

## Noradrenalin (Norepinephrin (INN), **Arteronol**® Levarterenol )

**Charakteristika** die L-Form von NA. ist ein in Nebennierenmark u. sympath. Nervensystem gebildetes hormonal aktives Katecholamin (vgl. Katecholamine), das als Neurotransmitteradrenerger Nerven an adrenerge Rezeptoren bindet;

**Vorkommen**

- postganglionär-sympathische Neurone
- ZNS: v.a. Pons und Medulla oblongata ; locus coeruleus als größte Zellgruppe
  - Regelung der zirkadianen Rhythmik, der Nahrungsaufnahme, des Kreislaufs
- ATP und Neuropeptid Y als häufige Cotransmitter

**Synthese**

- Tyrosin → DOPA → Dopamin → Noradrenalin
- Dopamin-β-Hydroxylase: nur in noradrenergen (und adrenergen Neuronen) ; z.T. im Vesikelumen gelöst → Freisetzung bei Exocytose

### Inaktivierung

#### 1. Wiederaufnahme in die Vesikel (>90%)

- zelluläre Wiederaufnahme durch spezifischen Na<sup>+</sup> abhängige Co-Transport
  - Inhibitoren: Desipramin (u.a. tricyclische Antidepressive) [100-1000.fach höher Affinität als zum DA oder 5-HT-Carrier]
  - Cocain [ähnliche hohe Affinität auch beim DA oder 5-HT-Carrier ]
- vesikuläre Wiederaufnahme durch Katecholamin-Carrier (Katecholamin /H<sup>+</sup>- Antiport) lässt sich durch Reserpin blockieren

#### 2. Monoaminoxidase (MAO) in äußerer Mitochondrienmembran

**MAO-A:** Neurone; Glia

**MAO-B:** Glia

#### 3. Katechol-O-Methyltransferase (COMT) , postsynaptisch im Zytoplasma der Effektorzellen

- nicht in Katecholaminneuronen
- in der Leber: MAO, COMT, **Sulfatierung, Glucuronidierung**

### Metabolisierung:

#### In noradrenergen Axonendigungen

- a) NA → 3,4-Dihydroxyphenylglycolaldehyd → DOPEG [MAO → Aldehyd-Reductase]
- b) 3,4-Dihydroxyphenylglycolaldehyd → 3,4-Dihydroxymandelsäure (DOMA) [Aldehyd-DH]

#### In Nachbarzellen (glatte Muskulatur, Glia, ...)

- a) NA → **Normetanephrin** (→ evtl. gering MOPEG) [COMT]
- b) DOPEG → MOPEG [COMT]

#### Hauptmetabolite:

3,4-Dihydroxyphenylglycol (DOPEG)

3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (**MOPEG**) → Hauptmetabolit im **Urin** (inkl. Schwefel- & Gluconsäurekonjugate)

in der Leber: MOPEG → **Vanillinmandelsäure** → Hauptmetabolit im **Urin**

Nebenprodukte **Normetanephrin**

**Noradrenalin** (Norepinephrin (INN), **Arteronol**® Levarterenol )

**Adrenorezeptoren:  $\alpha_{1A}$   $\alpha_{1B}$   $\alpha_1$   $\alpha_{2A}$   $\alpha_{2B}$   $\alpha_{2C}$   $\beta_1$   $\beta_2$   $\beta_3$**

**$\alpha_1$ :** Gq → Phospholipase C → IP<sub>3</sub>, Diacylglycerol → Ca<sup>++</sup> ↑ gl. Muskel

**$\alpha_2$ :** Gi → AC (-) → G $\alpha$ :cAMP ↓, G $\beta\gamma$ : g(Ca<sup>2+</sup>) ↓; g(K<sup>+</sup>) ↑

**$\beta_1$ :** Gs → AC (+) → cAMP ↑

**$\beta_2$ :** Gs → AC (+) → cAMP ↑

**$\beta_3$ :** Gs → AC (+) → cAMP ↑

	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$	Bemerkung
<b>Noradrenalin</b>	++	++	+			
<b>Adrenalin</b>	> ++	> ++	< ++	< ++	+	
<b>Phentolamin*</b>	++	++				
<b>Prazosin*</b>	++					Antihypertensivum
<b>Clonidin**</b>		++				
<b>Isoprenalin**</b>			++	++		
<b>Propranolol*</b>			++	++		
	Glykogenolyse ↑ Tonus glatter Musk. ↑ (Arteriolen, Uterus, D. deferens, Harnblase Bronchiolen, GIT-Sphinkter, M. dilatator pup.)	Noradrenerge Neurone des ZNS: Sympathikustonus ↓ Autorez. NA-Neurone Insulinsekretion ↓ Speichelsekretion ↓ Lipolyse ↓ Vasodilatation ↑ Thrombozytenaggreg. ↑	Herz: L-typ-Ca <sup>2+</sup> -Kanal ↑ spannungs. - Ca <sup>2+</sup> -Kanal ↑  Niere. Reninfreisetzung ↑	Tonus glatter Musk. ↓ (Arteriolen, Uterus, D. deferens, Harnblase Bronchiolen, GIT-Peristaltik, .) Thrombozytenaggreg ↓ Insulinsekretion ↑ Glykogenolyse ↑ Lipolyse ↑ Potenzierung der NA-Sekretion	Lipolyse ↑ LPL ↑ Thermogenin ↑	

\*Rezeptor-Antagonist

\*\*Rezeptor-Agonist

**Noradrenalin** (Norepinephrin (INN), **Arteronol**® Levarterenol )

**Applikation & Invasion**

- parenterale Applikation
- Wirkdauer: 1-2 min.

**Wirkung**

- vgl. Sympathomimetika;
- NA wirkt schwächer als Adrenalin auf die glatte Muskulatur von Darm u. Bronchien sowie auf den Stoffwechsel

Stimulation der  $\alpha$ -Rezeptoren, gering der  $\beta_1$ -Rezeptoren

- Herz /Gefäße:
  - ausgeprägte Vasokonstriktion ( $\alpha 1$ ) → **reflektorische HF** ↓ (stimulierte Pressorezeptoren → vagusstimulation → HF ↓)
  - Erhöhung des diastolischen und systolischen Blutdrucks
  - durch Vasokonstriktion Steigerung der Nachlast (Afterload) und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (cave: >Gefahr myokardialer Ischämie)
  - *Stimulierung von  $\beta_1$ -Rezeptoren kann zu Herzrhythmusstörungen führen*
- Stoffwechsel:
  - Insulinsekretion  $\beta_2 \uparrow$   $\alpha 1$ : ↓
  - Glykogenolyse  $\beta_2 \uparrow$   $\alpha 1$ : ↓

Cave: Durch Überwiegen von  $\alpha$ -Rezeptoren in den Pankreaszellen steht die Hemmung der Insulinfreisetzung im Vordergrund, so daß die Glykogenolyse zur Hyperglykämie führen kann

**Indikation**

- Uteruskontraktion ( $\alpha 1$ )

**Systemisch**

- Mittel der Wahl im septischen Schock
- ferner: anaphylaktischer und spinaler Schock
- ultima ratio bei anderen Schockformen (z.B. kardiogener Schock) um einen ausreichenden Perfusionsdruck der Vitalorgane zu sichern

Cave: - erhöhter myokardialer Sauerstoffbedarf  
- verminderte Perfusion v.a. der Nieren und des splanchnikusgebietes

NA ist Mittel der Wahl im septischen Schock. Ansonsten nur kurzfristig bei therapierefraktärem Schock, Überdenken der Therapie bei Zentralisation und /oder Anurie

- Vergiftungen
- schwere Infektionen

**Lokal**

- Vasokonstriktorenzusatz in der Lokalanästhesie

## Noradrenalin (Norepinephrin (INN), **Arteronol**® Levarterenol )

*UAW* Herz/ Kreislauf: - Herzpalpitationen; Ventrikuläre Rhythmusstörungen ( im Extremfall Kammerflimmern)  
- Pektanginöse Beschwerden  
- starker Blutdruckanstieg

Stoffwechsel: Hyperglykämie

- Unsicherheits- und Angstgefühle, Zittern, Hautblässe,

*Kontraindikation* - Hypertonie  
- Thyreotoxikose  
- Phäochromozytom  
- Engwinkelglaukom  
- Blasenentleerungsstörungen mit Resthambildung  
- Paroxysmale Tachykardie, hochfrequente absolute Arrhythmie  
- Schwere Nierenfunktionsstörungen  
- Koronar- und Herzmuskelerkrankungen, sklerotische Gefäßveränderungen  
- Cor pulmonale

*Interaktion* **Antidiabetika:** Blutzuckersenkung vermindert  
**Halothan:** Herzrhythmusstörungen  
**Tri- u. tetrazyklische Antidepressiva:** Sympathomimetische Wirkung verstärkt  
**Guanethidin:** Sympathomimetische Wirkung verstärkt  
**Alpha-Rezeptorenblocker:** Wirkungsumkehr (Blutdrucksenkung)

*Dosierung* Therapie: Infus. m. 0,1 µg/kg/min (Das entspr. bei einem KG v. 60 kg 1 ml Arterenol im Verlauf v. 3 Std.) unter RR-Kontrolle;  
s.c. 0,3 bis 0,8 ml od. *i.m.* 0,25 ml.  
Anästhesie in Zahnheilkunde: 1 Tr. Arterenol auf 1 ml Anästhesiellsg.;  
max. Einzeldosen für Lokalanästhesie im Kopf- und Halsbereich 0,5 mg = 0,5 ml Arterenol,  
für Infiltrationsanästhesie 1 mg = 1 ml Arterenol.  
Infiltrationsanästhesien d. übrigen Körperregionen: 2 Tr. auf 10 ml Anästhesiellsg

*Überdosierung und Intoxikationen* - Blutdruckanstieg.  
- Blasse bis blaßgraue, kalte, schlecht durchblutete Haut.  
- Bradykardie durch parasymphatische Gegenregulation  
- Kreislaufzentralisation, Atemnot, Schwindel, Ohnmacht, Kammerflimmern, Atemlähmung, Lungenödem.  
- Lokal: Zunächst weiß verfärbte Hautbezirke entlang der Infusionsvene, später ausgedehnte und tiefgreifende Hautnekrosen.  
- Bei Norepinephrinmyokarditis durch myokardiale Nekrosen: Insuffizienzzeichen und u. U. Rhythmusstörungen.  
- Gastrointestinale Symptome bei Arteriitis im Darmbereich.  
Therapie  
- Flachlagerung, -vorsichtige Infusion eines vasodilatatorisch wirkenden Secalepräparats oder anderer sympathikolytisch wirkender Medikamente.  
- Bei paravasaler Gewebsschädigung: Infusion unterbrechen bzw. durch zentralvenösen Katheter weiterführen.  
- Infiltration mit einem vasodilatatorisch wirkenden Präparat: Mittel der 1. Wahl **Phentolamin** (Regitin® – ausländisches Präparat!) u. U. in **Hyaluronidase**

## Adrenalin [Epinephrin (INN), Suprarenin®]

<i>Charakteristika</i>	- biogenes sekundäres Amin ; natürliches Katecholamin und . biosynthet.ische Vorstufe von Noradrenalin, Adrenalin und Melaninen -
<i>Vorkommen</i>	- <b>Adrenalin-Neurone nur im ZNS:</b> - Anzahl geringer als Dopamin- und Noradrenalin-Neurone - Hauptgruppen in Medulla oblongata (rostrale ventro- laterale MO, RVLM) - Barorezeptorenreflex: Afferenz der BR → Ncl. tractus solitarii → RVLM → Ncl. intermediolateralis (RM) - <b>Nebennierenmark, NNM</b> (quantitativ sehr viel mehr als im ZNS) → Ausschüttung aus dem NNM wird durch Nervenimpulse über die Nn. splanchnici angeregt; bei Stress stark erhöht - <b>chromaffines Gewebe:</b> (chromaffine) Paraganglien , Glomus coccygeum, NNM
<i>Synthese</i>	- Tyrosin → DOPA → Dopamin → <b>Noradrenalin</b> → <b>Adrenalin</b> [N-methylierung durch Phenylethanolamin-N-Methyltransferase, PNMT] - PNMT ist nur im Zytoplasma gelöst → vesikulär gespeichertes NA muss zunächst ins Zytoplasma diffundieren → vesikuläre Wiederaufnahme
<i>Inaktivierung</i>	<b>1. Wiederaufnahme in die Vesikel (&gt;90%)</b> - zelluläre Wiederaufnahme durch spezifischen Carrier [verschieden zum NA-Carrier] - vesikuläre Wiederaufnahme durch Katecholamin-Carrier (Katecholamin /H <sup>+</sup> - Antiport) lässt sich durch Reserpin blockieren  <b>2. Monoaminoxidase (MAO)</b> in äußerer Mitochondrienmembran <b>MAO-A:</b> Neurone; Glia <b>MAO-B:</b> Glia  <b>3. Katechol-O-Methyltransferase (COMT)</b> , postsynaptisch im Zytoplasma der Effektorzellen - nicht in Katecholaminneuronen - in der Leber: MAO, COMT, <b>Sulfatierung, Glucuronidierung</b>
<i>Metabolisierung:</i>	
<i><u>In noradrenergen Axonendigungen</u></i>	
c)	<b>Adrenalin</b> → 3,4-Dihydroxyphenylglycolaldehyd → <b>DOPEG</b> [MAO → Aldehyd-Reductase]
d)	3,4-Dihydroxyphenylglycolaldehyd → 3,4-Dihydroxymandelsäure (DOMA) [Aldehyd-DH]
<i><u>In Nachbarzellen (glatte Muskulatur, Glia....)</u></i>	
c)	<b>Adrenalin</b> → <b>Metanephrin</b> (=3-Methoxyadrenalin) [COMT]
d)	<b>Metanephrin</b> → <b>Vanillinmandelsäurealdehyd</b> → <b>Vanillinmandelsäure</b> [MAO → Aldehyd-DH]
e)	<b>DOPEG</b> → <b>MOPEG</b> [COMT]
<i>Hauptmetabolite:</i>	<b>Metanephrin</b> (=3-Methoxyadrenalin) 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol ( <b>MOPEG</b> ) → Hauptmetabolit im <b>Urin</b> (inkl. Schwefel- & Gluconsäurekonjugate)
in der Leber:	MOPEG → <b>Vanillinmandelsäure</b> → Hauptmetabolit im <b>Urin</b>

**Adrenalin** [Epinephrin (INN), Suprarenin®]

**Adrenorezeptoren:**  $\alpha_{1A}$   $\alpha_{1B}$   $\alpha_1$   $\alpha_{2A}$   $\alpha_{2B}$   $\alpha_{2C}$   $\beta_1$   $\beta_2$   $\beta_3$

$\alpha_1$ : Gq → Phospholipase C → IP3, Diacylglycerol → Ca<sup>++</sup> ↑ gl. Muskel

$\alpha_2$ : Gi → AC (-) → G $\alpha$ :cAMP ↓, G $\beta\gamma$ : g(Ca<sup>2+</sup>) ↓; g(K<sup>+</sup>) ↑

$\beta_1$ : Gs → AC (+) → cAMP ↑

$\beta_2$ : Gs → AC (+) → cAMP ↑

$\beta_3$ : Gs → AC (+) → cAMP ↑

	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$
<b>Noradrenalin</b>	++	++	+		
<b>Adrenalin</b>	> ++	> ++	< ++	< ++	+
<b>Phentolamin*</b>	++	++			
<b>Prazosin*</b>	++				
<b>Clonidin**</b>		++			
<b>Isoprenalin**</b>			++	++	
<b>Propanolol *</b>			++	++	
	<p><b>Glykogenolyse</b> ↑</p> <p><b>Tonus glatter Muskulatur</b> ↑ (Arteriolen, Uterus, D. deferens, Harnblase Bronchiolen, GIT-Sphinkter, M. dilatator pup.)</p>	<p>Noradrenerge Neurone des ZNS: <b>Sympathikustonus</b> ↓ Autorez. NA-Neurone</p> <p><b>Insulinsekretion</b> ↓ <b>Speichelsekretion</b> ↓ <b>Lipolyse</b> ↓ Vasodilatation ↑ <b>Thrombozytenaggregation</b> ↑</p>	<p>Herz: <b>L-typ-Ca<sup>2+</sup>-Kanal</b> ↑ <b>Spannungs.. - Ca<sup>2+</sup>-Kanal</b> ↑</p> <p>Niere: <b>Reninfreisetzung</b> ↑</p>	<p><b>Tonus glatter Muskulatur</b> ↓ (Arteriolen, Uterus, D. deferens, Harnblase Bronchiolen, GIT-Peristaltik, .)</p> <p><b>Thrombozytenaggregation</b> ↓ <b>Insulinsekretion</b> ↑ <b>Glykogenolyse</b> ↑ <b>Lipolyse</b> ↑</p> <p><b>Potenzierung der NA-Sekretion</b></p>	<p><b>Lipolyse</b> ↑ <b>LPL</b> ↑ <b>Thermogenin</b> ↑</p>

\*Rezeptor-Antagonist

\*\*Rezeptor-Agonist

## Adrenalin [Epinephrin (INN), Suprarenin®]

### Applikation & Invasion

- geringe Bioverfügbarkeit → parenterale Applikation
- Wirkdauer: 1-2 min.

### Wirkung

Stimulation der  $\alpha$ -,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -Rezeptoren

#### • Herz: $\beta_1$

- positiv inotrop → erhöhte Kontraktilität
- positiv chronotrop → Zunahme der HF
- positiv dromotrop → verkürzte AV-Überleitung
- erhöhte Automatie → Arrhythmieeigung

- die Koronarien dilatieren insbesondere unter dem Einfluss des erhöhten O<sub>2</sub>-bedarfs des adrenerg stimulierten Myokards; die Zunahme des koronaren Blutflusses ist jedoch im Vergleich zum gesteigerten O<sub>2</sub>-verbrauch nicht ausreichend; bei Koronarsklerose kommt es im poststenotischen Bereich zu einem Abfall des Perfusionsdrucks → Ischämie, Angina pectoris

#### • Gefäßsystem: uneinheitliche Wirkung von Adrenalin, da sowohl vasokonstringierende $\alpha$ -Rezeptoren als auch vasodilatierende $\beta_2$ -Rezeptoren stimuliert werden

überwiegende  $\alpha$ -Rezeptoren: Haut, Niere

überwiegende  $\beta_2$ -Rezeptoren: Muskel, Mesenterialgefäße

- $\beta_2$ -Rezeptoren sind für geringe AdrenalinKonzentrationen sensibler als  $\alpha$ -Rezeptoren
- sind bei hoher Adrenalinosis alle  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren der Gefäße stimuliert, so dominiert die  $\alpha$ -vermittelte Vasokonstriktion
- peripherer Gefäßwiderstand nimmt zu

#### • Bronchien: $\beta_2$ - ausgeprägte Bronchodilatation

#### • Stoffwechsel: $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ : - Lipolyse ↑ $\beta_2$ -, - Glykogenolyse ↑

#### • Niere: - renovaskuläre Konstriktion ( $\alpha$ ) → Aktivierung des RAAS - basale Renin-Freisetzung ↑ $\beta_1$

#### • GIT: - Peristaltik ↓ ( $\beta_2$ ) - Tonus der Sphinktere ↑ ( $\alpha$ ) - Sekretion ↓ ( $\alpha$ )

#### • Auge: - Mydriasis - Fernakkomodation

#### • Hamblase: - Tonus des M. detrusor ( $\beta_2$ ) - Tonus der Sphinktere ↑ ( $\alpha$ )

## Adrenalin [Epinephrin (INN), Suprarenin®]

<i>Indikation</i>	<p><b>systemisch</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Reanimation: <b>Mittel der Wahl bei allen Formen des Kreislaufstillstandes</b><ul style="list-style-type: none"><li>→ beim Kreislaufstillstand nimmt der TPR ab und das Blut versackt in der Peripherie → rasche Adrenalingabe entscheidend</li><li>→ wesentlicher Effekt ist die Vasokonstriktion mit Erhöhung des TPR und damit der Verbesserung der myokardialen und zerebralen Perfusion</li></ul></li><li>- Notfalltherapie bei verschiedenen Schockformen (v.a. anaphylaktischer Schock) und Herzstillstand</li><li>- Asthma bronchiale,</li><li>- angioneurotisches Ödem</li></ul> <p><b>lokal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- als Vasokonstriktor in der Ophthalmologie, Oto-Rhino-Laryngologie (HNO), Urologie</li><li>- als Vasokonstriktorenzusatz und Wirkungsverlängerung in der Lokalanästhesie</li><li>- inhalativ bei akuter Laryngotracheitis [InfectoKrupp Inhal®]</li></ul>
<i>UAW</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hypertonie,</li><li>- myokardiale Ischämie, Myokardschädigung ; Angina pectoris</li><li>- Herzpalpitationen , Tachykardie, Ventrikuläre Rhythmusstörungen ( im Extremfall Kammerflimmern)</li><li>- Hyperglykämie</li> <li>- Hypokaliämie (durch Umverteilung)</li><li>- Hypomagnesiämie,</li><li>- metabol. Azidose,</li> <li>- Dyspnoe,</li><li>- Lungenödem.</li> <li>- Miktionschwierigkeiten</li><li>- Oligurie, Anurie,</li> <li>- Muskelkrämpfe,</li><li>- zerebral. Krampfanfälle</li> <li>- Mydriasis,</li><li>- Nekrosen im Bereich der Akren</li> <li>- Unruhe, Spannung, Angstgefühle, Tremor ,</li><li>- Schwindel, Kältegefühl, Blässe, Schweißausbruch,</li><li>- Schwäche, Benommenheit, Kopfschmerzen,</li></ul>

## Adrenalin [Epinephrin (INN), Suprarenin®]

### Kontraindikation

- Hypertonie
- Cor pulmonale
- Paroxysmale Tachykardie, hochfrequente absolute Arrhythmie (Tachyarrhythmie)
- Phäochromozytom
- Zustände mit erhöhter Katecholaminsensibilität:
  - Hyperthyreose (Thyreotoxikose)
  - einige Inhalationsnarkotika (Halothan)
- Arteriosklerose ; KHK
- Engwinkelglaukom
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Prostataadenom m. Restharnbild
- als Vasokonstriktorzusatz bei einer Lokalanästhesie an den Akren

### Interaktion

**Anticholinergika:** Sympathomimetische Wirkung verstärkt → erhöhtes Tachykardie- und Arrhythmierisiko  
**Guanethidin:** Sympathomimetische Wirkung verstärkt → erhöhtes Tachykardie- und Arrhythmierisiko  
**Thephyllin:** Sympathomimetische Wirkung verstärkt → erhöhtes Tachykardie- und Arrhythmierisiko  
**Tri- u. tetrazyklische Antidepressiva:** Sympathomimetische Wirkung verstärkt → erhöhtes Tachykardie- und Arrhythmierisiko  
**Halothan:** Herzrhythmusstörungen  
**MAO-Hemmer:** erhöhtes Tachykardie- und Arrhythmierisiko

**Antidiabetika:** Blutzuckersenkung vermindert

**Alpha-Rezeptorenblocker:** besteht eine Blockade der  $\alpha$ - Rezeptoren, so resultiert nach Adrenalininjektion ein **Blutdruckabfall** durch die Vasodilatation ( $\beta_2$ ) → **Wirkungsumkehr**

**Beta-Rezeptorenblocker:** bei kompetitiver Hemmung der  $\beta$  –Rezeptoren tritt ein  $\alpha$ –Rezeptoren vermittelter Blutdruckanstieg durch Vasokonstriktion auf ( ähnlich der Noradrenalinwirkung ); durch fehlende  $\beta$ - Stimulation ist eine reflektorische Bradykardie möglich

**Digitalis:** erhöhtes Arrhythmierisiko

### Dosierung

Durch die unterschiedliche Adrenalin sensibilität der Rezeptoren sind die Kreislaufwirkungen dosisabhängig

- geringe Dosen (~1-2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ): primär  $\beta$  - Stimulation
- mittlere Dosen (~2-10  $\mu\text{g}/\text{min}$ ): gemischte  $\alpha$ - und  $\beta$  Stimulation
- hohe Dosen (~10-20  $\mu\text{g}/\text{min}$ ): primär  $\alpha$  - Stimulation

Indiv. nach Art u. Schwere der Erkrankung, s. Gebrauchsinf.;

Ophthalmologie: 0,05-0,2 ml auf 10 ml Spüllsg.;

Oto-Rhino-Laryngologie u. Urologie: 0,01%ige Lsg., s. a. Gebrauchsinf.;

lok. Blutstillung: tamponieren mit 0,5 ml einer 0,01%igen Lsg.;

Zusatz zu Lokalanästhetika: Einstellung der Endkonz. v. Epinephrin auf 1 : 100 000 bis 1 : 200 000 je nach Erfordernis, s. a. Gebrauchsinf.

