

Grundlagen
der

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Pharmakodynamik untersucht die Wirkungsmechanismen der Arzneimittel auf den Organismus

Pharmakokinetik untersucht die chemischen und physikalischen Vorgänge, welche zur Veränderung der Arzneimittelkonzentration im Körper und einzelnen Organen führen

1. Grundlegende Prinzipien der Pharmakodynamik
 - 1.1. Wirkungsmechanismen von Arzneimitteln, Placebowirkungen, Nebenwirkungen
 - 1.2. Wirkungen Arzneimittel-Rezeptor
 - 1.3. Dosis-Wirkungs-Beziehungen

2. Grundlegende Prinzipien der Pharmakokinetik
 - 2.1. Aufnahme von Arzneimitteln
 - 2.2. Resorption, Verteilung, Speicherung von Arzneimitteln
 - 2.3. Abbau von Arzneimitteln und Abgabe der Abbauprodukte

1. Grundlegende Prinzipien der Pharmakodynamik

1.1. Wirkungsmechanismen von Arzneimitteln, Placebowirkungen, Nebenwirkungen

Grundlegende Wirkungsmechanismen von Arzneimitteln

Der Wirkungsmechanismus eines Arzneimittels ist die Gesamtheit der biochemischen Reaktionen und physikalischen Vorgänge welche durch die stoffliche Zusammensetzung eines Arzneimittels ausgelöst wird. In den meisten Fällen kann von einem Arzneimittel-Rezeptor-Komplex ausgegangen werden. Für viele Arzneimittel ist der Wirkungsmechanismus noch ungeklärt.

Die häufigsten Wirkungsmechanismen sind:

Beeinträchtigung der Biosynthese in Mikroorganismen	Beispiel: Penicillin verhindert den Aufbau einer Zellwand bei Bakterien
Hemmung oder Aktivierung von Enzymen	Beispiel: wird das Enzym der Cholesterin-Produktion gehemmt, sinkt der Cholesterin-Gehalt im Blut
Beinflussung von Zellmembranen zur Steuerung von Stoffwechselfvorgängen	Beispiel: Insulin verbessert die Verwertung der Kohlenhydrate in den Zellen

Placebowirkungen

In einigen Fällen ist eine Besserung oder Heilung von Erkrankungen möglich, mit pharmakologisch unwirksamen Substanzen. Die zum Einsatz kommenden unwirksamen Substanzen werden als Placebo (Scheinmedikament) bezeichnet.

Nebenwirkungen

Viele Arzneimittel besitzen nicht nur eine spezifische Hauptwirkung sondern auch unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen. Die Haupt- und Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosierung des Wirkstoffes, Krankheit des Patienten, Behandlungsdauer, Zustand des Patienten (Alter, Geschlecht, Empfindlichkeit) und von der Wirkung anderer Arzneimittel.

Nebenwirkungen werden eingeteilt nach auftretender Häufigkeit und nach dem Schweregrad.

Nebenwirkung können harmlos, aber auch schwerwiegend sein (z.B. Zytostatika zur Krebstherapie). Nebenwirkungen können Appetitlosigkeit, Haarausfall, Erbrechen, Durchfall, verringerte Immunabwehr, Verringerung weißer Blutkörperchen, Arzneimittelallergie, Anämien, Nierenschäden, Störungen des Verdauungsapparates, embryonaler Tod, Missbildungen bei Neugeborenen, Wachstums- und Funktionsstörungen oder Beeinflussung der Verkehrstüchtigkeit sein.

Werden mehrere Arzneimittel gleichzeitig eingenommen, so können Arzneimittelinteraktionen entstehen. Hierunter sind Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Arzneimitteln zu verstehen, es kann zu Abschwächungen oder gar Aufheben (Antagonismus) und/oder Verstärkungen (Synergismus) einzelner Arzneimittelwirkungen kommen.

1.2. Wirkungen Arzneimittel-Rezeptor

Die Wirkung eines Arzneimittels kommt zustande durch eine Wechselbeziehung zwischen dem Arzneimittelwirkstoff und einem Rezeptor. Ein Rezeptor ist eine biologisch aktive Stelle; das kann z.B. ein bestimmtes Molekül oder Molekülteilchen an bestimmten Zellmembranen des Organismus sein. Der Arzneimittelwirkstoff geht auf molekularer Ebene eine Komplexverbindung mit dem Rezeptor ein, es wird ein Effekt ausgelöst und eine Wirkung erzielt. Als Bindungsarten des Wirkstoffs an den Rezeptor sind alle Arten der chemischen Bindung möglich.

Ein bevorzugter Angriffsort für Arzneimittel ist die Verbindung (Synapse) zwischen dem Ende einer Nervenfaser und dem jeweiligen Organ. Die Erregungsübertragung am Sympathikus erfolgt durch Noradrenalin. Noradrenalin „dockt“ sich an sogenannte adrenerge Rezeptoren an. Die Reizerregung am Parasympathikus erfolgt durch Acetylcholin. Hier spielen cholinerge Rezeptoren eine Rolle.

Beispiele für adrenerge Rezeptoren

α_1 -Rezeptoren	Kontraktion in den Arteriolen von Haut und Schleimhäuten
α_2 -Rezeptoren	Erschlaffung im Darmbereich trotz Erregung des Rezeptors
β_1 -Rezeptoren	verstärkte Kontraktion und beschleunigte Tätigkeit des Herzmuskels
β_2 -Rezeptoren	Erschlaffung von Bronchialmuskulatur, Skelettmuskulatur und Uterusmuskulatur

Antihistaminika verhindern als Gegenspieler an der Rezeptorstelle (Antagonisten) das „Andocken“ von Histamin an die entsprechenden Rezeptoren und lindern oder verhindern allergische Reaktionen wie z.B. Juckreiz, Rötung der Haut oder Übelkeit. Hier spielen H_1 -Rezeptoren (Histaminrezeptoren) die entscheidende Rolle.

