

Plötz



Kleine Arzneimittellehre

6. Auflage

Für Fachberufe
im Gesundheits-
wesen

 Springer

Kleine Arzneimittellehre für Fachberufe im Gesundheitswesen

Hermann Plötz

Kleine Arzneimittellehre für Fachberufe im Gesundheitswesen

6., aktual. u. erw. Aufl. 2013

Mit 36 Abbildungen



Springer

Dr. Hermann Plötz
Bergschneider Str. 25
94330 Salching

ISBN-13 978-3-642-29986-5 ISBN 978-3-642-29987-2 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-642-29987-2

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Medizin

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1993, 1996, 1999, 2003, 2007, 2013

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Susanne Moritz, Berlin
Projektmanagement: Ulrike Niesel, Heidelberg
Projektkoordination: Heidemarie Wolter, Heidelberg
Lektorat: Ute Villwock, Heidelberg
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: Coverbild: © fotolia/photocrew
Satz: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
www.springer.com

Für Ulli, Julia
und Isabella

Vorwort zur 6. Auflage

Es sind mittlerweile 20 Jahre seit der Entstehung der ersten Auflage der »Kleinen Arzneimittellehre« vergangen. Viel hat sich im Gesundheitssektor seitdem getan.

Der Gemeinsame Bundesausschuss wurde eingeführt. Dieser bestimmt nun darüber, welche medizinischen Leistungen und Medikamente die Versicherten im Gesundheitswesen bekommen dürfen. Das IQWiG, d. h. das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, prüft z.B. neue Arzneimittel auf einen möglichen Zusatznutzen hin. Dies wiederum gibt den Krankenkassen die Möglichkeit, Preise für die Präparate festzusetzen und teure Scheininnovationen zu verhindern.

So hat das IQWiG den neuen Wirkstoff Eribalin (Halaven®), ein Präparat gegen Brustkrebs, als ohne Zusatznutzen für die Patientinnen bewertet. Wegen der negativen Bewertung durch das IQWiG ist auch die Wirkstoffkombination Aliskiren und Amlodipin (Rasilamlo®) wieder vom Markt genommen worden.

Begründet sind die Aktivitäten des IQWiG und des gemeinsamen Bundesausschusses durch das seit 2011 geltende Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). Das AMNOG soll eine Kosten-Nutzen Bewertung der Arzneimittel ermöglichen. Ziel ist es, die Ausgaben im Gesundheitswesen zu begrenzen, d.h., die Arzneimittelausgaben zu reduzieren.

Allein 2011 sind 23 neue Wirkstoffe in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt worden. Diese rasante Entwicklung machte die 6. Auflage der »Kleinen Arzneimittellehre« notwendig. Somit kann der Leser den aktuellen Stand der pharmazeutischen Entwicklungen nachvollziehen.

Diese Auflage macht es dem interessierten Leser aus dem großen Kreis der medizinischen Fachberufe, wie z.B. Angehörige der Gesundheits-, Kranken- und Altenpflege, PKA, PTA, MTA oder Arzthelferinnen, leicht, sich effektiv und umfassend auch über die neuesten Arzneistoffe zu informieren.

Hermann Plötz

Salching, im Sommer 2012

Inhaltsverzeichnis

1	Grundlagen	1
1.1	Was versteht man unter einem Arzneimittel?	2
1.2	Einteilung der Arzneimittel	2
1.3	Definition einiger Begriffe aus der Pharmakologie	3
1.4	Wann und wie kann ein Arzneistoff wirken?	5
1.4.1	Verabreichung (Applikation)	6
1.4.2	Aufnahme (Resorption*)	8
1.4.3	Verteilung (Distribution)	12
1.4.4	Verstoffwechslung (Biotransformation)	14
1.4.5	Ausscheidung (Elimination)	15
1.5	Arzneimittleinnahme	17
1.5.1	Vor, zu oder nach den Mahlzeiten?	17
1.5.2	Wechselwirkungen mit der Nahrung	18
1.6	Verabreichung von Arzneimitteln	20
1.6.1	Möglichkeiten der Verabreichung	20
1.6.2	Zubereitung von Arzneimitteln	27
1.6.3	Lagerung	28
1.6.4	Aufbrauchfristen	28
1.6.5	Abgabe	29
1.6.6	Packungsbeilage	29
1.7	Compliance*	31
1.7.1	Was versteht man unter Compliance?	31
1.7.2	Warum zeigen die Patienten nicht die geforderte Compliance?	31
1.8	Was versteht man unter einem Gift?	32
1.9	Placebos	33
1.9.1	Was sind Placebos?	33
1.9.2	Placebos im täglichen Gebrauch	33
1.9.3	Placebos zum Applikationstraining für Patienten	34
1.9.4	Placebos in der Arzneimittelforschung	34
2	Arzneimittelgesetz	37
2.1	Arzneimittelgesetz	38
3	Betäubungsmittelgesetz	43

4	Auf das Nervensystem wirkende Stoffe	47
4.1	Das Nervensystem	49
4.2	Schmerzstillende Mittel (Analgetika)	50
4.2.1	Der Schmerz	50
4.2.2	Zentral (im Gehirn) wirkende Analgetika	52
4.2.3	Peripher wirkende Analgetika	55
4.2.4	Migränemittel	58
4.3	Narkosemittel (Anästhetika)	59
4.3.1	Narkose	59
4.3.2	Inhalationsnarkotika	60
4.3.3	Injektionsnarkotika	61
4.3.4	Stoffe, die örtlich begrenzt den Schmerz aufheben (Lokalanästhetika)	62
4.3.5	Abgrenzung Analgetika/Anästhetika	64
4.4	Schlafmittel	65
4.4.1	Der Schlaf	65
4.4.2	Medikamentöse Therapie der Schlafstörungen	66
4.5	Auf die Psyche wirkende Stoffe (Psychopharmaka)	69
4.5.1	Einteilung der Psychosen	70
4.5.2	Einteilung der Psychopharmaka	71
4.6	Das Erbrechen verhindernde Arzneistoffe (Antiemetika)	77
4.6.1	Erbrechen	77
4.6.2	Medikamentöse Therapie des Erbrechens	77
4.7	Auf das vegetative Nervensystem wirkende Stoffe	80
4.7.1	Das vegetative Nervensystem	80
4.7.2	Arzneimittel, die den Sympathikus beeinflussen	83
4.7.3	Arzneimittel, die den Parasympathikus beeinflussen	85
4.8	Mittel, die einen epileptischen Anfall verhindern (Antiepileptika)	87
4.8.1	Die Epilepsie	87
4.8.2	Medikamentöse Therapie der Epilepsie	88
4.9	Antiparkinsonmittel	88
4.9.1	Die Parkinsonkrankheit	88
4.9.2	Medikamentöse Therapie der Parkinsonkrankheit	89
4.10	Mittel zur Therapie der Alzheimerkrankheit	91
4.11	Muskelrelaxanzien, d. h. den Tonus der Skelettmuskulatur beeinflussende Stoffe	92
4.11.1	Grundlagen	92
4.11.2	Peripher wirkende Muskelrelaxanzien	93
4.11.3	Zentral angreifende Muskelrelaxanzien	95