### Überdosierung und Intoxikationen

- **Blutdruckanstieg (bis 400mmHg!!)** , besondere Gefährdung bei Herzerkrankung, Arteriosklerose /Zerebralsklerose<sup>9</sup> mit Gefahr der Gefäßruptur
- Blasse bis blaßgraue, kalte, schlecht durchblutete Haut.
- Bradykardie durch parasymphatische Gegenregulation
- Kreislaufzentralisation, Atemnot, Schwindel, Ohnmacht, Kammerflimmern, Atemlähmung, Lungenödem.
- Lokal: Zunächst weiß verfärbte Hautbezirke entlang der Infusionsvene, später ausgedehnte und tiefgreifende Hautnekrosen.
- Bei Norepinephrinmyokarditis durch myokardiale Nekrosen: Insuffizienzzeichen und u. U. Rhythmusstörungen.
- Gastrointestinale Symptome bei Arteriitis im Darmbereich.

Therapie: - Flachlagerung, -vorsichtige Infusion eines vasodilatatorisch wirkenden Secalepräparats oder anderer sympathikolytisch wirkender Medikamente.

- Bei paravasaler Gewebsschädigung: Infusion unterbrechen bzw. durch zentralvenösen Katheter weiterführen.

- Infiltration mit einem vasodilatatorisch wirkenden Präparat: Mittel der 1. Wahl **Phentolamin** (Regitin® – ausländisches Präparat!) u. U. in **Hyaluronidase**

## Möglichkeiten pharmakologischer Beeinflussung noradrenerger und adrenerger Systeme

Angriffspunkt	Pharmakologische Beeinflussung
Aromatische –L-Aminosäure-Decarboxylase (Dopa-Decarboxylase)	Blockade durch: <b>Carbidopa, Benserazid</b> Pharmakon als Substrat: <b><math>\alpha</math>-Methyldopa</b> ( $\rightarrow$ : $\alpha$ -Methyldopamin $\rightarrow$ $\alpha$ -Methylnoradrenalin $\rightarrow$ $\alpha_2$ -Agonist)
Catecholamin-Transporter der Speichervesikel	Blockade durch: <b>Reserpin</b> ( $\rightarrow$ Verarmung der sympathischen Neurone an Noradrenalin)
Catecholamin-Transporter am Axolemm	Blockade durch: <b>Cocain, Desipramin</b> Pharmakon als Substrat: <b>Tyramin, Amphetamin</b> (die als „indirekt wirkende Sympathomimetika“ Catecholamine freisetzen) <b>Guanethidin</b> (das anschließend die Exocytose blockiert)
Exocytotische Freisetzung der Catecholamine	Hemmung durch: <b>Ca<sup>2+</sup>-Mangel, Mg<sup>2+</sup>-Überschuss</b> <b>Lokalanästhetika, Guanethidin</b>
$\alpha$ – Adrenorezeptoren	Aktivierung durch: <b>Noradrenalin, Adrenalin</b> $\alpha_1$ -selektiv: <b>Phenylefrin</b> $\alpha_2$ -selektiv: <b>Clonidin</b> (und clonidinähnliche Antihypertensiva)  Blockade durch: <b>Phentolamin</b> $\alpha_1$ -selektiv: <b>Phenoxybenzamin,; Prazosin</b> $\alpha_2$ -selektiv: <b>Yohimbin</b>
$\beta$ – Adrenorezeptoren	Aktivierung durch: <b>Adrenalin, Isoprenalin</b> $\beta_1$ -selektiv: <b>Noradrenalin</b> $\beta_2$ -selektiv: <b>Salbutamol</b>  Blockade durch: <b>Propranolol</b> $\beta_1$ -selektiv: <b>Atenolol</b> $\beta_2$ -selektiv:
Monoaminoxidase (MAO)	Blockade durch: <b>Tranylcypromin</b> MAO-A- selektiv: <b>Moclobemid</b> MAO-B - selektiv: <b>Selegilin</b>
Catechol-O-methyltransferase (COMT)	Blockade durch: <b>Entacapon</b>

## Direkt wirkende Sympathomimetika (Adrenorezeptor-Agonisten)

### $\beta$ - Phenylethylamin-Derivate

- die Adrenorezeptor-Affinität steigt mit Anzahl der OH-Gruppen (indirekt  $\rightarrow$  direkt wirkende Sympathomimetika)
- mit der Größe der Substituenten am Stickstoff steigt die  $\beta$ -Adrenorezeptor-Affinität und sinkt die  $\alpha$ - Adrenorezeptor-Affinität

Name	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	Bemerkung	Indikation
Noradrenalin	++	++	+	(+)	$\alpha, \beta_1$	
Adrenalin	> ++	> ++	< ++	< ++	$\alpha, \beta_1, \beta_2$	Schock
Phenylephrin ( Otriven®)	++				$\alpha_1$ - selektiv ( $\alpha_1 > \alpha_2$ )	Mydriatikum
Etilefrin (Effortil®)					( $\alpha \approx \beta$ )	
Isoprenalin			++	++	$\beta$ - selektiv ( $\beta_1 \approx \beta_2$ )	- Schock - Asthma bronchiale
Orciprenalin (Alupent®)			++	++		
Fenoterol (Berotec®)			+	++	$\beta_2$ - selektiv ( $\beta_1 < \beta_2$ ) (großer Substituent am Stickstoff)	- Asthma bronchiale - unterdrücken wehenartige Kontraktionen des Uterus
Formoterol (Foradil®, Oxis®)			+	++		
Reproterol (Bronchospasmin®)			+	++		
Terbutalin (Bricanyl®)			+	++		
Salbutamol (Sultanol®)			+	++		
Salmeterol (Serevent®)			+	++		
Clenbuterol (Spiropent®)			+	++		
Dopamin	>> ++	>> ++	> ++	> ++		
Dobutamin						Schock

## Direkt wirkende Sympathomimetika (Adrenorezeptor-Agonisten)

### Imidazoderivate

- reine  $\alpha$ - Adrenorezeptor-Agonisten (meist  $\alpha_2$ -Präferenz)

Name	$\alpha_1$	$\alpha_2$		Indikation
<b>Oxymetazolin (Nasivin®)</b>	++	++	$\alpha_1, \alpha_2$	
<b>Xylometazolin (Rhinex®)</b>	++	++		
<b>Naphazolin (Privin®)</b>	++	++		
<b>Norfenefrin</b>	++	++		Antihypotonikum
<b>Tetryzolin (Tyzine®)</b>				
<b>Clonidin</b>		++	$\alpha_2$ - selektiv ( $\alpha_1 < \alpha_2$ )	
<b>Moxonidin</b>		++		
<b>Guanfacin</b>		++		

### Effekt:

- die Wirkung dieser Substanzen ist auf  $\alpha$ -Rezeptoren beschränkt (meist mit  $\alpha_2$ -Präferenz)
- in den Gefäßen der Schleimhäute kommen fast ausschließlich  $\alpha$ -Rezeptoren vor.

### Indikation

- Abschwellung der Nasenschleimhäute durch lokale Vasokonstriktion der Blutgefäße

### UAW:

- bei chronischer Anwendung: **Privinismus** ("Faulnase"):
  - o Lokale Nekrosen im Bereich der Nasenschleimhäute aufgrund einer längeren Minderdurchblutung (Nähe zum Riechepithel).

### Pharmakodynamik

Name		HF	P <sub>svst.</sub>	P <sub>diast.</sub>	P <sub>Mittel</sub>	TPR	
<b>Noradrenalin (10µg/min)</b>	$\alpha$	↓	↑↑	↑	↑	↑↑	
<b>Adrenalin (10µg/min)</b>	$\beta_1 \beta_2$	↑	↑	↓		↓	
<b>Isoprenalin (10µg/min)</b>	$\beta$	↑↑	↑	↓↓	↔/ ↓	↓↓	
<b>Dopamin (300µg/min)</b>	D <sub>1</sub> , $\beta_1$	↑	↑	↓	↔/ ↑		

**Phenylephrin [Otriven®]****(direkt wirkende Sympathomimetika)**

*Charakteristika*    β- Phenylethylamin-Derivat

*Applikation & Invasion*    - die **orale Bioverfügbarkeit ist aufgrund des hohen First-pass-effects durch MAO gering**  
- **orale Bioverfügbarkeit: Etilefrin > Phenylephrin**

*Wirkung*

*Indikation*        **Mydriatikum**

Hypotonie  
orthostatische Dysregulation

*UAW*                - Angstgefühl,  
- allergische Hautreaktionen  
- Bei Ergotalkaloiden, z. B. Dihydroergotamin, wurden insbes. nach mehrjähriger Anw. in hohen Dosen bei einzelnen Pat. Bindegewebsveränderungen im Sinne von Fibrosen beobachtet. Diese betrafen insbes. die Pleura (mit den klinischen Zeichen von z. B. Hustenreiz in Verbindung mit Atemnot) u. den Retroperitonealraum (z. B. mit Rückenschmerzen u. Obstruktion der ableitenden Harnwege). Ebenfalls wurden Verdickungen der Herzklappen, evtl. mit Beeinträchtigung der Klappenfunktion (klinisch ähnlich den chron. rheumat. Veränderungen der Klappen) beschrieben.

*Kontraindikation*    - Herzklappenstenosen  
n                      - hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie  
- schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen  
- gleichz. Anw. von Sumatriptan (innerhalb von 24 Std.)

*Interaktion*        **Mineralocorticoide:** blutdrucksteigernde Wirkung verstärkt  
**Nitroglycerin:** blutdrucksteigernde Wirkung verstärkt  
**Dopamin:** periphere Mangel durchblutung  
**Sumatriptan:** verstärkte Vasokonstriktion.

*Dosierung*         Schulkinder u. Erwachsene.: morgens 1 Retardkps. (in schweren Fällen nachmittags eine 2. Kps.) oder 3mal tgl. 5 Hübe. **KP.:** 500 ml (10×50) Lsg.; 500 (10×50) Retardkps.

*Überdosierung und Intoxikationen*

Lsg.: Enth. Ethanol! (63 Vol.-%)

*Charakteristika*     $\beta$ - Phenylethylamin-Derivat

*Synthese*

*Inaktivierung*    - MAO-Resistenz

*Rezeptoren*         $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -mimetisch

*Applikation & Invasion*    - orale und parenterale Gabe möglich  
- geringer first-pass-Effekt  
- orale Bioverfügbarkeit: Etilefrin > Phenylephrin

*Wirkung*            - ähnlich Adrenalin durch **Vasokonstriktion** ( $\alpha_1$ ) und **Steigerung des HZV** ( $\beta_1$ )  
- längere Wirkdauer als Adrenalin

cave: **Wirkungsabnahme bei Dauertherapie** durch **Downregulation** der Rezeptoren beachten (**Toleranzentwicklung**)

*Indikation*         - hypotone Zustände  
- Kreislaufdysregulation  
- zur lokalen Vasokonstriktion

*UAW*                **Tachykardie**

*Kontraindikation*    - Herzklappenstenose  
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie  
- bei Niereninsuffizienz Kumulationsgefahr  
- **Grav.**: kontraindiziert im 1. Trimenon, strenge indikationsstellung im 2. +3. trimenon  
- **Stillperiode**

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung und Intoxikationen    Mittlere Tagesdosis f. Erw. 30 mg (20-50 mg) entspr. 2-3mal tgl. 2-3 Tbl. bzw. 2-3mal tgl. 25-40 Tr.

**Isoprenalin**

[außer Handel]

(direkt wirkende Sympathomimetika)

*Charakteristika*     $\beta$ - Phenylethylamin-Derivat

*Inaktivierung*    - COMT

*Rezeptoren*         $\beta$  – selektiv ( $\beta_1 \approx \beta_2$ )

*Applikation & Invasion*    - hoher **first-pass-Effekt**

*Wirkung*            - Wirkungsdauer **Orciprenalin > Isoprenalin**

$\beta_1$  – vermittelte **kardiale Stimulation**

- **Inotropie**  $\uparrow$
- **HF**  $\uparrow$
- **AV-Überleitungsgeschwindigkeit**  $\uparrow$

$\beta_2$  – vermittelte:

- **Bronchodilatation**
- **Wehenhemmung** (Relaxation der Uterusmuskulatur)
- **Vasodilatation** (ggfs. RR  $\downarrow$ )

*Indikation*        - **bradykarde Herzrhythmusstörungen** (AV-Überleitungsstörungen)  
- als Bronchospasmolytikum / Antiasthmikum durch selektive  $\beta_2$ -Mimetika ersetzt lokales bei Asthma bronchiale  
- **keine** Empfehlung für die Reanimation

*UAW*                - Tachykardie , Herzrhythmusstörungen  
- Angina pectoris  
- Stoffwechseldefekte  
- Tremor  
- Toleranzentwicklung

*Kontraindikation*    - Hypertonie  
- Tachykardie, Tachyarrhythmie  
- Arteriosklerose , KHK  
- erhöhte Katecholaminsensibilität (Thyreotoxikose)

## Orciprenalin [Alupent®]

## (direkt wirkende Sympathomimetika)

Charakteristika β- Phenylethylamin-Derivat

Inaktivierung

Rezeptoren **β – selektiv ( $\beta_1 \approx \beta_2$ )**

Applikation & Invasion

Wirkung **β<sub>1</sub> – vermittelte kardinale Stimulation**

- **Inotropie** ↑
- **HF** ↑
- **AV-Überleitungsgeschwindigkeit** ↑

Wirkungsdauer Orciprenalin > Isoprenalin

Orciprenalin ist schlecht steuerbar, da lange Wirkdauer

- β<sub>2</sub> – vermittelte:**
- **Bronchodilatation**
  - **Wehenhemmung** (Relaxation der Uterusmuskulatur)
  - **Vasodilatation** (ggfs. RR ↓)

Indikation

- **bradykarde Herzrhythmusstörungen** (AV-Überleitungsstörungen, Sinusbradykardie, digitalisbedingte Bradykardie, bradykarde absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, sofern der Schrittmachertherapie nicht der Vorzug zu geben ist oder zur Überbrückung bis zur Schrittmacheranwendung)
- Antidot bei relativer und absoluter Überdosierung von β-Rezeptorenblockern
- als Bronchospasmolytikum / Antiasthmatikum durch selektive β<sub>2</sub>-Mimetika ersetzt lokales bei Asthma bronchiale
- **keine** Empfehlung für die Reanimation - als Bronchospasmolytikum
- bei bradykarden Herzrhythmusstörungen

UAW

- Tachykardie, Herzrhythmusstörungen
- Angina pectoris
- Stoffwechselfekte
- Tremor, Myalgie
- Toleranzentwicklung
  
- Nervosität, Schwindel, Benommenheit
- Husten, lokale Irritationen des Respirationstraktes
- Übelkeit
- selten anaphylaktischer Schock.

Kontraindikation

- Hypertonie
- Tachykardie, Tachyarrhythmie
- Arteriosklerose, KHK
- erhöhte Katecholaminsensibilität (Thyreotoxikose)
- **Grav.:** strenge Indikationsstellung v.a. im 1. Trimenon und kurz vor der Geburt (Wehenhemmung)
- **Stillperiode:** strenge Indikationsstellung

Interaktion

Dosierung

Injektionslösung: Kardiologie: Erw. ½-1 Amp. langsam <i>i.v.</i> ; 1-2 Amp. <i>i.m.</i> od. <i>s.c.</i> Pneumologie: Erw. 1-2 Amp. <i>i.m.</i> od. <i>s.c.</i> , evtl. auch ½ Amp. sehr langsam(!) <i>i.v.</i>
Infusionslösungskonzentrat: Kardiologie: Intravenöse Infusion: Erw. 10-30 µg/min. Pneumologie: Erw. 5-10 µg/min.

Überdosierung und Intoxikationen

## $\beta_2$ - Sympathomimetika

---

<b>Freiname</b>	<b>Handelsname</b>	<b>Charakteristika</b>	
<b>Fenoterol</b>	Pulmologie: [Berotec®] Geburtshilfe [Partusisten®]	<b>inhalativ: kurzwirkend (4-8h)</b> <b>Geburtshilfe: i.v. Dauertherapie</b>	
<b>Reproterol</b>	[Bronchospasmin®]	<b>inhalativ: kurzwirkend (4-6[8]h) ; i.v.-Gabe</b>	
<b>Salbutamol</b>	[Sultanol®]	<b>inhalativ: kurzwirkend (4-6[8]h)</b>	
<b>Terbutalin</b>	[Bricanyl®]	<b>inhalativ: kurzwirkend (4-6[8]h) ; s.c.-Gabe</b>	
<b>Formoterol</b>	[Foradil®, Oxis®]	<b>inhalativ: langwirkend (&gt;12h)</b>	
<b>Salmeterol</b>	[Serevent®, Aeromax®]	<b>inhalativ: langwirkend (&gt;12h)</b>	
<b>Clenbuterol</b>	[Spiropent®]	<b>Anabole nebenwirkung</b>	

## **β<sub>2</sub>- Sympathomimetika**

---

<i>Charakteristika</i>	β- Phenylethylamin-Derivate
<i>Wirkung</i>	- β <sub>2</sub> - vermittelte: <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Bronchodilatation</b></li><li>- <b>Wehenhemmung (Tokolyse)</b></li><li>- <b>Vasodilatation</b></li><li>- <b>Hemmung der Histaminfreisetzung</b></li></ul>
	- geringe <b>kardiale β1-</b> vermittelte <b>Stimulation</b>

<i>Indikation</i>	- als Bronchospasmolytikum: Asthma bronchiale
	- zur Tokolyse in der Geburtshilfe: vorzeitig einsetzende Wehen (Partusisten®)

<i>UAW</i>	- <b>Tachykardie, Herzrhythmusstörungen</b>
	- Angina pectoris
	- Hyperglykämie
	- Hypokaliämie
	- Toleranzentwicklung
	- <b>Häufig feinschlägiger Tremor</b> (als typische Folge der β <sub>2</sub> -Stimulation der Skelettmuskulatur)

<i>Kontraindikation</i>	<b>(bei oraler oder parenteraler Gabe)</b>
	- <b>hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie</b>
	- <b>Phäochromozytom</b>
	- <b>Engwinkelglaukom</b>
	- <b>schwere Hyperthyreose</b>

<i>Interaktion</i>	<b><u>Erhöhtes Tachykardie- und Arrhythmierisiko</u></b>
	Anticholinergika
	Andere Sympathomimetika
	Guanethidin
	Theophyllin
	Trizyklische Antidepressiva
	MAO-Hemmer
	Halogenierte Kohlenwasserstoffe (→ Sensitivierung des Myocards und des Erregungsleitungssystem für Catecholamine)

### **Additive K<sup>+</sup>-Ausscheidung > Hypokaliämiefahr**

Thiazide  
Schleifendiuretika  
Laxanthien  
Glucocortikoide

### **verminderte Blutzuckersenkung**

Antidiabetika:

### **Wirkungsverminderung der β<sub>2</sub>-Sympathomimetika sowie Auslösung von schweren Bronchospasmen möglich**

β – Rezeptorenblocker

*Charakteristika*     $\beta$ - Phenylethylamin-Derivat

*Inaktivierung*    - **MAO-Resistenz**

*Rezeptoren*        selektiv  $\beta_2$ - **mimetisch**

*Applikation & Invasion*    - **inhalativ: kurzwirkend (4-8h)**  
- **Geburtshilfe: i.v. Dauertherapie**  
- geringer **first-pass-Effekt**

*Wirkung*

*Indikation*        - als **Bronchospasmolytikum**  
- akuter Asthmaanfall, akute Atemwegsobstruktion  
- COPD, Asthma bronchiale  
- als **Tokolytikum**  
- Notfalltokolyse  
- drohende Frühgeburt [20-36SW.]

**Cave:** die tokolytische Wirkung lässt bei länger dauernder Applikation deutlich nach- anders als die bronchospasmolytische Wirkung bei Asthma  
→ orale Weiterbehandlung ist daher sinnlos

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung und Intoxikationen    - die Konzentration von Fenoterol im fetalen Blut beträgt bis zu 50% der Konzentration im mütterlichen Blut → HF des fetus kann steigen

**Formoterol [Foradil®, Oxis®]**

(direkt wirkende Sympathomimetika)

---

*Charakteristika*    β- Phenylethylamin-Derivat

Vorkommen

*Synthese*

*Inaktivierung*    - MAO-Resistenz

*Rezeptoren*        selektiv β<sub>2</sub>- **mimetisch**

*Applikation & Invasion*    - **inhalativ: langwirkend (>12h)**  
- geringer **first-pass-Effekt**

*Wirkung*

*Indikation*        - **Langzeittherapie von Asthma bronchiale**

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

**Reproterol [Bronchospasmin®]**

(direkt wirkende Sympathomimetika)

*Charakteristika*     $\beta$ - Phenylethylamin-Derivat

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*        selektiv  $\beta_2$ - **mimetisch**

*Applikation & Invasion*    - **inhalativ: kurzwirkend (4-6[8]h)**  
                          - **i.v.-Gabe**

*Wirkung*

*Indikation*         -    **obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD; Asthma bronchiale)**  
                          -    **akute Atemwegsobstruktion, akuter Asthmaanfall, Status asthmaticus**

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*        anderen  **$\beta$ -Sympathikomimetika**: Verstärkung der Nebenwirkungen möglich, ohne daß ein verbesserter therapeutischer Effekt gewährleistet ist.

