2 !
- Adrenalinumkehr → Normalerweise bewirkt Adrenalin durch α Komponente zu Vasokonstriktion und RR-Anstieg. Sind die α Rezeptoren durch Blocker besetzt, kommt es zu einer paradoxen Adrenalin Wirkung durch Stimulation der β -Rezeptoren → RR-Abfall!

Sympathomimetika

- Direkte Sympathomimetika → Adrenozeptagonisten
 - $\alpha + \beta$ → **Noradrenalin** ($\alpha + \beta_1$), **Adrenalin**, (D → Dopamin)
 - $\beta_1 + \beta_2$ → **Isoprenalin, Orciprenalin**
 - β_2 → **Salbutamol, Fenoterol**
 - β_1 → **Dobutamin**
- Indirekte Sympathomimetika
 - **Ephedrin** → Freisetzung von Noradrenalin durch Entleerung der sympathischen Speichergranula (⚡ Tachyphylaxie!)
 - Zentral wirkende: **Amphetamine** (Förderung der zentralen Noradrenalin-Ausschüttung), **Cocain** (Reuptake Hemmer!), **Tricyclische Antidepressiva** (ähnlich Cocain, Hemmung der Serotonin- und Katecholamin Rückresorption → Katecholamin-Konzentration im synaptischen Spalt steigt an → Wirkungsverstärkung), MAO-Hemmer (reversible Hemmung der MAO A (**Moclobemid**) → Katecholaminkonzentration steigt an → Depressionen, antriebssteigernd / MAO B-Hemmer (**Selegilin**) → Dopamin-Konzentration steigt an → M. Parkinson)
- Wirkungen an Dopaminrezeptoren
 - D_1 -Rezeptoren (im Nierengefäß- und Splanchnikusgebiet) → Dilatation
 - D_2 -Rezeptoren (Extrapyramidales System) → Neurotransmitter
 - **Dopamin** → niedrige Dosierung: selektive Stimulation der D_1 Rezeptoren. Hohe Dosierung: α & β sympathomimetische Wirkung. I: Schock, Kreislaufversagen
 - **Dobutamin** → β_1 -Sympathomimetisch. I: cardiogener Schock

Generelle Wirkungsverstärkung durch Hemmung der inaktivierenden Hormone (MAO und COMT) oder durch Hemmung der Wiederaufnahme (Cocain).

Indikationen:

- α & β → Zusatz von Lokalanästhetika, Herzstillstand, Anaphylaktischer Schock, (Asthma), Hypotonie (Etilefrin) NW: ⚡ Verschlechterung des Sauerstoffangebots bei erhöhtem Sauerstoffbedarf am Herzen!
- β_1 & β_2 → Asthma, Herzstillstand
- β_2 → Asthma, Tokolyse

Sympatholytika

- *β-Sympatholytika (β-Adrenozeptorantagonisten)*
 - β_1 & β_2 -Blocker OHNE Efficacy → **Propranolol**
 - β_1 -Blocker OHNE Efficacy → **Bisoprolol, Metoprolol**
 - β -Blocker mit Efficacy (ISA) → **Pindolol**
 - *RR-senkende Mechanismen:* 1) Senkung des HMV, 2) Senkung der Renin-Freisetzung, 3) Zentraler Angriff in der Medulla oblongata
 - → Senkung des myocardialen Sauerstoffverbrauchs
 - Wirkungen: β_1 → neg. chronotrop, neg dromotrop neg inotrop, Senkung des Reninspiegels, Darmkontraktion (Diarrhoe)
 - β_2 : Bronchokonstriktion, Arteriolenkontraktion, Uteruskontraktion,
 - I: Hypertonie, Angina pectoris, Tachycardien, Koronarinsuffizienz
 - ⚡NW: Orthostase, Kopfschmerz, Diarrhoe, Hypoglycämiegefahr, Diarrhöe
 - KI: Asthma, Schwangerschaft, AV-Block
- *α-Sympatholytika (α-Adrenozeptorantagonisten)*
 - α_1 & α_2 Blocker → **Phentolamin** (Cave: reflektorische Tachycardie!)
 - α_1 Blocker → **Prazosin, Urapidil** (KEINE reflektorische Tachycardie!)
 - > W: Vasodilatation → peripherer Gefäßwiderstand sinkt → RR sinkt (Ebrantil®)
- *zentral wirksame α₂-Adrenozeptorantagonisten*
 - **Clonidin** → Erregung zentraler α₂-Rezeptoren -> periphere Hypertoniesimulation -> Sympatholyse (zentrales Antihypertensivum), Keine Reflextachycardie!
 - Bei der 1. Applikation kann es zu RR-Anstieg durch geringe α-Wirkung in der Peripherie kommen
 - I: Hypertonie, Opiatentzug
 - NW: Müdigkeit, Sedation
 - **α-Methyl-DOPA** → Störung der Noradrenalin und Adrenalin Biosynthese
 - ⚡: Parkinsonismus
 - **Reserpin** → Hemmung der Rückresorption und Speicherung von Katecholaminen

2) Parasympathicus

Allgemeines:

- Synthese von Ach aus Acetyl-CoA und Cholin durch die Acetylcholintransferase
- Beendigung der Wirkung: Reuptake oder Spaltung durch Ach-Esterase in Acetat und Cholin
- Keine direkte Gabe von Ach möglich da sofortige Spaltung durch ubiquitäre Ach-Esterase

Parasympathomimetika

- *direkte Parasympathomimetika (m-Cholinozeptoagonisten)*
 - **Carbachol** → nicht ZNS-gängig durch quartäres N-Atom, starke systemische Wirkung! Wirkung durch Strukturähnlichkeit mit Ach.
I: Glaukom, postOP Darm- und Blasenatonien.
NW: Bradycardie, Schweißausbrüche, Bronchokonstriktion, gesteigerter Speichelfluß
KI: Bradycardie, Herzinsuffizienz, Hypotonie, Asthma
 - **Pilocarpin** → ZNS-gängig!, da tertiäres N-Atom → nur lokale Anwendung bei Glaukom
- *indirekte Parasympathomimetika (Cholinesterasehemmstoffe)*
 - **Physostigmin** → ZNS-gängig, da tertiärer N!
I: nur lokale Anwendung bei Glaukom oder bei Atropinvergiftung

- **Neostigmin** → nicht ZNS-gängig, da quartärer N!
I: Abkürzung der Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien (Curare-Typ), Darm- und Blasenatonien, Glaukom
NW & KI: siehe Carbachol
 - Irreversible Hemmer der Cholinesterase → E 605, Alkylphosphate
- Parasympatholytika (m-Cholinozeptorantagonisten)
→ kompetitive Antagonisten am m-Cholinozeptor
Tertiäre N-Verbindungen → ZNS
- **Atropin**
W: Frequenzzunahme, Bronchialsekretion sinkt, Bronchodilatation, Speichel- und Magensaftsekretion sinkt, Darmmotilität sinkt, Sekretionshemmung der Schweißdrüsen, Mydriasis,
ZNS: zentral Erregend!
I: Spasmen GI-Trakt, OP-Prämedikation, Antidot bei Alkylphosphatintox, bradycarde Rhythmusstörungen
 - **Scopolamin**
W: siehe Atropin (außer ZNS: zentral dämpfend!)
I: M. Parkinson, Mydriatikum
KI: s. Atropin
 - **Tropicamid**: → Mydriatikum
Quartäre N-Verbindungen → KEIN ZNS
 - **N-Butyl-Scopolamin, N-Methyl-Scopolamin** → Spasmen GI-Trakt, Kolikartige Schmerzen, Gyn-Schmerzen.
KI: Glaukom, Tachycardie
 - **Methyl-Atropin, Ipratropium** → Sinusbradycardie, AV-Block
KI: Glaukom, Tachycardien

3) Muskelrelaxantien

- Kompetitive Hemmstoffe des Ach am n-Cholinozeptor
→ **nicht depolarisierende Muskelrelaxantien (Curare-Typ)**
Keine ZNS-Gängigkeit!, Wirkdauer 20-40 min
Synergisten: Barbiturate, Halothan, Benzodiazepine, Tetracycline
Antagonisten: Cholinesterasehemmer (Neostigmin) („Decurarisieren“)
 - **+Tubocurarin** → ⚡ Histaminfreisetzung!!! (keine Allergische Reaktion!)
 - **Pancuronium** → keine Histaminfreisetzung, längere Wirkdauer
 - **Alcuronium** → geringe Histaminfreisetzung, geringere Wirkdauer
 - **Vecuronium** (Norcuron®) → keine Histaminfreisetzung, KURZE Wirkdauer!
- **Depolarisierende Muskelrelaxantien (n-Cholinozeptoragonisten)**
→ verursachen eine Dauerdepolarisation, so daß eine Muskelkontraktion nicht mehr möglich ist. Kürzeste HWZ von allen Muskelrelaxantien!
- **Suxamethonium** (Succinylbischolin, Lysthenon®) → Wirkdauer 5-10 min, Spaltung durch ubiquitäre Cholinesterase. KEIN Antidot!
⚡ NW: Arrhythmien, Hyperkaliämie, maligne Hyperthermie!!
⚡ Vorsicht: bei genetisch bedingtem Mangel an Cholinesterase (genetischer Polymorphismus) → Wirkungsverlängerung bis zu Stunden!!!

