

Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie

Herausgegeben von
Thomas Herdegen

5. Auflage

 Online-Version in *via medici*

Unter Mitarbeit von
Ruwen Böhm
Juraj Culman
Peter Gohlke
Thomas Herdegen
Gerd Luippold
Vicki Wätzig



 **Thieme**

Auf einen Blick

1	Pharmakotherapie – Grundlage ärztlicher Tätigkeit	21
2	Grundlagen der Pharmakotherapie	27
3	Pharmakologisch relevante Transmittersysteme und Ionenkanäle	71
4	Antihypertensiva	111
5	Kardiaka	131
6	Gerinnungshemmer und andere Bluttherapeutika	157
7	Antiasthmatika	181
8	Diuretika und Urologika	201
9	Volumenersatz und Elektrolyte	221
10	Therapeutika am Gastrointestinaltrakt	227
11	Antidiabetika	247
12	Lipidsenker und Gichttherapeutika	271
13	Endokrine Systeme: Sexualhormone und ihre Modulatoren	289
14	Endokrine Systeme: Hypophyse, Schilddrüse und weitere	317
15	Antiosteoporotika	327
16	Vitamine	339
17	Grundlagen der Nozizeption und der Schmerztherapie	351
18	Cyclooxygenasen-(COX-)Inhibitoren	357
19	Opioide	377
20	Medizinische Cannabinoide und weitere Analgetika	399
21	Therapie von Kopfschmerzen	409
22	Hypnotika und Anxiolytika	417
23	Anästhetika und Narkotika	433
24	Anfallssuppressive Medikamente (ASM)	443
25	Antidepressiva und Psychostimulanzien	459
26	Antipsychotika	489
27	Anti-Parkinson-Therapeutika	507
28	Antidementiva	521
29	Glukokortikoide und Mineralokortikoide	531
30	Immunmodulatoren	547
31	Zytostatika	567
32	Antibiotika	597
33	Antimykotika	627
34	Antiprotozoika und Anthelminthika	635
35	Virustatika	649
36	Individualisierte Pharmakotherapie	669
37	Toxikologie	695

Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie

Herausgegeben von
Thomas Herdegen

Unter Mitarbeit von
Ruwen Böhm
Juraj Culman
Peter Gohlke
Thomas Herdegen
Gerd Luippold
Vicki Wätzig

5., überarbeitete Auflage

292 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

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

Deine Meinung ist uns wichtig! Bitte schreibe uns unter:
www.thieme.de/service/feedback.html

1. Auflage 2008
2. Auflage 2010
3. Auflage 2013
4. Auflage 2019

© 2024. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany
www.thieme.com

Printed in Germany

Zeichnungen: BITmap, Mannheim; Heike Hübner, Berlin
Covergestaltung: © Thieme
Bildnachweis Cover: © Augustas Cetkauskas/stock.adobe.com
Satz: Druckhaus Götz GmbH, Ludwigsburg
Druck: Westermann Druck Zwickau GmbH, Zwickau

DOI 10.1055/b000000849

ISBN 978-3-13-245347-0

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-245348-7
eISBN (epub) 978-3-13-245349-4

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, dürfen die Lesenden zwar darauf vertrauen, dass Autor*innen, Herausgeber*innen und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede*r Benutzende ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines/r Spezialist*in festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzenden.** Autor*innen und Verlag appellieren an alle Benutzenden, ihnen etwa auffällende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Marken, geschäftliche Bezeichnungen oder Handelsnamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Handelsnamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigung und Verbreitung in gedruckter Form, Übersetzung, Übertragung und Bearbeitung in andere Sprachen oder Fassungen sowie die Einspeicherung und Verbreitung in elektronischen Medienformen (z. B. CD-Rom, DVD, USB-Speicher, Datenbank, cloud-basierter Dienst, e-book und sonstige Formen des electronic publishing) und auch öffentlicher Zugänglichmachung (z. B. Internet, Intranet oder andere leitungsgesundene oder -ungebundene Datennetze), u. a. durch Wiedergabe auf stationären oder mobilen Empfangsgeräten, Monitoren, Smartphones, Tablets oder sonstigen Empfangsgeräten per Download (z. B. PDF, ePub, App) oder Abruf in sonstiger Form etc.

Wo datenschutzrechtlich erforderlich, wurden die Namen und weitere Daten von Personen redaktionell verändert (Tarnnamen). Dies ist grundsätzlich der Fall bei Patient*innen, ihren Angehörigen und Freund*innen, z. T. auch bei weiteren Personen, die z. B. in die Behandlung von Patient*innen eingebunden sind.

Die abgebildeten Personen haben in keiner Weise etwas mit der Krankheit zu tun.

Thieme Publikationen streben nach einer fachlich korrekten und unmissverständlichen Sprache. Dabei lehnt Thieme jeden Sprachgebrauch ab, der Menschen beleidigt oder diskriminiert, beispielsweise aufgrund einer Herkunft, Behinderung oder eines Geschlechts. Thieme wendet sich zudem gleichermaßen an Menschen jeder Geschlechtsidentität. Die Thieme Rechtschreibkonvention nennt Autor*innen mittlerweile konkrete Beispiele, wie sie alle Lesenden gleichberechtigt ansprechen können. Die Ansprache aller Menschen ist ausdrücklich auch dort intendiert, wo im Text (etwa aus Gründen der Leseleichtigkeit, des Text-Umfangs oder des situativen Stil-Empfindens) z. B. nur ein generisches Maskulinum verwendet wird.

Vorwort zur 5. Auflage

Es lebe die „Schwarzkunst“!

Pharmakologie besitzt magische Momente, z.B. wenn ein Parkinson-Patient nach dopaminerger Stimulation aus einem motorisch eingefrorenen Zustand („freezing“) wieder in die volle Bewegung und damit ins Leben zurückkehrt („Zeit des Erwachens“), wenn intravenöses Diazepam in der Anästhesie-Einleitung den Patienten in weniger als 3 Sekunden in einen Tiefschlaf schickt, in dem weder Schmerzen noch anderes operatives Manipulieren bemerkt und gemerkt werden. Oder wenn ein starkes Glukokortikoid den ödematösen Hirndruck eines Tumorpatienten mit Gehirnmetastasen so weit senkt, dass die Gefahr eines Krampfanfalls gebannt und die Vitalfunktionen nicht mehr gefährdet sind. Diese Magie, die den therapeutischen Zauber der Pharmakologie ausmacht, ist hier jedoch nicht gemeint, und auch nicht ein anderer Voodoo-Zauber.

Schwarzkunst, das ist die nun fast 600 Jahre alte Kunst des Buchdruckes bzw. Buchdruckens mit dem Informationsmedium der Druckerschwärze. Der Buchdruck, längst mit elektronischen Druckverfahren realisiert, ist im Rückzug auf breiter akademischer Front, abgelöst durch die Vorlesungsfolien und interaktiven Lernmedien. Dabei hat die Kompaktheit eines Lehrbuches nichts von seiner Faszination verloren. Im Durchblättern des Lehrbuches öffnen sich neue Inhalte, wird die Rekapitulation des Lernstoffes stimuliert und die Neugierde gefördert. Im besten

Fall besitzt ein Buch sogar eine haptische und eine wohlriechend olfaktorische Dimension. Diese Freude, die uns zu Lehrbuch-Aficionados macht, ist die halbe Miete im Kampf um die Beherrschung von Lerninhalten.

Dieses Lehrbuch darf sich in Zeiten von *sic transit gloria libri* seiner 5. Auflage erfreuen, und dies innerhalb von 16 Jahren nach seinem ersten Erscheinen. Es will – in allen Kapiteln aktualisiert – weiterhin eine praktische Pharmakologie vermitteln, jenseits reiner biochemischer Fakten, will den Lerninhalt in einen klinischen Kontext setzen sowie Leserinnen und Leser mit akademischen Reflexionen zu kritischem Denken stimulieren.

Der große Dank des Autorteamts gilt zuallererst dem Thieme Verlag und dem Schirmherrn dieser Neuauflage, Herrn Dr. Jochen Neuberger, der dieses Buch von der Wiege an mit großem Wohlwollen unterstützt und gefördert hat. Dann gilt unser Autoren-Dank den redaktionären Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen, namentlich Frau Alina Schulte, Frau Dr. Kathrin Feyl und Frau Linda Lubitz, die den Übergang von der 4. in die 5. Auflage mit größter Sorgfalt, Professionalität und bestem Engagement gestaltet haben.

Kiel, Juli 2024
Thomas Herdegen

Vorwort zur 1. Auflage

Das Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie möchte den Studenten der Humanmedizin, Zahnmedizin oder Pharmazie die wesentlichen Kenntnisse der komplexen Wirkungen, Nebenwirkungen und Interaktionen von Arzneistoffen vermitteln, die die Grundlage für das Verständnis einer rationalen Pharmakotherapie bilden. Wo immer möglich, wurde die Pharmakotherapie in den pathophysiologischen Kontext des Krankheitsgeschehens eingeordnet, in dem die Wirkstoffe verordnet werden oder in dem sie ein besonderes Risiko für schädigende Nebenwirkungen entfalten können. Das Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie verzichtet bewusst auf die vollständige Darstellung aller pharmakokinetischen und -dynamischen Daten. Stattdessen sollen dem Leser – wo immer möglich – Wirkungen und klinischer Einsatz verständlich gemacht werden; dem Wirkprofil der Arzneimittel sollen die Anforderung einer Pharmakotherapie gegenübergestellt werden, die sich an der Evidence based Medicine (EbM) orientiert. Trotz des limitierten Umfanges lassen sich mit diesem Kurzlehrbuch die Fragen des IMPP beantworten bzw. pharmakologische Prüfungen und Examina erfolgreich bestehen. Oberstes Gebot war für alle Autoren das Bestreben nach Klarheit der Darstellung und soweit wie möglich deduzierbare Inhalte für den Leser transparent zu vermitteln; die Vermittlung eines soliden Grundwissens hatte stets Priorität gegenüber Informationsfülle.

Diesen Weg sind die Autoren immer wieder mit den Studenten gemeinsam gegangen; die konstruktive Kritik ganzer Semester hat seinen Eingang in dieses Buch gefunden. Daher soll der erste Dank den zahlreichen Studenten der Humanmedizin und Pharmazie der Universität Kiel gelten, die mit Enthusiasmus manchen Teil mitgestaltet und mit ihrer Freude immer wieder motiviert haben, wenn auf langer halber Strecke die Arbeit zu erlahmen drohte. Dank gilt auch den Arztkollegen des Kieler Universitätsklinikums, die mit Geduld zahlreiche Kapitel durchgesehen haben. Schließlich gebührt der Dank der Autoren der stets liebenswürdigen, nie versiegenden Freundlichkeit und Kompetenz der Mitarbeiter des Thieme-Verlages, allen voran Frau Dr. Christina Schöneborn und Frau Anja Renz, die mit großer Geduld die steten Versprechen der Autoren auf termingerechte Abgabe mit stets neuem Vertrauen hingenommen haben. Pharmakotherapie ist die faszinierende Herausforderung, ohne Gerätemedizin und operative Eingriffe zahlreiche Krankheiten bzw. Körperstörungen zu lindern oder zu heilen. Dieses Buch soll dazu beitragen, statt des horror pharmacologiae Freude an der Pharmakotherapie zu entwickeln, die eine wesentliche Grundlage medizinisch-pharmazeutischer Handlungskompetenz und damit der modernen Lebensqualität bildet.