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

**Terbutalin [Bricanyl®]**

(direkt wirkende Sympathomimetika)

*Charakteristika*     $\beta$ - Phenylethylamin-Derivat

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*    - MAO-Resistenz

*Rezeptoren*        selektiv  $\beta_2$ - mimetisch

*Applikation & Invasion*    - **inhalativ: kurzwirkend (4-6[8]h)**  
- s.c.-Gabe  
- geringer **first-pass-Effekt**

*Wirkung*

*Indikation*        - **Dauertherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen (COPD; Asthma bronchiale)**  
- **akute Atemwegsobstruktion, akuter Asthmaanfall, Status asthmaticus**

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

**Salbutamol [Sultanol®]**

(direkt wirkende Sympathomimetika)

---

*Charakteristika*     $\beta$ - Phenylethylamin-Derivat

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*        selektiv  $\beta_2$ - **mimetisch**

*Applikation & Invasi  
on*                **inhalativ: kurzwirkend (4-6|8|h)**

*Wirkung*

*Indikation*        - **Akut- und Dauertherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen (COPD; Asthma bronchiale)**

*UAW*

*Kontraindikatio  
n*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

**Salmeterol [Serevent®]**

(direkt wirkende Sympathomimetika)

*Charakteristika*     $\beta$ - Phenylethylamin-Derivat

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*        selektiv  $\beta_2$ - **mimetisch**

*Applikation & Invasi  
on*                **inhalativ: langwirkend (>12h)**

*Wirkung*

*Indikation*        - **Langzeittherapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen**

*UAW*

*Kontraindikatio  
n*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*    **β- Phenylethylamin-Derivat**

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*        selektiv **β<sub>2</sub>- mimetisch**

*Applikation &  
Invasion*

*Wirkung*

*Indikation*        - **Langzeittherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen (COPD; Asthma bronchiale)**

**cave:** Missbrauchpotential aufgrund anaboler Wirkung

*UAW*                **Anabole Nebenwirkung**

*Kontraindikatio  
n*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

## Dopamin [Dopamin®]

## (direkt wirkende Sympathomimetika)

**Charakteristika** - biogenes Amin ;  $\beta$ - Phenylethylamin-Derivat natürliches Katecholamin und . biosynthetische Vorstufe von Noradrenalin, Adrenalin und Melaninen;  
- HWZ  $\approx$  1-3 min.

**Vorkommen** - postganglionäre sympathische Nervenendigung und im Nebennierenmark als Vorstufe von Noradrenalin  
- dopaminerge Neurone im ZNS

**Synthese** - Tyrosin  $\rightarrow$  Dopa  $\rightarrow$  Dopamin  $\rightarrow$  Noradrenalin  $\rightarrow$  Adrenalin  
- Tyrosinhydroxylase kommt nur im Nebennierenmark und in Katecholaminneuronen vor

**Inaktivierung**

- 1. Wiederaufnahme in die Vesikel (>90%)**
  - zelluläre Wiederaufnahme durch spezifischen Na<sup>+</sup> abhängige Co-Transport  
 $\rightarrow$  Inhibitoren: **Desipramin** (u.a. tricyclische Antidepressive) [100-1000-fach geringere Affinität als zum NA -Carrier]  
**Cocain** [ähnliche hohe Affinität auch beim DA oder 5-HT-Carrier ]
  - vesikuläre Wiederaufnahme durch Dopamin- Carrier (Dopamin /H<sup>+</sup>- Antiport) lässt sich durch Reserpin blockieren
- 2. Monoaminoxidase (MAO) in äußerer Mitochondrienmembran**  
**MAO-A:** Neurone; Glia  
**MAO-B:** Glia
- 3. Katechol-O-Methyltransferase (COMT) , postsynaptisch im Zytoplasma der Effektorzellen**
  - nicht in Katecholaminneuronen
  - in der Leber: MAO, COMT, **Sulfatierung, Glucuronidierung**

### Metabolisierung:

#### In dopaminergen Axonendigungen

- e) **DA  $\rightarrow$  3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyd  $\rightarrow$  DOPAC** [MAO  $\rightarrow$  Aldehyd-DH]  
f) **3,4-Dihydroxyphenylglycolaldehyd  $\rightarrow$  3,4-Dihydroxyphenylethanol (DOPET)** [Aldehydreductase]

#### In Nachbarzellen (glatte Muskulatur, Glia, ...)

- f) **NA  $\rightarrow$  Methoxytyramin (MT)** ( $\rightarrow$  evtl. gering HVA) [COMT]  
g) **DOPAC  $\rightarrow$  HVA** [COMT]

Hauptmetabolite: im Urin nachweisbare  
3,4-Dihydroxyphenylethylsäure (**DOPAC**)  
**Homovanillinmandelsäure (HVA)**

Nebenprodukte 3-Methoxytyramin (MT)  $\rightarrow$  evtl. HAV  
3,4-Dihydroxyphenylethanol (DOPET)

- mit steigender Dosis zunehmende Metabolisierung zu Noradrenalin  
- renale Ausscheidung

Rezeptoren

**Periphere D1-Rezeptoren:** v.a. renal , mesenterial

- Regulation der Durchblutung der Abdominalorgane (v.a. der Niere) als Botenstoff einiger postganglionärer Neuronen des Sympathikus

**Zentrale D2-Rezeptoren:** im ZNS ubiquitär

Funktionen als Neurotransmitter:

- Steuerung der extrapyramidalen Motorik im nigrostriatalen DA-System (vgl. Parkinson-Syndrom);:

- o hemmt **cholinerge Interneurone im Corpus striatum**

- mesolimbisches System:

- o „**mesolimbisch dopaminerges Belohnungsbahn**“ (z.B. beim Essen und Trinken)
- o **Nicotin, Ethanol, Amphetamine, Morphin** steigern Dopamin-Freisetzung
- o Opiatentzug vermindert Dopamin-Freisetzung
- o Projektionen des mesolimbischen DA-Systems scheinen entscheidend zur Entwicklung von **Psychosen** beizutragen (therap. Wirkung von **Dopamin-Rezeptor-Antagonisten**, z. B. Neuroleptika) (evtl. auch D4-Rezeptoren)

- tuberoinfundibuläres DA-System:

- o freigesetztes DA (identisch mit **PIH**) gelangt über das Blut zur Adenohypophyse: **Hemmung der Prolactinausschüttung**

- Area postrema: **Übelkeit** (→ Apomorphin als Emetikum)

- oral unwirksam, da ausgeprägter first-pass-Effekt → kontinuierliche i.v.-

Agonisten **Bromocriptin, Lisurid**

Antagonisten: **Butyrophenone (z.B. Haloperidol) ; Metoclopramid**

	D1	D2	D3	D4	D5	Bemerkung
<b>Dopamin</b>	+	++	++	++	+	
<b>Apomorphin</b>	+	++	++	++	+	Emetikum
<b>Bromocriptin</b>	+	++	++	++	+	
<b>Haloperidol</b>	+	++	++	++	+	Dopamin-Rezeptor- blockierende Neuroleptika
<b>Clozapin</b>	-	-	-	++	-	
	Gs → (+) AC → cAMP ↑	Gi → 1. (-) AC → cAMP ↓ 2. g(K+) ↑			Gs → (+) AC → cAMP ↑	

**Applikation & Invasion**

- oral unwirksam, da ausgeprägter first-pass-Effekt → kontinuierliche i.v.-Gabe
- nicht ZNS-gängig

**Wirkung****Dosisabhängig**

in **geringer** Dosierung (~ 1-3 µg/kg/min): „Nierendosis“

- Stimulation von **D1-Rezeptoren**:
  - Verbesserung der Nieren- und Mesenterialdurchblutung ;
  - Zunahme der GFR, der Diurese und Natriurese (direkte Wirkung auf Tubuluszellen)

in **mittlerer** Dosierung (~ 4-8 µg/kg/min):

- Stimulation von **β1-Rezeptoren (direkt sympathomimetisch, z.t. indirekt)**
  - positiv inotrop → erhöhte Kontraktilität (erwünscht)
  - positiv chronotrop → Zunahme der HF (unerwünscht)
  - positiv dromotrop → verkürzte AV-Überleitung (unerwünscht)
  - erhöhte Automatie → Arrhythmiegeneigung (unerwünscht)

in **hoher** Dosierung (> 8-10 µg/kg/min) :

- Stimulation von **α-Rezeptoren** durch zunehmende Freisetzung von Noradrenalin (**indirekt sympathomimetisch**, z.t. direkt)
  - Vasokonstriktion → Zunahme des Blutdrucks
  - Aber: - Nieren- und Mesenterialdurchblutung vermindert
    - reduzierte Diurese(≈ Wirkungsumkehr bei hoher Dosierung)

**Indikation**

**Mittel der Wahl bei kardiogenem Schock mit schwerer Hypotension und septischem Schock**

- ausgeprägte Hypotension / Schock (v.a. kardiovaskulärer Ursache)
- früher b. droh. Nierenversag.: in niedrig. Dosierung z. Diuresesteigerung i. d. Intensivmedizin, jedoch keine routinemäßige Empfehlung wegen fehlen den Nutzens bezüglich Morbidität o. Mortalität

**UAW**

- Sinustachykardien
- verbreiteter QRS-Komplex, Überleitungsstörungen
- Vasokonstriktion, erhöht. Blutdruck, Anstieg des linksventrikulären enddiast. Druckes
- Angina pectoris (Cave: erhöhter kardialer Sauerstoffverbrauch bei adrenerger Stimulation)
- Abnahme d. Nierendurchblutung.
- Atemnot, Hypoxämie
- Übelkeit, Erbrechen (area postrema)
- Erhöhung der Harnstoffwerte im Blut
- Piloarreaktion, Hautnekrosen, Gangrän der Akren
- nach OP im Splanchnikusbereich oder bei Blutungsneigung im. Gastrointestinaltrakt Blutungsgefahr

## Dopamin [Dopamin®]

(direkt wirkende Sympathomimetika)

*Kontraindikation* Hyperthyreose, Kammerflimmern, Hypovolämie

*Interaktion* Siehe Adrenalin und  
**Alkalisierende Substanzen:** Inaktivierung v. Dopamin.  
**Metoclopramid:** Beeinträchtigung der Wirkung von Dopamin  
**Diuretika:** additive und potenziierende Effekte.  
**Anästhetikum:** verstärkte Neigung zu Rhythmusstör.  
**Phenytoin:** Blutdruckabfall, Bradykardie, Herzstillstand.  
**Mutterkornalkaloide:** max. periphere Gefäßverengung m. Gangrängefahr.  
**Halogenierte Kohlenwasserstoff-Anästhetika:** Sensibilisierung autonomer kardialer Zentren u. Myokard geg. best. i.v. verabreichte Katecholamine.  
**Thiamin** (Vit. B<sub>1</sub>): Abbau des Thiamins möglich

*Dosierung* Nur verdünnt applizieren!  
Erw.: m. 2-5 µg/kg KG/min beginnen.  
B. schwerer erkrankt. Pat.: m. Dos. v. 5 µg/kg KG/min beginnen, falls nötig Dos. schrittweise allm. um 5-10 µg/kg KG/min bis auf 20-50 µg/kg KG/min erhöhen (weiteres s. Fachinfo.).

## Dobutamin [Dobutrex®]

## (direkt wirkende Sympathomimetika)

*Charakteristika* - synthetisierte Substanz (Dopamin Derivat;  $\beta$ - Phenylethylamin-Derivat)

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren* - Dobutamin liegt als Racemat vor:  
(-) / l – Enantiomer ist ein  $\alpha_1$  – Agonist  
(+) / d – Enantiomer ist ein  $\beta_1$  - /  $\beta_2$  – Agonist

*Applikation & Invasion* - keine Stimulation von Dopamin-Rezeptoren  
- HWZ  $\approx$  2 min  
- oral nicht wirksam  $\rightarrow$  kontinuierliche i.v.-Applikation

*Wirkung* Herz - scheinbar selektive  $\beta_1$ –Stimulation (positiv inotrop  $>$  positiv chronotrop)  
 $\beta_1$  – Wirkung von (+) / d – Enantiomer: Inotropie  $\uparrow$  Chronotropie  $\uparrow >$   $\alpha_1$  – Wirkung von (-) / l – Enantiomer: Inotropie  $\uparrow$   
Chronotropie  $\leftrightarrow$   
**Cave:** einigen Patienten jedoch deutliche HF  $\uparrow \rightarrow$  Dosisreduktion

Kreislauf: - vasodilatierende Komponente ( $\beta_2 > \alpha_1$ ) bzw. ausgeglichene Wirkung beider Enantiomere ( $\beta_1$  – Wirkung  $\approx$   $\alpha_1$  – Wirkung)

- Bei Hypovolämie vermindert Dobutamin durch  $\beta_2$ –vermittelte Vasodilatation die kardialen Füllungsdrücke zusätzlich (Preload  $\downarrow$ )  
 $\rightarrow$  bei intravasalem Volumenmangel kann Dopamin günstiger als Dobutamin sein

- Dobutamin: positiv inotrop Effekt  $>$  positiv chronotrop Effekt; bei

*Indikation* - Akute Herzinsuffizienz (v.a. bei kardialer Dekompensation mit vermindertem HZV und ererhöhtem Pulmonalkapillardruck)

### Mittel der Wahl im kardiogenen Schock, bei akuter Linksherzdekompensation

Dobutamin erhöht das Schlagvolumen und damit das HZV ohne die HF wesentlich anzuheben (in höherer Dosis auch HF  $\uparrow$ ).  
Dobutamin ist zu kurzzeittherapie der akuten Herzinsuffizienz, bei akutem Myokardinfarkt oder kardiochirurgischen OP's indiziert

**Cave:** bei **kardiogenem Schock mit schwerer Hypotension** und septischem Schock ist Dopamin Mittel der Wahl, zusätzliche Gabe von Dobutamin v.a. bei erhöhtem Füllungsdruck und erhöhtem TPR sinnvoll

*UAW*

in höheren Dosen:

- Tachykardie
- Arrhythmieeigung
  
- Angina pectoris
- Herzklopfen
- Übelkeit
- Kopfschmerzen

*Kontraindikation*

- Schockzustände bei bestehendem Volumenmangel
- Mechanische Behinderung der ventrikulären Füllung (Perikardtamponade) und /oder des Ausflusses (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie)
- 

*Interaktion***Erhöhtes Tachykardie- und Arrhythmierisiko****Anticholinergika****Andere Sympathomimetika****Guanethidin****Theophyllin****Trizyklische Antidepressiva****MAO-Hemmer****Halogenierte Kohlenwasserstoffe** (→ Sensitivierung des Myocards und des Erregungsleitungssystem für Catecholamine)**β – Rezeptorenblocker** : verminderte positive Inotropie, periphere Vasokonstriktion mit RR- Anstieg**venöse Vasodilatoren**: höherer Anstieg des HZV, stärkere Reduktion des TPR*Dosierung*Überdosierung  
und  
Intoxikationen

**Dopamin** versus **Dobutamin**

(direkt wirkende Sympathomimetika)

Noradrenalin, Adrenalin, Isoproterenol und andere sympathomimetika stimulieren die kardialen  $\beta_1$ -Rezeptoren, weisen aber **ausgeprägte frequenzerhöhende, proarrhythmische und vaskuläre Effekte** auf.

Mittel der Wahl zur Steigerung der Kontraktilität sind **Dopamin-** und **Dobutamin**, die auch in Kombination eingesetzt werden können.

<b>Dopamin</b>				<b>Rezeptor</b>	<b>Dobutamin</b>
	1-3 $\mu\text{g/kg/min}$	4-8 $\mu\text{g/kg/min}$	> 8-10 $\mu\text{g/kg/min}$		
<b>Wirkung</b>	Vasodilatation Nieren- und Mesenterialgefäße			$\text{DA}_1$	-
	HZV $\uparrow$			$\beta_1$	+++
				$\alpha_1$	(+)
				$\beta_2$	+(++)
<b>UAW</b>	HF $\uparrow$ Arrhythmie			$\beta_1$	HF $\uparrow$ Arrhythmie

Indikation: Anwendung von **Dopamin-** und **Dobutamin** bei der **akuten Herzinsuffizienz**; jedoch **Toleranz nach spätestens 72h** kontinuierlicher Gabe.

UAW: **Arrhythmien**,  
HF  $\uparrow$   
O<sub>2</sub>-verbrauch  $\uparrow$

Cave: Kombinationsmöglichkeit mit **Nitraten**

## Dopexamin [Dopacard®]

(direkt wirkende Sympathomimetika)

*Charakteristika* - künstliches Katecholamin

*Inaktivierung*

*Rezeptoren* - Stimulation von Dopamin (D<sub>1</sub> und D<sub>2</sub>) und  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren [Verhältnis  $\beta_1/ \beta_2$  von 1:10]

*Applikation & Invasion* - HWZ  $\approx$  5-7 min  $\rightarrow$  kontinuierliche i.v.-Gabe (Perfusor)

*Wirkung*

- Steigerung von HZV
- bei chronischer Herzinsuffizienz Nachlast  $\downarrow$  ( $\beta_2$ -Effekt)
- wegen seiner  $\beta_2$ -adrenergen Aktivität kann Dopacard geringfügig den Kaliumserumspiegel senken und den Glucoseblutspiegel erhöhen.
- gegenüber den anderen Katecholaminen kein entscheidender Vorteil, der zu weiter Verbreitung führen würde

*Indikation* - **Akuttherapie der schweren Herzinsuffizienz**  
(nach Versagen der Standardtherapie, therapierefraktär auf positiv inotrope Substanzen, Diuretika, Vasodilatoren)

*UAW*

*Kontraindikation*

- Anwendung bei Kinder, Schwangerschaft, Stillzeit
- Hypovolämie
- Ausflußtraktbehinderung (z. B. Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie)
- Lungenembolie
- Thrombozytopenie (unter 100 000/mm<sup>3</sup>)
- instabile Angina pectoris
- septischer Schock
- Phäochromozytom
- MAO-Hemmer-Therapie

*Interaktion*

Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin, dadurch Verstärkung der Wirkung exogen zugeführten Noradrenalins o. Dopamins.

**Wirkungsabschwächung von Dopacard:**  $\beta$ -Blocker , Dopaminantagonisten

**verstärkte Senkung des Blutkaliumspiegels.** Diuretika , Digitalisglykoside

**Inkompatibilität besteht mit :** Ampicillin , Amoxicillin, Flucloxacillin, Gentamicin, Heparin, Hydrocortisonphosphat, Ticarcillin

*Charakteristika* - Mischung aus **Theodrenalin** (Theophyllin + Noradrenalin) und **Cafedin** (Coffein + Ephedrin) im Verhältnis 1:20  
(1 Amp a 2ml: Theodrenalin 10mg + Cafedin 200mg)

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren* - Stimulation von  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren  
- RR  $\uparrow$  durch positive Inotropie  
- kein Anstieg des TPR  
- keine bedeutsame Beeinflussung der Plazentadurchblutung  $\rightarrow$  geburtshilfe

*Applikation & Invasion*

*Wirkung*

*Indikation* - **Hypotonie (periooperativ)**  
- **Hypotones Kreislaufversagen**  
- **Orthostatistische Dysregulation**  
  
- beliebtes Pharmakon bei Anästhesien zur Therapie intraoperativer Hypotonien (z.B. bei Regionalanästhesie), bei bedeutsamer linksventrikulärer Dysfunktion hingegen Dobutamin über Perfusor bevorzugen

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

## Katecholamine

Name	$\alpha$	$\beta_1$	$\beta_2$	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	Bemerkung	Indikation
<b>Noradrenalin</b>	++++	++				<b><math>\alpha</math>, <math>\beta_1</math></b> - natürliches Katecholamin	- Mittel der Wahl bei septischem Schock und therapierefraktären Schockzuständen als starker Vasokonstriktor
<b>Adrenalin</b>	++++	++++	+++			<b><math>\alpha</math>, <math>\beta_1</math>, <math>\beta_2</math></b> - natürliches Katecholamin	- Mittel der Wahl bei der CPR und beim anaphylaktischen Schock
<b>Dopamin</b> 1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 4-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ >8-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$				+++ +++	++ ++	- natürliches Katecholamin	- niedrigdosiert Steigerung der renalen + mesenterialen Perfusion - Hypotension - Schock
<b>Dobutamin</b>						- künstliches Katecholamin	- Mittel der Wahl bei der akuten Herzinsuffizienz (wenn Preload $\uparrow$ )
<b>Dopexamin</b>						- künstliches Katecholamin	- zu Steigerung der renalen + mesenterialen Perfusion - bei schwerer Herzinsuffizienz

## Indirekt wirkende Sympathomimetika

Freiname	Handelsname	Charakteristika	
<b>Klassische indirekte Sympathomimetika</b>			
<b>Ephedrin</b>	In Antitussiva u/o Expektorantien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bronchospasmolytisch (<math>\beta_2</math>)</li> <li>- schleimhautabschwellend (<math>\alpha</math>)</li> <li>- ZNS-gängig : zentrale Erregung</li> <li>- Z.t. auch direkt sympathomimetische Wirkung</li> </ul>	Hauptalkaloid der chinesische Heilpflanzen <i>Ephedra</i>
<b>Norpseudoephridin (Cathin)</b>			Hauptalkaloid des Kathis (Blätter der <i>Catha edulis</i> )
<b>Tyramin</b>		- nur esperimentelle Bedeutung	Käse
<b>Zentrale Sympathomimetika (=“Weckamine“ = „Stimulantien“)</b>			
<b>Amphetamin</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mißbrauchpoential (Drogenszene)</li> <li>- Durch verminderte Ermüdbarkeit Gefahr der völligen Erschöpfung</li> </ul>	synthetisch
<b>Metamphetamin</b>			synthetisch
<b>Amphetaminil</b>	Außer Handel seit 2003 (früher AN1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- strengste Indikationsstellung bei Narkopleisie, kindlichen Hyperkinesen</li> <li>- Mißbrauchpotential</li> </ul>	
<b>Fenetyllin</b>	Außer Handel seit 2003 (früher Captagon®)		
<b>Methylphenidat</b>	Ritalin®		synthetisch
<b>Amezinium</b>		indirekt u. überwiegend peripher wirkendes Sympathomimetikum	

## Klassische indirekt wirkende Sympathomimetika

---

### Charakteristika

#### Vorkommen

#### Synthese

#### Inaktivierung

#### Rezeptoren

#### Applikation & Invasion

- Wirkung**
- Freisetzung von Noradrenalin aus den präsynaptischen Nervenendigungen
  - Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt

Cave: **Tachyphylaxie**

Ephedrin entleert die NA-Speicher bei wiederholter Gabe schneller, als diese wieder gefüllt werden → Wirkungsabschwächung

#### Indikation

#### UAW

#### Kontraindikation

- Interaktion**
- Wirkungsverlust von indirekten Sympathomimetika bei:
    - Vorbehandlung mit Reserpin (Blockade des vesikulären Transports), da die Transmitterpeicher entleert sind
    - Vorbehandlung mit Cocain (u.a. Stoffe die den des NA-Carriers des Axolemm blockieren) da die Wiederaufnahme der Katecholamine gehemmt ist
    - chronisch denerviertem sympathischen Gewebe
  - Wirkungsverstärkung bei Kombination mit MAO-Hemmern

#### Dosierung

#### Überdosierung und Intoxikationen

## Zentrale Sympathomimetika (=“Weckamine“ = „Stimulantien“)

---

### Charakteristika

<i>Inaktivierung</i>	- die renale Elimination der basischen Amphetamine kann durch Ansäuerung des Harns beschleunigt werden
<i>Wirkung</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Freisetzung von Noradrenalin aus den präsynaptischen Nervenendigungen</li><li>- Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt</li><li>- zentrale Sympathomimetika sind ZNS-gängige indirekte Sympathomimetika und setzen im ZNS <b>NA, Dopamin und Serotonin</b> frei → zentrale + periphere sympathomimetische Wirkung</li><li>● zentrale Wirkung<ul style="list-style-type: none"><li>- euphorisch bis hin zu psychischen Zuständen</li><li>- gesteigerte geistige Leistungsfähigkeit [ Mißbrauch als Dopinmittel]</li><li>- vermindertes Erschöpfungsgefühl</li><li>- Atmung wird angeregt</li><li>- Motorik wird verstärkt</li><li>- Appetithennung (umstrittene Anwendung als Appetitzügler)</li></ul></li></ul>
<i>UAW</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>● periphere Wirkung<ul style="list-style-type: none"><li>- Vasokonstriktion mit Gefahr von Koronarspasmen (<math>\alpha</math>)</li><li>- Herzrhythmusstörungen (<math>\beta_1</math>),</li><li>- Tremor (<math>\beta_2</math>)</li><li>- Einige Appetitzügler: Gefahr der pulmonalen Hypertonie</li></ul></li><li>● Tachyphylaxie und Wechselwirkungen</li></ul>
<i>Indikation</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- zentrale Sympathomimetika (Methylphenidat, Dextroamphetamin) werden unter strengster Indikationsstellung bei individueller Dosierung beim <b>hyperkinetischen Syndrom im Kindesalter eingesetzt. Vorrang</b> haben nichtmedikamentöse Verfahren (Elterntrainin, Verhaltenstherapie)</li><li>- <b>das Nebenwirkungsprofil entspricht den Stimulantien</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Appetithennung: gefahr der Wachstumsretardierung → Größe- und Gewichtskontrollen</li><li>- sympatomimetisch: tachykardie, Blutdruckanstieg → kontrolle der Kreislaufparameter</li></ul></li></ul>
<i>Kontraindikation</i>	

## **Methylphenidat** [Ritalin®, Concerta®, Equasym®, Medikinet®] (Zentrale Sympathomimetika)

---

### *Charakteristika*

#### Vorkommen

#### *Synthese*

#### *Inaktivierung*

#### *Rezeptoren*

#### *Applikation & Invasion*

#### *Wirkung*

#### *UAW*

- Appetithemmung: Gefahr der Wachstumsretardierung → Größe- und Gewichtskontrollen
- sympathomimetisch: Tachykardie, Blutdruckanstieg → Kontrolle der Kreislaufparameter

#### *Indikation*

- **Hyperkinetisches Syndrom des Kindesalters (Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung)**
- **Narkolepsie**
- **wegen Missbrauchs der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung unterstellt**

#### *Kontraindikation*

#### *Interaktion*

#### *Dosierung*

#### Überdosierung und Intoxikationen

## Amphetamin

(indirekte Sympathomimetika)

---

*Charakteristika* - synthetisches Phenylethylaminderivat  
- indirekt wirkendes Sympathomimetikum, dessen Wirkung weitgehend dem [Noradrenalin](#) entspricht;

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*

*Applikation &  
Invasion*

*Wirkung* - pschotrope Wirkung, Euphorie : durch Steigerung der Dopamin im Ncl. caudatus und v.a im Ncl. acumbens

Cave: Suchtgefahr

*UAW*

*Indikation* - **Narkopleisie**

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*    indirekt und überwiegend peripher wirkendes Sympathomimetikum;

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*

*Applikation &  
Invasion*

*Wirkung*

*UAW*

*Indikation*            -    **Hypotonie**

*Kontraindikation*    -    1. Schwangerschaftstrimenon  
                              -    Glaukom  
                              -    Phäochromozytom

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

## Methylxanthine

<i>Charakteristika</i>	Purinderivate Stoffe: Coffein, Theophyllin, Theobromin
<i>Inaktivierung</i>	in der Leber: <b>Metabolisierung</b> durch <b>mikrosomales Cytochrom-P450-Enzymsystem (zu 90%)</b> [N-Demethylierung, Hydroxylierung] in der Niere: <b>unveränderte renale Ausscheidung (gering)</b>
<i>Rezeptoren</i>	<b>Physiologisch: Adenosin receptoren: <math>A_1, A_{2a}</math></b> $A_1$ : $G_i \rightarrow AC (-) \rightarrow G\alpha : cAMP \downarrow, G\beta\gamma: g(Ca^{2+}) \downarrow ; g(K^+) \uparrow$ [Hemmung von Neuronen; sedierend, Sympathikustonus $\downarrow$ , am Herz: Inotropie und Chronotropie $\downarrow$ ] $A_{2a}$ : $G_s \rightarrow AC (+) \rightarrow cAMP \uparrow$ [Vasodilatation, vaskuläre Autoregulation zerebraler und kardialer Gefäße]
<i>Applikation &amp; Invasion</i>	- die orale Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 100 % - das Verteilungsvolumen entspricht etwa dem Gesamtkörperwasser - Coffein ist lipophiler als Theophyllin und Theobromin
<i>Wirkung</i>	1. Blockade von Adenosin-Rezeptoren (P1-rezeptoren) [Coffein < Theophyllin] - Methylxanthine blockieren beide (s.o. Rezeptoren) - Wirkung bereits bei relativ geringen Konzentrationen 2. Hemmung der Phosphodiesterase [Coffein < Theophyllin] - Wirkung setzt höhere Konzentrationen voraus 3. Freisetzung von $Ca^{2+}$ aus intrazellulären Speichern [Coffein = Theophyllin] - Kontraktion glatter Muskulatur - Wirkung setzt noch höhere Konzentrationen voraus Hauptwirkungen: - Psychostimulation [Coffein < Theophyllin] - Bronchodilatation
<i>Indikation</i>	- früher in einem weiten Wirkungsspektrum genutzt (Theophyllin bei herzinsuffizienz, als Diuretikum) - aufgrund der Nebenwirkungen nicht mehr indiziert

## Wirkungen der Methylxanthine

<b>Respirationstrakt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bronchodilatation</b></li> <li>- Stimulation der mukoziliären Klärfunktion (Clearance)</li> <li>- Steigerung der Atemmuskelkontraktilität</li> <li>- Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands</li> <li>- Relaxation der glatten Muskulatur (Vasodilatation, Bronchodilatation)</li> <li>- Hemmung der Mediatoren-Freisetzung</li> <li>- antinflammatorisch</li> </ul>
<b>ZNS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Antriebs- und Aktivitätssteigerung</b> (aufgehobene Müdigkeit, erhöhte geistige Leistungsfähigkeit, bis hin zu Seh- und Hörstörungen, Erregungszuständen Tremor, Krampfanfällen bei höheren Dosen: z.B. Coffein ab 200-300mg)</li> <li>Cave: - bei älteren Menschen ist eine paradoxe Wirkung mit Sedation und vermehrtem Schlaf möglich <ul style="list-style-type: none"> <li>- durch Sympathikusstimulation → Steigerung der Katecholaminspiegels</li> </ul> </li> <li>- <b>Steigerung des Atemantriebs</b></li> <li>- Übelkeit und Erbrechen (häufigste UAW)</li> </ul>
<b>Herz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>positiv inotrop</b></li> <li>- <b>positiv chronotrop</b></li> <li>- positiv dromotrop</li> <li>- erhöhte Arrythnieneigung</li> <li>- komplexe Wirkungen auf Herzfrequenz <ul style="list-style-type: none"> <li>in geringer Dosis: Bradykardien durch Vagusreizung möglich</li> <li>in hohen Dosen: Tachykardien/ tachyarrhythmien durch Katecholaminfreisetzung</li> </ul> </li> </ul>
<b>Kreislauf</b>	- <b>periphere Vasodilatation</b> (Ausnahme Hirngefäße) führt zu Hypotonieneigung bei hohen Dosierungen
<b>Hirngefäße</b>	- Vasokonstriktion
<b>Niere</b>	- <b>Diuresesteigerung</b> durch Zunahme der GFR und Inhibition der tubulären Elektrolyt-Resorption
<b>Magen</b>	- Steigerung der Säure- und Pepsinsekretion
<b>Stoffwechsel</b>	- Zunahme von Lipolyse und Glykogenolyse

## Wirkungen der Methylxanthine in Gegenüberstellung zu Adenosin

Organ	Effekt	Theophyllin	Coffein	Adenosin
Lunge	Bronchodilatation	+++	+	Variabel (über A <sub>1</sub> -Rezeptoren bronchokonstriktirisch)
ZNS	Aktivitätssteigerung	+++	+++	dämpfend
Herz	Kardiale Stimulation	+++	+	dämpfend
Kreislauf	Vasodilatation	+++	+	Vasodilatation (außer Niere)
Hirngefäße	Vasokonstriktion	+++	+++	Vasodilatation
Niere	Diuresesteigerung	+++	+	Diurese ↓

## Änderung der Methylxanthin- Clearance

Clearance erhöht → beschleunigter Abbau	Clearance erniedrigt → Kumulationsneigung
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinder, jugendliche</li> <li>- Raucher</li> <li>- Enzyminduktion: Phenobarbital, Rifampicin</li> <li>- Häufiger Verzehr von Grillprodukten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Früh- und Neugeborene</li> <li>- Ältere Menschen (&gt; 60 Jahre)</li> <li>- Lebererkrankungen</li> <li>- Rechtsherzinsuffizienz</li> <li>- Akute virusinfarkte</li> <li>- Fieberschübe</li> <li>- Interaktion: Cimetidin, Erythromycin, , Allopurinol, orale Kontrazeptiva</li> </ul>

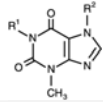
**Theophyllin**

[Bronchoretard®, Bronchoparat®, Euphyllin®]

(Methylxanthine)

*Charakteristika*

Purinderivat (1,3-Dimethylxanthin),

*Vorkommen*

- kommt in geringen Mengen im Tee vor

*Synthese**Inaktivierung*

in der Leber: **Metabolisierung** durch **mikrosomales Cytochrom-P450-Enzymsystem (zu 90%)** [N-Demethylierung, Hydroxylierung]  
in der Niere: **unveränderte renale Ausscheidung (gering)**

- erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungen der Theophyllinelimination bei geringer therapeutischer Breite  
→ Bestimmung des theophyllin-Serumspiegels („drug monitoring“) zur Überwachung der Dauertherapie (therapeutischer Bereich: 8-20µg/ml)

*Rezeptoren**Applikation & Invasion*

Die Löslichkeit von Theophyllin ist gering und kann durch Komplexbildung gesteigert werden:  
**Theophyllin-Ethylendiamin** (=Aminophyllin als bedeutenster Komplex)

Cave. **Allergische / Anaphylaktische Reaktionen** auf Ethylidiamin sind beschrieben

*Wirkung*

- siehe Karte: Wirkungen  
- genauer Wirkmechanismus noch ungeklärt

- 1. Blockade von Adenosin-Rezeptoren (kompetitiver Antagonismus)** [Coffein < Theophyllin]
  - vermutlich Hauptmechanismus für Theophyllinwirkung auf ZNS, Herz, Niere (außerr Lunge)
  - Adenosin hat u.a. Bedeutung für vaskuläre Autoregulation von Herz und Gehirn : O<sub>2</sub>↓ oder ATP↑ → Adenosin ↑
- 2. unspezifische Hemmung der Phosphodiesterase** und damit Anstieg von [cAMP] [Coffein < Theophyllin]
  - geringe Bedeutung, da in vivo nur schwache PDE-Inhibition

*Indikation*

- **Asthma bronchiale**
- **Status asthmaticus**
- **COPD**
- **Apnoesyndrom bei unreifen Neugeborenen (Stimulation des Atemzentrums)**

UAW

!!Langsame Injektion bei i.v.-Gabe

Cave: - tachykarde Herzrhythmusstörungen  
 - RR-Abfall,  
 - Krampfanfall

Verstärkte Nebenwirkungen können bei individueller Überempfindlichkeit oder einer Überdosierung (Theophyllin-Konzentration im Plasma über 20 µg/ml) auftreten.

**Nervensystem und Psyche**

- Kopfschmerzen, Erregungszustände, Gliederzittern, Unruhe, Schlaflosigkeit (häufig)
- Krampfanfälle (Theophyllin-Plasmaspiegel >25 µg/ml)

**Gastrointestinaltrakt**

- Gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)
  - Verstärkung eines bestehenden gastroösophagealen Refluxes
  - Schwere Magen-Darm-Erscheinungen (u. a. gastrointestinale Blutungen)
- (Theophyllin-Plasmaspiegel >25 µg/ml)

**Herz, Kreislauf**

- Tachykardie, Palpitationen, Blutdruckabfall (häufig)
- Ventrikuläre Arrhythmien, plötzlicher Blutdruckabfall (Theophyllin-Plasmaspiegel >25 µg/ml)

**Blut**

- Veränderung der Serumelektrolyte, insbes. Hypokaliämie, Anstieg von Serum-Calcium sowie -Kreatinin, Hyperglykämie, Hyperurikämie

**Urogenitaltrakt**

- Verstärkte Diurese

**Immunsystem**

- Überempfindlichkeitsreaktionen (selten)

Kontraindikation

- akuter Myokardinfarkt

- Tachyarrhythmie

- Vorsicht bei:

- GIT-Ulzera
- zerebralen Krampfanfällen
- Schwangeschaft
- Stillzeit

Interaktion

Überdosierung  
und

Gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen als Zeichen der ZNS-Erregung, ferner Unruhe, Tremor

Kardiovaskulär: Tachykardie, **tachykarde Herzrhythmusstörungen, RR-Abfall**

Intoxikationen

Zentralnervös: ausgeprägte Exitations, Seh- und Hörstörungen, Krampfanfälle

## Coffein

(Methylxanthine)

- Charakteristika*
- Purinderivat (Methylxanthin)
  - leicht wasserlösliche weiße Kristallnadeln mit schwach bitterem Geschmack
- Vorkommen*
- Samen des Kaffeestrauchs
  - Blättern des Teestrauchs (dort früher als Thein bezeichnet, Thein ist mit Coffein chemisch identisch),
  - ferner in: Mate, Colanuss, Kakao usw.

1 Tasse Kaffee ca. 100mg  
1 Tasse Tee ca. 30-50mg  
1 Tasse Kakao ca. 10mg  
11 Colagetränk ca. 120mg

- Inaktivierung*
- in der Leber: **Metabolisierung** durch **mikrosomales Cytochrom-P450-Enzystem (zu 90%)** [N-Demethylierung, Hydroxylierung]  
in der Niere: **unveränderte renale Ausscheidung (gering)**
- Hauptmetabolit: **Dimethylxanthin** (nach Demethylierung durch Cytochrom-P450 1A2)

- Wirkung*
- Stimulation des ZNS (vergleichbar mit Theophyllin)
  - Steigerung der Diurese
  - Relaxation der glatten Muskulatur (Bronchodilatation, Vasodilatation) schwächer als Theophyllin
  - Analeptikum

- Indikation*
- In Monopräparaten: - bei Ermüdungserscheinungen [Halloo-Wach®]  
In Kombinationspräparaten: mit Nicht - Opiod- Analgetika besonders bei Kopfschmerz und Migräne (früher: Cafergot®, außer Handel)

### UAW

- Kontraindikation*
- Vorsicht bei:
- Angststörungen
  - Schlafstörungen
  - Arrhythmien
  - Peptischen Ulzera

- Toleranz und Abhängigkeit*
1. Toleranzentwicklung
    - betrifft v.a psychische Stimulation, renale Wirkung und Plasma-Ktecholaminspiegel
    - kompensatorische Up-regulation der Adenosin-Rezeptoren auf Effektorzellen
  2. körperliche Abhängigkeit mit deutlichen Entzugsymtomen
    - Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit und Schwirigkeit beim Arbeiten, verminderte Konzentration
    - Symptome mit Gipfel nach 24h und Abklingen über einige Tage
  3. Coffein ist ein Reinforcer (= Bekräftigungswirkung)
    - Bekräftigung künftiger Einnahme durch bisherige Einnahme der Substanz

- Überdosierung*
- 4-10g können letal sein

## Theobromin

(Methylxanthine)

*Charakteristika* - Purinderivat (3,7-Dimethylxanthin)

*Vorkommen* - coffeinähnliches Alkaloid der Kakaobohne (Theobroma cacao)  
- kakao enthält mehr Theobromin als Coffein

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*

*Applikation &  
Invasion*

*Wirkung* - diuretisch  
- positiv inotrop

*Indikation*

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

## **$\alpha$ – Adrenorezeptor-Antagonisten**

<b>Freiname</b>	<b>Handelsname</b>	<b>Blockade</b>	<b>Indikation</b>
<b>Doxazosin</b>	Cardular® , Diblocin®	$\alpha_1 \gg \alpha_2$	Arterielle Hypertonie
<b>Prazosin</b>	Minipress®	$\alpha_1 \gg \alpha_2$	Arterielle Hypertonie
<b>Terazosin</b>	Heitrin®	$\alpha_1 \gg \alpha_2$	Arterielle Hypertonie
<b>Indoramin</b>	Wydora®	$\alpha_1 \gg \alpha_2$	Arterielle Hypertonie
<b>Urapidil</b>		$\alpha_1 \gg \alpha_2$	Arterielle Hypertonie
<b>Tanmsulosin</b>		$\alpha_1 \gg \alpha_2$	Arterielle Hypertonie
<b>Phentolamin</b>	Außer Handel	$\alpha_1 \approx \alpha_2$	Phäochromozytom
<b>Phenoxybenzamin</b>	Dibenzylan	$\alpha_1 \approx \alpha_2$ irreversibel	Phäochromozytom
<b>Yohimbin</b>	--	$\alpha_1 \ll \alpha_2$	Erektile Dysfunktion (nicht als Antihypertensivum)
<b>Rauwolscin</b>	--	$\alpha_1 \ll \alpha_2$	Experimentelle pharmakologie

### **Interaktionen mit Adrenalin**

Adrenalin hat sowohl  $\alpha$ -mimetische als auch  $\beta$ -mimetische Effekte. Bei gleichzeitiger  $\alpha$ -Blockade besteht eine  $\beta$ -mimetische Wirkung mit Vasodilatation und RR-Abfall sowie Tachykardie (! Wirkbild des Isoprenalin) : **Adrenalinumkehr**

Durch den RR-Abfall kommt es zudem zur reflektorischen Steigerung des Sympathikustonus und Aktivierung des RAAS ( $\beta$ -Wirkung)

### **Anmerkung**

Selektive  $\alpha_1$ -Blocker führen bei der benignen Prostata-Hyperplasie durch Relaxation der Muskulatur an Ureterhals und prostaticher urethra zu einer gebesserten Miktion

*Charakteristika*

Vorkommen

*Synthese*

*Inaktivierung* - **Eliminations-HWZ: ~22h**

*Rezeptoren* **Selektiver  $\alpha_1$ -Blocker**  
- Prazosin-ähnlich

*Applikation & Invasion* - verzögerter Wirkungseintritt und verlängerte Wirkdauer im Vergleich zu Prazosin

*Wirkung*

*Indikation* - **arterielle Hypertonie**  
- **benigne prostata-Hyperplasie**

*UAW*

*Kontraindikation* - Kinder  
- Schwangerschaft  
- Stillzeit

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*

Vorkommen

*Synthese*

*Inaktivierung*

- **Plasma-HWZ: 2-4h**
- **Wirkungsdauer bis zu 10h**
  
- **hepatische Metabolisierung**
- **überwiegend biliäre Ausscheidung**

*Rezeptoren*

**Selektiver  $\alpha_1$ -Blocker**

- kompetitiver Antagonist der postsynaptischen  $\alpha_1$ -Rezeptoren. Noradrenalin bindet an den unbesetzten präsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptoren und hemmt die eigene Freisetzung über den unbeeinflussten Feedback Mechanismus → nur geringe Reflextachyjudie

*Applikation & Invasion*

*Wirkung*

- **venöse und arterielle Vasodilatation**
  - Senkung von preload und Afterload
  - RR- Senkung (größerer Effekt auf den diastolische RR-Wert)
  
- **zentrale Inhibition des Sympathikotonus** (trotz intakter  $\alpha_2$ -Autoinhibition; anscheinend über zerebrale  $\alpha_1$ -rezeptoren)
  - günstige metabolische Effekte (v.a. günstiges Lipidprofil)
  -

*Indikation*

- arterielle Hypertonie (Kombinationsempfehlung mit Diuretika oder  $\beta$ -Blocker)
- Herzinsuffizienz
- bei peripheren Angiopathien (z.□B. Raynaud-Syndrom)

UAW

- **orthostatische Beschwerden / orthotatischer Kollaps**
  - durch übermäßige Vasodilatation: tritt wie bei allen anderen  $\alpha$ -Blockern bevorzugt nach der ersten Applikation des Präparats auf (= „**first-dose-synkope**“)
- **geringe reflektorische Tachykardie, Palpitationen**
- **vertropfte Nase durch Nasenschleimhautschwellung**
- **Ejakulationsstörungen (retrograde Ejakulation)**
- **Schwäche, Müdigkeit, Kopfschmerzen (als Effekte die einer  $\alpha$ -Blockade nicht eindeutig zugeordnet werden können)**

**Wirkungsabschwächung** bei chronischer Gabe durch **Volumenretention** (aktiviertes RAAS) u/o **Tachyphylaxie** möglich  
 → ggfs. Dosiserhöhung oder Kombination mit Diuretikum