4) Vasodilatoren

- ACE-Hemmer

Wirkweise: Hemmung des ACE → verminderte Bildung von Angiotensin II, gleichzeitig wird allerdings der Bradykinin-Abbau verlangsamt.

W: AT-I-Rezeptor → Blutgefäße, Niere, Herz →

➤ 1) Vasodilatation (-> Abfall des peripheren Widerstandes -> RR-Abfall) → Afterload sinkt

➤ 2) Hemmung der Aldosteron-Ausschüttung -> vermehrte Na und Wasserausscheidung

➤ 3) Hemmung der Adrenalin und Noradrenalin Freisetzung aus dem NNM
AT-II-Rezeptor → Gehirn

➤ 4) Senkung des Sympathikotonus über Angriffspunkte im ZNS

⚡ NW: Reizhusten (verminderter Abbau von Entzündungsmediator Bradykinin), Hypotonie, Proteinurie, Hyperkaliämie, selten Reflextachycardie!

I: Herzinsuffizienz, Hypertonie

KI: Nierenarterienstenose, Niereninsuffizienz, Aortenstenose

- Captopril, Enalapril → kurzzeitig wirksam

- Ramipril → lang wirksam

- Angiotensin AT-I-Rezeptorenblocker

W: Blockade des AT₁-Rezeptors.

Vorteile: Durch ACE-Hemmer keine vollständige Angiotensin II Produktion hemmbar (andere Enzyme), keine Hemmung des Bradykinin-Abbaus.

NW: wenig, KEINE Reflextachycardie!

KI: siehe ACE-Hemmer

- **Losartan**

- Kaliumkanalöffner

W: Vasodilatation

⚡ NW: starke sympathische Gegenregulation!

- **Diazoxid, Minoxidil**

- Calciumkanalblocker

W: selektive Blockierung des spannungsabhängigen L-Typ Ca-Kanal -> verminderte Ca-Bereitstellung in den Muskelzellen

- **Nifedipin** -> hohe Affinität zu den Ca-Kanälen in der glatten Muskulatur der Arteriolen

W: Vasodilatation der Arteriolen, nicht der Kapazitätsgefäße! → RR sinkt

Keine antiarrhythmische Wirkung!

Überleitungszeiten am Herzen bleiben unbeeinflusst!

⚡ NW: Reflextachycardie!, Flush, Schwindel, Orthostase

I: Angina pectoris, hypertensive Krise

- **Verapamil, Diltiazem** -> hohe Affinität zu den cardialen Ca-Kanälen → Hemmung des Ca-Einstroms aus dem Extrazellulärraum in die Zelle → Erhöhung der Reizschwelle, Verzögerung des Aktionspotentials → Erregbarkeit sinkt.

W: Abnahme der Herzfrequenz und Reduktion der Inotropie. Verbesserung der myocardialen Sauerstoffversorgung

I: Tachycardie Rhythmusstörungen, Supraventrikuläre Arrhythmien, Hypertonie

⚡ NW: Verschlechterung der AV-Überleitung, Hypotonie, Orthostase

KI: Bradycardie, AV-Block

- NO-Pharmaka

W: SH-Gruppenabhängige NO Abspaltung von Nitraten -> g-Protein vermittelte Aktivierung der Guanylatcyclase → intracelluläres cGMP steigt an →

Phosphokinase-Aktivierung → Ca wird nach außen gepumpt → Relaxation

➤ Erweiterung der Kapazitätsgefäße → Preload sinkt → füllungsdruck sinkt → Herzarbeit sinkt (HMV) → Sauerstoffbedarf sinkt

➤ Erweiterung der Coronarien -> Verbesserung der subendocardialen Durchblutung

➤ RR sinkt (afterload sinkt)

⚡ NW: Reflextachycardie, Hypotonie, Kopfschmerz, Tachyphylaxie, Hirndruckerhöhung durch Erweiterung der Meningealgefäße

I: Angina pectoris, cardiales LÖ, Gallenkolik

KI: Schock, Hypotonie

Ausgeprägter first-pass!

• **Nitroglycerin**

• **Isosorbiddinitrat**

• **Isosorbidmononitrat**

• **Molsidomin** → Wirkung auch ohne SH-Gruppen, keine Tachyphylaxie!

- Phosphodiesterasehemmer

• **Amrinon, Sildenafil** (Viagra[®])

W: Hemmung der Phosphodiesterase, die als Enzym beim cAMP Abbau notwendig ist → cAMP Konzentration steigt → positiv inotrop

Relaxation der Gefäßmuskulatur

⚡ schwere NW! Blutbildveränderungen, Rhythmusstörungen

Fragen:

• 4 Stoffe, die den RR senken, die Herzfrequenz jedoch nicht erhöhen!

- α_1 -Blocker → Urapidil

- Ca-Kanalblocker der 2.Generation → Verapamil

- β -Blocker → Propranolol

- ACE-Hemmer → Captopril

- Zentrale Sympathikusstimulation -> periphere Sympathikolyse → Clonidin

5) Bronchodilatoren

- Methylxanthine

• **Theophyllin**

Wirkweise:

1) Hemmung der Phosphodiesterase → intracelluläre cAMP-Konzentration steigt

2) Adenosin-Rezeptor Blockade

W: erregende Wirkung im ZNS, positiv inotrop, chronotrop und dromotrop, HCl-Produktion steigt, Broncho- und Vasodilatation

⚡ NW: Tachycardie, Arrhythmie, Hypotonie, Ulkusgefahr

I: Asthma, Spasmen GI-Trakt

KI: Tachycardie, Ulcus

Fragen:

Es wirken bronchodilatorisch:

- β_2 -Mimetika → Fenoterol

- Parasympatholytika → Atropin

- Glucocorticoide →

- Methylxanthine → Theophyllin

- Antihistaminika (H_1 -Rezeptor) → Clemastin, Cetirizin, Terfenadin

6) Positiv inotrop wirkende Substanzen

- **Herzglycoside**

Wirkmechanismus:

- Hemmung der cardialen Na-K-ATPase -> intracelluläres Na steigt an -> Austausch von intracellulärem Na gegen extracelluläres Ca -> das gesteigerte intracelluläre Ca Angebot erhöht die Kontraktibilität der Herzmuskelfasern.
- Vaguserregung (durch Zunahme des HMV) -> Abnahme der Impulsfrequenz im Sinusknoten und eine Verlangsamung der AV-Überleitungszeit → indirekte Wirkung durch Vaguserregung → negativ chronotrop
- Direkte Glycosidwirkungen: Verkürzung der Refraktärzeit in der Kammermuskulatur, Purkinje-Fasern, Vorhofmuskulatur. Zunahme der Refraktärzeit im AV-Knoten. Positive Inotropie durch Na-K-ATPasen Hemmung an der Myocardmuskelzelle.
- → Verbesserung der Kontraktionskraft und Erhöhung der Effektivität -> Verkleinerung des chronisch insuffizienten Herzens und Verbesserung der Sauerstoffversorgung.
- Nierendurchblutung steigt → verbesserte Ödemausscheidung

Interaktionen:

- Ca-Antagonisten Verapamil -> Synergismus, - Ca-Ionen -> Synergismus,
- K-Ionen -> Antagonismus, -K-sparende Diuretika / Diuretika!!!