Kiel, August 2008
Thomas Herdegen

Inhaltsverzeichnis

1	Pharmakotherapie – Grundlage ärztlicher Tätigkeit	21	2.5	Optimierung der Selektivität und neue Arzneistoffe	61
	<i>Thomas Herdegen</i>		2.5.1	Optimierung der Selektivität von Pharmaka	61
1.1	Vorbemerkung	23	2.5.2	Biologika	61
1.2	Zielsetzung des Buches	23	2.5.3	Gentherapie	64
1.3	Das pharmakologische Denken – wichtige Grundlage im Umgang mit Medikamenten	24	2.5.4	Zelltherapie	64
1.3.1	Verordnung von Arzneistoffen entsprechend dem pathophysiologischen Kontext.	24	2.6	Arzneimittelentwicklung und Pharmakovigilanz	65
1.3.2	... und im Rahmen einer evidenzbasierten Medizin	24	2.7	Evidenzbasierte Medizin (EBM)	66
1.3.3	Das Wissen über strukturelle Eigenschaften	24	2.8	Nebenwirkungen von Arzneistoffen	68
1.3.4	Die systemische Wirkung von Zielmolekülen	25			
1.3.5	Keine Wirkung ohne Nebenwirkung – gilt auch für Phytopharmaka	25	3	Pharmakologisch relevante Transmittersysteme und Ionenkanäle	71
1.3.6	Die Kunst der Dosierung	25		<i>Ruwen Böhm, Thomas Herdegen</i>	
2	Grundlagen der Pharmakotherapie	27	3.1	Transmittervermittelte Signaltransduktion	72
	<i>Ruwen Böhm, Thomas Herdegen</i>		3.1.1	Ionenkanalgekoppelte Rezeptoren (ionotrope Rezeptoren)	72
2.1	Begriffe	28	3.1.2	Second-Messenger-gekoppelte Rezeptoren (metabotrope Rezeptoren)	73
2.2	Pharmakokinetik	29	3.1.3	Veränderung der Rezeptoraktivität	73
2.2.1	Mathematische Grundlagen: Kinetik 0. und 1. Ordnung, Logarithmus	30	3.1.4	Toleranz	74
2.2.2	Molekularbiologische Grundlagen: Enzyme und ihre Regulation	31	3.2	Vegetatives Nervensystem (VNS)	74
2.2.3	Invasion: Liberation und Absorption	31	3.3	Cholinerges System	74
2.2.4	Distribution (Verteilung, V, Schranken)	34	3.3.1	Synthese und Abbau	74
2.2.5	Elimination: Metabolismus und Exkretion	37	3.3.2	Acetylcholin-Rezeptoren	76
2.2.6	Plasmakonzentration-Zeit-Kurven	44	3.3.3	Stimulation der cholinergen Signaltransduktion	77
2.3	Pharmakodynamik	50	3.3.4	Hemmung der cholinergen Signaltransduktion	78
2.3.1	Mathematische Grundlagen sowie Affinität und Aktivität als wichtigste Parameter	51	3.4	Adrenerges System	80
2.3.2	Affinität	51	3.4.1	Synthese	81
2.3.3	Bindungsort und -art	53	3.4.2	Rezeptoren	81
2.3.4	Rezeptortheorien: Agonisten und Antagonisten	54	3.4.3	Wiederaufnahme und Abbau	82
2.3.5	Zwei-Zustände-Modelle	54	3.4.4	Stimulation des adrenergen Systems	84
2.3.6	Dosis-Wirkungs-Beziehungen	57	3.4.5	Cholinerge und adrenerge Regulation des Augeninnendrucks	86
2.3.7	Phytopharmaka	59	3.5	Dopaminerges System	86
2.3.8	Placeboeffekt	59	3.5.1	Synthese, Wiederaufnahme und Abbau	86
2.4	Stereoisomerie	60	3.5.2	Rezeptoren	87
			3.5.3	Stimulation des dopaminergen Systems	87
			3.5.4	Hemmung des dopaminergen Systems	89
			3.6	Serotonerges System	89
			3.6.1	Synthese und Abbau	89
			3.6.2	Rezeptoren	90
			3.6.3	Stimulation des serotonergen Systems	90

3.6.4	Hemmung des serotonergen Systems	90	4	Antihypertensiva	111
3.7	Histaminerges System	92		<i>Peter Gohlke</i>	
3.7.1	Synthese und Abbau	92	4.1	Überblick	113
3.7.2	Rezeptoren	92	4.1.1	Ursachen und Diagnostik	113
3.7.3	Stimulation des histaminergen Systems	93	4.1.2	Allgemeine Behandlungsstrategien	114
3.7.4	Hemmung des histaminergen Systems	93	4.1.3	Humorale, neurale und lokale Effekten zur Regulation des Gefäßtonus	115
3.8	Gemeinsamkeiten der biogenen Amine	93	4.2	Pharmakotherapie	116
3.8.1	Synthese	93	4.2.1	ACE-Hemmer	116
3.8.2	Abbau	94	4.2.2	AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten (Sartane)	119
3.8.3	Wiederaufnahme und Freisetzung	94	4.2.3	Reninhemmstoffe	121
3.9	Glutamaterges System	95	4.2.4	β-Adrenozeptor-Antagonisten (β-Blocker)	121
3.9.1	Synthese	95	4.2.5	Calcium-Kanal-Blocker	123
3.9.2	Abbau	95	4.2.6	Diuretika	125
3.9.3	Rezeptoren	95	4.2.7	Reserveantihypertensiva	126
3.9.4	Stimulation des glutamatergen Systems	96	4.3	Pharmakologie in der Praxis: Antihypertensiva und Therapie des Hypertonus	126
3.9.5	Hemmung des glutamatergen Systems	96	4.3.1	Therapiestrategien	126
3.10	GABAerges System	97	4.3.2	Therapieresistenz	127
3.10.1	Synthese und Abbau	97	4.3.3	Differenzialtherapie der Hypertonie	127
3.10.2	Rezeptoren	97	4.3.4	Hypertensiver Notfall	128
3.10.3	Stimulation des GABAergen Systems	98	4.3.5	Hypertonie in der Schwangerschaft	128
3.10.4	Hemmung des GABAergen Systems	98	4.3.6	Praktischer Umgang mit Antihypertensiva	128
3.11	Vegetative Beeinflussung durch Eingriff in Transmittersysteme	99	4.3.7	Weiterführende Informationen	129
3.12	Purinerges System	99	5	Kardiaka	131
3.12.1	Synthese und Abbau	99		<i>Peter Gohlke, Thomas Herdegen</i>	
3.12.2	Rezeptoren	99	5.1	Koronare Herzkrankheit (KHK)	132
3.13	Endocannabinoidsystem	102	5.1.1	Grundlagen	132
3.13.1	Synthese und Abbau	102	5.1.2	Therapieprinzipien	132
3.13.2	Rezeptoren	102	5.1.3	Wirkstoffe	133
3.13.3	Stimulation der Cannabinoid-Rezeptoren	102	5.2	Akutes Koronarsyndrom	136
3.14	Prostaglandine	103	5.2.1	STEMI	136
3.15	Phosphodiesterasen und Second Messengers cAMP und cGMP	103	5.2.2	NSTEMI	136
3.15.1	cAMP und cGMP	103	5.2.3	Therapie des Myokardinfarkts	136
3.15.2	Phosphodiesterasen	105	5.3	Herzinsuffizienz	137
3.16	Ionenkanäle	105	5.3.1	Grundlagen	137
3.16.1	Calcium-Ionenkanäle	105	5.3.2	Therapieprinzipien	137
3.16.2	Kalium-Ionenkanäle	106	5.3.3	Wirkstoffe	139
3.16.3	Unspezifische Ionenkanäle	107	5.4	Herzrhythmusstörungen	145
3.16.4	Natrium-Ionenkanäle	107	5.4.1	Grundlagen	145
3.16.5	Chlorid-Ionenkanäle	109	5.4.2	Therapie bradykarder Rhythmusstörungen	146
3.17	Enzyme und intrazelluläre Signalkaskaden	109	5.4.3	Therapie tachykarder Rhythmusstörungen	146
3.18	Weiterführende Informationen	109	5.5	Pharmakologie in der Praxis: Herztherapeutika	154
			5.5.1	Arzneimittelinduzierte Störungen der Herzfunktionen	154

5.5.2	Praktischer Umgang mit Herzerkrankungen und Herztherapeutika	154	6.8.2	Bridging von Phenprocoumon	176
5.5.3	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	156	6.8.3	Therapie und Prophylaxe von Gerinnungsstörungen	176
5.5.4	Weiterführende Informationen	156	6.8.4	Gerinnungshemmung in der Schwangerschaft	179
6	Gerinnungshemmer und andere Bluttherapeutika	157	6.8.5	Arzneimittelinteraktionen (AMI) von Gerinnungshemmern	179
	<i>Thomas Herdegen</i>		6.8.6	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	180
6.1	Hemmstoffe der Blutgerinnung: Grundlagen und Prinzipien	158	6.8.7	Weiterführende Informationen	180
6.1.1	Physiologie der Blutgerinnung	158	7	Antisthmatika	181
6.1.2	Prinzipien der Pharmakotherapie	160		<i>Thomas Herdegen</i>	
6.2	Hemmstoffe der Thrombozyten-aggregation (TAH)	161	7.1	Obstruktive Atemwegs-erkrankungen	182
6.2.1	Acetylsalicylsäure (ASS) und Hemmung von Thromboxan A ₂	162	7.1.1	Pathogenetische Grundlagen	182
6.2.2	P ₂ Y ₁₂ -Antagonisten (ADP-Rezeptor-Antagonisten)	163	7.1.2	Inhalative Applikation	184
6.2.3	Phosphodiesterase-(PDE-)Hemmstoffe	164	7.1.3	Bronchodilatoren	184
6.2.4	GPIIb/IIIa-Inhibitoren	164	7.1.4	Antiinflammatorisch wirksame Substanzen	188
6.3	Parenterale Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung	165	7.2	Pharmakologie in der Praxis: Asthma und COPD	191
6.3.1	Heparine	165	7.2.1	Pharmakotherapie des Asthma bronchiale	191
6.3.2	Parenterale direkte Faktor-II-Hemmstoffe: Hirudin-Analoga	168	7.2.2	Asthmatherapie in Kindheit und Schwangerschaft	195
6.4	Orale Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung (Hemmstoffe der Faktoren II und X, orale Anti-koagulanzen)	168	7.2.3	Pharmakotherapie der COPD	196
6.4.1	Vitamin-K-Hemmstoffe: Cumarine	168	7.2.4	Vergleich der Pharmakotherapie von Asthma bronchiale und COPD	198
6.4.2	Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)	171	7.3	Pharmakotherapie der allergischen Rhinitis (AR)	198
6.5	Fibrinolytika und Antifibrinolytika	173	7.4	Weiterführende Informationen	199
6.5.1	Fibrinolytika	173	8	Diuretika und Urologika	201
6.5.2	Hemmstoffe der Fibrinolyse (Antifibrinolytika)	174		<i>Thomas Herdegen</i>	
6.6	Förderung der Durchblutung	174	8.1	Überblick: physiologische Grundlagen	203
6.6.1	Prostaglandin-Analoga	174	8.1.1	Durchblutung und glomeruläre Filtrationsrate	203
6.6.2	Hemmung der Phosphodiesterase	174	8.1.2	Tubulussystem: Rückresorption und Diurese	203
6.6.3	Durchblutungsfördernde Wirkstoffe mit unklarem Wirkmechanismus	174	8.1.3	Regulatoren der GFR und Diurese	205
6.7	Renale Anämie und Eisenmangel-anämie	175	8.1.4	Macula densa und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)	206
6.7.1	Eisen	175	8.2	Diuretika	206
6.7.2	Erythropoetin (EPO)	175	8.2.1	Allgemeine Wirkungen	207
6.7.3	Pharmakotherapie von Anämien	176	8.2.2	Allgemeine Nebenwirkungen	208
6.8	Pharmakologie in der Praxis: Einsatz von Gerinnungshemmern	176	8.2.3	Osmotisch wirksame Diuretika (Osmodiuretika)	209
6.8.1	Praktischer Umgang mit Hemmstoffen der Blutgerinnung	176	8.2.4	Carboanhydrasehemmstoffe	209
			8.2.5	Schleifendiuretika	210
			8.2.6	Thiaziddiuretika (Benzothiadiazine)	211