5	Auf den Blutkreislauf wirkende Stoffe	97
5.1	Der Blutkreislauf	98
5.2	Das Blut und seine Bestandteile	99
5.3	Stoffe, die das Blutgerinnungssystem beeinflussen.	102
5.4	Plasmaersatzmittel	111
6	Auf Herz und Gefäßsystem wirkende Stoffe	113
6.1	Aufbau des Herzens und des Gefäßsystems	114
6.2	Medikamentöse Therapie von Herzerkrankungen	114
6.2.1	Stoffe, die die Kontraktionskraft des Herzens steigern	114
6.2.2	Stoffe, die den Herzrhythmus beeinflussen	117
6.2.3	Koronartherapeutika	118
6.3	Blutdruck und Blutdruckmessung	121
6.4	Auf den Blutdruck wirkende Stoffe.	122
6.4.1	Behandlung des hohen Blutdrucks	122
6.4.2	Behandlung des niedrigen Blutdrucks	126
6.4.3	Behandlung von Venenerkrankungen	126
7	Auf Atemwege und Lunge (Respirationstrakt) wirkende Stoffe	131
7.1	Die Atemwege	132
7.2	Medikamentöse Therapie von Atemwegenerkrankungen	133
7.2.1	Hustenmittel	133
7.2.2	Asthma bronchiale und seine Behandlung	134
7.2.3	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	138
8	Auf Niere und Harnwege wirkende Stoffe	141
8.1	Allgemeines	142
8.2	Stoffe, die die Harnbildung fördern (Diuretika)	142
8.3	Stoffe, die die Harnbildung verringern (Antidiuretika)	145
8.4	Therapie des gutartigen Prostataleidens	146
8.5	Therapie von Mitkionsproblemen	147
9	Infusionstherapie	149
9.1	Physiologische* Verhältnisse des Wasser- und Elektrolythaushaltes	150
9.2	Störungen im Wasserhaushalt	150
9.3	Störungen im Elektrolythaushalt	152
9.4	Störungen im Säure-Basen-Gleichgewicht	153
9.5	Störungen bei Mangel an Spurenelementen	153
9.6	Vitaminzusätze	153
9.7	Allgemeine Aspekte der Infusionstherapie	153

10	Auf Magen und Darm wirkende Stoffe	155
10.1	Aufbau des Verdauungsapparats	156
10.2	Medikamente bei Säure- und Enzymmangel	156
10.3	Medikamente gegen Säureüberschuss	159
10.4	Behandlung der Verstopfung (Obstipation)	163
10.5	Behandlung von Durchfallerkrankungen (Diarrhöen)	164
10.6	Mittel, die die Aufnahme von Fetten aus dem Magen-Darm-Kanal verhindern	167
10.7	Mittel, die das Hungergefühl verringern (Anorektika)	168
11	Gegen Bakterien und Pilze wirkende Stoffe	171
11.1	Allgemeines	172
11.2	Desinfektionsmittel	173
11.3	Antibiotika	176
11.3.1	Antibiotika, die die Zellwandsynthese hemmen	176
11.3.2	Antibiotika, die die Permeabilität der Zytoplasmamembran verändern	180
11.3.3	Antibiotika, die die Proteinbiosynthese hemmen	181
11.3.4	Antibiotika, die die Nukleinsäuresynthese stören	184
11.4	Antimykotika	187
12	Medikamentöse Behandlung bösartiger Tumoren (Chemotherapie)	189
12.1	Allgemeines zu Krebserkrankungen	190
12.2	Arzneistoffe, die das Zellwachstum unterdrücken (Zytostatika)	191
12.2.1	Allgemeines zu Zytostatika	191
12.2.2	Einige wichtige Zytostatika	193
12.2.3	Sicherer Umgang mit Zytostatika in Apotheke und Klinik	198
13	Stoffe, die die körpereigene Abwehr beeinflussen	207
13.1	Das Immunsystem	208
13.2	Stoffe, die die körpereigene Abwehr herabsetzen (Immunsuppressiva)	209
13.3	Impfungen	212
13.3.1	Impfarten	212
13.3.2	Impfstoffarten	213
13.3.3	Lagerung von Impfstoffen	213
13.3.4	Einige Impfungen	214
14	Mittel zur Behandlung von Virusinfektionen	229
14.1	Grundlagen	230
14.2	Medikamentöse Therapie von Viruserkrankungen	230

15	Arzneimittel bei Tropenkrankheiten	235
15.1	Allgemeines	236
15.2	Ausgewählte Erkrankungen	236
16	Hormone	243
16.1	Das Hormonsystem	244
16.2	Schilddrüsenhormone	246
16.3	Nebennierenrindenhormone	248
16.3.1	Funktion und Fehlfunktion der Nebennierenrinde	248
16.3.2	Glukokortikoide	249
16.4	Hormone der Bauchspeicheldrüse	250
16.4.1	Physiologische Wirkungen	250
16.4.2	Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)	251
16.4.3	Behandlung des Diabetes mellitus	252
16.5	Histamin	258
16.6	Sexualhormone	259
16.6.1	Weibliche Sexualhormone	259
16.6.2	Männliche Sexualhormone	263
17	Mittel zur Behandlung von Allergien	265
17.1	Die allergische Reaktion	266
17.2	Therapie der Allergie, Typ-I-Reaktion	268
18	Haut- und Wundpflege des alten Menschen	273
18.1	Aufbau und Funktion der Haut	274
18.2	Hautpflege und Dekubitus	276
18.3	Mittel gegen Hautparasiten	278
18.4	Mittel gegen Hautjuckreiz (Antipuriginosa)	279
19	Vitamine	281
19.1	Allgemeines	282
19.2	Fettlösliche Vitamine	282
19.3	Wasserlösliche Vitamine	285
19.4	Spurenelemente	287
20	Enterale und parenterale Ernährung	291
20.1	Ernährung im Krankheitsfall	292
20.2	Spezielle Aspekte der enteralen Ernährung	293
20.3	Spezielle Aspekte der parenteralen Ernährung	294
20.3.1	Bausteine der parenteralen Ernährung	294
20.4	Allgemeine und ethische Betrachtung der künstlichen Ernährung	296

21	Arzneimittel in der Schwangerschaft	297
21.1	Grundlagen	298
21.2	Bewertung ausgewählter Arzneistoffe	299
22	Arzneimittel und Kinder	307
22.1	Besonderheiten bei Kindern	308
23	Arzneimittel und alte Menschen	311
23.1	Allgemeines	312
23.2	Besonderheiten bei alten Menschen	312
23.3	Wirkungsveränderung einiger ausgesuchter Arzneimittelgruppen	313
23.4	Spezielle Medikamente für alte Menschen (Geriatrika)	314
23.5	Die Priscus-Liste; Medikamente, die für Senioren ungeeignet sind	318
24	Osteoporose und Hyperkalziämie	321
24.1	Medikamentöse Prophylaxe und Therapie	323
25	Maßnahmen und Arzneistoffe zur Behandlung von Vergiftungen	327
25.1	Allgemeines	328
25.2	Aufrechterhaltung der lebensnotwendigen Funktionen (Vitalfunktionen)	330
25.3	Erste Hilfe bei äußerlichen Vergiftungen	332
25.4	Maßnahmen zur Giftentfernung	334
25.5	Maßnahmen zur beschleunigten Giftauusscheidung (nach Resorption)	335
25.6	Giftinformationszentren	336
25.7	Einige Gifte und ihre Gegengifte	336
25.7.1	Chemische Gifte	336
25.7.2	Pflanzengifte	341
25.7.3	Tiergifte	345
26	Spezielle Medikamente für den Rettungsdienst und Notfallmedikamente	349
26.1	Allgemeines	350
26.2	Infusionslösungen	350
26.2.1	Elektrolytlösungen	351
26.2.2	Zuckerlösungen	353
26.2.3	Kolloidale Volumenersatzmittel	355
26.3	Herz-Kreislauf-Medikamente	358
26.3.1	Blutdrucksenkende Medikamente	358

26.3.2	Blutdruckerhöhende Medikamente	361
26.3.3	Medikamente, die die Herzkraft steigern	364
26.3.4	Medikamente, die die Herzfrequenz beeinflussen	364
26.4	Medikamente, die vorwiegend das respiratorische System beeinflussen	367
26.5	Medikamente gegen Schmerzen	368
26.5.1	Medikamente, die vorwiegend spasmolytisch (krampflösend) wirken . .	368
26.5.2	Opiate und weitere Analgetika	368
26.6	Medikamente zur Beruhigung	370
26.7	Kortikoide und Antiallergika	373
26.8	Medikamente zur Narkoseeinleitung und zur Intubation	375
26.9	Medikamente gegen Vergiftungen	378
 Serviceteil	387
	Informationszentren für Vergiftungsfälle	388
	Abkürzungen.	390
	Glossar	391
	Literatur	400
 Stichwortverzeichnis	401