W: positiv inotrop, negativ chronotrop, Wirkungsgradverbesserung, Verkleinerung des dilatierten Herzen

I: Herzinsuffizienz, Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern

⚡ NW: geringe therapeutische Breite -> Toxische Wirkung, Erbrechen, Herzrhythmusstörungen (VES), AV-Block

KI: AV-Block ab II°, WPW-Syndrom

	Resorption	PEB	Elimination
Digitoxin	100%	95%	70% renal, 30% hepatisch
Digoxin	75%	25%	80% renal

Intox-Zeichen: Gelbsehen, VES, AV-Block

Maßnahmen Intox: K-Gabe, Lidocain (bei VES), Atropin bei Bradycardie, Pulvis zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs.

- **Sympathomimetika**

Dopamin, Dobutrex. Wirkung siehe unter 1)

- **Phosphodiesterasehemmer**

Amrinon, Milrinon. Wirkung siehe unter 4)

Fragen:

- **Medikamente der Herzinsuffizienz:**

- Herzglycoside
- ACE-Hemmer
- Diuretika
- Ca-Kanal-Blocker
- β-Blocker
- evtl. Infarktprophylaxe durch ASS (Thrombozytenaggregationshemmer)

- Medikamente der IHK
 - organische Nitrate
 - Molsidomin
 - Ca-Kanal-Blocker
 - β -Blocker

7) Antihistaminika

Allgemeine Wirkung durch Strukturähnlichkeit mit Histamin. -> kompetitive Antagonisten

- H₁-Antihistaminika: Durch Hemmung der H₁-Rezeptoren werden die Histaminwirkungen auf die Gefäße und die Bronchien antagonisiert. Am Herzen anticholinerge Wirkung (parasympatholytisch), dadurch auch antiemetisch.
- **Promethazin** (Atosil[®]): zentrale Dämpfung, Sedation!!!
I: Sedation, Schlafstörungen
↗NW: Reaktionsvermögen!!, Sedation, Mydriasis, Augeninnendruck steigt!
- **Clemastin, Dimetinden**: wenig zentrale Wirkung!, Müdigkeit.
↗NW: siehe oben.
- **Terfenadin, Cetirizin** (Zyrtec[®]): neue Generation ohne zentrale NW!
I: Allergische Reaktionen, Urtikaria, allergisches Asthma
- Mastzellstabilisatoren: **Cromoglycat**, kein Histaminrezeptorblocker, verhindert Histaminliberation! → Dauermedikation!
- H₂-Antihistaminika: Durch Hemmung der H₂-Rezeptoren Verhinderung der durch Histamin und Insulin stimulierte Magensäuresekretion.
- **Cimetidin, Ranitidin**
↗NW: Allergische Reaktionen, Übelkeit, Müdigkeit, wegen Beeinflussung cardialer H₂-Rezeptoren -> Tachycardie, Arrhythmien, vermehrte Keimbesiedlung durch HP! Biotransformationsbeeinflussung!
I: Ulcera veritriculi et duodeni, Refluxösophagitis

Frage:

- Pharmaka, die Histamin freisetzen können
 - Curare
 - MO
 - Barbiturate
 - Plasmaexpander

8) Beeinflussung des GI-Traktes

- Antacida: Bindung übermäßig produzierter HCl, durch Säureneutralisation. Sie senken nicht die Säuresekretion!
 - ↗NW: reaktive Hypersekretion!, Resorptionsverzögerung oder –verminderung anderer Pharmaka (Tetracycline und H₂-Blocker), Obstipation.
 - **Al-haltige**: Talcid, **Mg-haltige** (Maaloxan), **Calciumcarbonathaltige**,
 - **Wismut**: HP-Eradikation durch Zellwandschädigung
- Laxantien: Beschleunigung der Darmpassage.
 - ↗Allgemeine NW: Elektrolytverluste, Gewöhnung
 - osmotische Laxantien: **Mannit**
 - Füll- und Quellmittel: **Leinsamen**
 - Antiresorptiv und hydragog wirkende Substanzen: **Bisacodyl** (Dulcolax[®])
 - Dünndarmreizung: Rizinusöl (Giftung in Rizinolsäure)
 - Gleitmittel **Paraffinöl**
- Prokinetika: Motilitätsanregend
 - Metoclopramid: Hemmung der Dopaminrezeptoren in der Area postrema -> antiemetisch und Steigerung der Darmmotorik.
I: Übelkeit, Erbrechen
 - ↗NW: extrapyramidale Erscheinungen, Krämpfe, Unruhe, Müdigkeit
 - Cisaprid: Förderung der Ach-Ausschüttung am Plexus Auerbach
- Antidiarrhoika
 - **Glucose!**
 - **Loperamid**
W: Erregung von Opioidrezeptoren -> Tonussteigerung mit segmentalen Einschnürungen und Hemmung der propulsiven Motorik.
↗NW: Obstipation, Benommenheit.
 - **Hefepilze (Perenterol[®])**
- M. Crohn Therapie
 - Sulfasalazin: Sulfapyridin (Trägermolekül) und Salicylsäure.
W: Lokale antiinflammatorische Wirkung der Salicylsäure durch Abspaltung vom Trägermolekül im Colon.
↗NW: siehe ASS!

Fragen:

- Möglichkeiten HCl-Produktion im Magen zu verhindern:
 - H₂-Blocker (Ranitidin)
 - Protonenpumpenhemmer (Omeprazol)
 - Parasympatholytika an M₁-Rezeptoren, Histaminproduzierenden Zellen (Pirenzepin)
 - Prostaglandin E1-Analogon (Misoprostol)
- Tripeltherapie zur HP-Eradikation:
 - Clarithromycin
 - Amoxicillin
 - Omeprazol

9) Beeinflussung der Blutgerinnung

- Cumarine
- **Phenprocoumon**
 W: indirekte Koagulantien, chemische Verwandtschaft zu Vitamin K -> kompetitive Verdrängung von Vitamin K bei der Synthese von Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X.
 PK: 90% PEB!!!, Biotransformation am Cytochrom P 450 -> Interaktionen mit Barbituraten,
 I: Thrombose, Embolie, HI-Prophylaxe
 ⚠NW: leicht Überdosierung möglich! Blutungen
 KI: Ulcera, Aneurysmen, Nierne-/Leberinsuffizienz, Schwangerschaft, prä OP
 Antidot: Prothrombinkonzentrat
- **Heparine** -> Mucopolysaccharide
 W: Inaktivierung von Faktor Xa, Aktivierung von Antithrombin III → Inaktivierung von Thrombin
 PK: Keine Wirkung bei oraler Applikation!
 ⚠NW: Blutungen, Allergische Reaktionen, Osteoporose,
 KI: Ulcera, prä OP
 Wirkungsverstärkung bei gleichzeitiger ASS Gabe!
 Antidot: Protaminchlorid
- Thrombozytenaggregationshemmer
- **Acetylsalicylsäure (ASS)**
 W: Hemmung der Cyclooxygenase -> Hemmung der Thrombozytenverformung von Scheibe in die für die Aggregation nötige Kugelform -> dafür sind Thromboxan-A₂ und Prostaglandine nötig.
 Die Hemmung der Prostacyclinsynthese wird in den Thrombozyten bei niedrigeren Konzentrationen erreicht als zum Beispiel in den Endothelzellen, da die Thrombozyten kernlos sind und somit keine Möglichkeit haben Cyclooxygenase durch Neusynthese zu ersetzen.
 Die verminderte Thrombozytenaggregation hält für 4-7 Tage an und ist irreversibel!
 Durch die Hemmung der Cyclooxygenase werden vermindert Prostaglandine, Prostacycline und Thromboxane produziert.
 KI: hämorrhagische Diathese, Ulcera, prä OP
 ⚠NW: siehe Analgetika
- **Dextrane, HAES**
 Beeinflussung der Mikrozirkulation -> verbesserte Fließeigenschaften des Blutes
 → Verminderung der Blutviskosität.
- Fibrinolytika
- **Streptokinase**
 W: Erhöhter Umsatz von Plasminogen in Plasmin (Plasminogenaktivator)
 -> vermehrte Spaltung von Fibrinpolymeren → Lyse frischer Thromben
 Indirekte Umwandlung durch Aktivierung eines zweiten Enzyms.
 I: Lysetherapie frischer Thromben (bis 6h) bei HI, tiefe Venenthromosen, Lungenembolie
 KI: erhöhte hämorrhagische Diathese, Ulcera, Verletzungen, Aneurysmen
 ⚠NW: Blutungen, Allergische Reaktionen, Induktion von AK-Bildung
 Antidot: ε-Aminocapronsäure (ein Antifibrinolytikum)
- **Urokinase**
 W: Als proteolytisches Enzym direkte Spaltung von Plasminogen in Plasmin.