8.2.7	Kaliumsparende Diuretika	212	10	Therapeutika am	
8.2.8	Aldosteronantagonisten	212		Gastrointestinaltrakt	227
8.2.9	Weitere diuretisch wirksame Wirkstoffe	214		<i>Thomas Herdegen</i>	
8.2.10	Diuretika-Kombinationen	214	10.1	Magensäure- und Helicobacter- pylori-assoziierte Erkrankungen	228
8.2.11	Übersicht über die verschiedenen Diuretika	214	10.1.1	Grundlagen	228
8.2.12	Unterstützung der Nierenfunktion bei Niereninsuffizienz	214	10.1.2	Wirkstoffe zur Säuresekretions- hemmung und Ulkusprotektion	230
8.3	Urologika (Harninkontinenz und Blasenentleerungsstörungen)	214	10.2	Gastrointestinale Motilitäts- störungen	235
8.3.1	Grundlagen	214	10.2.1	Physiologie der Magen- und Darmmotilität	235
8.3.2	Inkontinenztypen	215	10.2.2	Wirkstoffe (Prokinetika)	236
8.3.3	Wirkstoffe	217	10.3	Obstipation	237
8.4	Pharmakologie in der Praxis: Diuretika und Urologika	218	10.3.1	Grundlagen	237
8.4.1	Praktischer Umgang mit Diuretika und Urologika	218	10.3.2	Wirkstoffe (Laxanzien)	238
8.4.2	Arzneimittelinteraktionen (AMI) von Diuretika	218	10.4	Diarrhö	239
8.4.3	Besondere Lebenssituationen	218	10.4.1	Grundlagen	239
8.4.4	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	219	10.4.2	Wirkstoffe (Antidiarrhoika)	239
8.4.5	Weiterführende Informationen	219	10.5	Übelkeit und Erbrechen	240
9	Volumenersatz und Elektrolyte	221	10.5.1	Grundlagen	240
	<i>Ruwen Böhm</i>		10.5.2	Wirkstoffe (Antiemetika)	240
9.1	Volumenersatzmittel	222	10.6	Pharmakologie in der Praxis: Pharmakotherapeutika des GI-Trakts	242
9.1.1	Grundlagen	222	10.6.1	Pharmakotherapie ausgewählter gastrointestinaler Erkrankungen	242
9.1.2	Kristalloide Lösungen	222	10.6.2	Praktischer Umgang mit Pharmako- therapeutika am Gastrointestinal- trakt	244
9.1.3	Kolloidale Lösungen	223	10.6.3	Arzneimittelinteraktionen (AMI) von Magen-Darm-Therapeutika	245
9.1.4	Blutkomponenten	223	10.6.4	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	246
9.2	Störungen des Wasser- und Säure-Basen-Haushalts	223	11	Antidiabetika	247
9.2.1	Störungen des Wasserhaushalts	223		<i>Thomas Herdegen</i>	
9.2.2	Störungen der pH-Regulation	223	11.1	Grundlagen und Überblick	249
9.3	Störungen des Elektrolythaushalts	224	11.1.1	Insulin und Glukagon	249
9.4	Pharmakologie in der Praxis: Infusionslösungen und Elektrolyte	226	11.1.2	Klassifikation und Klinik	251
9.4.1	Praktischer Umgang mit Infusions- lösungen und Elektrolyten	226	11.1.3	Pathogenese	251
9.4.2	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	226	11.1.4	Allgemeine Grundlagen der Thera- pie	253
			11.2	Pharmakotherapie mit Insulin	253
			11.2.1	Überblick	253
			11.2.2	Humaninsulin	254
			11.2.3	Insulin-Analoga	255
			11.2.4	Insulintherapie in der Praxis	257
			11.3	Nicht insulinerge Antidiabetika	258
			11.3.1	Hemmung der Resorption von Kohlenhydraten durch α -Glucosidase- hemmer	258

11.3.2	Verminderung der Glukoseproduktion durch Biguanide	259	12.3.3	Antidiabetogene Wirkstoffe (GLP-1-R-Agonisten u. a.)	284
11.3.3	Steigerung der Insulinsekretion	259	12.4	Pharmakotherapie der Hyperurikämie (Gicht)	285
11.3.4	Insulinsensitizer (Glitazone)	262	12.4.1	Urikostatika	285
11.3.5	SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)	262	12.4.2	Urikosurika	286
11.3.6	Übersicht über die Nicht-Insulin-Antidiabetika	263	12.4.3	Therapie des akuten Gichtanfalls	286
11.4	Therapie diabetischer Komplikationen und Folgeschäden	264	12.5	Pharmakologie in der Praxis: Lipidsenker und Gichttherapeutika	287
11.4.1	Diabetische Retinopathie	264	12.5.1	Praktischer Umgang mit Lipidsenkern und Gichttherapeutika	287
11.4.2	Diabetische Nephropathie	264	12.5.2	Arzneimittelinteraktionen (AMI) von Lipidsenkern und Gichttherapeutika	287
11.4.3	Diabetische Neuropathie	265	12.5.3	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	288
11.4.4	Hyperlipidämie	265	12.5.4	Weiterführende Informationen	288
11.4.5	Arterielle Hypertonie	265			
11.4.6	Hyperglykämie und Coma diabeticum	266	13	Endokrine Systeme: Sexualhormone und ihre Modulatoren	289
11.5	Pharmakologie in der Praxis: Diabetes mellitus und Antidiabetika	266		<i>Thomas Herdegen</i>	
11.5.1	Arzneistoffe, die den Kohlenhydratstoffwechsel verändern	266	13.1	Einführung	290
11.5.2	Diabetes mellitus im Alter und bei Niereninsuffizienz	267	13.2	Estrogene	290
11.5.3	Diabetes mellitus in der Schwangerschaft	267	13.2.1	Grundlagen	290
11.5.4	Praktischer Umgang mit Diabetes und Antidiabetika	267	13.2.2	Estrogenartige Wirkstoffe	293
11.5.5	Hypoglykämie bei Typ-2-Diabetes	268	13.2.3	Natürliche Estrogene	293
11.5.6	Arzneimittelinteraktionen (AMI) von Antidiabetika	268	13.2.4	Lang wirksame, stabilisierte Estrogene	294
11.5.7	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	269	13.2.5	Indikationen	294
11.5.8	Weiterführende Informationen	269	13.2.6	Applikation	294
			13.2.7	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	295
			13.2.8	Arzneimittelinteraktionen	296
12	Lipidsenker und Gichttherapeutika	271	13.3	Progesteron und Gestagene	296
	<i>Thomas Herdegen</i>		13.3.1	Progesteron	296
12.1	Grundlagen des Fettstoffwechsels	272	13.3.2	Gestagene	297
12.1.1	Lipoproteine	272	13.3.3	Indikationen	299
12.1.2	Rezeptoren	273	13.3.4	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	299
12.1.3	Stoffwechselwege der Blutfette	273	13.3.5	Arzneimittelinteraktionen	300
12.1.4	Dyslipoproteinämien	275	13.3.6	Gestagene als Verhütungsmittel und Abortiva	300
12.1.5	Pathogenese der Atherosklerose	275	13.4	Kontrazeption	301
12.2	Lipidsenker	277	13.4.1	Orale Kontrazeptiva	302
12.2.1	Hemmung der Fettabsorption	278	13.4.2	Parenterale Kontrazeptiva	303
12.2.2	Hemmung der Cholesterin-Synthese	279	13.4.3	Nebenwirkungen der Kontrazeptiva	304
12.2.3	Stabilisierung der LDL-Rezeptoren	282	13.5	Hormonersatztherapie (HET)	305
12.2.4	Senkung der Triglyzeride und der Fettsäuremobilisation	282	13.5.1	Indikationen	305
12.2.5	Pflanzliche und tierische Lipidsenker	283	13.5.2	Wirkstoffe	306
12.3	Pharmakotherapie der Adipositas (Antiadiposita, Anorektika)	284	13.5.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	307
12.3.1	Lipasehemmer	284	13.5.4	Nutzen einer Hormonersatztherapie	307
12.3.2	Verstärker der biogenen Amine	284	13.5.5	Risikoabwägungen einer HET	307

13.6 Fertilitätsstörungen	308	15 Antiosteoporotika	327
13.6.1 GnRH-Rezeptor-Agonisten	308	<i>Thomas Herdegen</i>	
13.6.2 GnRH-Rezeptor-Antagonisten	309	15.1 Überblick über den Knochenstoffwechsel	328
13.6.3 Gonadotropine	309	15.2 Antiosteoporotika	329
13.6.4 Antiestrogene	309	15.2.1 Basistherapie mit Calcium und (aktiviertem) Vitamin D	330
13.7 Antiestrogene und Therapie von estrogen sensitiven Tumoren	309	15.2.2 Hemmung des Knochenabbaus	331
13.7.1 Selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERM)	309	15.2.3 Steigerung des Knochenaufbaus	334
13.7.2 Estrogen-Rezeptor-Antagonisten	310	15.2.4 Pharmakotherapie der Osteoporose	334
13.7.3 Aromatasehemmer	310	15.3 Pharmakologie in der Praxis: Knochenstoffwechsel und Antiosteoporotika	336
13.8 Geburtshilfe	311	15.3.1 Arzneimittelinteraktionen (AMI) von Antiosteoporotika	336
13.8.1 Stimulation der Wehentätigkeit	311	15.3.2 Pharmakotherapie von Knochenschmerzen	337
13.8.2 Tokolytika	312	15.3.3 Praktischer Umgang mit Osteoporose und Antiosteoporotika	337
13.9 Androgene und Antiandrogene	312	15.3.4 Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	338
13.9.1 Synthese und Wirkungen	312	15.3.5 Weiterführende Informationen	338
13.9.2 Testosteron	313		
13.9.3 Antiandrogene	314	16 Vitamine	339
13.9.4 Anabolika	314	<i>Ruwen Böhm</i>	
13.10 Pharmakologie in der Praxis: Estrogene und Gestagene	314	16.1 Grundlagen	340
13.10.1 Einnahme von Hormonen in der Schwangerschaft	314	16.2 Wasserlösliche Vitamine	341
13.10.2 Pharmakotherapie der Endometriose	315	16.2.1 Vitamin B ₁ (Thiamin)	341
13.10.3 Pharmakotherapie von Androgenisierungserscheinungen	315	16.2.2 Vitamin B ₂ (Riboflavin)	341
13.10.4 Arzneimittelinteraktionen (AMI) von Estrogenen	315	16.2.3 Vitamin B ₃ (Niacin, Nikotinsäure)	341
13.10.5 Weiterführende Informationen	316	16.2.4 Vitamin B ₅ (Pantothersäure)	341
		16.2.5 Vitamin B ₆ (Pyridoxin)	341
		16.2.6 Vitamin B ₉ (Folsäure)	342
		16.2.7 Vitamin B ₁₂ (Cobalamin)	343
		16.2.8 Stoffwechselfunktionen der B-Vitamine	344
		16.2.9 Vitamin C	344
		16.3 Fettlösliche Vitamine	345
		16.3.1 Vitamin A (Retinol)	345
		16.3.2 Vitamin D (Calciferol)	346
		16.3.3 Vitamin E	348
		16.3.4 Vitamin K	348
		16.4 Pharmakotherapie mit Vitaminen	349
		16.4.1 Weiterführende Informationen	350
14 Endokrine Systeme: Hypophyse, Schilddrüse und weitere	317		
<i>Ruwen Böhm, Thomas Herdegen</i>			
14.1 Grundlagen	318		
14.2 Hypophysenhormone und ihre Analoga	318		
14.2.1 Somatostatin, Somatoliberein und Somatotropin (STH)	318		
14.2.2 Prolaktin	320		
14.2.3 Oxytocin und ADH	320		
14.3 Schilddrüsenhormone und Erkrankungen der Schilddrüse	321		
14.3.1 Grundlagen	321		
14.3.2 Substitution mit Thyroxin und Iodsalz	323		
14.3.3 Thyreostatika	325		
14.3.4 Weitere endokrinologische Themengebiete	326		
14.3.5 Weiterführende Informationen	326		