Kontraindikation

- Zustände, bei denen eine Blutdrucksenkung nicht indiziert ist
  - dekompensierte Herzinsuffizienz
  - mechanisch bedingte Herzinsuffizienz (Herzklappenvitien, Perikarditis, Lungenembolie)
- Kinder
- Schwangerschaft
- Stillzeit

Interaktion

- blutdrucksenkende Pharmaka. → additive RR- Senkung (Antihypertensiva,  $\beta$ -Blocker, Diuretika, Nitrate, vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol, narkotika)
- NSAID: → Hemmung PG-Synthese, Na<sup>+</sup>- und Wasserretention → verminderte RR-Senkung

Dosierung

Überdosierung und Intoxikationen

Keine Adrenalingabe, da eine Wirkungsumkehr entsteht. Durch die bestehende  $\alpha$ -Blockade induziert Adrenalin am Gefäßsystem eine weitere Vasodilatation

*Charakteristika*

Vorkommen

*Synthese*

*Inaktivierung*      **Eliminations-HWZ. 10-18h**

*Rezeptoren*      **Selektiver  $\alpha_1$ -Blocker**  
- Prazosin-ähnlich

*Applikation & Invasion*      - bessere Bioverfügbarkeit als Prazosin (90%)

*Wirkung*

*Indikation*      - **arterielle hypertonie**  
- **benigne prostatahyperplasie**

*UAW*

*Kontraindikation*      - Kinder  
- Schwangerschaft  
- Stillzeit

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*

Vorkommen

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*      **Selektiver  $\alpha_1$ -Blocker**  
- Prazosin-ähnlich

*Applikation & Invasion*      - **ausgeprägter first-pass- effect**

*Wirkung*              - außerdem geringe Senkung des sympathikustonus

*Indikation*

*UAW*

*Kontraindikation*      - Kinder  
- Schwangerschaft  
- Stillzeit

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*

*Inaktivierung* - **kürzer Wirkung als Phenoxybenzamin**

*Rezeption* **Reversible hemmung der  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Rezeptoren (kompetitiver Antagonismus)**

- Hemmung der  $\alpha_1$ -Rezeptoren führt zur Vasodilatation
- durch die gleichzeitige  $\alpha_2$ -Blockade kommt es kompensatorisch zu vermehrter NA-Ferisetzung mit überschießender Herzbeteiligung
- durch die HZV-Steigerung werden die RR-senkenden Effekte der  $\alpha_1$ -Blockade größtenteils aufgehoben → nur geringe therapeutische Bedeutung

*Wirkung* - **Vasodilatation** durch

- $\alpha_1$ -Blockade
- direkten Angriff an glatter Gefäßmuskulatur

- **HZV-Steigerung** durch kompensatorisch erhöhtem Sympathikonus mit gesteigerter AP-Frequenz (Barorezeptorenreflex) und gesteigerter NA-Freisetzung pro AP (Unterbrechung der präsynaptischen  $\alpha_2$ -Autoinhibition)
- deshalb keine Bedeutung bei der primären Hypertonie

*Indikation* - **hypertensive Krise bei Phäochromozytom (katecholamininduziert)**

**Phäochromozytom:** evtl. auftretende Tachykardien sprechen gut auf  $\beta$ -Blocker an

Cave: vorherige  **$\alpha$ -Blockade** obligatorisch ! (alleinige Gabe von  $\beta$ -Blockern beim Phäochromozytom kontraindiziert, da paradoxe RR-Erhöhung droht: erhöhte Empfindlichkeit für katecholamininduzierte  $\alpha$ -Vasokonstriktion)

*UAW* - **Tachykardie, Arrhythmien, Orthostasesstörungen, Angina pectoris, Palpitationen**

- verstopfte Nase
- Ejakulationsstörungen
- Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe,
- Exazerbation von Ulzera (als Zeichen einer durch Atropin hemmbaren Stimulation des GIT)
- Schwäche, Müdigkeit, Schwindel

*Kontraindikation* - Zustände, bei denen eine Blutdrucksenkung nicht indiziert ist

- dekompensierte Herzinsuffizienz
- mechanisch bedingte Herzinsuffizienz (Herzklappenvitien, Perikarditis, Lungenembolie)
- Vorsicht bei: Angina pectoris, KHK
- Vorsicht bei: GIT-Ulzera

*Charakteristika* - übrige Charakteristika siehe Phentolamin

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung* - Wirkbeendigung erst durch Neusynthese der Rezeptoren

*Rezeptoren* **Irreversible  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Blockade (nicht-kompetitiver Antagonismus)**  
- nach spontaner Abspaltung des Chlors der Chlorethylamino-Gruppe entsteht ein reaktives  
→ dieses bindet durch Alkylierung kovalent an  $\alpha$ -Rezeptoren

*Applikation & Invasion* - **langsamer Wirkungseintritt**  
- **Wirkdauer einer Einzeldosis 3 Tage und länger**

*Wirkung*

*Indikation* - **Phäochromozytom (präoperativ oder inoperabel)**  
- **neurogene Miktionsstörung:** Verminderung des gesteigerten adrenergen Tonus des harnblasensphinkters (z.B. nach Querschnittslähmung)

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*

Vorkommen - **Indolalkaloid** aus der Rinde von Pausinystalia Yohimbe (Yohimbe cortex);

*Synthese**Inaktivierung**Rezeptoren***Selektiver  $\alpha_2$ -Antagonist**

- durch präsynaptische  $\alpha_2$ -Blockade erfolgt eine Enthemmung des Sympathikus:
  - HF $\uparrow$  und RR $\uparrow$
  - antidiuretische Wirkung
  - Tremor
  - zentrale Erregung

*Wirkung*

- Vasodilatation
- RR-Abfall

*Indikation*

- **keine therapeutische Bedeutung als Antihypertensivum**

- **Anwendung als Urologikum**

- bei erektiler Dysfunktion
- auch als Aphrodisiakum (Erweiterung der Blutgefäße des Penis sowie Erregbarkeitssteigerung der spinalen Zentren der Genitalorgane)
- evtl. Steigerung des Sexualverhaltens (anscheinend Blockade zentraler  $\alpha_2$ -Rezeptoren)
- Harninkontinenz

*UAW*

bei höheren Dosen: **Erregungszustände und Krämpfe**

*Kontraindikation*

- Hypotonie
- schwere Niereninsuffizienz
- schwere Leberinsuffizienz

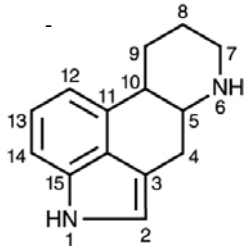
*Interaktion**Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

<i>Charakteristika</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\alpha_1</math>-Rezeptorenblocker mit agonistischer Wirkung auf medulläre Serotonin-Typ- <math>HT_{1A}</math>-Rezeptoren</li></ul>
<i>Rezeptoren</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Selektiver <math>\alpha_1</math>-Adrenorezeptoren-Blocker</li><li>• 5- <math>HT_{1A}</math>-Rezeptor-Agonist</li></ul>
<i>Applikation &amp; Invasion</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• orale und parenterale Gabe</li><li>• HWZ: 2-3 h</li></ul>
<i>Wirkung</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• postsynaptische/ periphere <math>\alpha_1</math>-Blockade → TPR↓ → RR↓</li><li>• 5-<math>HT_{1A}</math>-Agonismus an zentralnervösen somaodendritische Autorezeptoren → zentrale Hemmung der Sympathikusaktivität / sympathotonischen Gegenregulation → RR ↓</li></ul> <p>(! Keine zentrale <math>\alpha_2</math>-Stimulation)</p>
<i>Indikation</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kombinationstherapie der Hypertonie</li><li>• hypertensive Krise (i.v.)</li></ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Bei hypertensiver Krise mit unzureichender Nifedipinwirkung behauptet sich Urapidil als therapeutische Alternative</div>
<i>UAW</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• orthostatische Dysregulation (seltener als unter <math>\alpha</math>-Blockern)</li><li>• gastrointestinale Beschwerden: häufig: Übelkeit; gelegentlich: Erbrechen, Durchfall, Mundtrockenheit</li><li>• häufig Kopfschmerzen, Schwindel</li></ul>
<i>Kontraindikation</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kinder</li><li>• Schwangerschaft</li><li>• Stillzeit</li></ul> <p><i>relativ</i> (besonders sorgfältige Überwachung bei) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Herzinsuffizienz, deren Ursache in einer mechanischen Funktionsbehinderung liegt (z. B. Aortenklappen- o. Mitralklappenstenose)</li><li>• Lungenembolie</li><li>• bei durch Perikarderkrankung bedingte Einschränkung der Herzaktion.</li></ul> <p>• Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern (keine ausreichende Erfahrung).</p>
<i>Interaktion</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Blutdrucksenkende Pharmaka: → additive RR↓ (Antihypertensiva, <math>\beta</math>-Blocker, ACE-Hemmern, Diuretika, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiauline, Alkohol, Narkotika)</li><li>• Cimetidin: →Urapidil-Serumspiegel ↑</li><li>• Hypovolämie (Durchfall, Erbrechen) → additive RR↓</li></ul>

Secale Alkaloide (=Mutterkornalkaloide = Ergotalkaloide)

Freiname	Handelsname	Vasodilatation ( $\alpha$ -Blockade)	Vasokonstriktion ( $\alpha$ -Stimulation)	Uterus- kontraktion	Wirkdauer		Indikation
Ergotamin	<i>Ergo-Kranit®</i>	(+)	+++	++	bis zu 2-3d	natürlich	- orthostatische Dysregulation, - chronisch-venöser Insuffizienz, - Intervallbehandlung der Migräne anderen vaskulär bedingten Kopfschmerzen
(Methyl-) Ergometrin	<i>Methergin®</i>	/	/	+++		(halbsyn) natürlich	Uterotonikum in der Nachgeburtsperiode
Dihydroergotamin	<i>DHE, DET</i>	++	+	/	> 8h	halbsyn.	
Dihydroergotoxin	<i>Hydergin®</i>	+++	(+)	/	bis zu 2-3d		
Methysergid	<i>außer Handel</i>		+	++		halbsyn	
Bromocriptin	<i>Pravidel®</i>	+	/	/	3-5h	halbsyn	- hyperprolaktinämisch- anovulatorischem Syndrom, - Laktationshemmung, - Mastitis - Prolaktinom - Parkinson-Syndrom
Cabergolin						halbsyn hetisch	
Nicergolin						synthetisch	
Lisurid						synthetisch	



## Secale Alkaloide (=Mutterkornalkaloide = Ergotalkaloide)

*Charakteristika* - Indolalkaloide, chemische Grundstruktur ist die Lysergsäure (mittetracyclischem Ringsystem Ergolin); Lysergsäure ist pharmakologisch unwirksam

*Vorkommen / Synthese* - gebildet vom Pilz *Claviceps purpurea* (auf Getreideähren) → verunreinigtes Mehl führt um Ergotismus (syn.: ignis sacer= heiliges Feuer : Vergiftungssymptomatik mit massiven Vasospasmen, Gangrän der Akren, brennendes Schmerzgefühl)

*Inaktivierung* in der Leber: **Metabolisierung durch mikrosomales Cytochrom-P450-Enzystem)**

*Rezeptoren*  **$\alpha$** -Adrenorezeptoren: **partiell agonistisch** (aufgrund intrinsische Eigenaktivität); **partiell antagonistisch** (z.T. klassischen  **$\alpha$**  – Blocker)  
**Dopamin**-Rezeptoren: **agonistisch**  
**Serotonin**-Rezeptoren: **antagonistisch**

- einige gehören zu den klassische  $\alpha$ -Blockern
- nur partielle  $\alpha$ -Antagonisten, da sie auch eine intrinsische Aktivität aufweisen (→ partielle  $\alpha$ -Agonisten)
- therapeutische Anwendung aufgrund komplexer Wirkung nur begrenzt

### *Applikation & Invasion*

- Wirkung*
- **$\alpha$  – sympatholytisch**
    - Vasodilatation der Widerstandsgefäße (z.B. Dihydroergotoxin)
    - Gefahr der **Adrenalinumkehr**
  - **$\alpha$  - sympathomimetisch**
    - Vasokonstriktion: - v.a. Kapazitätsgefäße und der Widerstandsgefäße/ dilatatierte Arteriolen (z.□B. Ergotamin)
    - der Kapazitätsgefäße (z.□B. Dihydroergotamin)
  - **Uteruskontraktion** (z.□B. **Methylergometrin**)
    - die Uterusempfindlichkeit für Secale-Alkaloide nimmt während der Schwangerschaftsdauer zu
    - postpartal genügen bereits geringe Applikationen von Methylergometrin zur Uteruskontraktion
  - **agonistisch an Dopamin- Rezeptoren** → dopaminerge Effekte (z.□B. Bromocriptin)
    - in der chemorezeptiven Triggerzone der Area postrema → Übelkeit, Erbrechen
    - im Neostriatum → Nutzung beim M. Parkinson
    - in der Eminentia mediana der Hypophyse → hemmung der **STH** - und **Prolaktin** -Freisetzung (**Prolaktinsuppression**, z.□B. Bromocriptin)
  - antagonistisch an **Serotonin**-Rezeptoren (z.B. Methysergid)
  - äquilibrierende Wirkung auf die neurochemische Erregungsübertragung im Zentralnervensystem mit positiven Auswirkungen auf die Mikrozirkulation (z.□B. Dihydroergotoxin)

## Secale Alkaloide (=Mutterkornalkaloide = Ergotalkaloide)

---

### Indikation

- bei orthostatischer Dysregulation
- chronisch-venöser Insuffizienz,
- **Intervallbehandlung der Migräne** u. anderen vaskulär bedingten Kopfschmerzen;
- bei Hypertonie u. Kreislaufzentralisation;
- Uterotonikum in der Nachgeburtsperiode
- hyperprolaktinämisch-anovulatorischem Syndrom, Laktationshemmung, Mastitis, Prolaktinom
- Parkinson-Syndrom
- Hirnleistungsstörungen

### UAW

- **Ergotismus**
- **Übelkeit, Erbrechen**

#### - in Abhängigkeit von der Vasokonstriktion

- periphere Perfusionsstörungen mit Parästhesien, Kälte- und taubheitsgefühl in den Akren (Raynaud - Syndrom)  
fortgesetzt bis in die Extremitäten, Muskelschmerzen
- bei Dauertherapie / Überdosierung bis zu ischämischen Nekrosen
- koronare Ischämie, angina pectoris

#### - in Abhängigkeit von der Vasodilatation

- orthostatische Dysregulation

### Kontraindikation

- KHK; schwere Koronarinsuffizienz
- PAVK, ischämische Gefäßerkrankungen
- schwere Hypertonie
- Leber- u. Nierenfunktionschäden
- Sepsis
- Psychosen u. peptische Ulzera (nur bei Bromocriptin).
- Schwangerschaft
- Stillzeit

### Interaktion

[von  
Ergotamin,  
Dihydro-  
ergotamin,  
Methysergid]

- **Inhibitoren von CYP 3A4** (Cimetidin, Itraconazol, Ketoconazol...); **Makrolide; HIV-Proteaseinhibitoren**  
→ Hemmung der hepatischen Metabolisierung → verstärkte Vasokonstriktion mit Gefahr koronarer, zerebraler oder peripherer Ischämien  
→ Kombination meiden
- **Triptane**: → pharmakodynamischer Agonismus → verstärkte Vasokonstriktion mit Gefahr koronarer, zerebraler oder peripherer Ischämien  
→ Kombination kontraindiziert
- **Katecholamine,  $\beta$ -Blocker, vereinzelt Tetracycline**: → pharmakodynamischer Agonismus → verstärkte Vasokonstriktion

# Ergotamin [Ergo-Kranit®]

(Mutterkornalkaloide/Secale-Alkaloide)

## Charakteristika Rezeptoren

### Mit hoher Affinität

- Partielle  $\alpha_1 / \alpha_2$  - Adrenorezeptor-Agonist
- Partielle „unselektiver“ Serotonin- **5-HT-Rezeptor-Agonist** (verschiedene, v.a. 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, z.T. **partialagonistisch**)
- **Dopamin- D<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonist**

## Applikation & Invasion

- frühzeitige Applikation (Attackenbeginn) wichtig
- schlechte orale Resorption → geringe Bioverfügbarkeit
- längere Wirkdauer als Ergometrin
- HWZ: 20-34 h
- CAVE: **medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen** bei gehäufter Ergotamineinnahme / Langzeittherapie → Therapiedauer auf **max. 10-12 Monate** beschränken

## Wirkung

Gefäße: - **direkte Vasokonstriktion** ( $\alpha$ -Stimulation) von Arteriolen und **venösen Gefäßen** (v.a. im **Kopfbereich**)  
- geringe Vasodilatation ( $\alpha$ -sympatholytisch) wird von der Vasokonstriktion übertroffen

Uterus: - **Uterustonius** ↑ (durch direkte Erregung des Myometriums)

Neurone: ● **5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptor-Agonismus**:

- Neuropeptid- Freisetzung ↓ aus den peripheren Endigungen **nozizeptiver Neurone** in meningealen Blutgefäßen
- **Verhinderung einer neurogenen Entzündung**

- **5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptor-Agonismus**: → **Vasokonstriktion** ↑ **meningealer Arterien**

## Indikation

- **akuter Migräneanfall** [v.a. 5-HT<sub>1B/2D</sub>-Effekt, **geringere Wirksamkeit als Triptane**] (und andere vaskulär bedingten migräneartige Kopfschmerzen)
- **Cluster Kopfschmerz**

**Cave:** keine Empfehlung zur Migräneprophylaxe, da durch vasokonstriktiven Effekt bei Dauerapplikation die Gefahr eines medikamenteninduzierten Dauerschmerzes besteht

## UAW

- häufig **Erbrechen** (im Vergleich zu anderen Secale-Alkaloiden)

## Kontraindikation

- **Überempfindlichkeit** gegen andere **Mutterkornalkaloide**
- **KHK; schwere Koronarinsuffizienz**
- **PAVK, ischämische Gefäßerkrankungen**
- **schwere Hypertonie**
- **Schwere Leberfunktionsstörungen**
- **Niereninsuffizienz** (mögliche weitere Verschlechterung der Nierenfunktion durch Vasokonstriktion)
- **Sepsis**
- **Schwangerschaft** (vasokonstriktorische Wirkung, uteruskontrahierend, abortive Wirkung)
- **Stillzeit** (Substanz geht in die Milch über; in Abhängigkeit von Dosis, Art der Anwendung und Dauer der Medikation kann eine ernsthaftige Schädigung des Säuglings eintreten (Ergotismussymptome); Laktationshemmend)

## Interaktion

- **Inhibitoren von CYP 3A4** (Cimetidin, Itraconazol, Ketoconazol...); **Makrolide; HIV-Proteaseinhibitoren**  
→ Hemmung der hepatischen Metabolisierung → Vasokonstriktion ↑ Gefahr koronarer, zerebraler oder peripherer Ischämien → Kombination meiden
- **Triptane**: → pharmakodynamischer Agonismus → Vasokonstriktion ↑ Gefahr koronarer, zerebraler oder peripherer Ischämien → Kombination kontraindiziert
- **Katecholamine,  $\beta$ -Blocker**, vereinzelt **Tetracycline**: → pharmakodynamischer Agonismus → Vasokonstriktion ↑



# Dihydroergotamin [DHE, DET]

(Mutterkornalkaloide/Secale-Alkaloide)

## Charakteristika

<i>Rezeptoren</i>	<b>Mit hoher Affinität</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Partielle <math>\alpha_1 / \alpha_2</math>- Adrenorezeptor-Agonist</li><li>• Partielle „unselektiver“ Serotonin- <b>5-HT-Rezeptor-Agonist</b> (verschiedene, v.a. 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, z.T. <b>partialagonistisch</b>)</li><li>• <b>Dopamin- D<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonist</b></li></ul>
<i>Applikation &amp; Invasion</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• HWZ: 21 h</li></ul>
<i>Wirkung</i>	Gefäße: - <b>Erhöhung des Venentonus / Konstriktion der Kapazitätsgefäße ( partielle <math>\alpha</math>-Stimulation)</b> - <b>periphere Vasodilatation (partielle <math>\alpha</math>-Blockade)</b>  Uterus: - kaum tonisierend  ZNS: - <b>zentraler Sympathikotonus ↓</b>
<i>Indikation</i>	- <b>orthoostatische Dysregulation</b> - <b>Migräneanfall</b> und Migräneprophylaxe  • Beschwerden bei <b>primärer Varikose</b> .
<i>UAW</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Übelkeit, Erbrechen</b> (geringer als bei anderen Secale-Alkaloide)</li><li>• <b>Periphere Ischämien</b> (besonders nach höherer Dosierung und Langzeitanwendung)z. B.: Parästhesien, Angina pectoris, Vasospasmen (parenteral)</li><li>• <b>Schwindelgefühl, Kopfschmerzen</b></li><li>• allergische Hautreaktionen</li><li>• transiente Sinustachykardie u. -bradykardie (evtl. mit RR↑).</li><li>• in Einzelfällen Niereninsuffizienz</li><li>• nach Langzeitbehandl. sehr seltene Fälle von Pleura- u. Retroperitonealfibrosen.</li></ul>
<i>Kontraindikation</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Überempfindlichkeit</b> gegen andere <b>Mutterkornalkaloide</b></li><li>• <b>KHK; schwere Koronarinsuffizienz</b></li><li>• <b>PAVK, ischämische Gefäßerkrankungen, Morbus Rynaud</b></li><li>• <b>schwere Hypertonie</b></li><li>• <b>Schwere Leberfunktionsstörungen</b></li><li>• <b>Niereninsuffizienz</b> (mögliche weitere Verschlechterung der Nierenfunktion durch Vasokonstriktion)</li><li>• <b>Sepsis</b></li><li>• <b>Schwangerschaft</b> (vasokonstriktorische Wirkung, uteruskontrahierend, abortive Wirkung)</li><li>• <b>Stillzeit</b> (Substanz geht in die Milch über; in Abhängigkeit von Dosis, Art der Anwendung und Dauer der Medikation kann eine ernsthafte Schädigung des Säuglings eintreten (<i>Ergotismussymptome</i>); Laktationshemmend)</li></ul>
<i>Interaktion</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Inhibitoren von CYP 3A4</b> (Cimetidin, Itraconazol, Ketoconazol...); <b>Makrolide; HIV-Proteaseinhibitoren</b> → Hemmung der hepatischen Metabolisierung → verstärkte Vasokonstriktion mit Gefahr koronarer, zerebraler oder peripherer Ischämien → Kombination meiden</li><li>• <b>Erythromycin</b>: → hepatischen Clearance von DHE ↓</li><li>• <b>Triptane</b>: → pharmakodynamischer Agonismus → Vasokonstriktion ↑ → Gefahr koronarer, zerebraler oder peripherer Ischämien → Kombination kontraindiziert</li><li>• <b>Katecholamine, <math>\beta</math>-Blocker</b>, vereinzelt <b>Tetracycline, Mutterkornalkaloidhaltige Präparate, Ergotalkaloide, Nikotin., Bromocriptin</b>: → pharmakodynamischer Agonismus → Vasokonstriktion ↑</li><li>• <b>Dopamin</b>: → Wirkung und UAW ↑</li><li>• <b>Nitro-Präparate</b>: → Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung</li></ul>