- Hemmstoffe der Fibrinolyse
- **PAMBA, ϵ -Aminocapronsäure**
W: Hemmung der Enzyme, die Plasminogen in Plasmin umwandeln.
I: Pneumonien mit gesteigerter fibrinolytischer Aktivität, Streptokinase oder Urokinase Überdosierung
NW: Thrombosen

10) Diuretika

- Osmotische Diuretika
- **Mannitol, Sorbitol**
W: Osmodiuretika werden glomerulär filtriert aber nicht rückresorbiert -> durch ihre osmotische Aktivität halten sie Wasser im Tubulus zurück
NW: KEINE Beeinflussung der Elektrolytkonzentrationen -> große Menge an E^{lyt} armen Harn wird ausgeschieden.
↗NW: Kreislaufbelastung durch hohes Volumen
I: Hirnödem, Glaukom, drohendes Nierenversagen
KI: Herzinsuffizienz, Anurie
- Carboanhydrase-Hemmer
- **Acetazolamid**
W: Hemmung der Carboanhydrase, die CO₂ und H₂O zu H₂CO₃ aufbaut -> H₂CO₃ Gehalt in Tubuluszelle sinkt → Hemmung des Austausches H⁺ gegen Na⁺ -> Na und somit auch Wasser verbleiben vermehrt im Tubulus. Harn wird alkalisch.
↗NW: Hypokaliämie, Exsikkose, Azidose
I: Metabolische Alkalose, Alkalisierung des Harns, Glaukom, **NICHT als Diuretikum!!!** Starke Azidose schwächt die diuretische Wirkung!
- Benzothiadiazine
- **Hydrochlorothiazid**
W: Hemmung der NaCl-Rückresorption im distalen Tubulus. K-Ausscheidung steigt, die erhöhter Antiport mit Na! Harnsäureausscheidung sinkt
Lange Wirkdauer (48 h), Wirkungseintritt erst nach 6-8 h!
↗NW: Hypokaliämie, Exsikkose, Gicht durch verminderte Harnsäuresekretion, herabgesetzte Glucosetoleranz, Hypovolämie.
I: Hypertonie, cardiale Ödeme, Herzinsuffizienz
- Schleifendiuretika
- **Furosemid, Etacrynsäure**
W: Wirkung vor allem am aufsteigenden Ast der Henle`Schleife -> Blockade der Cl-Bindungsstellen -> Hemmung des Na-2Cl-K Kotransportsystems. Für die Wirksamkeit ist relativ hohe Konzentration im Lumen erforderlich, was durch eine AKTIVE Sekretion im proximalen Tubulus erreicht wird (20 fach höhere Konzentration als im Plasma, trotz 90%iger PEB!).
Sehr kurze Wirkdauer (2-6 h), sofortiger Wirkungseintritt
↗NW: Hypokaliämie, Hypocalcämie, Exsikkose, Hypovolämie, verminderte Glucosetoleranz, Hyperuricämie
I: Lungenödem, forciert Diurese, Hypercalcämie, drohende Anurie
- K-sparende Diuretika
- **Triamteren, Amilorid**
W: Na-Kanalblocker im distalen Tubulus -> Blockade der Na-Rückresorption im distalen Tubulus gegen K -> es bleibt vermehrt K außerhalb und Na im Tubulus
I: Kombination mit Saluretika zum Ausgleich der kaliuretischen Wirkung, Aszitesausschwemmung
↗NW: Hyperkaliämie, Azidose KI: schlechte Nierenfunktion, Hyperkaliämie

- Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten
- **Spironolacton**
W: Kompetitive Verdrängung des Aldosterons am distalen Tubulus -> Hemmung der Aldosteronwirkung (vermehrte Na-Retention und K-Ausscheidung!)
→ K-sparend!!!
Wirkungseintritt erst nach 2-3 d!
I, ⚡NW, & KI: siehe K-sparende Diuretika!
- Antidiuretika
- **ADH (Vasopressin)**
W: ADH erhöht die Wasserrückresorption im distalen Tubulus und Sammelrohr indem es die Wasserpermeabilität steigert.
I: Diabetes insipidus centralis
⚡NW: starke Vasokonstriktion, auch der Coronarien!
PK: Applikation nasal oder i.m.

11) Gicht

- Langzeittherapie der Gicht
- **Urikostatika: Allopurinol**
W: Struktur analogon zu Hypoxanthin -> Hemmung des Purinabbaus durch Hemmung des Xanthinoxidase -> Ausscheidung von Xanthin und Hypoxanthin → Senkung des Harnsäurespiegels im Blut
Keine Beeinflussung des akuten Gichtanfalls!!!
⚡NW: Allergische Reaktion, Gichtanfälle bei Beginn der Therapie
I: Hyperuricämie, langfristige Gichttherapie
KI: Allergie
- **Urikosurica: Probenecid**
W: leichte Hemmung der Sekretion von Harnsäure sowie starke Hemmung der Rückresorption -> vermehrte Harnsäureausscheidung
⚡NW: Interaktionen mit Penicillin, Harnsäuresteine, Allergische Reaktionen
KI: Allergie
I: Hyperuricämie, langzeittherapie der Gicht
Auch: Benzpromaron -> Alkalisierung des Harns -> Löslichkeitsverbesserung der Harnsäure
- Theapie des akuten Gichtanfalls
- **Analgetica und Säureantiphlogistica**
W: Allgemeiner Wirkmechanismus siehe 13)
- **Glucocorticoide**
W: Entzündungshemmend, allgemein siehe später
- **Colchicin**
W: Verminderung der Entzündung durch Hemmung der Leukozytenmobilität -> Verminderung der Phagozytose von Uratkristallen -> Entzündungsverminderung -> Schmerzbeseitigung
⚡NW: Erbrechen, Übelkeit, Durchfälle, Darmepithelschäden, Haarausfall
KI: Niereninsuffizienz

12) Fettstoffwechsel

- Resorptionshemmende Lipidsenker
- **Colestyramin, Colestipol**
 W: nicht resorbierbare Anionenaustauscher, Bindung von Gallensäuren und Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs -> Vermehrte Ausscheidung von Gallensäuren und Sterolen über den Stuhl. Durch den erhöhten Gallensäureverlust wird vermehrt Cholesterin zur Neusynthese verbraucht -> Cholesterinspiegel sinkt!
 PK: nur p.o. Applikation!
 I: Hypercholesterinämie, LDL-Erhöhung, Elimination von Digitoxin bei Intoxikationen
 ⚠NW: Übelkeit, Erbrechen, verminderte Resorption fettlöslicher Vitamine
- Synthesehemmende Lipidsenker
- **Lovastatin, Simvastatin**
 W: Hemmung der Cholesterol-Synthese durch HMG-CoA-Reduktase Hemmung.
 → Senkung von VLDL, LDL, Cholesterin, Anstieg von HDL!
 PK: hohe PEB 95%
 I: Erhöhter Cholesterinspiegel, kombinierte Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie.
 ⚠NW: selten
- Fibrate
- **Clofibrat, Fenofibrat**
 W: Steigerung der Lipoproteinlipaseaktivität -> VLDL werden vermehrt in LDL umgebaut.
 → VLDL, LDL, Gesamtcholesterin sinkt, HDL steigt
 I: Hyperlipidämien
 ⚠NW: Übelkeit, Diarrhoe, Allergie
 KI: schwere Leber- und Niereninsuffizienz
- Nicotinsäure und Derivate
- **Nicotinsäure**
 W: noch nicht geklärt, wahrscheinlich Hemmung der Lipolyse -> Angebot an freien Fettsäuren sinkt -> VLDL-Produktion sinkt.
 ⚠NW: Flush, Urticaria, Übelkeit
 I: Hyperlipidämien (besonders schwere Formen!),
 KI: Leberfunktionsstörung, Ulcera, Blutungen