17	Grundlagen der Nozizeption und der Schmerztherapie	351	19.2.4	Nebenwirkungen	382
	<i>Thomas Herdegen</i>		19.2.5	Kontraindikationen	385
17.1	Einführung	353	19.2.6	Arzneimittelinteraktionen	386
17.2	Entstehung und Verarbeitung von Schmerzen	353	19.3	Nicht BtM-pflichtige Opioide (früher WHO-Stufe 2)	386
17.2.1	Nozizeption und nozizeptive Schmerzen	353	19.4	BtM-pflichtige Opioide (früher WHO-Stufe 3)	388
17.2.2	Neuropathische und chronische Schmerzen	354	19.4.1	Morphin, Referenzstandard der starken Opioide	388
17.2.3	Endogene Schmerzhemmung	355	19.4.2	Schwächere BtM-pflichtige Opioide	389
17.3	Übersicht über pharmakologische Schmerztherapien	355	19.4.3	Starke BtM-pflichtige Opioide	389
18	Cyclooxygenasen-(COX-) Inhibitoren	357	19.5	Opioide als Narkotika	391
	<i>Thomas Herdegen</i>		19.6	Opioid-Rezeptor-Antagonisten	393
18.1	Überblick	358	19.7	Pharmakologie in der Praxis: Opioide	393
18.1.1	Begriffe und Einteilungen	358	19.7.1	Verschiedene Applikationsformen	393
18.1.2	Wirkprofile der COX-Inhibitoren	361	19.7.2	BtM-Rezept	394
18.1.3	Organspezifische Nebenwirkungen	363	19.7.3	Praktischer Umgang mit Opioiden	395
18.1.4	Kontraindikationen	366	19.7.4	Opioide in bestimmten Lebenssituationen	396
18.1.5	Arzneimittelinteraktionen	366	19.7.5	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	397
18.2	Wirkstoffe	367	19.7.6	Weiterführende Informationen	397
18.2.1	Antiinflammatorische COX-Inhibitoren	368	20	Medizinische Cannabinoide und weitere Analgetika	399
18.2.2	Acetylsalicylsäure (ASS): ein Sonderfall der antiinflammatorischen COX-I	369		<i>Thomas Herdegen</i>	
18.2.3	Selektive COX-2-Inhibitoren (Coxibe)	370	20.1	Nicht klassifizierbare Analgetika	400
18.2.4	Atypische (nicht antiinflammatorische) COX-Inhibitoren: Paracetamol und Metamizol	370	20.1.1	Capsaicin	400
18.3	Pharmakologie in der Praxis: COX-Inhibitoren	374	20.1.2	Ketamin	400
18.3.1	Praktischer Umgang mit COX-Inhibitoren	374	20.1.3	Lokalanästhetika	400
18.3.2	COX-Inhibitoren in bestimmten Lebenssituationen	375	20.1.4	Conotoxine	400
18.3.3	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	376	20.1.5	Ambroxol	400
19	Opioide	377	20.2	Cannabinoide Arzneimittel (CAM)	401
	<i>Thomas Herdegen</i>		20.2.1	THC und orale Fertigarzneistoffe	401
19.1	Begriffsbestimmung und endogenes Opioidsystem	378	20.2.2	Cannabidiol (CBD)	402
19.1.1	Begriffsbestimmung	378	20.3	Koanalgetika	403
19.1.2	Das endogene Opioidsystem	378	20.3.1	Antidepressiva als Koanalgetika	404
19.2	Überblick über die pharmakologischen Opioide	379	20.3.2	α_2 -Agonisten als Koanalgetika	404
19.2.1	Pharmakodynamik	379	20.3.3	Anfallssuppressiva als Koanalgetika	404
19.2.2	Pharmakokinetik	380	20.3.4	Antiarrhythmika als Koanalgetika	405
19.2.3	Therapeutische Wirkungen	381	20.4	Überblick über Wirkprofile, Vor- und Nachteile	405
			20.5	Therapie bestimmter Schmerzformen	405
			20.5.1	Therapie von Tumorschmerzen	405
			20.5.2	Beispiel Pankreatitis: Nebenwirkungen als Indikationseinschränkung für Opioide	407
			20.5.3	Beispiel diabetische Neuropathie: WHO-Stufenschema wäre hier falsch gewesen	407

21	Therapie von Kopfschmerzen	409	22.5	Anxiolytika und Angststörungen	428
	<i>Thomas Herdegen</i>		22.5.1	Überblick	429
21.1	Überblick über die Kopfschmerz-		22.5.2	Benzodiazepine (BDZ) als Anxiolytika	429
	formen	410	22.5.3	Antidepressiva als Anxiolytika	429
21.1.1	Migräne	410	22.5.4	Bupiron	429
21.1.2	Spannungskopfschmerz	410	22.6	Pharmakologie in der Praxis:	
21.1.3	Clusterkopfschmerz	410		Hypnotika und Anxiolytika	430
21.2	Kopfschmerztherapeutika	410	22.6.1	Praktischer Umgang mit Schlaf-	
21.2.1	COX-Inhibitoren (COX-I)	410		störungen und Hypnotika	430
21.2.2	Spezielle Migränetherapeutika	411	22.6.2	Hypnotika in besonderen Lebens-	
21.2.3	Antiemetika bei Kopfschmerzen	413		situationen	430
21.2.4	Prophylaxe von Kopfschmerzen	413	22.6.3	Praktischer Umgang mit Angst-	
21.3	Pharmakologie in der Praxis:			störungen und Anxiolytika	431
	Kopfschmerztherapeutika	414	22.6.4	Tabellarische Übersicht über die	
21.3.1	Praktischer Umgang mit Kopf-			klinischen Daten	432
	schmerztherapeutika	414	22.6.5	Weiterführende Informationen	432
21.3.2	Richtlinien für die Migränetherapie	414	23	Anästhetika und Narkotika	433
21.3.3	Kopfschmerzen in der Schwanger-			<i>Thomas Herdegen</i>	
	schaft	415	23.1	Überblick	434
21.3.4	Weiterführende Informationen	415	23.2	Injektionsnarkotika	434
22	Hypnotika und Anxiolytika	417	23.2.1	Überblick	434
	<i>Thomas Herdegen</i>		23.2.2	Benzodiazepine als Narkotika	434
22.1	Überblick: Hypnotika	418	23.2.3	α_2 -Agonisten als Narkotika	435
22.1.1	Begriffsbestimmungen und Grund-		23.2.4	Barbiturate als Narkotika	435
	lagen	418	23.2.5	Etomidat	435
22.1.2	Indikationen von Hypnotika, Schlaf-		23.2.6	Gammahydroxybuttersäure (GHB)	
	störungen	418		als Anästhetikum	436
22.1.3	Allgemeine Wirkung und Neben-		23.2.7	Ketamin	436
	wirkungen von Hypnotika	419	23.2.8	Opioide als Anästhetika	436
22.1.4	Arzneimittelinteraktionen	419	23.2.9	Propofol	436
22.2	GABA-A-Rezeptor-Agonisten	419	23.3	Inhalationsnarkotika	436
22.2.1	Benzodiazepine (BDZ)	421	23.3.1	Überblick	436
22.2.2	Z-Substanzen	425	23.3.2	Flurane	438
22.2.3	Barbiturate	426	23.4	Lokalanästhetika	438
22.3	GABA-A-Rezeptor-Antagonisten	426	23.4.1	Überblick	438
22.4	Weitere Hypnotika	427	23.4.2	Lokalanästhetika vom Ester-Typ	441
22.4.1	H ₁ -Rezeptor-Antagonisten als		23.4.3	Lokalanästhetika vom	
	Hypnotika	427		(Säure-)Amid-Typ	441
22.4.2	Stimulation des Melatonin-Systems	427	23.4.4	Vasokonstriktoren bei Lokalanästhe-	
22.4.3	Clomethiazol	428		sie	442
22.4.4	Chloralhydrat	428	24	Anfallssuppressive	
22.4.5	Orexin-Rezeptor-Antagonisten			Medikamente (ASM)	443
	(Rexante)	428		<i>Thomas Herdegen</i>	
22.4.6	H ₃ -Rezeptor-Antagonisten bei		24.1	Überblick	444
	Narkolepsie	428	24.1.1	Pathogenese und pharmakologische	
22.4.7	Pflanzliche Präparate und Koffein	428		Angriffspunkte der Anfallssuppressiva	445
22.4.8	Sedierende Antidepressiva und		24.1.2	Arzneimittelinteraktionen und	
	Antipsychotika	428		Nebenwirkungen	446
			24.1.3	Langsames Ein- und Ausschleichen	447
			24.1.4	Resistenz und Therapieversagen	447