Grundlagen

- 1.1 Was versteht man unter einem Arzneimittel? – 2
- 1.2 Einteilung der Arzneimittel – 2
- 1.3 Definition einiger Begriffe aus der Pharmakologie – 3
- 1.4 Wann und wie kann ein Arzneistoff wirken? – 5
 - 1.4.1 Verabreichung (Applikation) – 6
 - 1.4.2 Aufnahme (Resorption*) – 8
 - 1.4.3 Verteilung (Distribution) – 12
 - 1.4.4 Verstoffwechslung (Biotransformation) – 14
 - 1.4.5 Ausscheidung (Elimination) – 15
- 1.5 Arzneimitteleinnahme – 17
 - 1.5.1 Vor, zu oder nach den Mahlzeiten? – 17
 - 1.5.2 Wechselwirkungen mit der Nahrung – 18
- 1.6 Verabreichung von Arzneimitteln – 20
 - 1.6.1 Möglichkeiten der Verabreichung – 20
 - 1.6.2 Zubereitung von Arzneimitteln – 27
 - 1.6.3 Lagerung – 28
 - 1.6.4 Aufbrauchsfristen – 28
 - 1.6.5 Abgabe – 29
 - 1.6.6 Packungsbeilage – 29
- 1.7 Compliance* – 31
 - 1.7.1 Was versteht man unter Compliance? – 31
 - 1.7.2 Warum zeigen die Patienten nicht die geforderte Compliance? – 31
- 1.8 Was versteht man unter einem Gift? – 32
- 1.9 Placebos – 33
 - 1.9.1 Was sind Placebos? – 33
 - 1.9.2 Placebos im täglichen Gebrauch – 33
 - 1.9.3 Placebos zum Applikationstraining für Patienten – 34
 - 1.9.4 Placebos in der Arzneimittelforschung – 34

1.1 Was versteht man unter einem Arzneimittel?

Ist Melissen- oder Pfefferminztee ein Arzneimittel?

Ist Süßstoff wie z. B. Natriumcyclamat ein Arzneimittel?

Ist ein Vorbeugemittel wie Echinacin® ein Arzneimittel?

Ist die Antibabypille ein Arzneimittel?

Ist eine chirurgische Nadel ein Arzneimittel?

Ist eine Prothese ein Arzneimittel?

Ist ein Röntgenkontrastmittel ein Arzneimittel?

Bevor diese Fragen beantwortet werden können, muss zunächst einmal geklärt werden, was allgemein unter einem Arzneimittel zu verstehen ist

➤ **Das Arzneimittel – auch Heilmittel, Medikament, Pharmakon oder Präparat genannt – wird zu diagnostischen Zwecken oder zur Behandlung von Krankheiten verwendet. Es wird aus natürlichen Grundstoffen oder synthetischen und ggf. (pharmazeutisch) speziell zubereiteten Wirksubstanzen hergestellt.**

Grundstoffe und Wirksubstanzen sind die sog. **Arzneistoffe**, die einzeln oder in Kombination zusammen mit den sog. **Hilfsstoffen** (z. B. Zäpfchengrundmasse, Zuckersirup, Geschmacksstoffe u. v. a.) das Arzneimittel bilden.

Als **Monopräparat** bezeichnet man beispielsweise Aspirin®, weil es nur einen einzigen Arzneistoff (Azetylsalizylsäure) enthält. Aspirin® plus C dagegen ist eine Wirkstoffkombination (**Kombipräparat**) aus Azetylsalizylsäure und Ascorbinsäure.

Zur besseren Unterscheidung von **Arzneimittel** (= Präparat) und **Arzneistoffe** sind in diesem Buch alle Präparate als registriertes Warenzeichen® gekennzeichnet. Die im Glossar erläuterten Begriffe und Abkürzungen tragen im Text ein Sternchen*.

In den folgenden Kapiteln soll versucht werden, Antworten auf die eingangs gestellten Fragen zu finden.

1.2 Einteilung der Arzneimittel

■ Freiverkäufliche Arzneimittel

Diese Mittel können auch im Supermarkt mit Selbstbedienung angeboten werden. Ihre Abgabe unterliegt nicht der Kontrolle eines Apothekers. Beispiele hierfür sind Knoblauchpräparate, Melissengeist oder auch Franzbranntwein. Werden diese in der Apotheke angeboten, so dürfen sie in der Freiwahl platziert werden.

1.3 · Definition einiger Begriffe aus der Pharmakologie

■ Apothekenpflichtige Arzneimittel

Diese Medikamente dürfen nur in Apotheken verkauft werden. Eine Selbstbedienung der Kunden ist hierbei nicht erlaubt, d. h. für diese Arzneimittel soll und muss der Apotheker dem Patienten beratend und aufklärend zur Seite stehen. Hierzu zählen u. a. leichte Schmerzmittel wie Aspirin[®], Paracetamol oder Ibuprofen. Es handelt sich hierbei meist um typische Sichtwahlartikel.

■ Verschreibungspflichtige Arzneimittel

Diese Medikamente dürfen in der Apotheke nur nach Vorliegen einer ärztlichen, zahnärztlichen oder tierärztlichen Verschreibung (Rezept) abgegeben werden. Meist handelt es sich um sehr stark wirksame Arzneimittel. Daher soll zum Schutz der Gesundheit der Patienten nur der Arzt oder Zahnarzt bzw. bei Tieren der Tierarzt über Einsatz, Stärke und Menge dieser Medikamente entscheiden.

■ Betäubungsmittel

Diese Stoffe unterliegen dem Betäubungsmittelgesetz (► Kap. 3). Die meisten dieser Arzneimittel können eine starke Sucht und Medikamentenabhängigkeit hervorrufen. Daneben werden sie oft als Rauschdrogen missbräuchlich von Suchtkranken eingesetzt. Der Arzt darf solche Mittel (z. B. Morphin) nur durch Verwenden eines speziellen Rezeptformulars verordnen. Betäubungsmittel sind ebenfalls nur in der Apotheke erhältlich. In der öffentlichen Apotheke dürfen Betäubungsmittel nur bei Vorlage eines BTM-Rezeptes abgegeben werden. Ausnahme: Notfallverordnung. Für die Abgabe von Betäubungsmitteln für den Stationsbedarf muss die Anforderung mit speziellen Betäubungsmittelanforderungsscheinen erfolgen.

Zu welcher Gruppe nun ein Arzneimittel gehört, wird im Arzneimittel- bzw. im Betäubungsmittelgesetz (► Kap. 2 und ► Kap. 3) festgelegt, sodass Einordnungsschwierigkeiten weitgehend vermieden werden können.

1.3 Definition einiger Begriffe aus der Pharmakologie

Pharmakologie Lehre von den Wechselwirkungen zwischen einer Substanz und dem Körper (z. B. die blutdrucksenkende Wirkung von Adalat[®]).

Pharmakokinetik Lehre von der Wirkung des Organismus auf den zugeführten Stoff. Was macht der Körper mit dem Arzneistoff? Beispiel: Ethanol wird in den Blutkreislauf aufgenommen, dann über Acetaldehyd zu Essigsäure oxidiert und über die Niere ausgeschieden.

Pharmakodynamik Lehre von den Wirkungsmechanismen der Arzneistoffe im Körper. Was macht der Arzneistoff mit dem Körper? Beispiel: Glibenclamid stimuliert

die Insulinsekretion, sodass ein überhöhter Blutglukosespiegel reduziert wird (Diabetestherapie).

Klinische Pharmakologie Bereits bekannte Arzneistoffe werden am Menschen untersucht (z. B. Dosisfindung eines neuen Antibiotikums).

Toxikologie Lehre von den schädlichen Eigenschaften bestimmter Stoffe.

Wirk(ungs)stärke Maß für die Konzentration eines Arzneistoffes, die zum Erzielen einer bestimmten Wirkung erforderlich ist. Je größer die Wirkstärke eines Arzneistoffes, desto kleiner ist die benötigte Konzentration bzw. die Dosis.

Praxistipp				
Aspirin® wird zur entzündungshemmenden (antiphlogistischen) Therapie in Tagesdosen zu 3000 mg gegeben; ein Präparat mit Etoricoxib wird dagegen für die gleiche Indikation* mit 90 mg verabreicht.				