13) Antidiabetika

Allgemeines:

- Bei Typ I Diabetes (juvenile-onset-diabetes) handelt es sich um eine Zerstörung (meist autoimmunologisch) der β -Zellen der Langerhansschen Inseln des Pancreas → es ist in jedem Falle eine Substitutionstherapie mit Insulin durchzuführen.
- Bei Typ II Diabetes handelt es sich meist um eine Insulinresistenz. Verringerung oder „Abstumpfung“ von Insulinrezeptoren.
- Unterschiedliche Insuline: Alt-Insulin (kurze Wirkdauer, 5-7 h, i.v. Gabe möglich), Depot-Insuline (NPH-Insulin, lange Wirkdauer, 16-20 h, KEINE i.v. Gabe)
 - Orale Antidiabetika
 - **Sulfonylharnstoffe: Glibenclamid (Euglucon[®])**
 W: Freisetzung von Insulin aus der PEB und vermehrte Ausschüttung von Insulin im Pancreas
 PK: Hohe PEB
 I: Nicht insulinbedürftiger Diabetes
 ⚠NW: häufig Hypoglycämien, GI-Störungen, Alkoholintoleranz

- Glucosidasehemmerstoffe: Acarbose (Glucobay®)
W: Hemmung der α -Glucosidase (Saccharase) -> Behinderung der Mehrfachzuckerspaltung -> Behinderung der Zuckerresorption
⚠NW: GI-Beschwerden, Durchfälle
I: schlecht eingestellter Diabetes mit Sulfonylharnstoffen -> Glättung des BZ-Tagesprofil

14) Thyreostatika

- Thiamazol, Carbimazol
W: Hemmung der Schilddrüsenhormonproduktion indem sie die Jodübertragung auf das Thyreoglobulin behindern.
I: Hyperthyreosen, Thyreotoxikosen
⚠NW: Reaktiv gesteigerte TSH-Produktion -> Struma (deswegen Substitution von T₃ und T₄), Allergie, GI-Störungen
- Jodid
W:
1) Hemmung der TSH-Produktion -> Schilddrüse kann weniger Jod aufnehmen -> Schilddrüsenhormonsynthese sinkt
2) Hemmung der Freisetzung von T₃ und T₄ aus Thyreoglobulin
I: kurzfristige Therapie der Schilddrüsenüberfunktion, Thyreotoxikose
In geringen Dosen bei Jodmangelstruma
⚠NW: Jodschnupfen, Konjunktivits, Aortenaneurysmaruptur, Reaktivierung einer TB

15) Ca-Haushalt

Allgemeines: Die Calcium- und Phosphathomöostase wird neben den D-Hormonen (Kalziferolen) auch durch Calcitonin und Parathormon reguliert.

Synthese der wirksamen Form von Vitamin D₃:

HAUT Cholesterin (UV-Licht) -> Cholecalciferol -> LEBER Hydroxycholecalciferol -> NIERE (Aktivierung durch das Parathormon bei Ca-Mangel) Calcitriol

- D-Hormone (Kalziferole)

- **Cholecalciferol**
W: Nach Aktivierung in der Leber und Niere zu Calcitriol (Dihydroxycholecalciferol) ->
1) Steigerung der Ca-Resorption im Darm
2) Osteoklastenaktivierung
3) Ca-Rückresorption in der Niere steigt
→ Blut-Ca-Spiegel steigt
I: Rachitis
⚠NW: Osteoporose, Hypercalcämie, Gefäßwandverkalkung
- **Calcitriol (Dihydroxycholecalciferol)**
W: Aktive Form des Vitamin-D₃-Hormons -> Wirkung siehe oben
WICHTIG: keine renale Aktivierung mehr nötig → auch bei Niereninsuffizienz!
⚠NW: siehe oben
I: renale Osteopathie, Osteomalazie bei Niereninsuffizienz
- **Parathormon**
W: 1) Osteoklastenaktivität wird angeregt
3) Vermehrte Umwandlung von Hydroxycholecalciferol in Calcitriol in der Niere, I: Hypoparathyreodismus ABER: ⚠ AK-Bildung!!! -> Kein Einsatz!

- Kalzitonin
 W: Polypeptidhormon, aus der Schilddrüse.
 PK: Applikation als Nasenspray
 W: Hemmung der Osteoklastentätigkeit und Förderung der Ca-Einlagerung in die Knochen → Senkung des Blut-Ca-Spiegels
 I: M. Paget, Osteoporose, Hyperkalcämie
 ⚡NW: Brechreiz, Flush, Allergie

16) Antipyretische Analgetica und Säureantaphlogistica

Allgemeines:

Entzündung → zerfallende Zellen → Membran-Phospholipide → PHOSPHOLIPASE A2 → Arachidonsäure

① LIPOOXYGENASE → Leukotriene (Anaphylaxie, Asthma)

②CYCLOOXYGENASE → Prostaglandine (Schmerz, Bradykinin, Histamin, Serotonin)

Man unterscheidet COX-1 (→ GI-Trakt, Nieren und Thrombozyten) und COX-2 (→ analgetische und antiphlogistische Wirkung)

- Neutrale und schwach basische Analgetica
- **Pyrazolone → Metamizol**
 W:
 1) Hemmung der Cyclooxygenase → Hemmung der Prostaglandinbiosynthese.
 2) Zentrale Hemmung schmerzleitender Bahnen
 PK: hohe PEB (besonders Phenylbutazon)
 ⚡NW: Allergie, Agranulozytose, Leberschäden
 I: Fieber, Schmerz
 KI: Ulcus
- **Anilinderivate → Paracetamol**
 W: Hemmung der Cyclooxygenase → Hemmung der Prostaglandinbiosynthese
 → gut analgetisch und antipyretisch
 ⚡NW: toxische Leberzellschädigung, Anämie
 INTOX: ACC als SH-Gruppenendonator
- Saure Analgetica
- **Salicylate, ASS**
 W: Irreversible Hemmung der Cyclooxygenase,
 → analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch
 I: Schmerz, Fieber, Thrombozytenaggregationshemmer,
 ⚡NW: Ulcera (da schleimhautprotektiver Effekt des Prostaglandin E₂ wegfällt!),
 Bronchospasmus (verstärkte Leukotrienfreisetzung), Erbrechen, Übelkeit, erhöhte Blutungsneigung, Auslösen eines Gichtanfalls, Ray-Syndrom (Enzephalopathie), Schließung des offenen Ductus Arteriosus botalli
 KI: Ulcera, Asthma, Nieren- Leberinsuffizienz, Schwangerschaft (placenta-gängig!)
 INTOX: Diurese, NaHCO₃-Infusionen zum Azidose Ausgleich und zur Harnalkalisierung, Hämodialyse
 Interaktionen: Probenecid-Hemmung, Verstärkung von Sulfonamiden, Antikoagulanzen
- Antaphlogistica (nichtsteroidale)
- **Diclofenac, Indometacin**
 W: Cyclooxygenasehemmer → Hemmung Prostaglandinbiosynthese
 → antiphlogistisch, antirheumatisch, antipyretisch, analgetisch
 → Verdrängung der Glucocorticoide aus der PEB → Wirkungsverstärkung Cortisol
 I: Gicht, PCP, Arthrosen, Trauma
 ⚡NW: typische NW der Prostaglandinsynthesehemmer!
 KI: Ulcera, Allergie, eingeschränkte Leber- Nierenfunktion

- Enolatanionen
- **Meloxicam**
 W: selektive Hemmung der COX-2!!!
 → nur analgetische und antaphlogistische Wirkung
 ✓NW: bessere Verträglichkeit als bei herkömmlichen Cyclooxygenasehemmern!
 I: PCP, Rheuma, Gicht, Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankung

Fragen:

- Analgetische Mischpräparate
 Zusatz von: Codein, Coffein, Mischung verschiedener Analgetica

Vorteile:

- Senkung der NW
- Wirkungssteigerung
- Zusätzliche Wirkungskomponenten (z.B. Spasmolyse)
- Geringere Dosis nötig

Nachteile:

- Abhängigkeitsentwicklung -> Mißbrauch
- Sensibilisierung -> vermehrte Allergien
- Unterschiedlich lange Wirkdauer -> Kumulation!
- Erhöhte Nierentoxizität (Analgetikanephropathie)

17) Analgetica vom Morphintyp

Allgemeines:

Wirkungen über Rezeptoren:

- μ -Rezeptoren im Thalamus, schmerzbezogene Kerngebiete, Darm → Analgesie, Atemdepression, Euphorie, Sedation, Miosis, Obstipation, Abhängigkeit
- δ -Rezeptoren im Rückenmarkshinterhorn (Afferenzen): Analgesie spinaler Angriff, Sedation, Abhängigkeit

Wirkungen über μ -Rezeptor:

- Hemmung der Freisetzung exzitatorischer Transmitter
- Direkte postsynaptische Hemmwirkung auf Neuronen
- Blockade sensorischer Neurone im Rückenmark und Hirnstamm

Synthese der körpereigenen Morphine:

- Pro-opiomelanocortin → Endorphin (auch ACTH)
- Pro-Enkephalin → Enkephalin
- Pro-Dynorphin → Dynorphin

Wirkungen der Morphine:

- Zentral dämpfende Wirkung:
 - Analgesie
 - Sedation
 - Atemdepression
 - Antitussiv
 - Antiemetisch (als Späteeffekt)
- Zentral erregende Wirkung
 - Miosis (durch Stimulation Ncl. Oculomotorius)
 - Emetisch (als Früheffekt über Area postrema)
- Periphere Wirkungen
 - Tonussteigerung der glatten Muskulatur (Ausnahme Blutgefäße)
 - Histaminfreisetzung (✓Asthma!)
 - Hemmung der propulsiven Darmmotilität bei gleichzeitiger Tonussteigerung

- Reine Agonisten am Opioidrezeptor
- **Morphin**
 W: *Stimulation von Opiodrezeptoren und Imitation dort normalerweise durch endogene Opioide hervorgerufene Hemmung der Erregungsübertragung:*
 Analgesie, Sedation, Atemdepression (durch Abnahme der Empfindlichkeit der CO₂-Rezeptoren in der Medulla oblongata), Antitussiv, Miosis, Euphorie.
 Emetisch -> Antiemetisch
 PK: gute Rrsorption nach oraler Gabe, ausgeprägter first-pass in der Darmschleimhaut und schnelle Metabolisierung in der Leber -> Bioverfügbarkeit bei nur 35%!
 I: stärkste Schmerzzustände, Lungenödem
 ⚡NW: Bradycardie (durch zentrale Vagus-Erregung), Hypotonie, Histaminausschüttung -> Bronchokonstriktion, Toleranzentwicklung, Sucht, Obstipation
 KI: Asthma, SHT (durch pCO₂ Abfall steigt der Hirndruck), Schwangerschaft, Gallensteine
 ANTIDOT: Naloxon
- **Codein**
 W: starke Minderung der euphorischen, analgetischen und suchterzeugenden Wirkung. Antitussiv!
 ⚡NW: Obstipation, Übelkeit, Atemdepression
 I: Antitussivum, Wirkungsverstärker in analgetischen Mischpräparaten
- **Pethidin (Dolantin[®])**
 W: 10x schwächer wirksam als MO
 ⚡NW: siehe MO
 KI: siehe MO
 I: siehe MO
- **Fentanyl**
 W: stärker analgetisch als MO!, nur kurz wirksam (30 min) -> gut steuerbar.
 ⚡NW: starke Atemdepression
 I: in Verbindung mit Droperidol zur Neuroleptanalgesie
- **Tramadol**
 W: 4 x schwächer als MO
 Siehe oben
 ⚡NW: stark emetisch!
- **Piritramid (Dipidolor[®])**
 wie MO
- **Levomethadon**
 W: Ähnlich zu MO, stärker analgetische Wirkung
 I: starke chronische Schmerzen, Heroinsubstitution
- **Heroin**
 W: stake liquorgängigkeit!, 5x stärker als MO
 ⚡: starkes Suchtpotential
- **Loperamid**
 W: keine ZNS-Wirkung! Opioidagonist an Rezeptoren im Darm
 -> Hemmung der propulsiven Darmmotorik, Hemmung der Motilität
 I: Diarrhoe
 ⚡NW: siehe dort

- Gemischte Agonisten/Antagonisten
- **Pentazocin (Fortral[®]), Buprenorphin (Temgesic[®])**
 W: gute Analgesie (bei Buprenorphin 30 x stärker als MO!), geringere Atemdepression
 ↗NW: GI-Beschwerden geringer, geringere Atemdepression, geringeres Suchtpotential durch weniger Euphorie
 ! Auslösen einer Entzugssymptomatik bei Opioidabhängigen!!!
 KI: schwere respiratorische Störungen, Asthma
- Kombinationen
- Tilidin in Kombination mit Naloxon
 W: Analgesie
 Zur Suchtprophylaxe kombiniert mit Naloxon

18) Inhalationsnarkotika

Allgemeines:

- Verteilungskoeffizient: Konzentration ZNS : Konzentration Blut -> je größer (je lipidlöslicher) desto schneller der Wirkungseintritt, desto schneller das Narkoseende
 - Löslichkeitskoeffizient: je kleiner, desto schneller wirkt die Narkose, desto schneller das Narkoseende
 - Steuerbarkeit der Narkose: günstig wenn Verteilungskoeffizient groß und Löslichkeitskoeffizient klein
 - Gute Narkose: gute Analgesie, vollständige Bewußtlosigkeit, gute Muskelrelaxation und gute Steuerbarkeit, geringe Belastung des Kreislaufs
 - Vorteil zu Injektionsnarkotika: bessere Steuerbarkeit, Nachteil: langsamere Anflutung im Gehirn und schlechter Handhabbarkeit
- Halogenierte Kohlenwasserstoffe
 - **Halothan**
 PK: schneller Wirkungseintritt -> schnelles Anfluten
 W: gute Bewußtlosigkeit, schlechte Muskelrelaxation, schlechte Analgesie
 I: Narkose
 ↗NW: negative Inotropie, Bradycardie, Lebertoxizität, maligne Hyperthermie
 KI: Leberschaden
 - Äthernarkotika
 - **Diethyläther**
 PK: langsamere Anflutung -> langsamerer Wirkungseintritt
 W: gute Bewußtlosigkeit, gute Relaxation, gute Analgesie, Keine RR-Beeinflussung
 ↗NW: Schleimhautreizend, unangenehme Aufwachphase, ! Explosiv !
 - **Enfluran**
 W: wie Diethyläther
 PK: schneller Wirkungseintritt, NICHT Explosiv!
 ↗NW: Erhöhung der cerebralen Krampfbereitschaft, Atemdepression
 - N₂O
 - **Lachgas**
 PK: schneller Wirkungseintritt, da im Blut praktisch unlöslich
 Benötigt allerdings 80vol% Anteil zur Narkose -> keine alleinige Lachgas-Narkose möglich
 W: gute Analgesie, geringe Bewußtlosigkeit, geringe Relaxation, gute Steuerbarkeit
 ↗NW: evtl Hypoxie

19) Injektionsnarkotika

Allgemeines:

- schneller Wirkungseintritt -> durch hohe Lipidlöslichkeit -> rasche Passage der Blut-Hirn-Schranke
- schlechte Steuerbarkeit
- für das schnelle Abfluten der Narkose ist nicht die Verstoffwechslung sondern die Umverteilung in andere, schlechter als das ZNS durchblutete Gewebe verantwortlich -> dadurch sinken die anfänglich hohen Dosen im ZNS sehr schnell wieder ab
 - Barbiturate
 - Thiopental (Trapanal[®]), Hexobarbital
 PK: Herstellung aus Trockensubstanz, hohe Lipidlöslichkeit
 !Kumulationsgefahr → Absättigung von Muskel- und Fettgewebe!!
 Wirkdauer: kurz
 W: gute Bewußtlosigkeit, schlechte Analgesie, schlechte Muskelrelaxation
 I: Narkoseeinleitung, Kurznarkose
 ✎NW: Atemdepression, negativ inotrop, lokale Nekrosen bei paravenöser Injektion
 - Ketamin
 PK: sehr schnelle Wirkung, schnelles Wirkungsende durch Rückverteilung in Muskel und Fett. Hohe Lipidlöslichkeit
 Wirkdauer: sehr kurz (Bewußtlosigkeit 10min, Analgesie 30min)
 W: gute Analgesie, gute Bewußtlosigkeit, schlechte Muskelrelaxation
 ✎NW: RR-Anstieg, Tachycardie, Bad Trips, Amnesie
 I: Narkoseeinleitung, Kurznarkose
 KI: Herzinsuffizienz, SHT, Hypertonie
 - Etomidat
 W: schlechte Analgesie, Keine Muskelrelaxation
 Wirkdauer: sehr kurz
 ✎NW: Husten, Hypertonie
 I: Narkoseeinleitung, Kurznarkose

Sonderform: Neuroleptanalgesie → Kombination von Analgetikum aus der MO-Reihe (Fentanyl) mit einem Neuroleptikum (Droperidol) → Patient im Zustand der absoluten Analgesie und Indifferenz äußeren Reizen gegenüber

Vorteil: schonend, Patient bleibt eingeschränkt ansprechbar

Prämedikation: Atropin, MO, Benzodiazepine

20) Sedativa

- Benzodiazepine (Tranquillantien)
- **Diazepam, Clonazepam (Rivotril[®]), Triazolam**
 PK: große therapeutische Breite -> geringe Intox-Gefahr
 W: Förderung der Übertragung an inhibitorischen GABA-ergen Synapsen durch Erhöhung der GABA-Affinität des GABA-Rezeptors im ZNS -> Neuronale Hemmung -> Dämpfung des limbischen Systems und der Formatio reticularis
 → anxiolytisch, sedativ und antikonvulsiv (teils zentral muskelrelaxierend)
 I: Angst- und Erregungszustände, Sedation, Krampfanfall, Schlafmittel, Alkoholentzugsdelir, Muskelrelaxation, OP-Prämedikation
 ✎NW: Alkoholtoleranz sinkt, Abhängigkeit, Paradoxe Erregung, Toleranzentwicklung, Müdigkeit, Reaktionszeit verlangsamt, Atemdepression, RR-sinkt
 KI: Alkoholismus, Leber- und Niereninsuffizienz

- **Tetrazepam**
I: zentrale Muskelrelaxation
- **Midazolam (Dormicum®)**
PK: sehr kurz wirksam!

ANTIDOT: **Flumazenil (Anexate®)**! -> kompetitiver Benzodiazepinantagonist ohne intrinsic activity

- Barbiturate
- **Hexobarbital, Phenobarbital**
PK: geringe therapeutische Breite, schneller Wirkungseintritt
W: Senkung der Aktivität in de Formatio reticularis
I: Schlafmittel, Alkoholentzugsdelir, Sedation, Antiepileptica
⚡NW: Allergische Reaktionen, RR-Abfall, Paradoxe Erregung, Atemdepression
KI: Leber- Nierenschäden, Ateminsuffizienz

KEIN ANTIDOT!

- Thiazolderivate
- **Clomethiazol (Distranneurin®)**
W: zentrale Sedation, Antikonvulsiv
I: Alkoholentzugsdelir, Epilepsie
⚡NW: schnelle Abhängigkeit, Atemdepression, RR-Abfall
KI: Schwangerschaft
- H1-Antihistaminika
- **Promethazin (Atosil®)**
W: zentral sedierende Wirkung durch zentrale H1-Rezeptor Hemmung
I: Sedierung, Erregungszustände, Schlafmittel
- Alkohole
- **Ethanol**

21) Neuroleptika

Allgemeiner Wirkmechanismus -> Blockade von Dopamin-, Noradrenalin-, Serotonin-, Ach-, und Histaminrezeptoren in unterschiedlicher Affinität.

Psychotische Krankheitsbilder gehen besonders mit exzessiver Dopamin-Freisetzung einher -> Dopaminrezeptorblockade im limbischen System

- Phenothiazine
- Promethazin (Atosil®), Triflupromazin (Psyquil®)
- Diphenylpiperidine
- Haloperidol, Droperidol (zur Neuroleptanalgesie)

W: antipsychotisch, Sedierung, Antiemetisch, Antimanisch

I: Manische Zustände, Alkohol-Delir, Schizophrenie, Halluzinationen, Psychomotorische Erregungszustände

⚡NW: Parkinsonismus, erhöhte Krampfbereitschaft, Dyskinesien, Störungen der Sexualfunktion, Arrhythmien, Hypotonie, Sedation

KI: Nieren- Leberschaden.

Interaktionen: Wirkungsverlängerung von Narkotika, Tranquilizer, Alkohol

22) Antidepressiva

Ursache für Depressionen, Melancholie -> zentraler Mangel an adrenergen Substanzen (Katecholamine)
 Allgemeine Wirkung: Hemmung der Katecholamin und Serotonin Rückresorption in die Präsynapse -> Katecholaminkonzentration im synaptischen Spalt ist erhöht.

- Tricyclische Antidepressiva
 - Amitriptylin, Imipramin
 - W: Hemmung des Katecholamin Reuptake
 - Drei-Phasen-Wirkung:
 - 1) Sedation
 - 2) Antriebssteigernd
 - 3) Stimmungsaufhellend
 - I: Depressionen
 - ⚡NW: Sedierung, Krampfanfälle, Orthostase, Tachycardie, GI-Beschwerden, Suizid in Phase 2!!!
 - KI: Leberschaden
- MAO-Hemmer
 - Tranclypromid
 - W: nicht selektive MAO-Hemmung
 - ⚡NW: Tyramin Unverträglichkeit -> Cheese-Effect (→ Hypertonie)
 - Reversible, selektive MAO-A-Hemmer (RIMA)
 - Moclobemid
 - PK: Tyramin kann durch MAO-B abgebaut werden -> Vorteil keine Hypertensiven Krisen!

23) Lithium

- Lithiumacetat
 - PK: geringe therapeutische Breite -> engmaschige Spiegelkontrolle
 - W: genauer Wirkmechanismus ist unbekannt. Li ersetzt Na in der Nervenzelle -> später auch K -> Ruhemembranpotential gesenkt -> Erregung erschwert.
 - I: zyclische Psychosen, Manie
 - ⚡NW: Gi-Störungen, Tremor, EKG-Veränderungen, Poyurie
 - KI: Schwangerschaft
 - Lithiumintox: Erbrechen, Diarrhoe, Tremor, Krampfanfälle, Arrythmien
 - forcierte Diurese

24) Glucocorticoide

- **Cortisol, Prednison, Methylprednison, Dexamethason**

Vergleich der Mineral- und Glucocorticoidwirkung

	Glucocorticoidwirkung	Mineralcorticoidwirkung
Cortisol	0,8	0,8
Prednison	5	0,8
Methylprednison	5	0,8
Dexamethason	25	0

Allgemeine Wirkungen:

- *Antiphlogistisch, immunsuppressiv und antiallergisch* durch: Zellmembranstabilisierend, Interleukin-Freisetzung sinkt, Lymphozytenzahl sinkt, Rezeptorenzahl für COX₂ sinkt -> Prostaglandinsynthese sinkt, Hemmung der Histaminausschüttung durch Mastzellstabilisierung
- *Lipolyse gesteigert, Steigerung der Gluconeogenese, Steigerung der Glycogensynthese, kataboler Proteinstoffwechsel.*
- *Na-Retention, K-Ausscheidung, Hemmung der Ca-Resorption, Steigerung der Ca-Freisetzung aus dem Knochen*
- Negativer Feed-Back auf ACTH -> *verminderte ACTH-Sekretion*

⚡NW:

- Natrium und Wasserretention -> Ödeme
- Nebennierenrindenatrophie durch negativen Feed-Back auf ACTH-Ausschüttung
- Cushing (z.B. Stammfettsucht)
- Gesteigertes Infektionsrisiko
- Osteoporose
- Ulkus durch vermehrte HCl-Produktion
- Thromboserisiko steigt

I:

- Substitutionstherapie des M. Addison
- RA
- Allergien
- Anaphylaktischer Schock (hochdosiert, bis 1g)
- Hirnödem und -Prophylaxe
- Nach Organtransplantationen
- M. Crohn
- Colitis ulcerosa

KI: Osteoporose, Ulcera, Psychische Erkrankungen

Interaktionen: Vorsicht bei Herzglycosiden -> verstärkte Wirkung durch erhöhte K-Ausscheidung!