24.2	Anfallssuppressive Wirkstoffe	447	25.5.2	Einsatz von Antidepressiva je nach Indikation	483
24.2.1	Hemmung der neuronalen Erregung: Anfallssuppressiva der 1. Wahl	447	25.5.3	Praktischer Umgang mit Antidepressiva (AD):	483
24.2.2	Hemmung der neuronalen Erregung: Anfallssuppressiva der 2. Wahl / mit speziellen Indikationen	450	25.5.4	Antidepressiva in bestimmten Lebenssituationen	484
24.2.3	Anfallssuppressiva, die die neuronale Hemmung verstärken	452	25.5.5	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	485
24.3	Pharmakologie in der Praxis: Anfallssuppressiva	455	25.5.6	Weiterführende Informationen	486
24.3.1	Praktischer Umgang mit Epilepsie und Anfallssuppressiva	455	25.6	Pharmakologie in der Praxis: ADHS und Psychostimulanzien	486
24.3.2	Pharmakotherapie des Status epilepticus	455	25.6.1	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	487
24.3.3	Anfallssuppressiva in bestimmten Lebenssituationen	456	25.6.2	Weiterführende Informationen	487
24.3.4	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	457			
24.3.5	Weiterführende Informationen	457	26	Antipsychotika	489
25	Antidepressiva und Psychostimulanzien	459		<i>Thomas Herdegen</i>	
	<i>Thomas Herdegen</i>		26.1	Überblick über die Schizophrenie	490
25.1	Überblick	461	26.2	Überblick über die Antipsychotika	492
25.1.1	Pathogenese der Depression	462	26.2.1	Pharmakodynamik	492
25.1.2	Eigenschaften von Antidepressiva	463	26.2.2	Indikationen	493
25.2	Antidepressive Wirkstoffe (AD)	468	26.2.3	Allgemeine Nebenwirkungen	494
25.2.1	Trizyklische Antidepressiva (TCA)	468	26.2.4	Kontraindikationen	497
25.2.2	α_2 -Antagonisten	470	26.3	Konventionelle Antipsychotika	497
25.2.3	Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (NSRI)	470	26.3.1	Phenothiazine und Thioxanthene	497
25.2.4	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (NRI)	470	26.3.2	Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine	498
25.2.5	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	470	26.3.3	Vergleich konventioneller und atypischer Antipsychotika	498
25.2.6	Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmstoffe	472	26.4	Atypische Antipsychotika (Atypika)	499
25.2.7	Johanniskraut-Extrakte	473	26.5	Pharmakologie in der Praxis: Antipsychotika und Schizophrenie	502
25.2.8	Weitere Antidepressiva	474	26.5.1	Behandlung der Schizophrenie	502
25.3	Phasenprophylaktika und bipolare affektive Störungen	474	26.5.2	Antipsychotika in bestimmten Lebenssituationen	503
25.3.1	Überblick über die Phasenprophylaktika	474	26.5.3	Praktischer Umgang mit Antipsychotika	504
25.3.2	Lithiumsalze	475	26.5.4	Intramuskuläre Depotinjektion von Antipsychotika	504
25.3.3	Pharmakotherapie bipolarer Störungen	476	26.5.5	Differenzialtherapeutische Indikationen von Antipsychotika	505
25.4	Psychostimulanzien und ADHS	476	26.5.6	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	506
25.4.1	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	476	26.5.7	Weiterführende Informationen	506
25.4.2	Psychostimulanzien	477	27	Anti-Parkinson-Therapeutika	507
25.5	Pharmakologie in der Praxis: Depression und Antidepressiva (AD)	481		<i>Thomas Herdegen</i>	
25.5.1	Klinische Wirkungen und Therapieerfolg	481	27.1	Überblick	508
			27.1.1	Pathogenese	508
			27.1.2	Parkinson-Symptome durch Medikamente	510

27.2	Wirkstoffe zur Verstärkung der dopaminergen Transmission	510	29	Glukokortikoide und Mineralokortikoide	531
27.2.1	Möglichkeiten der Pharmakotherapie	510		<i>Thomas Herdegen</i>	
27.2.2	Ersatztherapie mit L-Dopa (Levodopa)	511	29.1	Überblick und Grundlagen	532
27.2.3	D ₂ -Agonisten	514	29.1.1	Begriffe und Definitionen	532
27.2.4	MAO-B-Hemmstoffe	515	29.1.2	Physiologie der Cortisol-Wirkungen	532
27.2.5	Muskarinerge ACh-Antagonisten	516	29.2	Pharmakologische Glukokortikoide	534
27.2.6	Weitere Wirkstoffe	516	29.2.1	Gemeinsamkeiten bei Pharmakodynamik und -kinetik	534
27.3	Pharmakotherapie von motorischen und nicht motorischen Parkinson-Symptomen	517	29.2.2	Potenz und Äquivalenzdosis	535
27.4	Pharmakologie in der Praxis: Parkinson und Anti-Parkinson-Mittel	518	29.2.3	Wirkstoffe: systemisch wirksame Glukokortikoide	536
27.4.1	Hinweise zur Anwendung von L-Dopa und D ₂ -Agonisten	518	29.2.4	Nebenwirkungen: iatrogene Cushing-Symptome	537
27.4.2	Praktischer Umgang mit Anti-Parkinson-Mitteln	519	29.2.5	Kontraindikationen	540
27.4.3	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	520	29.2.6	Besondere Applikationsformen	540
27.4.4	Weiterführende Informationen	520	29.3	Glukokortikoide: Substitution und Pharmakotherapie	542
28	Antidementiva	521	29.3.1	Substitutionstherapie	542
	<i>Thomas Herdegen</i>		29.3.2	Pharmakotherapie	542
28.1	Überblick	522	29.4	Mineralokortikoide	544
28.1.1	Pathogenese der Demenzerkrankungen	522	29.5	Pharmakologie in der Praxis: Glukokortikoide	544
28.1.2	Demenzielle Symptome durch Medikamente	524	29.5.1	Praktischer Umgang mit Glukokortikoiden	544
28.2	Antidementiva	524	29.5.2	Besondere Lebenssituationen: Schwangerschaft und Stillzeit	545
28.2.1	Neuroprotektion	525	29.5.3	Arzneimittelinteraktionen	545
28.2.2	Cholinesterasehemmstoffe	526	30	Immunmodulatoren	547
28.2.3	Weitere antidemenzielle Wirkstoffe	527		<i>Thomas Herdegen</i>	
28.3	Neuropsychiatrische Begleitsymptome von demenziellen Erkrankungen	527	30.1	Definitionen und Übersicht	548
28.4	Therapie der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) und der Parkinson-Krankheit mit Demenz (PDD)	528	30.2	Wirkstoffe	548
28.5	Pharmakologie in der Praxis: Demenz und Antidementiva	529	30.2.1	Hemmung der Purin- und Pyrimidin-Nukleotid-Synthese	548
28.5.1	Praktischer Umgang mit Demenzerkrankten und mit Antidementiva	529	30.2.2	Immunophilin-Modulatoren	551
28.5.2	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	530	30.2.3	TNF α -Antagonisten und weitere Biologika	553
28.5.3	Weiterführende Informationen	530	30.2.4	Immunmodulatoren mit unklarer Wirkung	555
			30.2.5	Interferone (IFN)	557
			30.2.6	JAK-Inhibitoren (JAKi)	558
			30.2.7	H ₁ -Rezeptor-Antagonisten	559
			30.3	Pharmakologie in der Praxis: Immunmodulatoren und Immunsuppressiva	560
			30.3.1	Pharmakotherapie der rheumatoiden Arthritis (RA)	560
			30.3.2	Pharmakotherapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED)	562

30.3.3	Pharmakotherapie der multiplen Sklerose (MS)	562	32.2	Hemmung der Zellwandsynthese	602
30.3.4	Arzneimittelinteraktionen	564	32.2.1	β -Laktam-Antibiotika	603
30.3.5	Besondere Lebenssituationen	565	32.2.2	Glykopeptidantibiotika	608
30.3.6	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	566	32.2.3	Fosfomycin	609
30.3.7	Weiterführende Informationen	566	32.2.4	Bacitracin	609
31	Zytostatika	567	32.3	Störung der Integrität der Zytoplasmamembran	609
	<i>Juraj Culman</i>		32.3.1	Polymyxine	609
31.1	Grundlagen	568	32.3.2	Lipopeptide	610
31.1.1	Zellzyklus	568	32.4	Hemmung der Folsäuresynthese	610
31.1.2	Kinetik des Tumorwachstums	569	32.4.1	Sulfonamide	610
31.1.3	Resistenz gegenüber Zytostatika	570	32.4.2	Diaminopyrimidine	611
31.1.4	Nebenwirkungen	570	32.4.3	Cotrimoxazol	611
31.1.5	Wirkprinzipien von zytotoxisch wirksamen Zytostatika	571	32.5	Die bakterielle DNA als Angriffspunkt für Antibiotika	611
31.2	Allgemein zytotoxisch wirksame Zytostatika	571	32.5.1	Fluorchinolone	612
31.2.1	Alkylierende Zytostatika	571	32.5.2	Ansamycine	613
31.2.2	Antimetaboliten	574	32.5.3	Makrozykline	613
31.2.3	Mitosehemmstoffe	578	32.5.4	Nitroimidazole	614
31.2.4	Topoisomerase-Hemmstoffe	579	32.5.5	Nitrofurane	614
31.2.5	Zytostatisch wirksame Antibiotika	579	32.6	Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese	614
31.2.6	Sonstige zytostatisch wirksame Pharmaka und Enzyme	582	32.6.1	Oxazolidinone	615
31.3	Zielgerichtete onkologische Therapien	583	32.6.2	Aminoglykoside	615
31.3.1	Monoklonale Antikörper (mAK)	584	32.6.3	Tetrazykline	616
31.3.2	Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)	588	32.6.4	Glycylzykline	617
31.3.3	Inhibitoren des MAPK-Signalweges	590	32.6.5	Makrolide	618
31.3.4	Inhibitoren des PI3K/Akt/mTOR-Signalweges	592	32.6.6	Lincosamide	619
31.3.5	Inhibitoren der cyclinabhängigen Kinasen	593	32.6.7	Pleuromutiline	619
31.3.6	PARP-Inhibitoren	593	32.6.8	Streptogramine	619
31.3.7	Inhibitoren von Proteasomen	593	32.6.9	Lokal wirksame Proteinsynthesehemmer	619
31.3.8	Inhibitoren von Exportin 1	594	32.7	Antituberkulotika	620
31.3.9	Inhibitoren von Histon-Deacetylasen (HDACs)	594	32.7.1	Grundlagen	620
31.3.10	Inhibitoren des BCL-2-Proteins	594	32.7.2	Erstang-Antituberkulotika	620
31.3.11	Hemmstoffe der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)	594	32.7.3	Weitere Antituberkulotika	621
31.3.12	Immunmodulatoren (Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid)	594	32.8	Pharmakologie in der Praxis: Antibiotika	622
32	Antibiotika	597	32.8.1	Praktischer Umgang mit Antibiotika	622
	<i>Vicki Wätzig</i>		32.8.2	Antibiotika in der Schwangerschaft	622
32.1	Grundlagen	599	32.8.3	Tabellarische Übersicht über die klinischen Daten	622
32.1.1	Mikrobiologische Grundbegriffe	599	32.8.4	Weiterführende Informationen	626
32.1.2	Charakteristika von Infektionen	600	33	Antimykotika	627
32.1.3	Pharmakologische Grundbegriffe der Antibiotikatherapie	600		<i>Vicki Wätzig</i>	
32.1.4	Merkmale von antibiotischen Wirkstoffen	601	33.1	Überblick über die Pilzinfektionen	628
			33.1.1	Aufbau und Lebensweise	628
			33.1.2	Pilze als Krankheitserreger	628
			33.2	Antimykotika	628
			33.2.1	Hemmung der Ergosterol-Synthese	629
			33.2.2	Polyene	630
			33.2.3	Flucytosin	631