Bioverfügbarkeit Das sind die Geschwindigkeit und das Ausmaß, mit der der Wirkstoff am Wirkort verfügbar ist. Sie gibt den prozentualen Anteil der verabreichten Dosis an, der dann tatsächlich zur Wirkung kommt. Beispiel: Ein Arzneistoff wird sehr schnell in der Leber abgebaut, sodass nur 20 % das Zielorgan erreichen.

Therapeutische Breite Sie bezeichnet die Spanne zwischen therapeutischer und toxischer* Dosis eines Arzneistoffes. Je größer diese Spanne, desto ungefährlicher ist das Medikament.

Metabolismus Dieser Begriff bezeichnet den Ab- bzw. Umbau der Arzneistoffe durch den Körper. Die entstehenden Produkte können ebenso wie der ursprüngliche Arzneistoff noch eine pharmakologische Wirkung besitzen oder aber durch den molekularen Umbau wirkungslos werden. Ziel des Metabolismus ist es, die fremden Stoffe in eine für den Körper ausscheidbare Form zu bringen. Die Abbauprodukte sind eher fettlöslich, wenn sie über den Leber-Galle-Weg ausgeschieden werden, sie sind dagegen mehr wasserlöslich, sofern sie mit dem Urin (renal) den Kreislauf verlassen. Das wichtigste Organ des Metabolismus ist die Leber. Eine andere Bezeichnung für den Begriff Metabolismus ist das Wort Bio-transformation, da die Arzneistoffe im Körperbiologisch umgebaut, d. h. transformiert werden.

Steady state Davon spricht man, wenn die Invasion quantitativ* gleich der Evasion (► Abschn. 1.4) ist (input = output); d. h., die Wirkkonzentration im Körper bleibt

1.4 · Wann und wie kann ein Arzneistoff wirken?

konstant. Dies ist v. a. bei der Dauermedikation von Arzneistoffen bedeutsam, z. B. bei der Therapie des hohen Blutdrucks.

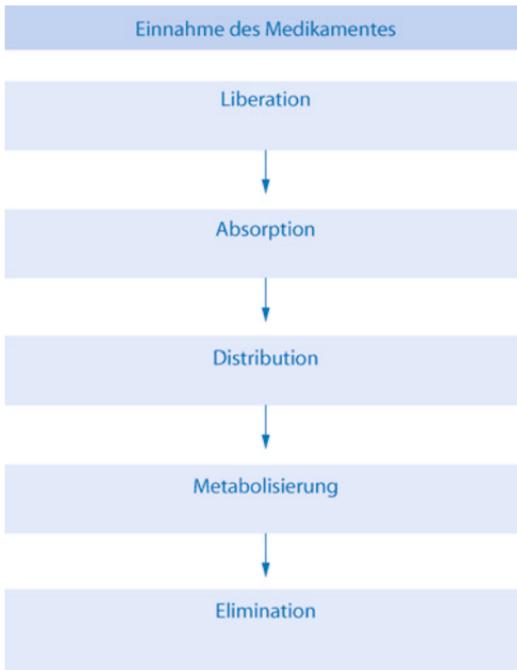
1.4 Wann und wie kann ein Arzneistoff wirken?

Die Wirkung eines Arzneistoffes ist die Folge komplexer Vorgänge im Organismus. Hierbei unterscheiden wir 3 Phasen (■ Abb. 1.1):

- pharmazeutische Phase,
- pharmakokinetische Phase und
- pharmakodynamische Phase.

➤ Erst nach Auflösung und Verteilung kann der Arzneistoff seine Wirkung im Körper entfalten.

Zuerst muss es zu einer Freisetzung (**Liberation**) des Arzneistoffes im Körper kommen. Daraufhin wird das Pharmakon in den Blutkreislauf aufgenommen (**absorbiert**) und im Körper verteilt (**distribuiert**). Der **Metabolismus** verändert das Arzneistoff-



■ Abb. 1.1 Verfolgung des Weges eines oral eingenommenen Medikaments im Körper

1 molekül, d. h. seine Konzentration nimmt ab. Zum Schluss muss der veränderte oder auch unveränderte Arzneistoff den Körper wieder verlassen können, d. h. das Arzneimittel wird eliminiert. Dies ist das **LADME**-Prinzip.

Die pharmazeutische Phase beinhaltet den Zerfall der Arzneiform sowie die Auflösung des Arzneistoffes. Somit wird hier Bezug auf die galenischen* Eigenschaften der Arzneiform genommen.

Die pharmakokinetische Phase bezieht sich auf die **Invasion** und die **Evasion** des Arzneistoffes. Wobei man unter Invasion die Adsorption und die Distribution des Arzneistoffes im Körper versteht. Die Evasion ist der Metabolismus und die Elimination des Arzneistoffes.

Die pharmakodynamische Phase stellt die Beeinflussung des Körpers durch das Arzneimittel und dessen Abbauprodukte in der Zeit zwischen Invasion und Evasion dar. In der pharmakodynamischen Phase zeigt das Medikament seine Wirkung, z. B. Blutdrucksenkung, Schmerzstillung oder Diurese (verstärkte Harnausscheidung).

1.4.1 Verabreichung (Applikation)

■ Allgemeines zur Applikation

Ein Arzneimittel, das aus einem oder mehreren Arzneistoffen besteht, kann entweder auf die Körperoberfläche, d. h. auf die Haut oder die Schleimhaut aufgebracht, innerlich eingenommen oder mit Hilfe perforierender Instrumente (Spritzen, Impfpistolen) ins Körperinnere injiziert werden. Der Applikationsort und die Arzneiform müssen sich nach den physikalischen und chemischen Eigenschaften des Arzneistoffes (Benzylpenicillin z. B. wird durch die Magensäure zerstört), dem gewünschten Wirkeintritt, der geforderten Wirkdauer und dem Ort, an dem der Arzneistoff wirken soll, richten. Soll der Wirkeintritt schnell erfolgen, so muss injiziert werden, da somit die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt umgangen werden kann. Ebenso schnell wirksam ist die nasale oder inhalative Applikation. Wird dagegen ein verzögerter Wirkeintritt und eine verlängerte Wirkdauer gefordert, so kann das Arzneimittel oral (z. B. als Retardtablette) gegeben werden.

Auch ist die intramuskuläre Injektion als ölige Lösung oder Suspension möglich (z. B. Benzylpenicillin in öliger Lösung), denn dadurch entsteht ein Depot im Muskel, aus dem der Arzneistoff langsam freigesetzt wird. Für die Behandlung lokaler Wunden wird man zuerst an die topische (örtlich wirksame) Applikation denken und z. B. eine Dexpanthenolsalbe auf die Haut auftragen. Ist der Patient bewusstlos oder kann er nicht mehr schlucken, so muss injiziert werden. Bei ängstlichen Patienten ist die Injektion zu vermeiden und eher auf oral wirksame Arzneiformen auszuweichen. Statt des zu injizierenden Benzylpenicillins ist dann evtl. ein Penicillinsaft (z. B. Iso-cillin®) zu geben. Viele Arzneimittel mit Eiweißcharakter, z. B. Enzympräparate (Wobenzym® oder Pangrol®), werden durch die Magensäure bzw. durch Proteasen (Enzy-

1.4 · Wann und wie kann ein Arzneistoff wirken?

me des Magen-Darm-Kanals) zerstört. Durch einen magensaftresistenten Überzug über solchen Tabletten lösen sich diese erst im Dünndarm auf, wo sie nicht mehr zerstört werden. Somit ist durch die galenische* Beeinflussung der Arzneiform wieder eine orale Applikation möglich.

■ Welche Applikationsarten und -orte gibt es?