*Charakteristika* - Stoffgemisch der dihydrierten Mutterkornalkaloide Dihydroergocornin, Dihydroergocristin u. Dihydroergocryptin  
- -NH-zyklisches tripeptid

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*  **$\alpha$ -Adrenorezeptor-Antagonist**

*Applikation & Invasion*

*Wirkung* - ähnlich Dihydroergotamin:  
- geringe Zunahme des venösen Gefäßtonus bei starker  $\alpha$  - Sympatholyse  
  
- äquilibrierende Wirkung auf die neurochemische Erregungsübertragung im Zentralnervensystem mit positiven Auswirkungen auf die Mikrozirkulation

*Indikation* - umstrittene Indikation beim **Altershypertonus**  
- umstrittene Indikation bei „Hirnleistungsstörungen im Alter“

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

**Met**     **hysergid** [außer Handel]

(Mutterkornalkaloide/Secale-Alkaloide)

---

*Charakteristika*     - ein Amid der Lysergsäure, ebenso wie Lysergsäurediethylamid (LSD)

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*     - selektiver, potenter **Serotonin-Antagonist (5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren)**: im ZNS

*Applikation &  
Invasion*

*Wirkung*     - im gegensatz zu LSD ist Methylsergid kaum halluzinogen:  
- beschrieben sind: Nervosität, Erregungszustände und Euphorie beschrieben

*Indikation*     - frühere Anwendung: **Migräneprophylaxe**

*UAW*     - typische Nebenwirkungen  
  
- bei Dauertherapie: **entzündliche Fibrose** (Endocard; perivaskuläres, peribronchiales, retroperitoneales Gewebe)  
-

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*    **Bromocriptin** und **Cabergolin** sind therapeutisch heute die wichtigsten Secale-Derivate

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*    - **Dopamin-Agonist an D2-Rezeptoren**  
in ZNS (auch auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene) , Herz-Kreislauf- .System, GIT

*Applikation &  
Invasion*

*Wirkung*

*Indikation*    - **Hemmung der Prolaktin-Sekretion**  
- Verminderung der **Laktation (Abstillen)** aus medizinischen Gründen, bei **Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom)**  
- **endokrine Stoffwechselstörungen** bei **Hyperprolaktinämie** (prolactinbedingte Fertilitätsstörungen)

- **M. Parkinson**

- **Akromegalie** (Hemmung der Sekretion von **STH**)

*UAW*    - Übelkeit, Erbrechen  
- orthostatische Dysregulation

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

## β-Adrenorezeptor-Antagonisten (β-Blocker)

Freiname	Handelsname	PAA	β <sub>1</sub> -selektiv	Bioverfügbarkeit	lipophil	Elimination	Eliminations-HZ	Wirrkdauer
<b>Esmolol</b>	<i>Brevibloc®</i>		+	nur i.v.	+	Esterase-hydrolyse	<b>9 min.</b>	<b>Einige min.</b>
<b>Metoprolol</b>	<i>Beloc®</i>		+	50 %	+	Hepatisch	<b>2-5 h</b>	<b>8-15 h</b>
<b>Oxprenolol</b>	<i>Trasicor®</i>	++		20 -70 %	++	Hepatisch		
<b>Pindolol</b>	<i>Visken®</i>	+++		100 %	+	Hepatisch Renal		
<b>Propranolol</b>	<i>Dociton®</i>			30 %	+++	Hepatisch		
<b>Timolol</b>	<i>Augentropfen</i>			50 %	+	Hepatisch Renal		
<b>Acebutolol</b>	<i>Prent®</i>	+	(+)	60 %	0	Renal	<b>4-12h</b>	<b>15-24h</b>
<b>Atenolol</b>	<i>Tenormin®</i>		+	50 %	0	Renal		
<b>Bisoprolol</b>	<i>Concor®</i>		++	90 %	+	Hepatisch Renal		
<b>Carvedilol</b>	<i>Dilatrend®</i>			25 %	++	Hepatisch Renal		
<b>Celiprolol</b>	<i>Selectol®</i>		+	50 %	(+)	Renal		
<b>Betaxolol</b>	<i>Kerlone®</i>		+	85 %	++	Hepatisch Renal	<b>10-24h</b>	<b>20-40h</b>
<b>Nadolol</b>	<i>Solgol®</i>			30 %	0	Hepatisch		
<b>Nebivolol</b>	<i>Nebiler®</i>		+		++	Hepatisch		
<b>Sotalol</b>	<i>Sotalex®</i>			100 %	0	Hepatisch Renal		

**Phenylethanolamin**-Gruppe

**Phenoxypropanolamin**-Gruppe

## β-Blocker

### Charakteristika

- **β-Blocker unterscheiden sich in**
  - rezeptospezifischen Eigenschaften
  - physikalisch chemische Eigenschaften
- Strukturähnlichkeit mit Katecholaminen (v.a. dem Isoprenalin) → großer N-Substituent

### Applikation & Invasion

- physikalisch chemische Eigenschaften: **Lipophilie [Atenolol < Sotalol < Acebutolol < Pindolol < Metoprolol < Timolol < Bisoprolol < Propranolol]**
  - Verteilung im Gewebe (je lipphiler, desto ZNS-gängiger)
  - Metabolisierung / Elimination (je lipphiler, desto ausgeprägter die hepatische Biotransformation)

### Inaktivierung

	Lipophil	Auswirkung auf Bioverfügbarkeit	Hydrophil	Auswirkung auf Bioverfügbarkeit
<b>Intestinale Absorption</b>	<b>Vollständig</b>	↑	<b>unvollständig</b>	↓
<b>„first-pass-effect“ (Leber)</b>	<b>Ausgeprägt</b>	↓	<b>Nein</b>	↑
<b>Plasmaeiweißbindung</b>	<b>Hoch</b>	↓	<b>Gering</b>	↑
<b>Elimination</b>	<b>Hepatisch</b>		<b>Renal</b>	
<b>Kumulation</b>	<b>Leberinsuffizienz</b>		<b>Niereninsuffizienz</b>	

### Rezeptoren

- kompetitive Hemmung endogener oder exogener adrenerger Substanzen an β-Rezeptoren
  - je höher der Sympathikustonus, desto ausgeprägter die Wirkung der β-Blocker
- rezeptospezifischen Eigenschaften
  - **β1-selektiv** = kardioselektiv (z.B. *Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Esmolol, Metoprolol, Nebivolol*)
  - **nicht selektiv** (z.B.: *Alprenolol, Nadolol, Oxyprenolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol*)
  - **PAA** = partielle agonistische Aktivität /ISA = intrinsische sympathomimetische Aktivität (z.B.: *Acebutolol, Pindolol*)

### Wirkung

#### β<sub>1</sub>-Rezeptoren

- HERZ: - negativ inotrop  
 - negativ chronotrop  
 - negativ dromotrop  
 - negativ lusitrop  
 - negativ bathmotrop (verminderte Erregbarkeit) / automatieunterdrückend

besonders ausgeprägt bei hohem Sympathikustonus; die Anpassung des HZV an einen erhöhten Bedarf erfolgt nach β-Blockade ausschließlich durch den Frank-Starling-M.

- FETTGEWEBE: - katecholaminabhängige Lipolyse ↓  
 NIERE: - Reninfreisetzung ↓ (Nierenperfusion ↓)

#### β<sub>2</sub>-Rezeptoren:

- GLATTE MUSKULATUR: - Hemmung der Dilation → Konstriktion / Tonuserhöhung (Gefäße, Bronchien, Uterus, GIT)  
 PANKREAS: - Insulinsekretion ↓  
 SKELETTMUSKEL: - Glykogenolyse ↓  
 LEBER: - Glykogenolyse ↓  
 Auge: - Kamerwasserproduktion ↓

## β-Blocker

### Indikation

- als:** - **Antihypertensiva** (Mechanismus der antihypertensiven Wirkung bisher nicht völlig geklärt; Wirkung unabhängig von Selektivität ( $\beta_1/\beta_2$ ) ! )  
 - **Antiangiosa**  
 - (wichtigste) **Antiarrhythmika [KLasseII, Solatol wirkt zusätzlich auchals Klasse III]** (Tachykarden Herzrhythmusstörungen, hyperkinetischem Herzsyndrom)

**bei:**

- **KHK (Sekundär-) Prophylaxe der Angina pectoris (CAVE: nicht zum Durchbrechen einer akuten Angina pectoris)**  
 -  $\beta_1$ -Blockade **vermindert HF und Inotropie** (besonders ausgeprägt bei körperlicher und psychischer Belastung, weil dabei verstärkt endogene Katecholamine freigesetzt werden)  
 → **O<sub>2</sub>-Verbrauch ↓**  
 → **Belastungstoleranz ↑** (trotz Abnahme der Koronarperfusion, mitbedingt durch erhöhten Tonus der Koronargefäße [ $\beta_2$ -Blockade] )  
 -  $\beta$ -Blocker weisen im Gegensatz zu Nitraten und Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten einen prognostisch günstigen Effekt bei der KHK auf

- **arterielle Hypertonie** (als Mono- oder Kombinationstherapeutikum) → antihypertensive Wirkung

- wichtige Wirkmechanismen: 1) **myokardiale Kontraktilität ↓ ; HF ↓ ; HZV ↓**  
 2) **Resetting (Empfindlichkeitszunahme) der Barorezeptoren:** höhere AP-Frequenz bei gegebenem Druck → allmähliches Sinken des TPR  
 3) **Reninsekretion ↓ ( $\beta_1$ -Wirkung) → [ATII] ↓**  
 4) **NA-Freisetzung ↓ aus postganglionären sympathischen Neuronen durch Blockade der präsynaptischen, freisetzungsteigernden  $\beta_2$ -Rezeptoren**  
 5) über Wirorte im ZNS: **AP-Frequenz im Sympathikus ↓**

- die Auswirkungen der  $\beta$ -Blockade auf den RR sind erst nach einigen Tagen bis Wochen ausgeprägt:  
 → **initialer TPR ↑** (durch reflektorischer Sympathikustonus ↑) zur Kompensation des HZV ↓ (vgl. Kontraktilität ↓) → Normalisierung bei Dauergabe  
 CAVE:  $\beta$ -Blocker sind **nicht** als Initialtherapie bei hypertensiven Patienten mit Herzinsuffizienz zu empfehlen da Kontraktilität ↓ und TPR ↑

	Einzelgabe	Dauergabe
Herzfrequenz	↓	↓
Kontraktilität	↓	↓
HZV	↓	↓
Peripherer gefäßwiderstand (TPR)	↑	↓ (bis Ausgangswert ; bei einigen $\beta$ -Blockern)
Blutdruck (RR)	↓	↓↓

- **akuter Myokardinfarkt** (hämodynamisch stabil)

- $\beta$ -Blocker **ohne ISA** (z.B.: **Atenolol, Propranolol, Metoprolol** → kardioprotektive Wirkungen)  
 - bei stabiler Hämodynamik ist ein frühzeitige, ausreichend dosierte Therapie empfohlen (ortalitätsenkung um 25% innerhalb der ersten 2 Tage)  
 - **Reinfarktprophylaxe (Sekundärprävention)**

- **Chronische Herzinsuffizienz** (mit Einschränkung)

- bei sehr langsamen Einschleichen unter Beachtung der Kontraindikationen (z.B. bereits dekompensierte Herzinsuffizienz)  
 - prognostisch und symptomatisch günstig ; **Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol**  
 - nur bei **kompensierter Herzinsuffizienz** indiziert, mit langsamer Hochdosierung

- **Hypertrophe obstruktive cardiomyopathie (HOCM)** , im Ausflusstrakt gelegene funktionelle muskuläre Stenose

- positiv inotrope Pharmaka (Herzglykoside, Sympathomimetika) verstärken funktionelle Stenose und sind kontraindiziert  
 - den Füllungsdruck erniedrigende Pharmaka (Nitrats) können über Preload ↓ zu einer akuten Dekompensation führen → ebenfalls kontraindiziert  
 Therapie: -  $\beta$ -Blocker oder Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten vom Verapamil-Typ (durch negativ inotrope ökonomisierte herzarbeit)

- **supraventrikuläre HRST** und **ventrikuläre HRST** (mit Einschränkung): negative Dormotropie erwünscht bei Tachyarrhythmien; Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern ↓ unerwünscht bei AV-Block-Neigung

- **hyperkinetischem Herzsyndrom**

- **Phäochromozytom** (CAVE: nach vorheriger Gabe eines  $\alpha$ -Blockers)

- **Angustzustände** (Sympathikustonus ↓) bzw. Symptome der Angst: v.a. indiziert bei überwiegend somatischer Ausprägung / Symptomatik

- **Migräneprophylaxe**

- lokal bei **Glaukom (Timolol** Kammerwasserproduktion ↓) ; **chronischem Offenwinkelglaukom** (Wirkmechanismus unklar)

- **portale Hypertension bei Oesophagusvarizen**

- **Hyperthyreose** (symptomatisch: Tachykardie , Tremor ... ) (nicht selektive  $\beta$ -Blocker)

- **Tremor** (nicht selektive  $\beta$ -Blocker)

## **β-Blocker**

UAW

### durch β<sub>1</sub>-Blockade

- **Herzfrequenz** ↓ → **Bradykardie** (negativ chronotrop)
- **Kontraktilität** ↓ → **RR** ↓ (negativ inotrop)
- **SA-/AV-Blockierung** (negativ dromotrop)
- **Kontraktilität** ↓ → **RR** ↓ (negativ inotrop)
  
- Triglyceride ↑ + Lipoproteine ↑ → Arterioskleroserisiko ↑

CAVE: • β-Blocker heben bei Zuständen mit kompensatorisch erhöhtem Sympathikuston (Herzinsuffizienz, Hypovolämie) die gesteigerte Sympathikusaktivität auf → Gefahr der **Verstärkung einer bereits dekompensierten Herzinsuffizienz**  
Kaschierung der Tachykardie bei Schock

- !! Katecholamine und ATII haben neben der positiv inotropen Wirkung (erwünscht bei Herzinsuffizienz) auch **toxische Wirkung** auf das Myokard und fördern den progredienten Umbau (**remodelling**)  
→ β-Blocker (und ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Blocker) wirken dieser Toxizität entgegen

### durch β<sub>2</sub>-Blockade

- **Bronchokonstriktion** → Verschlechterung einer bestehenden obstruktiven Atemwegkrankung / Asthma bronchiale
- Verstärkung **peripherer Durchblutungsstörungen** (durch Hemmung der Vasodilatation → bis zum Raynaud-Syndrom)
- Verstärkung der **Mastzelldegranulation**
  - erhöhte Freisetzung von Mediatoren wie Histamin, Serotonin führt v.a. bei Atopikern zu **vertärkter allergischer Symptomatik**
- **Hypoglykämieeigung** bei Diabetes mellitus
  - Hemmung der Glucogenolyse (Leber, Skelettmuskel) → Hemmung der sympathotonen Gegenregulation bei Hypoglykämie und Unterbrechung der „Prodromi“ wie Tachykardie, Schwitzen, Tremor

CAVE: durch Hemmung der Insulinsekretion kann allerdings auch eine Hypoglykämieeigung verstärkt werden (geringe praktische Bedeutung)

### ferner

- **gastrointestinale Störungen**
- **sexuelle Funktionsstörung** (v.a. bei Männern mit Hypertonie)
- **ZNS**: Sedation, Kopfschmerz, Schwindel, Angstzustände, Alpträume (vermutlich ausgeprägter bei lipophilen β-Blockern)
- **Rebound-Effekt**: auftretend nach plötzlichem Absetzen einer längeren Therapie  
Ursache: - erhöhte Empfindlichkeit gegenüber β-Sympathomimetika, da während einer längeren β-Rezeptor-Blockade eine Sensibilisierung der Zielzellen stattfindet und somit die Anzahl der β-Rezeptoren auf der Membranoberfläche zunimmt  
Symptomatik: Unruhe, Schweißausbruch, RR↑, Angina pectoris bis hin zum Infarkt, Tachyarrhythmien  
→ **Ausschleichung der Dosierung**, bei akuter Symptomatik: **erneut β-Blocker**

Selten: **Exantheme**

## **β-Blocker**

---

### *Kontraindikation*

#### absolut

- ausgeprägte Bradykardie (< 50/min)
- manifeste/ dekompensierte Herzinsuffizienz
- AV-block > 1. Grades
- obstruktive Atemwegkrankungen (Asthma bronchiale)
- Schocksymptomatik (da die Tachykardie eine Bedarfstachykardie ist und die periphere Vasokonstriktion verstärkt würde)
- metabolische Azidose
- Phäochromozytom vor α-Blockade (sonst Gefahr einer hypertensiven Krise)
- vasospastische Angina pectoris (= Prinzmetal-Angina)
- kardial wirksame Calciumantagonisten

#### relativ

- periphere Perfusionsstörungen (Raynaud-Syndrom) / PAVK
- Diabetes mellitus
- Hypothyreose
- Schwangerschaft / Stillzeit v.a. bei neuen Pharmaka mit unzureichender Erfahrung

### *Interaktion*

- Kombination von **Antiarrhythmika** (Klasse I-V: Na<sup>+</sup>-Kanalblocker, β-Blocker, Amiodaron/ Sotalol, Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten, vom verapamil- & Diazepam-Typ):
  - Bradykardie, AV-Block, Kardiodpression
- **Antihypertensiva**: → verstärkt RR-Senkung
- **Herzglykoside** → Bradykardie, höhergradige AV-Blockierungen
- **β<sub>2</sub>-Mimetika** → Wirkungsverlust der Bronchodilatoren
- Narkotika → kardiodepressiver Effekt ↑
- **orale Antidiabetika, Insulin** → Verstärkung und Verschleierung von Hypoglykämien
- **Mutterkornalkaloide** → additive Vasokonstriktion → periphere Perfusionsstörungen
- **MAO-Hemmer** → überschüssige α-adrenerge Effekte bei gleichzeitiger β-Blockade → exzessive RR-Steigerung
- **Adrenalin** → TPR ↑; RRs ↑; RRd ↑, reflektorische Bradykardie ↑

### *Dosierung*

## **β-Blocker**

---

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

- hohe Sterblichkeit bei schwerer Intoxikation
- toxische Reaktionen (Hypotension, Bradykardie) teils schon bei Verdopplung der therapeutischen Dosis, große interindividuelle Variationen

### • **Symptomatik**

#### - **HERZ**

- **bradykarde HR**
- AV-Blockierungen
- intraventrikuläre Blockierungen (EKG: QRS↑, QT↑)
- Asystolie
- kardiogener Schock
- terminal elektromechanische Entkopplung

**CAVE:** bei der schweren Intoxikation überwiegt der negativ inotrope oft den negativ chronotropen Effekt

#### - **ZNS:**

- Müdigkeit
  - Somnolenz bis Koma
  - Krämpfe
- 
- Hypoglykämie
  - Hyperkaliämie
  - Dyspnoe, Ateminsuffizienz

### • **Therapie**

- mehrfach Kohle mit Glaubersalz (Magenentleerung nur bei schweren Intoxikationen)
- **höchstdosiert Katecholamine** : bevorzugt Dopamin, NA, Adrenalin (wirken als kompetitive Antagonisten: sehr hohe Dosen notwendig)
- **Atropin** bei bradykarden HRST
- **Glukagon** : - Aktivierung der Adenylatcyclase unabhängig vom β-Rezeptor → positiv inotrop, chronotrop, dromotrop
  - Glykogenolyse ↑
- Natriumbicarbonat (bei breiten Kammerkomplexen)
- **Passagerer Schrittmacher** (CAVE: alleinige Stimulation oft nicht ausreichend, da der negativ inotrope Effekt unbeeinflusst bleibt)
- Allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen incl. **Intubation und Beatmung** bei Ateminsuffizienz; **Diazepam** bei Krämpfen

## **β-Blocker**

---

### **ISA = intrinsische sympathomimetische Aktivität = partiell agonistische Aktivität**

(nachweisbar bei: **Pindolol** (+++) **Oxprenolol** (++) , **Acebutolol** (+) )

- einige β-Blocker blockieren und stimulieren den β-Rezeptor gleichzeitig, ihr **Wirkmuster hängt vom Sympathikustonus** ab
  - hoher Sympathikustonus: überwiegend antagonistische Effekte (HF↓)
  - niedriger Sympathikustonus: überwiegend agonistische Effekte (Ruhe-HF nicht gesenkt, ggfs. angehoben)
- verminderte Ausprägung kardialer und extrakardialer UAW → vorteilhaft bei
  - Bradykardieneigung
  - Bronchospasmus
  - Perfusionsstörungen
- vom Prinzip intersanter Wirkmechanismus, allerdings in der Anwendung nachteilig (bei akutem Myokardinfarkt und Sekundärprävention keine oder nur geringe Mortalitätssenkung durch β-Blocker mit ISA, hingegen senken β-Blocker ohne ISA die Sterblichkeit nachweislich)

**Kardioselektivität:** stärkere Affinität zu β<sub>1</sub>-Adrenorezeptoren

(nachweisbar bei: **Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Esmolol, Metoprolol, Nebivolol**)

- **vermindertes Risiko extrakardialer UAW:**

- **obstruktive Ventilationsstörungen** seltener, Bronchospasmen bei Asthmatikern jedoch nicht sicher zu vermeiden
  - **Glucosestoffwechsel** weniger beeinflusst: Gabe bei Diabetikern möglich, da die adrenerg gesteuerte Gegenregulation bei Hypoglykämie intakt ist
  - **vermindertes Risiko peripherer Perfusionsstörungen**
- kein Einfluss auf antihypertensive, antianginöse, antiarrhythmische Effekte

<b>Rezeptorselektivität lässt bei steigender Dosis nach</b>
---

### **Membranstabilisierende Wirkung**

- einige β-Blocker weisen eine Blockade spannungsgesteuerter Na<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Kanäle auf
  - zu einer derartigen Blockade kommt es aber erst bei hohen, toxischen Konzentrationen

*Charakteristika* - Phenoxypropanolamin-Derivat

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren* - sog. Hybridblocker: **kombinierte  $\alpha_1$ - und  $\beta$ -Blockade** (Affinität  $\alpha_1 : \beta$  , **1:10**)

*Applikation & Invasion*

*Wirkung*  $\alpha_1$ -Blockade: - Vasodilatation  $\rightarrow$  RR  $\downarrow$ , allerdings mit nur gering vermindertem HZV da  
 $\beta$ -Blockade: - verhindert eine kompensatorische Steigerung (vgl. RR $\downarrow$ ) des HZV  
  
- Verbesserung von Symptomatik und Prognose bei der chronische Herzinsuffizienz NYHA II-IV

*Indikation* - **arterielle Hypertonie**  
- **KHK** ,  
- **chronische Herzinsuffizienz**

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*

Vorkommen

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*      nichtselektiver  **$\beta$ -Blocker**

*Applikation &  
Invasion*

*Wirkung*

*Indikation*

- KHK , Angina pectoris
- arterielle Hypertonie
- tachykarde HRST
- reinfarktprophylaxe
- hyperkinetisches herzsyndrom
  
- Migräneprophylaxe
- essentieller Tremor
- Primäres Angstsyndrom
- Hyperthyreose

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika* - kein Benzolring

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren* nichtselektiver  **$\beta$ -Blocker**

*Applikation & Invasion*

*Wirkung*

*Indikation* - **Glaukom ; chronisches Offenwinkelglaukom**

*UAW* CAVE: trotz Anwendung als Augentropfen auch die kardialen und bronchialen UAW beachten (siehe  $\beta$ -Blocker allgemein)

*Kontraindikation*

- siehe  $\beta$ -Blocker und
- Bronchiale Hyperreagibilität
- kardiogener Schock
- schwere allergische Rhinitis.