33.2.4	Griseofulvin	631			
33.2.5	Echinocandine	632			
33.2.6	Ciclopirox	632			
33.3	Pharmakologie in der Praxis: Antimykotika bei Pilzinfektionen	632			
33.3.1	Praktischer Umgang mit Antimykotika	632			
33.3.2	Übersicht über die klinischen Daten	633			
33.3.3	Weiterführende Informationen	633			
34	Antipprotozoika und Anthelminthika	635			
	<i>Vicki Wätzig</i>				
34.1	Überblick über die Protozoeninfektionen	636			
34.1.1	Protozoenarten und durch sie verursachte Infektionen	636			
34.1.2	Ektoparasiten als Überträger von Protozoen	636			
34.2	Therapie wichtiger Protozoeninfektionen	637			
34.2.1	Trichomoniasis	637			
34.2.2	Giardiasis	638			
34.2.3	Schlafkrankheit	638			
34.2.4	Chagas-Krankheit	639			
34.2.5	Leishmaniose	640			
34.2.6	Amöbiasis	640			
34.2.7	Balantidiose	641			
34.2.8	Toxoplasmose	641			
34.2.9	Malaria	641			
34.3	Helmintheninfektionen	645			
34.3.1	Plathelmintheninfektionen	646			
34.3.2	Nemathelmintheninfektionen	647			
35	Virustatika	649			
	<i>Juraj Culman</i>				
35.1	Grundlagen	650			
35.1.1	Virusstruktur	650			
35.1.2	Der virale Replikationszyklus	650			
35.2	Pharmakotherapie	651			
35.2.1	Wirkprinzipien von Virustatika	651			
35.2.2	Probleme der antiviralen Therapie	651			
35.2.3	Wirkstoffe zur Behandlung von Herpesviren-Infektionen	651			
35.2.4	Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-Infektion	655			
35.2.5	Wirkstoffe zur Behandlung von Hepatitisviren-Infektionen	661			
35.2.6	Wirkstoffe zur Behandlung von Influenza	665			
35.2.7	Wirkstoffe zur Behandlung von COVID-19	666			
36	Individualisierte Pharmakotherapie				669
	<i>Ruwen Böhm, Thomas Herdegen</i>				
36.1	Einführung				671
36.2	Arzneimittelinteraktionen				672
36.2.1	Pharmazeutische Interaktionen/ Inkompatibilitäten				672
36.2.2	Pharmakokinetische Interaktionen durch Transporter/Enzyme				673
36.2.3	Pharmakodynamische Interaktionen an der Zielstruktur				674
36.2.4	Funktionelle Interaktionen				674
36.2.5	Therapeutisch erwünschte Interaktionen				675
36.3	Dosisanpassung bei Leber- und Niereninsuffizienz				676
36.3.1	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz				676
36.3.2	Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz				677
36.4	Chronopharmakologie				677
36.5	Pharmakogenetik				677
36.5.1	Pharmakogenetik von arzneistoff- metabolisierenden Enzymen und Transportern				678
36.5.2	Pharmakogenetik von Rezeptoren und Zielstrukturen				678
36.6	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)				678
36.7	Pharmakotherapie bei besonderen Lebensumständen				680
36.7.1	Schwangerschaft und Teratogenität				680
36.7.2	Stillzeit				681
36.7.3	Säuglinge und Kleinkinder				683
36.7.4	Alter				684
36.8	Informationsquellen zu Arzneimitteln				686
36.8.1	Informationsquellen im Internet				686
36.8.2	Fachinformationen richtig lesen				686
36.9	Klinisch-pharmakologische Visite				693
37	Toxikologie				695
	<i>Gerd Luippold</i>				
37.1	Grundlagen				697
37.2	Sachgebiete der Toxikologie				697
37.2.1	Arzneimitteltoxikologie und toxikologische Prüfungen				697
37.2.2	Klinische und forensische Toxikologie				698
37.2.3	Gewerbetoxikologie				699
37.2.4	Umwelttoxikologie				699

37.3	Allgemeines zu akuten Vergiftungen: Epidemiologie, Diagnostik und Maßnahmen	699	37.7	Verätzungen durch Säuren und Laugen	715
37.3.1	Epidemiologie	699	37.8	Vergiftungen durch organische Lösungsmittel	716
37.3.2	Diagnostisches Vorgehen	699	37.8.1	Methanol	716
37.3.3	Maßnahmen	700	37.8.2	Ethanol (Alkoholvergiftung)	716
37.3.4	Giftnotrufzentralen und Informationssysteme	704	37.8.3	Ethylenglykol	717
37.4	Vergiftungen durch Arzneimittel	705	37.9	Vergiftungen durch schaum-bildende Tenside	718
37.4.1	Acetylsalicylsäure	705	37.10	Vergiftungen durch Gase und Atemgifte	718
37.4.2	Trizyklische Antidepressiva	705	37.10.1	Blausäure	718
37.4.3	Atropin	706	37.10.2	Kohlenmonoxid	719
37.4.4	Benzodiazepine	706	37.10.3	Reizgase	719
37.4.5	β-Blocker	706	37.11	Vergiftung durch Methämoglobin-bildner	720
37.4.6	Digitalis	707	37.12	Vergiftungen durch Pflanzen-, Tier- und Pilzgifte	720
37.4.7	Eisen	707	37.12.1	Strychnin	720
37.4.8	Lithium	708	37.12.2	Knollenblätterpilz	721
37.4.9	Antipsychotika	708	37.12.3	Tetrodotoxin (Gift des Kugelfisches)	722
37.4.10	Opioide	708	37.13	Vergiftungen durch Pestizide	722
37.4.11	Paracetamol	709	37.13.1	Organophosphate	722
37.5	Vergiftungen durch Drogen	710	37.13.2	Carbamate	722
37.5.1	Cannabinoide	710	37.14	Vergiftungen durch Bakterientoxine	723
37.5.2	Designer-Drogen (am Beispiel von Ecstasy)	710			
37.5.3	Gammahydroxybutyrat („Liquid Ecstasy“/„K.-o.-Tropfen“)	711	38	Anhang	725
37.5.4	Kokain	711	38.1	Abkürzungsverzeichnis	726
37.5.5	Lysergsäurediethylamid (LSD)	712			
37.5.6	Nikotin	712	Sachverzeichnis	729	
37.5.7	Schnüffelfstoffe	712			
37.6	Vergiftungen durch Schwermetalle	713			
37.6.1	Blei	713			
37.6.2	Quecksilber	714			

Autorenverzeichnis

Herausgeber

Prof. Dr. med. Thomas **Herdegen**

 <https://orcid.org/0000-0001-8502-6207>

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Dr. med. Ruwen **Böhm**

 <https://orcid.org/0000-0003-1007-3011>

Prof. Dr. Dr. Juraj **Culman**

 <https://orcid.org/0000-0002-9220-7652>

Prof. Dr. med. Peter **Gohlke**

Prof. Dr. med. Thomas **Herdegen**

 <https://orcid.org/0000-0001-8502-6207>

Prof. Dr. med. Gerd **Luippold**

 <https://orcid.org/0000-0001-5050-7772>

PD Dr. Vicki **Wätzig**

 <https://orcid.org/0000-0001-6690-5281>

Kapitel 1

Pharmakotherapie – Grundlage ärztlicher Tätigkeit

Thomas Herdegen

- 1.1 Vorbemerkung 23
- 1.2 Zielsetzung des Buches 23
- 1.3 Das pharmakologische Denken –
wichtige Grundlage im Umgang mit
Medikamenten 24

Wunderbare Pharmakologie

„Stehe auf und wandle“ – das Cortison-Wunder

Der 21. September 1948 war der Beginn des Cortison-Wunders. In der US-amerikanischen Mayo-Klinik (Rochester, Minnesota) wurde der schwer an rheumatoider Arthritis erkrankten Mrs. G. die erste von täglich zwei Spritzen mit 50 mg Cortison verabreicht. Mrs. G. war bettlägerig, die schmerzhaften Entzündungen machten sie bewegungsunfähig. Am dritten Tag mit Cortison aber war Mrs. G. schmerzfrei, nach einer Woche konnte sie die Klinik verlassen und mit dem Taxi nach Hause fahren.

Diesem „Wunder“ vorausgegangen war eine jahrzehntelange pharmakologische Forschungsarbeit, für die E. Kendall, P. Hench und T. Reichstein schon 1950 den Nobelpreis erhielten. Die Gewinnung von einem Gramm Reinsubstanz Cortisol erforderte zu Beginn der Cortison-Forschung fast eine Tonne Nebennieren von 20 000 Rindern. Vergleichbar dem spektakulären Durchbruch der Cortison-Therapie ist wohl nur noch die Herstellung von Insulin und die Entdeckung des Penicillins. Auch heute noch gehören die Glukokortikoide zu den wichtigsten Medikamenten.

Licht am Ende des Tunnels: Triptane nehmen der Migräne ihre Schärfe

Als sie an diesem Morgen aufwacht, spürt Frau M. sofort, dass dieser Tag sie wieder in den dunklen Tunnel einer schweren Migräneattacke schicken wird, mit stechenden Schmerzen hinter dem linken

Auge. Und wirklich: Einige Zeit später entstehen schon gezackte Lichtblitze vor dem linken Auge, die sogenannte „Aura“. Frau M. weiß jetzt sicher, dass in ungefähr einer halben Stunde der Kopfschmerz mit starker Übelkeit einsetzen wird. Schon jetzt schmerzt sie das beginnende Tageslicht und die Musik aus dem Zimmer ihres Sohnes. Zum Glück hat die Familie gelernt, mit der Krankheit der Frau und Mutter verständnisvoll umzugehen. Selbstversorgung ist angesagt und Ruhe im Haus, manchmal muss Frau M. das Schlafzimmer über Stunden vollständig abgedunkelt lassen, Lärm kann sie überhaupt nicht ertragen.

Frau M. wartet, bis die Kopfschmerzen beginnen, dann nimmt sie ein Triptan ein. Früher, als junge Frau, war sie der Migräne ausgeliefert – die COX-Inhibitoren, z.B. Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen, die vielen anderen Betroffenen geholfen hatten, waren bei ihr nur mäßig wirksam. Seit 10 Jahren weiß sie, dass ihr im Gegensatz dazu aber Triptane meistens helfen – sozusagen therapeutisches Licht ins Schlafzimmerdunkel bringen können. Sie lindern den messerstichscharfen Schmerz hinter dem Auge und ermöglichen fast immer einen normalen Tagesablauf.

Triptane stehen für die Entwicklung unzähliger Wirkstoffe, die zwar weder Leben retten noch die Ursache einer Krankheit beseitigen, die aber für die betroffenen Menschen puren Glück – Schmerzfreiheit oder Lebensnormalität – bedeuten können.



1.1 Vorbemerkung



Key Point

Die Verordnung von Medikamenten ist Teil der ärztlichen Tätigkeit und leistet einen wesentlichen Beitrag zu einer erfolgreichen Therapie. Die Zunahme der Lebensqualität und -erwartung in den Ländern der ersten Welt beruht auch auf der stetigen Weiterentwicklung effizienter Medikamente. Jedoch können Interaktionen und unerwünschte Nebenwirkungen von Arzneimitteln klinisch relevante Störungen verursachen und selbst wiederum zu Arztbesuchen oder Krankhauseinweisungen führen. Das Nebenwirkungspotenzial und die hohen Kosten einer flächendeckenden Versorgung mit wirksamen Arzneimitteln erfordern daher auch die Fähigkeit, die (fehlende) Notwendigkeit und die (mangelnde) Wirksamkeit einer Verordnung abzuschätzen, erst recht in Zeiten fehlender Verfügbarkeit von Arzneimitteln.

Mehr als 75 % aller Arztbesuche enden mit der Ausstellung eines Rezepts. Damit ist die Verordnung eines Arzneimittels die zahlenmäßig häufigste therapeutische Entscheidung von Ärzt*innen. Die Notwendigkeit, über die Wirkung von Arzneistoffen Bescheid zu wissen, geht weit über das eigene Fach(arzt)gebiet hinaus:

Patient*innen nehmen oft Medikamente, die andere Ärzt*innen verschrieben haben, die keiner Rezeptpflicht unterliegen oder die gar nicht als Arzneimittel wahrgenommen werden, wie pflanzliche Präparate, Elektrolyte und Vitamine, Wirkstoffe für die Schilddrüse oder OTC-Schmerzmittel (*over the counter* = frei verkäuflich).