Topische Applikation Beispiele hierfür sind Salben für kranke Hautstellen, orale Gaben von Adsorbentien* (z. B. medizinische Kohle bei Vergiftungen), Broncholytika in Form von Inhalationssprays (z. B. Sultanol® Spray) und Injektionen von Lokalanästhetika in bestimmte Gewebe. Der Vorteil der topischen Applikation liegt in der kleinen Arzneistoffmenge, die benötigt wird, da das Medikament dort aufgebracht wird, wo es zur Wirkung kommen soll. Außerdem wird der restliche Teil des Körpers weniger mit dem Arzneistoff belastet, d. h. die Nebenwirkungen sind geringer. So wird bei der ständigen Gabe von Kortikoiden leicht ein Cushing-Syndrom* erzeugt. Bei der kurzfristigen, lokalen Anwendung von Kortikoidsalben treten jedoch nur wenige Nebenwirkungen auf. Vorsicht ist aber bei Kleinkindern geboten, da deren Haut noch nicht so dick wie die der Erwachsenen ist und dadurch mehr Arzneistoff resorbiert werden kann.

Parenterale* Applikation Die intravasale (in ein Blutgefäß hinein erfolgende), d. h. meist intravenöse (unmittelbar in eine Vene hinein erfolgende, i.v.-) Injektion oder Infusion hat den Vorteil, dass zum einen exakt dosiert werden kann (kein First-pass-Effekt*, keine Resorptionsverluste*), zum anderen wird der Arzneistoff mit dem Blut schnell zu seinem Wirkort transportiert. Dies ist v. a. in Notfällen wichtig (z. B. i.v.-Gabe von Adrenalin bei Herzstillstand). Der Nachteil besteht im apparativen Aufwand der Methode und der Gefahr der Keimverschleppung.

Orale Applikation Oral werden Arzneimittel am bequemsten eingenommen. Der Vorteil besteht in der einfachen und preisgünstigen Herstellung dieser Arzneiform und der bequemen Anwendung durch den Patienten selbst. Die Nachteile liegen in der unsicheren Bioverfügbarkeit durch Resorptionsverluste und den First-pass-Effekt der Leber (► Abschn. 1.4.4).

Rektale* Applikation Diese Applikationsform ist nur für Arzneimittel mit großer therapeutischer Breite geeignet, da die Resorptionsverhältnisse schwer zu quantifizieren sind. Schmerzstillende und fiebersenkende Mittel (Analgetika und Antipyretika wie z. B. Ben-u-ron® Supp.) werden dagegen bei Säuglingen und Kleinkindern gerne rektal verabreicht, z. B. bei Verweigerung durch das Kind, bei Schluckstörungen usw. Ebenso bietet diese Applikationsart Vorteile bei Patienten, die zu Erbrechen oder Magen-Darm-Problemen neigen und wenn eine parenterale* Gabe nicht notwendig ist.

1.4.2 Aufnahme (Resorption*)

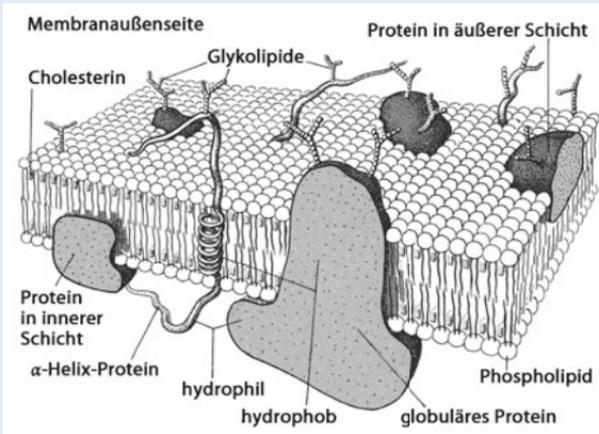
Unter der Resorption eines Stoffes versteht man dessen Aufnahme von der Körperoberfläche (Haut oder Schleimhaut) oder aus örtlich begrenzten Stellen im Körper in die Blutbahn oder in das Lymphsystem. Hier erfolgt dann die Verteilung in den Gesamtorganismus. Da ein Arzneistoff nur dann wirksam werden kann, wenn er in ausreichender Menge am Wirkort vorliegt, ist die Resorption Voraussetzung für den therapeutischen Erfolg, es sei denn, dass das Arzneimittel intravasal gegeben oder nur lokal appliziert wird.

■ Wie kommt nun der Arzneistoff an den Wirkort?

Die eigentliche Resorptionsbarriere, die Trennlinie zwischen äußerem und innerem Milieu, ist die Oberflächenmembran der Zellen. Diese Membran besteht aus einer Lipiddoppelschicht, in der Proteine ein- oder aufgelagert sind. Einige Proteine reichen durch die ganze Membran hindurch und bilden Poren. Diese Poren lassen hydrophile* (wasserlösliche) Stoffe durchtreten. Die Lipiddoppelschicht ist dagegen für lipophile* (fettlösliche) Stoffe durchlässig (■ Abb. 1.2).

Der Substanzdurchtritt durch die Membran kann als

- Diffusion,
- erleichterte Diffusion (proportional zu dem Konzentrationsgefälle),
- aktiver Transport (energieverbrauchender Carrier*) und
- Pinozytose*, Phagozytose* oder Persorption* erfolgen.



■ Abb. 1.2 Biomembran. (Aus Schmidt u. Thews 1990)

1.4 · Wann und wie kann ein Arzneistoff wirken?

Pinozytose bedeutet die Aufnahme kleiner Flüssigkeitstropfen aus dem Magen-Darm-Kanal. Bei der Phagozytose werden dagegen Feststoffteilchen aufgenommen. Das Hereinnehmen von festen Teilchen zwischen den Epithelzellen hindurch in den Organismus bezeichnet man als Persorption.

■ **Resorption bei bukkaler* oder sublingualer* Applikation**

Lipophile Arzneistoffe können bei dieser Verabreichungsform gut resorbiert werden. Dadurch bedingt treten weder ein First-pass-Effekt*, noch eine Inaktivierung durch Magensäure oder gastrointestinale* Enzyme auf (Nitroglyzerinspray oder -zerbeißkapsel im Angina-pectoris-Anfall). Auch in der Schmerztherapie wird diese Art der Resorption gerne verwendet. Beispiele sind Temgesic sublingual® (Buprenorphin) oder Effentora® bzw. Actiq® Tabletten mit dem Wirkstoff Fentanyl.

■ **Resorption bei oraler Applikation**

Die Resorption im Verdauungstrakt wird von verschiedensten Faktoren beeinflusst. Im Magen werden wegen des sauren pH-Werts alkalische Stoffe nicht resorbiert.

Die Dauer der Magenpassage hängt u. a. vom Füllungszustand des Magens ab. Ethanol hat eine hyperämisierende* Wirkung und beschleunigt dadurch die Resorption. Außerdem besitzt Ethanol gute Lösungsmittleigenschaften, was ebenfalls die Aufnahme fördert. Der Dünndarm besitzt eine besonders große Resorptionsoberfläche, die durch Schleimhautfalten, -zotten und -mikrovilli* gebildet wird, sodass 200 m² Oberfläche zur Verfügung stehen. Laxanzien aber (z. B. Rizinusöl) verkürzen die Passagenzeiten enorm, sodass mit verminderter Resorption gerechnet werden muss. Bei Vergiftungen wird gerade dies angestrebt. Manche Arzneistoffe werden bei leerem Magen besser resorbiert (z. B. Biphosphonate), andere Wirkstoffe, wie z. B. viele Antibiotika, besser zum Essen resorbiert.

■ **Resorption bei rektaler* Applikation**

Bei der Applikation im unteren Rektumbereich werden die Arzneistoffe direkt in die untere Hohlvene absorbiert, sodass kein First-pass-Effekt auftritt. Das Problem liegt aber in der schwankenden und niedrigen Resorptionsquote.

■ **Resorption bei nasaler Applikation**

Die Resorptionsverhältnisse liegen hier ähnlich wie bei der Mundschleimhaut. Oft werden abschwellende Nasentropfen lokal (topisch) angewendet. Vorsicht ist geboten bei der Verwendung von Nasentropfen mit α -Sympathikomimetika* (► Abschn. 4.7.2) bei Säuglingen, da es aufgrund der Resorption zu systemischen* Effekten kommen kann, d. h. es treten Blutdruckanstieg und Herzrasen (Tachykardie*) auf.