25) Antibiotika

◆ **β-Lactam Antibiotika**

W: Hemmung einer Transpeptidase die zur Zellwandsynthese nötig ist

Allgemein:

Durch Kombination mit Clavulansäure oder Sulbactam → β-Lactamase-Resistenz

Durch Kombi mit Probenecid → Wirkungsverlängerung durch Ausscheidungsverzögerung

1) Penicilline

- Penicillin G (nicht säurefest), Penicillin V (säurefest)
WS: gram + Kokken und Stäbchen, gram – Kokken, nicht β-Lactamase produzierende Keime

- *β-Lactamase feste*

- Isoxacolympenicilline: **Isoxacolyn, Flucloxacillin**

WS: β-Lactamase bildende Streptokokken

- *Aminopenicilline*

- Ampicillin, Amoxicillin

WS: Erweiterung im gram- Bereich

- *Breitspectrumpenicilline*

- **Mezlocillin**

WS: Enterokokken → gram -

- *Anti-Pseudomonas Penicilline*

- **Ticarcillin**

WS: Pseudomonas aeruginosa → gram -

2) Cephalosporine

- 1. Generation: **Cefalotin** (Grammaxin[®])
- 2. Generation: **Cefotiam** (Spizef[®])
- 3. Generation: Cefotiam

WS: zunehmend bessere β-Lactamase Stabilität

I: nosokomiale Infektionen mit Problemkeimen

3) Monobactame4) Carbapeneme

- Imipenem

PK: immer in Kombination mit Cilastin, da sonst Nephrotoxizität (renale Dipeptidasehemmung)

W: breites Wirkspektrum, schwere nosokomiale Infektionen, Reserve-AB!!!

◆ **Aminoglycoside**

W:

Translationsstörung -> Produktion von Nonsens-Proteinen

Schädigung der Bakterienmembran

- **Gentamicin, Neomicin, Streptomycin**

NW: Ototoxizität, Nephrotoxizität, Allergien

PK: parenterale Applikation

◆ **Tetracycline**

W: Hemmung der Proteinbiosynthese

• **Tetracyclin, Doxycyclin**

WS: Breitband!

NW: Komplexbildung mit Ca -> Einlagerung in Knochen und Zähnen, GI-Störungen, Allergische Reaktionen

KI: Säuglinge und Kleinkinder

PK: Enterohepatischer Kreislauf, Resorptionshemmung durch Milch

◆ **Makrolide**

W: Hemmung der Proteinbiosynthese

• **Erythromycin, Clarithromycin**

PK: nicht säurestabil

I: Pneumonien

◆ **Chloramphenicol**

W: Hemmung der Proteinbiosynthese

KI: Neugeborene (Gray-Syndrom), Herxheimer-Reaktion (Endotoxinschock bei Beginn der Typhustherapie)

◆ **Chinolone**

W: Hemmung der bakteriellen DNS-Gyrase -> Verkürzung und somit Einbau in die Bakterienhülle unmöglich -> Platzen der Hülle

• **Ciprofloxacin, Ofloxacin**

NW: Allergie, Gelenkkapselschäden

◆ **Glycopeptidantibiotika**

W: Blockierung der Bausteine für die Quervernetzung der Zellwand -> Blockade der Zellwandsynthese

• **Vancomycin, Teicoplanin**

I: Neu in Notfällen bei Infektion mit MRSA

◆ **Peptidantibiotika**

W: siehe GlycopeptidAB

• **Bacitracin**

I: Lokalantibiotikum -> Oberflächliche Infektion der Haut mit gram+ oder gram- Erregern

✗NW: wegen starker Nephrotoxizität ist systemische Gabe kontraindiziert

PK: Häufig in Kombination mit Aminoglycosidantibiotikum Neomycin -> Nebacetin®

26) Tuberculose-Therapie

Allgemeines: Um potentielle Resistenzprobleme zu minimieren, wird heute grundsätzlich eine Kombinationstherapie angewandt.

- Klassische Kombinationstherapie: INH, Rifampicin und Ethambutol.
 - **INH = Isoniacid**
W: Hemmung der Atmungskette durch NAD-Verdrängung
I: Tb Behandlung in Kombination mit anderen Medikamenten
↗NW: Psychose, Vit-B6-Mangel, Polyneuritis, schnelle Resistenzentwicklung
KI: Allergie, Leberinsuffizienz, cerebrales Anfallsleiden
 - **Rifampicin (RMP)**
W: Hemmung der DNA-abhängigen RNA Polymerase.
I: Kombinationstherapie der Tb
↗NW: GI-Störungen, Resistenzentwicklung, Allergie, ZNS-Symptome, Leberfunktionsstörungen
 - **Ethambutol (EMB)**
W: Nicht geklärt!
I: Kombinationstherapie der Tb
↗NW: N. opticus Schädigung, Allergie, GI-Störungen, Neuritis
KI: Allergie, Vorschädigung des N. opticus
 - **Streptomycin**
W: Aminoglycosidantibiotikum:
Translationsstörungen -> Produktion von Nonsens-Proteinen,
Bakterienwandschädigung
I: Kombinationstherapie der Tb, besonders offene Tb
↗NW: Ototoxizität, Nephrotoxizität, Allergie, Resistenzentwicklung
KI: Niereninsuffizienz

27) Virostatika

- **Amantidin**
W: Hemmung des Virus-Uncoating
I: Influenzaviren der Gruppe A
⚡NW: GI-Störungen, Allergie, Tremor
KI: Leberinsuffizienz, Niereneinsuffizienz
- **Aciclovir (Zovirax®)**
W: Hemmung der viralen DNA-Polymerase,
I: Herpes simplex, Herpes zoster
⚡NW: Schwindel, GI-Störungen, Nephrotoxizität
KI: Schwangerschaft, Niereninsuffizienz
- **Zidovudin = Azidothymidin**
W: Hemmung der reversen Transkriptase
I: HIV-Infektion, Postexpositionelle Behandlung mit HIV
⚡NW: Anämie, Kopfschmerz, Schwindel,
Knochenmarkschädigung (-> Anämie!!!)
KI: Allergie, Schwangerschaft, Leber- Niereninsuffizienz
- **Foscarnet**
W: Reversible Hemmung viraler DNA-Polymerasen, z.T auch reverse
Transkriptasen
I: CMV, HSV (eingeschränkt auch HIV)
⚡NW: Nephrotoxizität, GI-Störungen, Allergie
KI: Schwangerschaft, Niereninsuffizienz

29) Desinfektionsmittel

- Alkohole
- Jod
- Phenol
- Aldehyde

28) Cytostatika

- Alkylantien
 - **Cyclophosphamid, Busolfan**
W: Abnormale Basenpaarung, Störung der Reduplikation
-> Hemmung der Zellvermehrung + Cytotoxizität
I: Leukämien, M. Hodgkin, Mamma-CA, Malignes Melanom
⚡NW: Erbrechen, Übelkeit, Allergie / Myelosuppression, Haarausfall /
erhöhtes Infektionsrisiko
- Antimetabolite
 - **Folsäure-Antagonist: Aminopterin**
 - **Purinantagonist: Azathioprin (Imurek®)**
- Mitosehemstoffe
 - **Alkaloide: Vinblastin**
W: Hemmung der Mikrotubuli-Ausbildung -> Mitosehemmung