Mit steigender Zahl von Medikamenten erhöht sich das Risiko von Arzneimittelinteraktionen und damit auch von unerwünschten Nebenwirkungen. Gerade der letzte Aspekt gewinnt immer mehr an Bedeutung. Bis zu 20 % der Krankhauseinweisungen auf internistisch-geriatrische Stationen werden auf unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten zurückgeführt (einschließlich Applikations- und Übertragungsfehlern).

Bei aller Kritik und Vorsicht gegenüber Medikamenten darf dennoch nicht übersehen werden, dass die Weiterentwicklung und Neueinführung von Arzneistoffen bedeutend für eine wachsende Lebensqualität und in hohem Maße mitverantwortlich für unsere steigende Lebenserwartung sind. Dazu gehört auch beispielsweise die schnelle Entwicklung der COVID-19-Impfstoffe, die Tausenden das Leben gerettet haben.

Eine differenzierte Sicht bzw. ein solides pharmakologisches Wissen ist auch bei der Einschätzung neuer Medikamente gefordert. Ihre unbekannten Risiken stehen der angeblichen Sicherheit der „altbewährten“ Medikamenten gegenüber.

Die Nutzen-Risiko-Bewertung von Pharmaka muss so sachlich wie möglich durchgeführt werden: Eine „gefühlte“ Sicherheit älterer Medikamente oder eine grundsätzliche Ablehnung von Neuerungen sind fehl am Platz, ebenso ein Generalverdacht gegen die forschende und produzierende Pharmaindustrie. Dennoch sind mehr Studien mit Kindern und Jugendlichen oder mit Älteren anzufordern, da viele Medikamente an diesen Populationen nicht getestet wurden.

1.2 Zielsetzung des Buches

Zunehmende Bedeutung der Pharmakologie in der Ausbildung. Die aktuellen Approbationsordnungen für Mediziner*innen und Pharmazeut*innen fordern eine auf die Klinik bzw. Praxis ausgerichtete, intensive Vermittlung von Lerninhalten. Diese klinische Ausrichtung des Faches wird besonders betont im Querschnittsbereich Klinische Pharmakologie und Therapie. Im sog. „Hammerexamen“ haben viele Fragen eine pharmakologische Komponente. Bei den Pharmazeut*innen sind klinisch-pharmazeutische und pharmakologische Lerninhalte und Lehrveranstaltungen neu hinzugekommen oder wurden noch stärker auf die Praxis ausgerichtet.

Einbindung in den klinischen Kontext. Die Vermittlung von Wissen über pharmakologische Lehrinhalte muss immer auf die Einbindung in den klinischen Kontext abzielen. Es ist die bewusste Intention der Autor*innen, die über viele Jahrzehnte gelehrt Einteilung in eine allgemeine und spezielle Pharmakologie aufzubrechen. In den ersten Kapiteln werden die Grundlagen pharmakologischer Wirkungen von Arzneistoffen und deren systemische Effekte dargestellt. Die Wirkstoffe werden dann im Einzelnen entweder innerhalb einer chemisch definierten Wirkstoffgruppe (z. B. Penicilline, Benzodiazepine), im Rahmen von klinischen Wirkungen (z. B. Schmerzhemmung, Immunsuppression, Sedierung), im Rahmen von Krankheitsentitäten (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Depression) oder orientiert am betroffenen System (z. B. Blut, Gastrointestinaltrakt) behandelt.

Einordnung in den pathophysiologischen Kontext und in klinische Therapieschemata. Das pharmakologische Therapiekonzept richtet sich nach der Pathophysiologie der Krankheit – diese Zusammenhänge aufzuzeigen ist ein wichtiges Ziel dieses Lehrbuches. Weiterhin wird versucht, Antworten auf die folgenden Fragen zu geben: Was muss ein Arzneistoff leisten, um klinisch relevante Verbesserungen zu erzie-

len? Was kann ein Arzneistoff mit seinem (möglichst selektiven) Angriffspunkt im Rahmen einer meist komplexen, multifaktoriellen Pathologie überhaupt leisten?

Chemische Grundlagen. Die strukturellen Grundlagen und Stoffwechselwege von Wirkstoffen sind bis auf das Notwendigste zurückgenommen. Chemische Reaktionen und Strukturformeln werden dann vorgestellt, wenn sich mit dem chemischen Wissen klinische Wirkungen oder Nebenwirkungen *prima vista* ableiten lassen bzw. relevante pharmakologische Inhalte besser vermittelt werden können.

Auswahl von Arzneistoffen. Bei vielen Medikamentengruppen wurde eine Auswahl der Wirkstoffe getroffen, Auswahlkriterien waren Verordnungshäufigkeit, Bekanntheitsgrad oder bemerkenswerte Stoffeigenschaften. Pro Arzneistoff wird in der Regel neben dem wichtigen Freinamen (*international non-proprietary name, INN*) nur ein registrierter Handelsname angegeben (Auswahl nach Bekanntheitsgrad, Originalpräparat oder Verordnungshäufigkeit).

1.3 Das pharmakologische Denken – wichtige Grundlage im Umgang mit Medikamenten

1.3.1 Verordnung von Arzneistoffen entsprechend dem pathophysiologischen Kontext.

Die ärztliche Therapie handelt entweder **kausal** oder **symptomorientiert**. Dies gilt auch für die Pharmakotherapie. Die Auswahl eines Medikamentes sollte sich, sofern möglich, am pathophysiologischen Kontext orientieren, nicht nur an den Krankheitssymptomen. Obwohl die Behandlung von Symptomen die Lebensqualität erheblich verbessern und Krankenhauseinweisungen verhindern kann, bedeutet die Verbesserung der Symptome nicht automatisch die Linderung oder gar Heilung des Krankheitsprozesses bzw. der Krankheit. Dies gilt besonders für chronische Erkrankungen. Beispiele sind Antihypertensiva, orale Antidiabetika oder Lipidsenker, die zwar den Blutdruck, den Blutzucker oder die Blutfette verbessern oder normalisieren können, über diese Normalisierung einzelner Parameter hinaus aber nicht zwingend die Inzidenz von schweren Ereignissen und Krankenhauseinweisungen – oder gar die Letalität – senken; Opiode mindern bei Rückenschmerzen oder Arthrose die Schmerzen, aber verbessern nicht die Beweglichkeit. Andererseits reduzieren Cannabinoide Arzneimittel wie THC nicht immer den Schmerz *per se*, aber verbessern die Lebensqualität bzw. die Patient*innen können besser mit dem Schmerz leben.

Auch bei der Abschätzung von möglichen **Nebenwirkungen** ist die **gesamte Krankheitssituation** jenseits des zu behandelnden Ziels zu berücksichtigen, da **unerwünschte Nebenwirkungen** von Medikamenten oft erst durch begleitende Krankheiten (Komorbidität) ausgelöst werden.

1.3.2 ... und im Rahmen einer evidenzbasierten Medizin

Der Stellenwert einer Pharmakotherapie erschließt sich auch aus evidenzbasierten Studien am Menschen. Das **kritische** Verständnis von Studienergebnissen erfordert ein pharmakologisches Denken, welches Studienziele, ausgewählte Kollektive und Interpretationen von Ergebnissen hinterfragt. Ärzt*innen sollten einerseits Medikamente nur für solche Indikationen verordnen, für die eine therapeutische Wirkung nachgewiesen wurde. Das vorliegende Lehrbuch verweist daher auf klinische Studien. Andererseits muss auch ihre Erfahrung mit Medikamenten in ihre Pharmakotherapie einfließen.

MERKE

Die evidenzbasierte Medizin ruht auf drei Säulen: der individuellen klinischen Erfahrung (Erfahrungsheilkunde), den Werten und Wünschen des Patienten/der Patientin und dem aktuellen Stand der klinischen Forschung.

Am Ende eines jeden Kapitels wird auf Empfehlungen von Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de) zur rationalen Pharmakotherapie verwiesen. Diese Empfehlungen helfen dabei, den Stellenwert und die Bedeutung der erlernten Wirkstoffe einzuschätzen. Weiterführende Hinweise auf Websites führen zu fachlich anerkannten Quellen, die auch an Leitlinien und sachlichen Informationen für Ärzt*innen und Patient*innen beteiligt sind.

1.3.3 Das Wissen über strukturelle Eigenschaften

Inwieweit sind für die ärztlichen Verordnungen Kenntnisse über die chemische Struktur von Arzneistoffen notwendig? Es ist nur selten möglich, von der chemischen Struktur und der Metabolisierung auf das pharmakodynamische Wirkprofil zu schließen. Wer kann z. B. aus den Strukturunterschieden der trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Clomipramin oder Trimipramin deren individuelle molekulare Interaktion mit komplexen, über 600 Aminosäuren großen Molekülen wie dem Noradrenalin-Rücktransporter oder den muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren oder dem Dopamin-2-Rezeptor ableiten? Anders verhält es sich mit den für die Kinetik be-

stimmenden Eigenschaften wie Lipophilie, pKa, Metabolisierung (besonders durch CYP450-Enzyme), die zusammen mit weiteren kinetischen Größen den Zeitpunkt, die Dauer und den Ort der Medikamentenwirkung bestimmen. Gerade innerhalb einer Wirkstoffgruppe beruht der klinisch relevante Wirkungsunterschied einzelner Gruppenmitglieder oft nur auf der individuellen Pharmakokinetik. Die Bedeutung der für die Pharmakokinetik relevanten Größen muss jedem Arzt/jeder Ärztin geläufig sein. Die jeweilige numerische Größe kann in der Fachinformation nachgelesen werden, aber die interpretatorische Bedeutung für die Wirkung und Nebenwirkung müssen Ärzt*innen und Apotheker*innen selbst leisten können, um dann daraus das pharmakokinetische Profil abzuleiten.

1.3.4 Die systemische Wirkung von Zielmolekülen

Arzneistoffe werden meistens mit einer Indikation verordnet, die auf eine bestimmte Organstörung abzielt. Die meisten Arzneistoffe wirken jedoch im ganzen Körper, die Zielstruktur ist ihrerseits oft über zahlreiche Organsysteme verteilt und kann in vielfältige Körperfunktionen involviert sein. Hier ist die Kenntnis der pathophysiologischen Bedeutung des Zielmoleküls für den gesamten Körper gefordert. Denn die Hemmung oder Verstärkung der Zielstruktur bestimmt die Gesamtwirkung eines Arzneistoffes über die spezielle Indikation hinaus.

1.3.5 Keine Wirkung ohne Nebenwirkung – gilt auch für Phytopharmaka

„Wer wirkt, wirkt neben.“ Diese alte Weisheit in der Pharmakologie gilt für alle Medikamente. Aus dem Verständnis der Wirkmechanismen lassen sich mögliche Nebenwirkungen abschätzen, denen eventuell vorbeugend begegnet werden kann. Jede therapeutische Wirkung kann als Nebenwirkung imponieren. So kann z. B. die Senkung von Blutdruck oder Blutzucker, bei Patient*innen, die aufgrund von Volumenmangel oder Hunger besonders sensitiv reagieren, eine Hypotonie bzw. eine Unterzuckerung auslösen.