■ Pulmonale Resorption

Für die Resorption über die Lunge eignen sich besonders gasförmige Stoffe (man denke an Narkosegase wie z. B. Sevorane oder Suprane). Die Resorptionsoberfläche der Lunge beträgt ca. 100 m², es können auch Flüssigkeiten und feste Stoffe resorbiert werden. Aerosole* (fest oder flüssig) dienen v. a. der lokalen Therapie des Asthma bronchiale (z. B. Sultanol® Dosieraerosol). Ebenso wie bei der nasalen Applikation kann es zu systemischen* Nebenwirkungen kommen. Neu ist auch, dass versucht wird, Insulin inhalativ zu verabreichen (Humansinsulin Exubera® ► Kap. 16).

■ Resorption bei Applikation am Auge

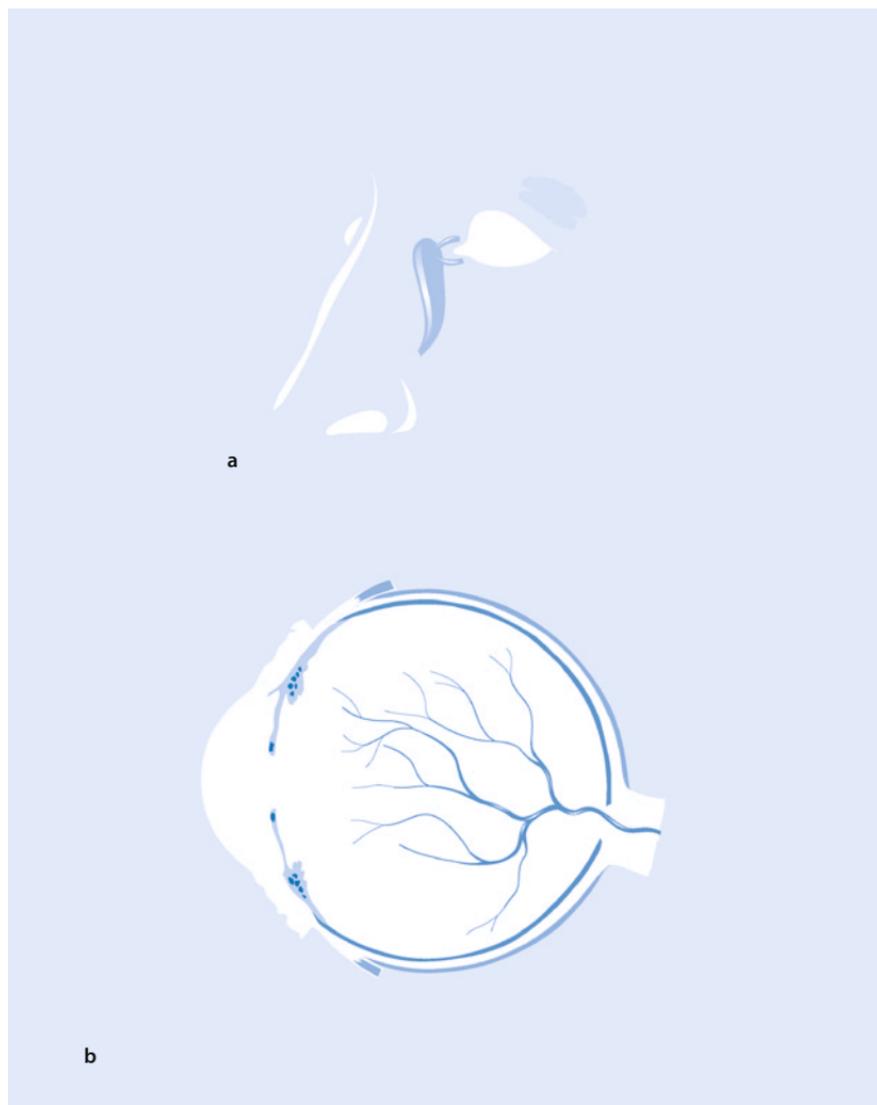
Soll das Arzneimittel ins Augeninnere eindringen, so müssen lipophile und hydrophile Strukturen überwunden werden (Abb. 1.3 a–b Auge. a »Umgebung« des Auges, b Schema des Augapfels, Abb. 1.3). Das Korneaepithel* und -endothel* stellen lipophile Strukturen dar, während durch das Stroma (Bindegewebsgerüst der Iris) nur hydrophile Stoffe diffundieren können (z. B. das Parasympathikomimetikum Pilocarpin, ► Abschn. 4.7.3, das als Miotikum*, also zur Pupillenverengung angewendet wird).

■ Resorption bei Applikation auf der Haut

Die Haut dürfte eigentlich keine resorptiven Eigenschaften haben, da sie den Körper ja vor Schadstoffen schützen soll. Eine Resorption ist zwar transfollikulär* oder transepidermal* möglich, jedoch ist die Resorptionsquote durch die Haut viel kleiner als durch die Schleimhaut. Das Stratum corneum* ist nicht kapillarisiert (durchblutet) und hat nur 10% Wassergehalt. Es stellt also eine Resorptionsbarriere dar. Lipidlösliche Substanzen, die z. T. noch wasserlösliche Strukturanteile haben, können noch am leichtesten aufgenommen werden. Fette Öle und rein hydrophile Stoffe werden kaum resorbiert.

Man kann aber die Aufnahme durch die Haut erhöhen, z. B. durch Wärmeeinwirkung, hyperämisierende* Reagenzien (Ethanol) oder durch Lösungsmittel [Dimethylsulfoxid (DMSO)]. In entzündeten Hautgebieten ist die Resorptionsquote erhöht; ebenso wenn das Stratum corneum durch Verbrennungen zerstört ist. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist das Stratum corneum wenig ausgebildet, sodass auch hier die Resorption erleichtert ist. Deshalb sollten bei kindlichen Ekzemen keine allzu starken Glukokortikoidsalben (Cortison) angewendet werden (► Abschn. 16.3.1 Cushing-Syndrom*). Für Senioren gilt dieselbe Gesetzmäßigkeit (Papierhaut). Neue Systeme benutzen die Haut als Resorptionsorgan für Stoffe, die einen hohen First-pass-Effekt haben und in kleinen Dosen angewendet werden (z. B. Scopolaminpflaster, Östrogenpflaster, Nitroglyzerinpflaster, Nikotinpflaster, Fentanylpflaster, Buprenorphinpflaster, Östrogen-/Gestagenpflaster, Lidocain/Prilocainpflaster [als Occlusionspflaster], Rotigotinpflaster oder Rivastigmin). Neu ist auch das Capsicain-haltige Pflaster zur kutanen Schmerztherapie Qutenza®, welches nur ca. 30 min auf der Haut bleiben muss.

1.4 · Wann und wie kann ein Arzneistoff wirken?



■ Abb. 1.3 a–b Auge. a »Umgebung« des Auges, b Schema des Augapfels

■ Resorption bei parenteraler* Applikation

Bei der Injektion (■ Abb. 1.7) unter die Haut (subkutan, s. c.) oder in den Muskel (intramuskulär, i. m.) hängt die Resorption von der Durchblutung des Gewebes ab. Bei der intravasalen Injektion (z. B. in die Venen) muss keine Resorptionsbarriere überwunden werden.

■ Resorptionsbeeinflussung

Veränderung der Resorption bei parenteralen Arzneiformen. Man kann versuchen, die Resorption z. B. bei i.m.-Injektion mit Hyaluronidasen zu steigern. Andererseits ist es möglich, durch folgende Maßnahmen die Resorption zu verzögern:

- Lösen oder Suspendieren des Arzneistoffes in einem öligen Vehikel
- Adsorption des Arzneistoffes an ein Trägermolekül, welches die Diffusion des gelösten Arzneistoffes verzögert
- Verwendung von Kristallsuspensionen (z. B. Verzögerungsinsuline)

Veränderung der Resorption bei oraler Applikation. Bei Tabletten bzw. Dragees lässt sich die Wirkstoff-Freigabe durch Umhüllung des Arzneistoffes mit schwer löslichen Überzügen oder durch Einbettung in Wachse/Fette steuern. Die Bindung des Arzneistoffes an Ionenaustauscherharze verlängert ebenfalls die Arzneistoff-Freigabe (z. B. Codipront® Saft, z. Z. außer Handel).