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*

Vorkommen

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*

*Applikation &  
Invasion*

*Wirkung*

*Indikation*

- **KHK , Angina pectoris**
- **arterielle Hypertonie**
- **tachykarde HRST**

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika* - sehr kurz wirkend

Vorkommen

*Synthese*

*Inaktivierung* - durch **Esterhydrolyse** nur **Wirkdauer** von **wenigen Minuten**

*Rezeptoren* **selektiver  $\beta_1$ -Adrenirezeptoren-Blocker**

*Applikation & Invasion* - **nur i.v.-gabe**

*Wirkung*

*Indikation* - **Sinustachykardie**  
- **supraventrikuläre Tachykardien**  
  
- **(perioperative) HF-Senkung** bzw. **RR-Senkung**

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*

Vorkommen

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*      **selektiver  $\beta_1$ -Adrenirezeptoren-Blocker**

*Applikation &  
Invasion*

*Wirkung*

*Indikation*      **- hypertonie**

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*

Vorkommen

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*      **selektiver  $\beta_1$ -Adrenirezeptoren-Blocker**

*Applikation &  
Invasion*

*Wirkung*

*Indikation*      - **KHK , Angina pectoris**  
                     - **arterielle Hypertonie**  
                     - **tachykarde HRST**  
  
                     - **supraventrikuläre Tachykardien**  
                     - **akuter myokardinfarkt**

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*

Vorkommen

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*      **selektiver  $\beta_1$ -Adrenirezeptoren-Blocker**

*Applikation &  
Invasion*

*Wirkung*

- Verbesserung von Symptomatik und Prognose bei der chronische Herzinsuffizienz NYHA II-IV

*Indikation*

- **KHK , Angina pectoris**  
- **arterielle Hypertonie**  
- **Chronische Herzinsuffizienz**

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika* - Standardpräparat ( $\beta_1$ ) mit sehr weiter verbreitung

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren* - **selektiver  $\beta_1$ -Adrenirezeptoren-Blocker**

*Applikation & Invasion*

*Wirkung*

- Verbesserung von Symptomatik und Prognose bei
  - klassischen Indikationen KHK und arterielle Hypertonie
  - der chronische Herzinsuffizienz NYHA II-IV

*Indikation*

- **arterielle Hypertonie**
- **KHK**
- **Akutes koronarsyndrom**
- **hyperkinetisches Herzsyndrom**
- **tachykarde HRST**
- **Supraventrikuläre HRST**
- **Reinfarktprophylaxe**
- **Chronische Herzinsuffizienz**
  
- **Migräneprophylaxe**

*UAW*

*Charakteristika*

Vorkommen - als Racemat: D,L-Sotalol

*Synthese**Inaktivierung*

Rezeptoren nichtselektiver  $\beta$ -Blocker

Applikation & Invasion **Bioverfügbarkeit: ca. 100%**

Wirkung  **$\beta$ -Blocker** mit **antiarrhythmischen Eigenschaften** der **Klasse III** (repolarisationsverlängernde Wirkung durch Verzögerung des repolarisierenden K<sup>+</sup>-Ausstromes) und **Klasse II** ( wie alle  $\beta$ -Blocker)

Indikation - **komplexe supraventrikuläre und ventrikuläre HRST**  
- **Vorhofflimmern** (chronisches /paroxysmales) und ihrer Prophylaxe

UAW - **Torsade-de-pointes Tachykardien**

Kontraindikation - siehe  $\beta$ -Blocker und  
- eingeschränkt bei: Patienten mit hereditärer/m.:  
- Galactose-Intoleranz.  
- Lactase-Mangel  
- Glucose-Galactose-Malabsorption

*Interaktion**Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

## Inaktivierungshemmstoffe

---

Wideraufnahme der Katecholamine nach Freisetzung:

Aus Nervenendigungen (NA, Adrenalin): zu 90% in neuronale Zellen

- a) Wiederspeicherung in Vesikeln : 85 %
- b) Abbau durch MAO-A : 15%

Katecholamine aus dem NNM: zu 60% in nicht-neuronale Zellen

- a) Abbau durch MAO (v.a. MAO-A)
- b) Abbau durch COMT

## Inhibitoren der Wideraufnahme von NA und Adrenalin

---

- Inhibition des Noradrenalin / Na<sup>+</sup>- Reuptake- Carriers des Axolemmms
- Inhibition des Adrenalin / Na<sup>+</sup>- Reuptake- Carriers des Axolemmms

Hemmstoffe:           - Cocain  
                          - manche Antidepressiva

Charakteristika

Wirkung

Akutwirkung (einmalige oder kurzfristige Gabe)

- **Hemmung des Reuptake Mechanismus** der monoamine Noradrenalin, Dopamin, Serotonin im synaptische Spalt von monoaminergen Neuronen
- manche **Monoamin-Reuptake –Inhibitoren (MRI)** hemmen selektiv einen transmitter-spezifischen Carrier
  - **NA-Carrier** (z.B. **Desipramin, Reboxetin**)
    - erst in viel höheren Konzentrationen hemmen die Transporter für **Dopamin** und **Serotonin**
  - **Serotonin-Carrier** (z.B. **Fluvoxamin**)

Langzeiteffekte (langfristige Gabe)

- langfristige Applikation der Antidepressiva führt zu **Veränderungen zentralnervöser Rezeptoren**
  - **Down-Regulation zentraler  $\beta$ -Rezeptoren**
  - **Aktivierung postsynaptischer  $\alpha$ -Rezeptoren**
  - **führen funktionell zu einer Antriebssteigerung**
  - **Verstärkung GABAerger Aktivität im Frontalhirn**
    - über ein vermutetes GABAerges Defizit bei Depressionen wird neuerdings die depressionslösende Wirkung der Antidepressiva erklärt

Erklärungsansatz zum Wirkmechanismus: Monoamin-mangelhypothese

- Entstehung von Dpressionen durch einen Mangel an monoaminergen Neurotransmittern
- Antidepressiva hemmen die Neurotransmitter- Wiederaufnahme und sollen somit den monoaminergen Defizit ausgleichen
- die durch Dauergabe induzierten Receptor-Veränderung werden mit dem verzögert eintretenden antidepressiven Effekt in Verbindung gebracht (vgl. Akuteffekt: Reuptake-Hemmung, allerdings antidepressiver Effekt erst nach 2-3 Wochen)

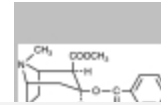
Wirkung	Wirkungsverlauf
<b>Sedierend</b> (= beruhigend)	ab 1. Woche
<b>Thymeretisch</b> (= antriebssteigernd)	ab 2. Woche
<b>Thymoleptisch</b> (=stimmungsaufhellend)	ab 3. Woche

## Cocain

### (Inaktivierungshemmstoffe / Monoamin-Reuptake Inhibitoren)

**Charakteristika**

- Lokalanästhetikum vom Estertyp (Methylester des Benzoyllecgonins)
- chemische Ähnlichkeit mit Atropin



**Vorkommen**

- wirksames Alkaloid der Cocablätter (*Erythroxylum coca*), v.a. im nördlichen Südamerika kultivierter Strauch
- 

**Synthese**

**Inaktivierung**

- a) Metabolisierung in der **Leber** (→ Leberinsuffizienz/-erkrankungen → Cocaintoxizität ↑)
- b) Serum-Cholinesterase

**Rezeptoren**      **Indirektes Sympathomimetikum**

**Applikation & Invasion**

- als Rauschmittel v.a. parenterale (rasche Wirkung) oder nasale Aufnahme (langsame Resorption, da Vasokonstriktion)

**Wirkung**

Niedrige Konzentrationen: - **Reuptake-Inhibition: Hemmung der Zellmembrantransporter** und somit der **präsynaptischen Wiederaufnahme** von **Katecholaminen (NA, Dopamin)** und **Serotonin** in **ähnlichen Konzentrationen** in die adrenergen, serotonergen, dopaminergen Nervenendigungen (→ **indirektes Sympathomimetikum**)

höhere Konzentrationen: zusätzlich **Blockade der spannungsabhängigen Na<sup>+</sup>-Kanäle** → Blockade der Erregungsleitung (→ lokalanästhetische Wirkung)

#### Zentralnervöse Wirkung

- **ZNS-Stimulation:** Wohlbefinden, Euphorie, Intensivierung angenehmer Empfindungen und Gefühl der Leistungsfähigkeit, Antriebssteigerung, sexuelle Stimulation
- **Reduziertes Eholungsbedürfnis:** Hunger ↓, Müdigkeit und Schlafdrang ↓ (ähnlich den Wekaminen)
- **Mißbrauchpotential:** - mit **starker psychischer Abhängigkeit**
  - relativ **geringe Toleranzentwicklung**
  - jedoch nach 1-2 h **Rebound** mit Reizbarkeit und Depressionen

- psychotropes Wirkbild: infolge Reuptake-Hemmung von NA, Dopamin, Serotonin
- Euphorie: v.a. durch Reuptake-Hemmung von Dopamin (besonders wichtig in Ncl. accumbens und Ncl. caudatus) → mesolimbische dopaminerge Belohnungsbahn

#### Kreislaufwirkung

- einziges LA mit **vasokonstriktorischer** Wirkung (→ vgl. in sympathisch innervierten Gebieten wird die Wirkung von NA verstärkt)
  - RR ↑, Tachykardie ↑
- mit Beteiligung peripherer (Vasokonstriktion, sympathomimetisch) und zentralnervösen Komponenten (Sympathikustonus ↑)

## Cocain

## (Inaktivierungshemmstoffe / Monoamin-Reuptake Inhibitoren)

*Indikation*

- Lokalanästhetikum
- Oberflächenanästhetikum: früher Anwendung in der Augenheilkunde

*UAW*

- Unruhe, Angst
- bei dauerndem Schnupfen von Cocain: Atrophie der Nasenschleimhaut, Nekrose und Perforation des Nasenseptums

Hohe Dosen:

- starke RR $\uparrow$   $\rightarrow$  Gefäßrupturen (z.B. intrazerebrale Masenblutungen)
- starke Vasokonstriktion: Myokardinfarkt, mesenterialinfarkt
- starke kardiale Stimulation. Tachyarrhythmien

$\rightarrow$  plötzlich eintretender Tod (meist durch Kammerflimmern oder Myokardinfarkt)

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung und Intoxikationen

Symptomatik:

- psychomimetisch: Erregung, visuelle und taktile halluzinationen (cocaine bugs), Tremor, Krämpfe ( $\rightarrow$  Hypoxie !!)
- Atmungs- und Kreislaufstimulation: Tachypnoe, Tachykardie, RR $\uparrow$ , HRST
- übergehend in zentrale Dämpfung: mit Kreislaufversagen, Atemlähmung

Therapie:

- symptomatisch: - Beatmung
  - Diazepam als Antikonvulsivum
  - Lidocain oder  $\beta$ -Blocker als Antiarrhythmika
- kein spezifischer Antidot verfügbar

## MAO-Hemmer

### Charakteristika

Rezeptoren	Nicht-selektive MAO- Hemmer:	MAO-A, MAO-B	[Tranlycypromin ]	→ Antidepressiva
	Selektive MAO-Hemmer:	MAO-A MAO-B	[Moclobemid] [Selegilin]	→ Antidepressiva → Antiparkinsonmittel

Freiname	Handelsname	Wirkmechanismus	Wirkdauer	Charakteristika
Tranlycypromin	Jatrosom®	Unselektiver irreversibler MAO-Hemmer	7-10 d	Geringe therapeutische Bedeutung
Moclobemid	Aurorix®	Selektiver reversibler MAO-A-Hemmer	max. 24 h	nicht anticholinerg, nicht sedierend
Selegilin	Movergan®, Antiparkin®	Selektiver irreversibler MAO-B-Hemmer		

Wirkung

- durch Hemmung der Monoaminoxidase wird der Abbau von monoaminergen Transmittern: NA, Adrenalin, Dopamin und Serotonin u.a. (**indirekt sympathomimetische Wirkung**) vermindert
- verminderter Abbau auch von **Tyramin** (ein hyperton wirkendes biogenes Amin)
  - Gefahr **hypertensiver Krisen** durch **Tyramin** in der Nahrung oder **Sympathomimetika**
  - Gefahr **tyraminunabhängiger hypertensiver Krisen** bei **Phäochromozytom** oder **Thyreotoxikose**
  - Gefahr eines lebensbedrohlichen zentralen **Serotonin-Syndroms** (Erregung bis Bewusstseinsstörung, Muskeltonus ↑, Myoklonien) bei Kombination mit **selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern (SSRI)**

Indikation - s.o.

UAW Nervensystem und Psyche:

- Schlafstörungen
- Unruhe, Schwindel, Müdigkeit, Mundtrockenheit (Einzelfälle, insbes. zu Therapiebeginn)

Herz, Kreislauf:

- Herzklopfen (Einzelfälle, insbes. zu Therapiebeginn)
- Blutdrucksenkung (gelegentlich)
- Blutdrucksteigerung oder hypertensive Krise mit Okzipitalkopfschmerz (Einzelfälle)

## MAO-Hemmer

---

### Kontraindikation

- Kombination mit
  - vasokonstriktorisches Sympathomimetika (Ausnahmen: kleine Mengen von Adrenalin in Lokalanästhetika)
  - anderen Antidepressiva, insbesondere mit Fluoxetin oder Clomipramin
  - Pethidin
  - Levodopa
- Schwere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, unter anderem extreme Formen des Bluthochdrucks, Phäochromozytom und Blutdruckkrisen
- Gefäßschäden des Gehirns oder des Herzens (z. B. Zerebralsklerose, Angina pectoris)
- Schwere Leberschäden
- Akute Vergiftung mit Alkohol, Schlafmitteln, Psychopharmaka und Analgetika

### Interaktion

- **Vasokonstriktorisch wirkende Sympathomimetika** → Plötzlicher Blutdruckanstieg
- **Andere Antidepressiva**, insbesondere **Fluoxetin** oder **Clomipramin** (**Ausnahme: Lithium**) → Erregung, Delir, Hyperpyrexie, Krampfanfälle, massive Blutdruckanstiege oder -abfälle und Koma
- **Stark wirksame Analgetika** (Opiate), **Sedativa** und **Alkohol** → Wirkungsverstärkung. Pethidin: Erregung, Blutdruckanstieg oder -abfall und Koma
- **Antihypertonika** → Verstärkung der Blutdrucksenkung, seltener Erregung und Blutdruckanstieg
- **Antidiabetika** → Antidiabetische Wirkung verstärkt
- **Antiparkinsonmittel** → Antiparkinson-Wirkung verstärkt, evtl. Blutdruckanstieg und Hyperpyrexie (Levodopa)
- **Buspiron** → Starker Blutdruckanstieg
- **Dextromethorphan** → Vorübergehende Psychose
- **Coffein in exzessiven Mengen** → Unruhe und Agitiertheit

### Überdosierung und Intoxikationen

MAO-Hemmer blockieren auch andere Enzyme und alterieren den Metabolismus vieler anderer Arzneimittel. Unterschiedliche Toxizität je nach Substrataffinität der Enzyme bei den einzelnen Patienten (Acetylalortyp?).

Im Vordergrund der Vergiftungserscheinungen steht neben einer (**orthostatischen**) **Hypotension**

die **ZNS-Stimulation**: Schlaflosigkeit, Tremor, Agitiertheit, Hyperreflexie, Halluzinationen, u. U. auch Hyperpyrexie, Hyperhidrose, Krämpfe, Leberschädigung.

Bei Interaktion mit anderen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln (z. B. Tyramin aus Käse) kann es auch zu hypertonen Krisen kommen.

#### Therapie:

Elementarhilfe: Bettruhe (Flachlage), Intensivüberwachung. Wegen u. U. erst verzögert auftretender toxischer Wirkungen Hospitalisierung für mind. 1 Woche!

Bei bedrohlichem Blutdruckabfall **Norepinephrin** oder **Dopamin**, aber **keine andersartig wirkenden Sympathikomimetika**. Zur Therapie der hypertonen Krise werden Antihypertensiva wie z. B. **Nifedipin** oder **Prazosin** empfohlen. Bei schwerer Erregung oder Hyperpyrexie **Chlorprothixen** (z. B. Truxal®) sowie unter Umständen Kühlung durch Eis.

Giftentfernung: Bei oraler Aufnahme größerer Mengen: Magenspülung.

**Cave:** Sympathikomimet. Amine (Wirkungsverstärkung), Vorsicht mit Barbituraten, u. a. zentralwirksamen Pharmaka. Tyraminhaltige Lebensmittel sind unbedingt zu vermeiden!

*Charakteristika*

<i>Inaktivierung</i>	<b>Wirkdauer: 7-10 d</b>
<i>Rezeptoren</i>	<b>Unselektiver irreversibler MAO-Hemmer</b>
<i>Wirkung</i>	<b>Irreversible unselektive Blockade der MAO-A und MAO-B:</b> → <b>Gefahr RR↑</b> bis zur <b>hypertensiven Krise</b> : die Kombination mit Sympathomimetika (Ephedrin, Amphetamin), Reserpin, u.a. führt zu unkontrollierter Wirkungsverstärkung mit Gefahr der Hochdruckkrise - tyraminhaltige Nahrungsmittel (gereifter Käse [„ <b>cheese effect</b> “], Rotwein, u.a.) können hypertensive Krisen auslösen → tyraminarme Diät notwendig - irreversible Hemmung: MAO-Blockade hält bis zu 7-10d an → Kontraindikationen entsprechend lange beachten - <b>stark antriebssteigernd</b> ( kann Desipramin übertreffen)
<i>Indikation</i>	- geringe therapeutische Bedeutung - indiziert bei <b>therapierefraktärer Depression</b>
<i>UAW</i>	
<i>Kontraindikation</i>	- Kombination mit <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>anderen Antidepressiva (außer Lithium)</b></li><li>• <b>Sympathomimetika</b></li><li>• <b>Reserpin</b></li><li>• <b>tyraminhaltigen Nahrungsmitteln</b></li></ul> - Akute Delirien - maligne Hyperthermie - schwere Nierenschäden - Diabetes insipidus - Porphyrrie
<i>Interaktion</i>	- siehe Wirkung - umfangreiche Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka → möglichst keine Begleitmedikation oder Selbstmedikation
<i>Dosierung</i>	

*Charakteristika*

Vorkommen

*Synthese*

*Inaktivierung*

*Rezeptoren*      **Selektiver reversibler MAO-A-Hemmer**

*Applikation &  
Invasion*

*Wirkung*

- **reversible selektive Blockade der MAO-A**
  - ➔ mit der Nahrung aufgenommenes Tyramin kann Moclobemid aus der Bindung an die MAO-A verdrängen
  - ➔ keine tyraminarme Diät mehr notwendig, jedoch Tyramin-„Exesse“ (bestimmte Käsesorten : Cheddar, Stilton) meiden
- reversible Hemmung: Blockade ist nach 24h vollständig beendet
- nicht anticholinerg
- nicht sedierend
- deutlich antriebssteigernd
- der reversible MAO-Hemmer Moclobemid ist wegen der besseren Verträglichkeit dem irreversiblen MAO-Hemmer Tranylcypromin vorzuziehen

*Indikation*      - als Antidepressivum bei **Depressiven Syndromen**

*UAW*

*Kontraindikation*

*Interaktion*

*Dosierung*

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

*Charakteristika*

*Rezeptoren*      **Selektiver irreversibler MAO-B-Hemmer:**  
- im ZNS werden Dopamin und andere Katecholamine vorwiegend durch die **MAO-B** abgebaut (MAO-A v.a. im übrigen Körper lokalisiert)

*Applikation & Invasion*

*Wirkung*            - Hemmung des Transmitterabbaus → Verlängerung der Dopaminwirkung / Verminderung des L-Dopa-Bedarfs  
- wahrscheinlich neuroprotektiv

**Besonderheiten:**

- Dopamin und NA werden durch die MAO-B in chemisch aktive Verbindungen („Radikale“) metabolisiert, die zellschädigend sein können (CAVE.- L-Dopa erhöht die Dopaminsynthese)
- MAO-B-Hemmer sollen neuroprotektiv wirken (Radikale ↓), d.h. die Progredienz der Erkrankung mindern  
→ ggfs. Anwendung der MAO-B-Hemmer im Frühstadium, um die später notwendige L-Dopa-Gabe hinauszuzögern  
→ in der Langzeittherapie (> 5 Jahre) keine Bestätigung der Neuroprotektion
- durch Kombination mit L-Dopa mit Selegilin, können die Wirkungsschwankungen von L-Dopa gemindert werden

*Indikation*        - **Antiparkinsonmittel** (Monotherapie in der Frühphase bei Morbus Parkinson sowie in Kombination mit **Levodopa** [mit und ohne periphere Decarboxylase-Hemmer])

*UAW*

**Monotherapie:**

Nervensystem und Psyche:

- **Unruhe, Halluzinationen**
- **Dyskinesen**
- Mundtrockenheit
- Schwindel
- Schlafstörungen

In therapeutischen Dosen (im Gegensatz zu den unspezifischen MAO-Hemmern)  
keine Hemmung der MAO-A  
→ kein „cheese-Effekt“  
→ keine hypertensiven Krisen (jedoch Vorsicht bei Herz-Kreislaufkrankungen)

Herz, Kreislauf:

- Bradykardie
- supraventrikuläre Arrhythmien
- Herzleitungsstörungen (AV-Block)

Leber, Galle:

Übergehende Erhöhungen der Leberenzyme ALT und AST (nach Absetzen der Therapie reversibel)

UAW

Unter der Kombinationsbehandlung mit Levodopa:

Haut - Hauterscheinungen

Muskel und Skelett: - Bewegungsstörungen  
- Verkrampfung

Nervensystem und Psyche: - Kopfschmerzen, Schwindel, Ermattung, Mundtrockenheit, Angst, Unruhe, Psychosen (einschließlich Halluzinationen und Verwirrheitszustände), Schlaflosigkeit  
- Willkürbewegungen u./od. Agitation (unter Kombinationsbehandl. m. Maximaldosen Levodopa; nach Levodopa-Dosisreduktion reversibel).