Dies gilt auch für Wirkstoffe auf sog. pflanzlicher Basis. Der Körper erkennt nicht, ob chemische Strukturen aus der Fabrik oder aus dem Klostergarten stammen. Zudem werden Phytopharmaka meist aus industrieller Großproduktion gewonnen mit strengster (gentechnischer) Zuchtkontrolle (wie z. B. die Cannabinoide) und nicht von Hand geerntet. Die Tatsache einer pflanzlichen Extrahierung sagt nichts über das Schadenspotenzial aus. Da fast alle körpereigenen Zielstrukturen auch physiologische Funktionen haben, führt eine substanzielle, nachweisbare Funktions- oder Strukturänderung der Zielmoleküle (Pharmakodynamik) auch bei den Naturheilstoffen zwangsläufig zu erwünschten wie unerwünschten Wirkungen. Auch solche Überlegungen gehören zum pharmakologischen Denken.

1.3.6 Die Kunst der Dosierung

„Die Dosis macht das Gift“, eine der ältesten Grundregeln, sagt nichts anderes als eine Lebensweisheit: Zu viel des Guten ist oft schädlich. Die Kunst der Dosierung zielt zunächst darauf ab, mit einer notwendigen Dosis eines wirksamen Wirkstoffes Krankheit oder Symptome zu lindern. Das Spiel mit den Applikationsformen wie oral oder parenteral, wie schnell wirkend oder retardiert, wie kurz oder lang wirksam, ist der Schlüssel zu einer Maximierung des Therapieerfolges mit einer Minimierung der Nebenwirkungen.

Schließlich gilt es auch Unterdosierungen zu vermeiden. Wenn eine Indikation für einen Wirkstoff gegeben ist, dann darf die Angst vor Nebenwirkungen nicht zu einer Unterdosierung führen. Dann könnte auf die Verordnung verzichtet werden.

MERKE

Immer daran denken, dass sich täglich die Rahmenbedingungen (z. B. die Komorbiditäten) ändern und dann eine Anpassung der Verordnungen oder der Dosierungen erfordern können.

Grundlagen der Pharmakotherapie

Ruwen Böhm, Thomas Herdegen

- 2.1 **Begriffe** 28
- 2.2 **Pharmakokinetik** 29
- 2.3 **Pharmakodynamik** 50
- 2.4 **Stereoisomerie** 60
- 2.5 **Optimierung der Selektivität und neue Arzneistoffe** 61
- 2.6 **Arzneimittelentwicklung und Pharmakovigilanz** 65
- 2.7 **Evidenzbasierte Medizin (EBM)** 66
- 2.8 **Nebenwirkungen von Arzneistoffen** 68

2.1 Begriffe



Key Point

In diesem Kapitel werden grundlegende Konzepte und Begriffe vorgestellt, auf die in den weiteren Kapiteln immer wieder verwiesen wird. Besonders wichtig sind „Pharmakokinetik“ („Was macht der Körper mit dem Pharmakon?“ bzw. „Wie gelangt ein Arzneistoff an den Wirkort, wie wird es verstoffwechselt und wie wird er ausgeschieden?“) und „Pharmakodynamik“ („Was macht das Pharmakon mit dem Körper?“ bzw. „Wie wirkt ein Arzneistoff?“). Daraus ergeben sich der klinische Anwendungsbereich und die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen, die bei bestimmten Komorbiditäten/Komedikationen und auch bei speziellen Populationen wie Kindern, Älteren, niereninsuffizienten Patient*innen oder Schwangeren/Stillenden, beachtet werden müssen.

Ein **Arzneistoff** (engl. *drug*, syn. Pharmakon) ist ein Wirkstoff, der zur Therapie oder Prophylaxe von Krankheiten eingesetzt wird. Ein **Gift** (syn. Toxin) ist ein Wirkstoff, der eine schädliche biologische Wirkung hat. Ob eine Substanz als Arzneistoff, Gift, diätetisches Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel, Medizinprodukt, Lebensmittel oder anders klassifiziert wird, hängt vom beabsichtigten Einsatzgebiet des Herstellers ab. Vertreter aller dieser „Stoffgruppen“ unterliegen den Gesetzen der Pharmakologie („Funktionsarzneimittel“).

Die **pharmazeutische Technologie (Galenik)** befasst sich mit der Herstellung von **Arzneimitteln** (engl. *medicinal product*, syn. Präparat), einer bestimmten Zubereitungsform eines oder mehrerer Arzneistoffe und meist mehrerer Hilfsstoffe (Arzneiformenlehre). Die **Pharmakokinetik (PK)** ist die Lehre von den Metabolisierungs- und Transportvorgängen, die ein Pharmakon durchläuft. Die Pharmakokinetik eines Arzneistoffes lässt sich gut in Form einer **Plasmakonzentration-Zeit-Kurve** darstellen (Abb. 2.1, Tab. 2.1). Die von Galenik und Pharmakokinetik beschriebenen Teilbereiche werden auch im **LADME-Schema** (Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion) zusammengefasst (Tab. 2.1).

Die **Pharmakodynamik (PD)** ist die Lehre von den biochemischen Prozessen, mit denen ein Arzneistoff durch Bindung an Zielstrukturen (*drug targets*) seine Wirkung entfaltet. Die Pharmakodynamik lässt sich gut mit **Dosis-Wirkungs-Kurven** (S. 58) darstellen.

MERKE

- Das LADME-Schema beschreibt die Pharmakokinetik von Arzneistoffen.
- Halbwertszeit (HWZ), Verteilungsvolumen (V) und extrarenale Dosisfraktion (Q_0) sind die wichtigsten klinisch-pharmakokinetischen Kenngrößen von Arzneistoffen.
- Affinität und Aktivierung (Agonismus) bzw. Hemmung (Antagonismus) sind die wichtigsten klinisch-pharmakodynamischen Begriffe.

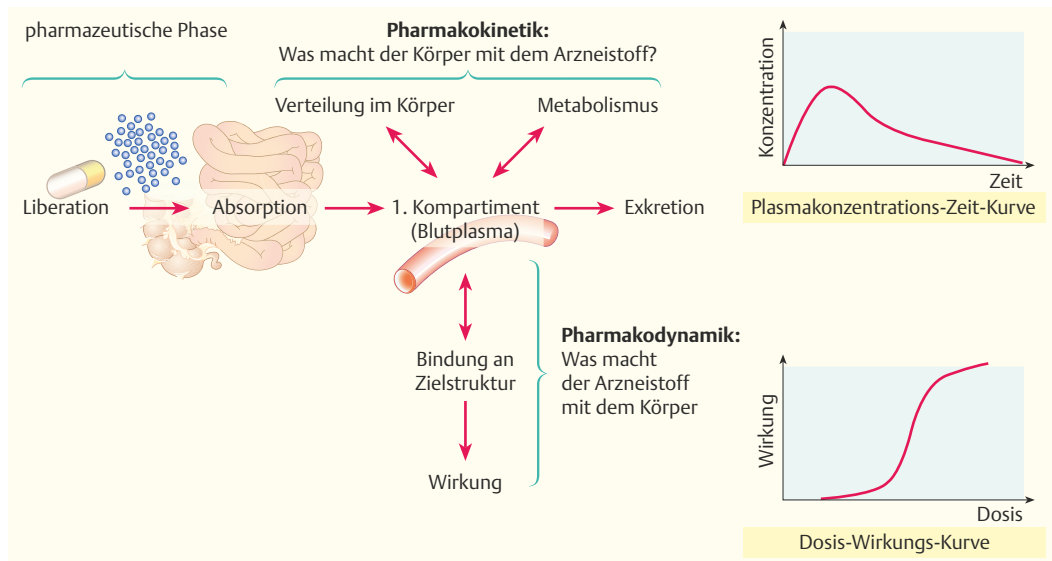


Abb. 2.1 Gegenüberstellung von Pharmakokinetik und -dynamik. Das Flussdiagramm zeigt den Weg, den ein Arzneistoff im Körper nehmen kann, bzw. wo der Körper den Arzneistoff verändert (Pharmakokinetik), sowie seine Pharmakodynamik. Die Kurven stellen eine Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (S. 44) dar, mit der die Pharmakokinetik einer Substanz charakterisiert wird, und eine Dosis-Wirkungs-Kurve (S. 58), mit der die Pharmakodynamik einer Substanz charakterisiert wird.

Tab. 2.1

Gliederung von Pharmakokinetik und -dynamik

Bereich	Teilbereich	wichtige Parameter/Prozesse	Darstellung
Galenik	Invasion	- Retardpräparation - Magensaft-Resistenz - ZOK (zero order kinetic)	Plasmakonzentration-Zeit-Kurven
Pharmakokinetik	Absorption	- Applikationsorte - First-Pass-Metabolismus - Depoteffekte	
	Invasion oder Elimination	(Verteilung) und Redistribution (Rückverteilung) - Membranpermeabilität - Verteilungsvolumen pK_a-Wert, Ionenfalle	
	Elimination	- Eliminationsgeschwindigkeit, z. B. HWZ, k_e, Cl - Entgiftung - Aktivierung (Prodrug)	
	Exkretion	Clearance (renal/biliär)	
Pharmakodynamik (S. 29)	Affinität zur Zielstruktur	- Dissoziationskonstante - ortho-/allosterisch	Dosis-Wirkungs-Kurven
	Aktivität an der Zielstruktur	- Agonisten - Antagonisten - inverse Agonisten - partielle Agonisten - positive/negative Modulation	

Das **individuelle Ansprechen** eines Menschen auf eine bestimmte Dosis eines Arzneistoffs wird zusätzlich durch **arzneistoffunabhängige** Faktoren bestimmt wie Geschlecht, Alter, genetische Faktoren (Pharmakogenetik), Schwangerschaft/Stillzeit, Komorbiditäten (Begleiterkrankungen), Komedikation (**Arzneimittelinteraktionen**) oder Konsum von Suchtstoffen (v. a. Rauchen und Alkohol). Eine **individualisierte Pharmakotherapie** (S. 109) berücksichtigt diese Faktoren.

2.2 Pharmakokinetik



Key-Point

Was macht der Körper mit einem Arzneistoff? Die Pharmakokinetik befasst sich mit Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung eines Arzneistoffes. Diese Prozesse bestimmen entscheidend seine Wirkung und werden durch andere Pharmaka, Krankheiten oder physiologische Gegebenheiten (Schwangerschaft, Alter) verändert.

Arzneistoffe sollen nicht nur möglichst gut steuerbar sein, sondern auch den Wirkort in ausreichender Menge erreichen. Bei manchen Arzneimitteln, z. B. bei Inhalationsnarkotika, ist ein schnelles Anfluten am Wirkort wünschenswert; bei anderen wird ein langsames Anfluten gefordert, z. B. bei Opioiden zur Vermeidung der suchtauslösenden Euphorie (S. 384).

Die pharmakokinetischen Parameter ermöglichen eine Aussage darüber, ob der Arzneistoff dem geforderten Profil gerecht wird.

Die Pharmakokinetik kann grob eingeteilt werden in

- Anfluten der Substanz im Zielgewebe (**Invasion**) und
- Abfluten der Substanz aus dem Blutplasma (**Elimination**).

Invasion und Elimination laufen gleichzeitig ab (**Abb. 2.2**).

Andere Betrachtungsmöglichkeiten pharmakokinetischer Prozesse sind: Welche Strukturen sind beteiligt (z. B. Transporter oder Enzyme) und wie können die Vorgänge mathematisch dargestellt werden (Kinetik 0. oder 1. Ordnung).

MERKE

Ein Arzneistoff muss in ausreichender Konzentration an den Zielort gelangen (Ortskonzentration), um wirken zu können.