1.4.3 Verteilung (Distribution)

Ist das Pharmakon in die Blutbahn gelangt, wird es im Gefäßsystem mit dem Blutstrom verteilt. Infolge des Konzentrationsgefälles vom Blut zum Gewebe versucht der Arzneistoff, die Blutbahn zu verlassen und sich im Gesamtorganismus zu verteilen. Die Verteilung hängt von der Molekülgröße, der Bindung an Plasma- und Gewebsproteine, der Durchlässigkeit der Membranen sowie von der Durchblutung der Gewebe ab.

■ Welche Verteilungsräume gibt es?

Der Organismus kann in den Intrazellulärraum und in den Extrazellulärraum unterteilt werden. Zum Intrazellulärraum (75 % des Körpergewichtes, bei Säuglingen noch mehr) gehören die intrazelluläre Flüssigkeit und die festen Zellbestandteile. Der Extrazellulärraum (22 % des Körpergewichtes) wird unterteilt in Plasmawasser, interstitiellen* Raum (leicht diffundierbare Flüssigkeit im Interstitium* und Flüssigkeit in Gewebe und Haut) und in transzelluläre Flüssigkeit (Liquor cerebrospinalis, Kammerwasser und Peridolymphe, d. h. Flüssigkeit in Körperhöhlen und Hohlorganen).

1.4 · Wann und wie kann ein Arzneistoff wirken?

Verteilen kann sich folglich ein Arzneimittel

- nur im Plasma,
- im Plasma und im restlichen Extrazellulärraum oder
- im Intra- und Extrazellulärraum.

Die Konzentration eines Stoffes im Plasma, der sog. Blutspiegel (Plasmaspiegel), wird mit modernen analytischen Methoden (z. B. HPLC*) bestimmt und dient dem »drug monitoring« (Medikamentenüberwachung, z. B. bei Vancomycin oder Gentamycin). Makromoleküle können, nachdem sie i. v. gegeben worden sind, den Plasmaraum nicht mehr verlassen (z. B. Plasmaexpander wie der Arzneistoff Dextran). Die Verteilung der übrigen Arzneistoffe zwischen Plasma und interstitiellem Raum wird vom Kapillaraufbau bestimmt. Besonders guter Austausch ist dort möglich, wo das Endothel und die Basalmembranen Lücken aufweisen [z. B. in der Leber, Milz und im retikuloendothelialen System (RES*)]. Die Hirnkapillaren sind aber zusätzlich von Neurogliazellen* umgeben, sodass hier eine verminderte Durchgängigkeit für Arzneistoffe besteht. Man spricht von der Blut-Hirn-Schranke. Bei entzündlichen Prozessen ist jedoch die Durchlässigkeit (Permeabilität*) dieser Barriere erheblich erhöht, sodass jetzt leicht Stoffe ins ZNS gelangen können (Kumulation*, Nebenwirkungen, Toxizität*).

Wichtig für die Verteilungsprozesse ist die Eiweißbindung, denn ein an Plasma-eiweiß gebundenes Pharmakon kann den Plasmaraum so nicht verlassen. Ebenso möglich ist eine Bindung an Gewebsproteine, sodass die Rückverteilung ins Plasma gehemmt, d. h. die Elimination verlängert ist. Bei Neugeborenen ist der Prozentsatz des an Plasmaeiweiß gebundenen Arzneistoffs kleiner, sodass das Arzneimittel schneller verteilt wird und die Gefahr der Überdosierung eher besteht.

■ Welche Faktoren beeinflussen weiterhin die Verteilung?

Der Einfluss der Löslichkeit des Arzneistoffes auf die Verteilung zeigt sich auch darin, dass sich lipophile Arzneistoffe überwiegend im fettreichen Gewebe, hydrophile Stoffe hauptsächlich extrazellulär anreichern. Vor dem Erreichen des Verteilungsgleichgewichtes wird die Verteilung im hohen Maße von der Durchblutung der Organe bestimmt.

Besondere Verteilungsvorgänge sind im Magen-Darm-Trakt (Gastrointestinaltrakt) zu berücksichtigen. Stoffe, die mit der Galle in den Zwölffingerdarm (Duodenum) ausgeschieden werden, können in tiefer liegenden Darmabschnitten wieder rückresorbiert werden (enterohepatischer* Kreislauf). Die Plazenta ist, da die Membran viele Poren besitzt, gut für lipophile und hydrophile Stoffe durchlässig. Es existiert hier im Gegensatz zum Gehirn keine Blut-Plazenta-Schranke, d. h., Arzneistoffe im mütterlichen Kreislauf gehen auch weitgehend in den kindlichen Kreislauf über.

In die Muttermilch treten v. a. gut lipidlösliche Substanzen über, die sich dann im Milchfett anreichern können. Auch Ethanol (Weingeist) und Nikotin gehen in die Muttermilch über.

1 Ein besonders aktueller Aspekt der Verteilungsbeeinflussung ist das »drug targeting«* (Atropin und N-Butylscopolamin).

1.4.4 Verstoffwechslung (Biotransformation)

Lipophile Stoffe werden nach der glomerulären* Filtration in den Nierentubuli* z. T. wieder rückresorbiert, d. h. sie werden nur langsam renal (über die Niere) eliminiert, sodass die Gefahr einer Kumulation* (hier: Vergiftung durch Anreicherung) besteht. Um dies zu verhindern, verfügt der Körper über Enzymsysteme, die lipophile Xenobiotika (Fremdstoffe) in hydrophilere, leichter ausscheidbare Stoffe umwandeln können. Vor allem die Leber ist ein solches metabolisierendes Organ (First-pass-Effekt;

■ Abb. 1.4).

■ Ablauf der Biotransformation

First-pass-Effekt Das gesamte venöse Blut des Magen-Darm-Traktes und damit auch alle darin enthaltenen Substanzen gelangen in die Pfortader und von hier in die Leber. Erst dann kommt das Blut mit dem Medikament zum Herzen und über den Lungenkreislauf in den großen Kreislauf. Bei der ersten Leberpassage wird der Arzneistoff schon teilweise metabolisiert. Dieser Metabolismus des Pharmakons vor dem Erreichen des großen Kreislaufs wird First-pass-Effekt genannt. Bei manchen Arzneistoffen wird die Bioverfügbarkeit dadurch stark reduziert.



■ Abb. 1.4 Die wichtigsten Vorgänge bei der Biotransformation

1.4 · Wann und wie kann ein Arzneistoff wirken?

Phase-I-Reaktion Die Arzneistoffe werden oxidiert, reduziert, methyliert oder hydrolytisch gespalten.

Phase-II-Reaktion Sie besteht aus Konjugationen* von körpereigenen Stoffen, wie z. B. Glukuronsäure, aktiviertem Sulfat, aktivierter Essigsäure oder Glyzin, mit hydrophilen oder durch Phase-I-Reaktion hydrophil gemachten Arzneistoffen.

■ Einfluss des Alters auf die Biotransformation

Beim Neugeborenen und in noch stärkerem Ausmaß beim Frühgeborenen ist die Enzymausstattung, welche die Biotransformation bewirkt, noch nicht vollständig ausgebildet. Die Glukuronyltransferase (notwendig zur Phase-II-Reaktion) wird erst ab dem Zeitpunkt der Geburt gebildet. Also werden die Arzneistoffe vom Neugeborenen in geringerem Ausmaß konjugiert, sodass es u. U. zur Kumulation* und damit zur Überschreitung der toxischen Dosis kommen kann (Grey-Syndrom nach der Chloramphenicol-Verabreichung an Säuglinge). Dagegen ist bei Kindern im Alter von 1–8 Jahren die Biotransformation gegenüber der bei Erwachsenen erhöht (u. a. durch ein größeres Lebergewicht im Verhältnis zum Körpergewicht).