Augen: - Sehstörungen, wie Doppelsehen, verschwommenes Sehen, Augenlidkrampf

GIT: - Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Appetitlosigkeit

Herz: - Bradykardie, HRST, Angina pectoris

Kreislauf: - Hypotonie /Hypertonie, Schwindel durch RR↓

Gefäße: - Ödeme

Atemwege: - Atembeschwerden

Blut: - Leukopenie, Thrombopenie

Urogenitaltrak: - Miktionsstörungen

Die UAW lassen sich durch eine Verringerung der Levodopadosis, die unter Kombinationstherapie mit Antiparkin möglich ist, teilweise reduzieren. Mit einer Fluoxetin-Beh. darf frühestens 14 Tage nach Beendigung der Antiparkin-Ther. begonnen werden.

**Kontraindikation**

Anwendung beschränkt: - Fortgeschrittene Krankheitsstadien mit Therapieresistenz (Levodopa mit oder ohne Decarboxylasehemmern).

**Interaktion**

• **alle Substanzen mit sedierender Wirkung:** → pharmakodynamischer Agonismus → Verstärkung zentral dämpfender Effekte (Alkohol, ältere Antihistaminika, Barbiturate, Benzodiazepine, Hypnotika, Narkotika, Antidepressiva, Neuroleptika, Opioide, Opiate)

→ **additive serotonerge Stimulation** → **Serotonin-Syndrom** (zentrale Unruhe, Rigor, Hyperreflexie, Fieber)

- andere MAO-Hemmer: →
- selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI) (z. B. Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin)
- tricyclische Antidepressiva

• **Levodopa:** → Wirkungsverstärkung von Levodopa

→ **In Art und Ausprägung nicht vorhersehbare Wechselwirkungen**

- Migränemittel (Sumatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan)
- Sympathomimetika

→ **Nebenwirkungen verstärkt**

- Amantadin
- Anticholinergika

## COMT-Hemmer

---

### Charakteristika

### Vorkommen

### Synthese

### Inaktivierung

### Rezeptoren

### Applikation & Invasion

**Wirkung**

- hemmung der Catechol- O-Methyltransferase → Dopamin-Abbau↓ → Dopamin-Wirkung↑ (günstig auf Fluktuationen unter L-Dopa, L-Dopa-Bedarf↓)
- Wirkung als Antiparkinsonmittel nur in Kombination mit L-Dopa

**Indikation**

- neuartige therapeutische Beeinflussung dopaminerger Systeme → **Antiparkinsonmittel** [z.B. Entacopan]
- in Kombination mit L-Dopa/ Benserazid oder L-Dopa/Carbidopa bei unzureichender Wirkung von L-Dopa bzw. „End-of-dose-Fluktuationen“
- (nicht zur Beeinflussung noradrenerger oder adrenerger Systeme indiziert)

### UAW

### Kontraindikation

### Interaktion

### Dosierung

### Überdosierung und Intoxikationen

## Antisymphotonika

### Charakteristika

Freiname	Handelsname	Wirkmechanismus
<b>Reserpin</b>	<i>Briserin</i> ®	Hemmung von NA-Reuptake und NA-Speicherung
<b>Guanethidin</b>	<i>Esimil</i> ®	„adrenerger Neuronenblocker“
<b><math>\alpha</math>-Methyl-Dopa</b>	<i>Presinol</i> ®	$\alpha_2$ -Antagonist (zentral)
<b>Clonidin</b>	<i>Catapressan</i> ®	$\alpha_2$ -Antagonist Imidazolrezeptor.Antagonist
<b>Moxonidin</b>	<i>Cynt</i> ®, <i>Physiotens</i> ®	Imidazolrezeptor.Antagonist
<b>Guanfacin</b>		
<b>Urapidil</b>	<i>Enrantil</i> ®	$\alpha_1$ -Ablocker (peripherer) 5-HT <sub>1A</sub> -Anatagonist (zentral)

**Wirkung**

- Antisymphotonika senken den Sympathikustonus durch Hemmung der Synthese, Speicherung und /oder Freisetzung von Noradrenalin.
- durch die verminderte Transmitterkonzentration an den Adrenorezeptoren: HZV ↓ ; TPR ↓

**Indikation** - arterielle Hypertonie

### UAW

Antisymphotonika weisen relativ hohe Nebenwirkungen auf und werden in möglichst kleinen Dosen nur in der antihypertensiven Kombinationstherapie eingesetzt (0Antihypertensiva 2. Wahl)

### Kontraindikation

### Interaktion

### Dosierung

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

# Reserpin [Briserin®]

(Antisymphotonika)

*Charakteristika* - Hauptalkaloid (indolalkaloid) aus *Rauwolfia serpentina*  
- chemische Ähnlichkeit zu Yohimbin

*Vorkommen*

*Synthese*

*Inaktivierung* - lange Wirkdauer (mehrere Wochen), da Wirkungsbeendigung erst durch Transmitterneusynthese  
- sehr lange Elimination  
- Kumulationsneigung

*Rezeptoren* Periphere Synapsen, postganglionärer Sympathikus  
die antisymphotonone Wirkung beruht auf NA-Verarmung im postganglionären Sympathikus

*Applikation & Invasion* - orale Applikation  
- gut ZNS-gängig

*Wirkung* in geringer Dosierung:  
- **Hemmung der Wiederaufnahme von NA und Dopamin in die Granula („Blocker des vesikulären Monoamintransporters“)**  
→ vermehrter Transmitterabbau durch mitochondriale MAO und COMT → Entleerung der Speicher  
→ verminderte NA-Synthese, da Dopamin fehlt und die Dopamin-Hydroxylase ein vesikuläres Enzym ist

in höherer Dosierung:

- **Entleerung der NA-Speicher**  
→ initial erhöhter Sympathikustonius mit RR↑ bei parenteraler Applikation höherer Dosen  
→ später, mnach Entleerung: : HZV↓ , TPR↓ → RR↓

!die AP-Frequenz im Sympathikus wird nicht gesenkt, sondern soar geteugert, kann sich aber mangels peripheren NA nicht auswirken

*Indikation* - Kombinationstherapie der Hypertonie (Antihypertensivum 2er Wahl)

Aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen ist Reserpin nur ferenere Wahl für die antihypertensive kombinationstherapie

- KEINE Indikation als Schlafmittel oder Sedativum  
- in niedriger Dosierung nur noch in Kombination. mit anderen Antihypertensiva eingesetzt

UAW

kardiovaskulär

- orthostatische Dysregulation
- Bradykardie
- Flush, verstopfte Nase (Vasodilatation)
- Na<sup>+</sup>- und Wasser-Retention, Ödeme, (Gegenregulation)

Zentral:

- depressionsfördernd (erhöhte Suizidgefahr), Sedation, Müdigkeit (NA- und Serotonin-Verarmung)
- Parkinsonoid: medikamentös induzierte extrapramidal motorische Störungen (Dopamin-Verarmung)
- Vagotonus im GIT↑: Motilitätssteigerung, Diarrhoe, HCl-Produktion↑ (Cave: Ulcus),
- Prolaktin-Ausschüttung ↑
- TSH-Ausschüttung ↓

Kontraindikation

- Depressionen (auch anamnestisch)
- Ulcus ventriculli und Ulcus duodeni
- M- Parkinson
- Epilepsie
- keine Kombination mit MAO-Hemmern

Cave:

- vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung **Alkohol, Sedativa, Hypnotika, Psychopharmaka** u.a.: da Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung
- bei **Alkoholgenuss (Vasodilatation)** besteht zusätzlich Gefahr der orthostatischen Dysregulation

Interaktion

- bei Vorbehandlung mit MAO-Hemmern resultiert ein verminderter Abbau der vermehrt freigesetzten Katecholamine → RR↑
- Wirkungsverlust von indirekten Sympathomimetika bei Vorbehandlung mit reserpin, da die Transmitterspeicher entleert sind

Dosierung

Bis zu 0,25mg/d geringe UAW ; als Neuroleptikum wurde Reserpin früher in Dosen bis 5mg /d verwendet

Überdosierung  
und  
Intoxikationen

# Guanethidin [Esimil®]

(Antisymphotonika)

## Inaktivierung

- lange Wirkdauer
- Kumulationsgefahr

## Rezeptoren

Periphere Synapsen

## Applikation & Invasion

- nicht ZNS-gängig
- langsamer Wirkungseintritt
- Bioverfügbarkeit beim einzelnen Patienten konstant, interindividuell starke Schwankung

## Wirkung

- „**adrenerger Neuronenblocker**“; „selektive Lokalanästhesie peripherer noradrenerger Neurone“
- Hemmung der **NA-Freisetzung** [nach Anreicherung erfolgt die Blockade spannungsabhängiger Na<sup>+</sup>-kanäle] (dieser initiale Effekt verliert mit fortlaufender Therapie an Bedeutung)
  - Hemmung des **NA-Reuptake** am synaptischen Spalt [wird über denselben Transporter in das Axolemm aufgenommen]
  - Reserpin-ähnliche **Entleerung der neuronalen Transmitterspeicher**, NICHT des NNM

Verzögert einsetzender, aber nach Ansetzen noch lange anhaltender Mechanismus (Guanethidin muß Erst in das präsynaptische Neuron aufgenommen werden):

→ stark: Lontraktilität↓ ; HZV ↓, kaum: TPR ↓

## Indikation

- **Kombinationstherapie der Hypertonie** (ferner laut IMPP: Antisymphotonikum bei M. Sudeck [=sympathische Reflexdystrophie] )

## UAW

- **orthostatische Dysregulation**
  - Vagostonus ↑: verstopfte Nase, Diarrhoe
  - Ejakulationsstörungen
  - Na<sup>+</sup>- und Wasser-Retention, Ödeme, (Gegenregulation)
  - **Katecholaminüberempfindlichkeit:**
    - bei erhöhtem Sympathotonus (Aufregung) werden aus dem nicht blockierten NNM Adrenalin und Noradrenalin freigesetzt und treffen auf sensibilisierte Rezeptoren (Up-Regulation)
    - zusätzlich ist der Reuptake der Transmitter blockiert
- Cave: **hypertensive Krise** (erhöhte Katecholaminwirksamkeit)

Guanethidin hat im Gegensatz zu Reserpin keine zentralen Effekte (kaum ZNS-gängig)  
→ keine Hemmung des zentralen Sympathotonus  
→ Gefahr hypertensiver Krisen bei Aufregung

## Kontraindikation

- Phäochromozytom
- Kombination mit MAO-Hemmern

## Interaktion

- Hemmung der Guanethidin-Aufnahme → Guanethidinwirkung ↓
- indirekte Sympathomimetika
  - trizyklische Antidepressiva
  - Cocain
  - Wirkungsabschwächung indirekter Sympathomimetika
  - bei Vorbehandlung mit MAO-Hemmern: RR↑

# **$\alpha$ -Methyl-Dopa [Presinol®]**

(Antisymphotonika)

## Charakteristika

**Rezeptoren** Angriffspunkt im ZNS

**Wirkung**

- analog L-Dopa wird  $\alpha$ -Methyldopa decarboxyliert [**Dopa-Decarboxylase**] zu  **$\alpha$ -Methyldopamin** und weiter hydroxyliert [Dopamin-Hydroxalase] zu  **$\alpha$ -Methylnoradrenalin**, einem „falschen Neurotransmitter“ als der eigentliche Wirkstoff der vesikulär gespeichert wird
- Synthese, Speicherung, Freisetzung und Wiederaufnahme des  $\alpha$ -Methylnoradrenalin entsprechen dem NA ;  $\alpha$ -Methyl-NA wird jedoch **nicht durch die MAO desaminiert**
- **Im ZNS synthetisiertes  $\alpha$ -Methyl-NA** (nicht liquorgängig)
  - stimuliert **zentrale  $\alpha_2$ -Rezeptoren** ( **$\alpha_2$ -selektiver Agonist**, wirkt auf  $\alpha_2$ -Rezeptoren etwas stärker als NA); v.a. in der Medulla oblongata (Ncl. Tractus solitarii, RVLM)  $\rightarrow$  **Sympatikustonus  $\downarrow$  und Vagotonus  $\uparrow$**
  - **Empfindlichkeit des Barorezeptorenreflexes  $\uparrow$**
- $\rightarrow$  stark: TPR  $\downarrow$  geringer: HF  $\downarrow$ , HZV  $\downarrow$   $\rightarrow$  RR  $\uparrow$

**Applikation & Invasion**

- **Bioverfügbarkeit variiert (durchschnittlich ~ 25% bei oraler Gabe)**
- **Wirkung erst nach einigen Stunden (vgl. Notwendige Metabolisierung)**

**Indikation**

- **Kombinationstherapie der Hypertonie**
- **chronische Schwangerschaftshypertonie**

**UAW**

- **orthostatische Dysregulation**
- **ausgeprägte Na<sup>+</sup>- und Wasser-Retention** mit Reduktion der antihypertensiven Wirkung (Kombination mit Diuretika sinnvoll)
- **häufig Müdigkeit, Sedation**, bis hin zu **Depressionen** (Ersatz von NA durch  $\alpha$ -Methylnoradrenalin)
- **Mundtrockenheit**
- leichter Parkinsonismus („falscher Transmitter im ZNS“; Ersatz von Dopamin durch  $\alpha$ -Methyldopamin)
- Libido- und Potenzstörungen
- Prolaktin-Ausschüttung  $\uparrow$
- Autoimmunreaktionen: positiver Coombs-Test, hämolytische Anämie, Fieber

**Kontraindikation**

- Phäochromozytom
- Depressionen
- akute Lebererkrankung

**Interaktion**

- **Blutdrucksenkende Pharmaka:**  $\rightarrow$  additive RR  $\downarrow$   
(Antihypertensiva,  $\beta$ -Blocker, Diuretika, Nitrate, Vasodilatoren, barbiturate, Phentolamine, Alkohol, Narkotika)
- **Substanzen mit sedierender Wirkung, Alkohol:**  $\rightarrow$  additive Sedierung
- **MAO-Hemmer:**  $\rightarrow$  RR  $\uparrow$ , Kopfschmerzen, Halluzinationen
- **trizyklische Antidepressiva:** RR- Senkung abgeschwächt
- **L-Dopa:** toxische Effekte, Parkinson-Symptome

*Charakteristika* - **Alphasympathotonikum** (Imidazolderivat) mit **blutdrucksenkender** Wirkung  
(v.a. über Stimulierung zentralnervöser adrenerger Alpharezeptoren)  
-ähnliche Substanzen: Monoxidin, Guanfacin

*Inaktivierung*

*Rezeptoren* Zentrale und periphere Wirkungen

*Applikation & Invasion* - orale und parenterale Applikation  
- HWZ: ~8-11h

**Paracefan® (i.v.): in der Intensivmedizin** zur symptomatischen Therapie bei sympathoadrener Hyperaktivität (Tremor, Tachykardie, Unruhe, Tachypnoe) im Rahmen des akuten Entzugs (z.B. bei akutem Opiatentzugssyndrom, Alkohol); initial langsamer Bolus, dann Dauergabe;  
Cave: EKG-Monitor

*Wirkung*

Zentrale Wirkung:

- **Stimulierung zentraler postsynaptischer  $\alpha_2$ -Rezeptoren** (v.a. Medulla oblongata, RVLM, Ncl. Tractus solitarii)
  - AP-Frequenz im prä- und postganglionären Sympathikus → Sympathikustonus ↓
  - AP-Frequenz im prä- und postganglionären Vagus (v.a. kardial) → Vagotonus ↑
- **Stimulation von Imidazolrezeptoren** (in RVLM) → Sympathikustonus ↓ → systemischer Gefäßwiderstand ↓

Periphere Wirkung:

- Stimulierung **peripherer präsynaptischer  $\alpha_2$ -Autorezeptoren** → Freisetzung von **NA pro AP** ↓  
(! Elektrische Sympathikusreizung kann durch Clonidin antagonisiert werden, nicht aber eine NA-Applikation)
- Stimulierung **peripherer postsynaptischer  $\alpha_2$ -Rezeptoren** → **Kontraktion der glatten Muskulatur !!**
- **Verminderte Reninfreisetzung** mit nur geringer Gegenregulation durch Na<sup>+</sup>- und Wasser-Retention
- HZV ↓ ; TPR ↓ → RR ↓

*Indikation*

- Kombinationstherapie der Hypertonie (Antihypertensivum 2er Wahl)
- hypertensive Krise (i.v.)

ferner: - Entzug bei Opiatabhängigen  
- Delirium tremens bei Alkoholentzug  
- Migränephrophylaxe

- lokal bei chronischem (**Offenwinkel-**)**Glaukom**
- als **Analgetikum**, systemisch oder rückenmarksnah (epidural oder intrathekal)
- zur **Prämedikation vor Narkosen**, wo außer Analgesie auch Sedierung und mundtrockenheit erwünscht sind
- zur symptomatischen Therapie bei **sympathoadrener Hyperaktivität** (z.B. bei akutem Opiatentzugssyndrom), da im Entzug v.a. die Aktivität der noradrenergen Neurone im Locus coeruleus erhöht ist

UAW

- selten ausgeprägte **Bradykardie** (Sympathikustonus ↓)
- schwere Hypertonie als **Rebound-Phänomen nach plötzlichem Absetzen** (Up-Regulation der Rezeptoren) → Ausschleichen
- v.a. nach schneller i.v.-injektion initialer RR↑ durch Stimulation peripherer postsynaptischer  $\alpha_1$ -rezeptoren möglich
- zentral dämpfend: **häufig Sedierung, Müdigkeit** ( $\alpha_2$ -Autorezeptoren an zerebralen noradrenergen Neuronen)
- **Mundtrockenheit** Obstipation, Speichel- und Magensaftsekretion ↓  
(infolge Acetylcholinfreisetzung ↓ als Folge der Stimulation präsynaptischer  $\alpha_2$ -Rezeptoren an cholinergen Neuronen)
- **Analgesie** (vermutlich durch Beeinflussung derselben Neurone, auf die auch Opioide wirken)
- Potenzstörungen
- selten Halluzinationen
- depressive Verstimmungen

Rebound – Hypertonie nach plötzlichem Absetzen

Kontraindikation

- Sick-Sinus-Syndrom; Sinusknotensyndrom
- Bradykardie

Interaktion

- **Blutdrucksenkende Pharmaka:** → additive RR↓  
(Antihypertensiva,  $\beta$ -Blocker, Diuretika, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phentolamine, Alkohol, Narkotika)
- **$\beta$ -Blocker:** → Bradykardie, Herzrhythmusstörungen (AV-Block), additive RR↓
- **Herzglykoside:** → Bradykardie, Herzrhythmusstörungen (AV-Block)
- **Zentraldämpfende Pharmaka** (ältere Antihistaminika, Barbiturate, Benzodiazepine, Hypnotika, Narkotika, Antidepressiva, Neuroleptika, Opioide) und **Alkohol:** → additive Sedierung
- **Trizyklische Antidepressiva:** → Blutdrucksenkende Wirkung vermindert
- **NSAID:** → hemmung der PG-Synthese, Na<sup>+</sup>- und Wasser-Retention → verminderte RR-Senkung

**Cave:** Bei Kombination mit Betablockern zur Vermeidung bedrohlicher unerwünschter Wirkungen (sympathische Überaktivität) zuerst Betablocker (ausschleichend), anschließend Clonidin (ausschleichend) absetzen.  
●  $\beta$ -Blocker nach vorherigem Absetzen von Clonidin: **Reboundhypertonie durch Stimulation von  $\beta$ -Rezeptoren**

Überdosierung  
und  
Intoxikationen**Symptomatik der Intoxikation:**

- Kreislaufdepression mit Hypotension
- Schock
- Bradykardie
- initialer RR↑ möglich (vermutlich durch Stimulation postsynaptischer  $\alpha_1$ -Rezeptoren)
- die Schwere Intoxikation ähnelt mit den Leitsymptomen Miosis, Atemdepression und Koma einer Opioidintoxikation

**Therapie:**Antidot: **Tolazolin** ( $\alpha$ -inhibitorischer Imidazolabkömmling → kompetitiver Antagonist) als Antidot

## Moxonidin [Cynt®, Physiotens®]

(Antisymphotonika)

**Charakteristika** - mit Clonidin strukturverwandtes nebenwirkungsärmeres Antihypertensivum ; allerdings mit höherer Affinität zu imidazolrezeptoren (→ führt seltener zu Mundtrockenheit und Sedation)

**Applikation & Invasion** - Gabe 1 x/d, langsame Dosissteigerung

**Wirkung**

- **agonistischer Effekt an Imidazolrezeptoren → RR↓**
- Moxonidin bindet im ZNS (Hirnstamm) **selektiv an Imidazolrezeptoren (II) → Sympathikustonus ↓ → Vasodilatation → RR↓**
- im Vergleich zu anderen Antisymphotonika nur geringe Affinität zu zentralen  $\alpha_2$ -Rezeptoren ( $\alpha_2$ -Interaktionen führen zur Sedation und Mundtrockenheit)
- im Vergleich zu Clonidin **bleibt das HZV weitgehend unverändert**
- Müdigkeit und Mundtrockenheit seltener als bei Clonidin

**Indikation** - Kombinationstherapie der Hypertonie

**UAW**

In der Anfangsphase: - Mundtrockenheit  
- Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen,  
- Schwächegefühl in den Beinen, die jedoch häufig während der ersten Wochen der Behandlung abklingen.

Selten: - gastrointestinale Störungen

in Einzelfällen: - Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, inkl. Ödeme verschiedener Lokalisation  
- Angioödem  
- Potenzstörungen.

**Kontraindikation**

**Interaktion**

- **Blutdrucksenkende Pharmaka:** → additive RR↓  
(Antihypertensiva,  $\beta$ -Blocker, Diuretika, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phentothiaune, Alkohol, Narkotika)
- **Zentraldämpfende Pharmaka** (ältere Antihistaminika, Barbiturate, Benzodiazepine, Hypnotika, Narkotika, Antidepressiva, Neuroleptika, Opioide) und **Alkohol:** → additive Sedierung
- **bei Kombination mit  $\beta$ -Blockern und Absetzen von Moxonidin:** → verstärkte RR-Gegenregulation (Rebound)
- **Tolazolin=Prisol®:** → dosisabhängige Wirkungsschwächung oder -aufhebung von Cynt

In dreifachkombinationstherapie der arteriellen Hypertonie besitzt Moxonidin bei guter Verträglichkeit zunehmende Bedeutung. Bevorzugte Kombination mit ACE-Hemmern, Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten und Diuretika

**Dosierung**

Überdosierung  
und Intoxikationen