1.4.5 Ausscheidung (Elimination)

Die Ausscheidung des Arzneistoffes oder seiner Abbauprodukte (Metaboliten) führt wie die Biotransformation zur Abnahme der Wirkstoffkonzentration im Körper. Je nach Löslichkeit und Dampfdruck wird die Substanz ausgeschieden:

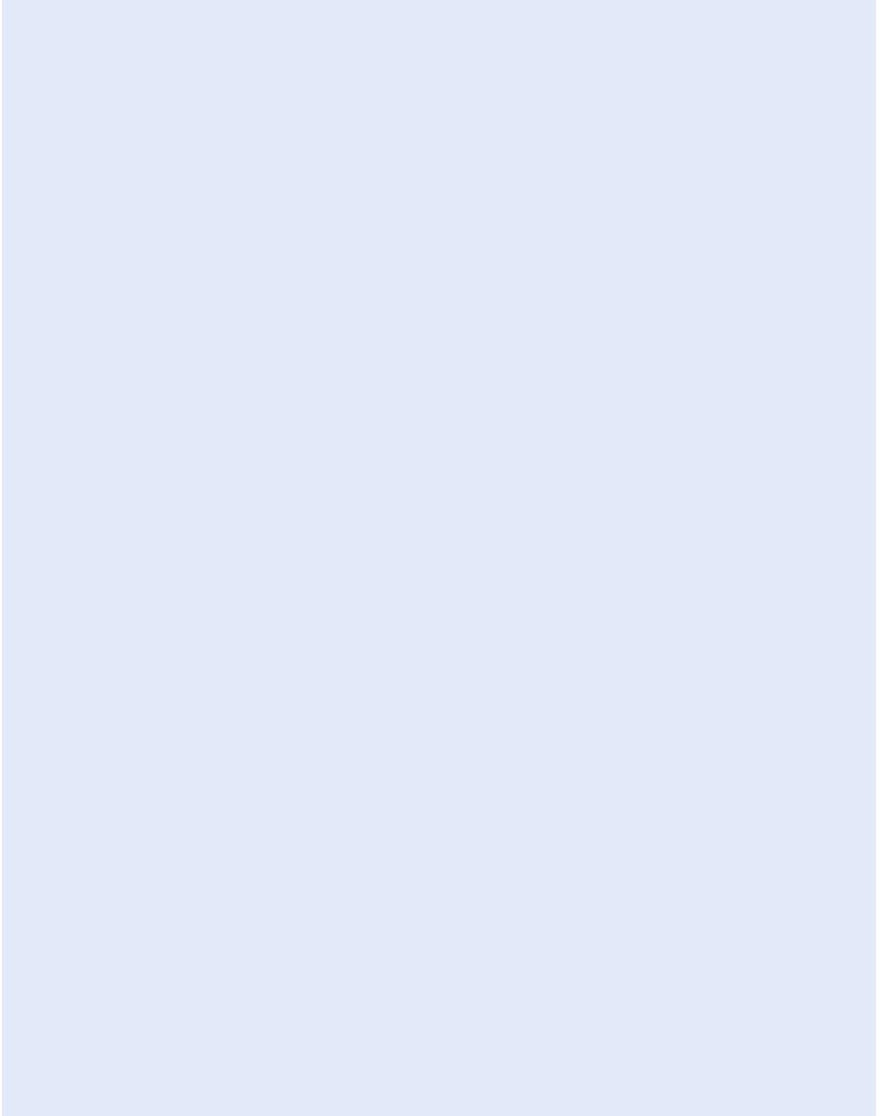
- renal, d. h. über die Niere mit dem Urin;
- biliär, d. h. mit der Galle;
- pulmonal, d. h. über die Lunge mit der Atemluft.

Die Ausscheidung durch die Haut spielt nur eine untergeordnete Rolle. Ein bekanntes Beispiel für die pulmonale und dermatogene (über die Haut) Elimination ist die Ausscheidung der Inhaltsstoffe des Knoblauchs. Bei stillenden Frauen kann die Abgabe von Pharmaka bzw. ihren Metaboliten in die Muttermilch zu bedenklichen Intoxikationen (Vergiftungen) bei Säuglingen führen.

■ Renale* Ausscheidung

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der renalen Ausscheidung werden von der glomerulären* Filtration, der tubulären* Rückresorption und der tubulären Sekretion bestimmt (■ Abb. 1.5).

Für die glomeruläre Filtration sind die Löslichkeitseigenschaften der Pharmaka ohne Einfluss. Die Filtrationsrate steigt bei Zunahme des Blutdrucks in den Glome-



■ **Abb. 1.5** Nephron mit Sammelrohr. Das Nephron besteht aus proximalem Tubulus, Intermediärtubulus und distalem Tubulus. Die geraden Bestandteile des Nephrons (Pars recta) befinden sich im Mark (22. S. 148) oder in den Markstrahlen, die gewundenen Bestandteile (Pars convoluta) befinden sich in der Rinde. Henle-Schleife = Intermediärtubulus + gerade Teile des proximalen und distalen Tubulus. (Mod. nach Junqueira u. Carneiro 1984)

1.5 · Arzneimitteleinnahme

ruluskapillaren*, bei Vergrößerung der Filtrationsfläche durch Einbeziehung der ruhig gestellten Glomerula und bei Verminderung der Plasmaeiweißbindung.

Die tubuläre Rückresorption ist für die meisten Arzneistoffe ein passiver Diffusionsprozess. Sie hängt von den Lösungseigenschaften der Pharmaka ab. Lipidlösliche Substanzen, die enteral gut resorbiert werden, durchdringen auch leicht das Tubulusepithel und werden stark rückresorbiert. Hydrophile, kaum resorbierbare Stoffe diffundieren dagegen schlecht transtubulär.

Der tubulären Sekretion liegt im Gegensatz zur tubulären Rückresorption von Pharmaka ein aktiver Prozess zugrunde. Durch ein in den Zellen der proximalen Tubuli lokalisiertes Transportsystem werden zahlreiche Säuren, z. B. auch Penicilline, entgegen dem Konzentrationsgefälle in den Urin abgegeben.

■ Biliäre* Ausscheidung

Mit der Galle werden v. a. Stoffe ausgeschieden, die ein Molekulargewicht von über 500 Dalton¹ haben. Der Übertritt aus der Leberzelle in die Gallenkapillaren erfolgt entweder durch Diffusion oder durch aktiven Transport. Letzteres ist v. a. für saure Stoffe und Röntgenkontrastmittel gegeben. Die biliäre Elimination von Glukuroniden kommt besonders oft vor. Tetrazykline, Chloramphenicol und andere Antibiotika werden in bakteriostatisch* wirksamen Konzentrationen in die Galle abgegeben. Im Darm werden über die Galle abgesonderte (sezernierte) Konjugate teilweise wieder gespalten, ebenso wie lipophile, mit der Galle eliminierte Stoffe weitgehend rückresorbiert werden. Auf diese Weise gelangen sie wieder in die Pfortader und in die Leber, d. h. sie befinden sich in einem enterohepatischen Kreislauf*. Die Ausscheidung wird somit verzögert, es besteht die Gefahr der Kumulation.

■ Pulmonale* Ausscheidung

Die pulmonale Exhalation* von Gasen erfolgt proportional den Konzentrations- und Druckgradienten zwischen Blut und Atemluft. Es handelt sich dabei um einen reinen Diffusionsprozess. Eine erhöhte Lungendurchblutung hat eine erhöhte pulmonale Exhalation von Gasen zur Folge (wichtig bei Narkosegasen).

1.5 Arzneimitteleinnahme

1.5.1 Vor, zu oder nach den Mahlzeiten?

Hier sind Interaktionen* (Wechselwirkungen) zwischen Arzneimittel und Nahrungsmittel bedeutsam. Oft wird die Wirkung der Arzneien durch Nahrungsmittel abgeschwächt, sodass die MEC (minimale effektive Konzentration) nicht mehr erreicht

1 Veraltete atomare Masseneinheit: 1 Dalton = 1,6601810⁻²⁷ kg.