1.3. Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Zwischen der Dosis eines Arzneimittels und der Wirkung eines Arzneimittels besteht ein enger und auch bedeutungsvoller Zusammenhang. Bis zu einer bestimmten Dosis zeigt sich keine Arzneimittelwirkung. Die Dosis, bei der ein Effekt beginnend auftritt und zu einer Wirkung führt, heißt Schwellendosis. Bei einer weiteren Dosiserhöhung steigt die Wirkung weiterhin an. Ab einer bestimmten Dosis wird die maximale Wirkung erreicht. Eine weitere Dosiserhöhung wird keine Zunahme der Wirkung erzeugen.

Bei Arzneimitteln, welche nach der Applikation zum Zeitpunkt des Wirkungseintritts über wesentliche Teile des gesamten Organismus verteilt sind macht sich das Körpergewicht des Patienten deutlich bemerkbar. So wird bei einem 100 kg schweren Patienten etwa die 1,5-fache Dosis des Arzneimittels benötigt, um die gleiche Wirkung wie bei einer 70 kg schweren Person zu erreichen. Die übliche Dosisberechnung für Erwachsene bezieht sich auf ein mittleres Körpergewicht von 70 kg. Findet dagegen eine Anreicherung am Wirkungsort statt (z.B. Antimykotika zur Nagelpilzbehandlung), so ist eine starke Abweichung vom mittleren Körpergewicht kaum von Bedeutung.

Liegen Erkrankungen z.B. der Niere oder der Leber vor, kann die Empfindlichkeit für das Arzneimittel stark gestiegen sein, wenn die Ausscheidung oder der Abbau über diese Organe erfolgt.

Da häufig Enzyme auf die Wirkung und den Abbau von Medikamenten einen entscheidenden Einfluss ausüben, können bei Säuglingen oder Kleinkindern Komplikationen auftreten, da sich das Enzymsystem im Vergleich zu erwachsenen Personen noch nicht voll entwickelt hat.

Bei älteren Menschen treten infolge der nachlassenden Leistungsfähigkeit der Organsysteme Einschränkungen bei der Aufnahme der Wirkstoffe oder Abgabe der Abbauprodukte auf.

2. Grundlegende Prinzipien der Pharmakokinetik

Die Wirkung des Organismus nach Aufnahme des Arzneimittels ist der Untersuchungsgegenstand der Pharmakokinetik.

Applikation

Resorption (Invasion)

Verteilung (Invasion)

Wirkung am Wirkungsort (Wirkungen, Speicherung)

Umbau = Biotransformation (Elimination)

Ausscheidung

Die Phasen Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung werden auch ADME (engl.: Absorption-Distribution-Metabolism-Excretion) genannt.

2.1. Aufnahme von Arzneimitteln

Mit der Verabreichung (Applikation) eines Arzneimittels erfolgt die Aufnahme in den Organismus. Man unterscheidet verschiedene Applikationsarten und Applikationsorte für den zielgerichteten Einsatz von Medikamenten. Auch die angestrebte Wirkungsdauer oder der Zustand des Patienten beeinflussen die Applikation.

Nachfolgende Übersicht enthält einige Beispiele für Applikationsarten und Applikationsorte.

lokale Applikation (Applikation auf Haut oder Schleimhäute)	- epikutan (auf der Hautoberfläche), z.B. Puder, Salben - perkutan (durch die Haut), z.B. Rheumasalbe - nasal (auf die Nasenschleimhaut), z.B. Nasenspray - rektal (auf die Schleimhaut des Rektums), z.B. Zäpfchen
enterale Applikation (Applikation durch den Mund)	- oral bzw. peroral (durch den Mund), z.B. Tropfen, Dragees, Tabletten
parenterale Applikation (Applikation in das Körperinnere)	- intramuskulär; i.m. (in den Muskel) - intravenös; i.v. (in die Vene) - subkutan; s.c. (unter die Haut)

2.2. Resorption, Verteilung, Speicherung von Arzneimitteln

Die Aufnahme eines Wirkstoffes in den Blutkreislauf oder in das Lymphsystem wird als Resorption bezeichnet. Eine besonders häufige Form ist die Resorption über die Darmschleimhaut.

Die anschließende Verteilung im Organismus ist hierbei von der Durchblutung der Gewebe und Organe abhängig. Durch die Molekülgröße behindert, können Makromoleküle oftmals nicht in die Zellmembran der umliegenden Gewebe eindringen. Ein weiterer Grund für die ungleichmäßige Verteilung eines Wirkstoffes kann eine besondere Bindungsneigung (Affinität) zu bestimmten Gewebearten oder Organen sein. Ein Teil des Wirkstoffes kann auch an Proteine des Gewebes oder des Plasmas gebunden werden, und erreicht dann nicht den Ort der Wirkung und kann nicht abgebaut und ausgeschieden werden.

2.3. Abbau von Arzneimitteln (Eliminierung) und Abgabe der Abbauprodukte

Durch Enzyme erfolgt ein Abbau oder Umbau der Wirkstoffe im Organismus. Dieser Vorgang verläuft in zwei Phasen. Zuerst wird der Wirkstoff so umgebaut, dass die Fettlöslichkeit abnimmt und Wasserlöslichkeit zunimmt. Im Anschluss werden diese Produkte an andere wasserlösliche Stoffwechselprodukte gekoppelt und mit ihnen ausgeschieden.

Eine große Anzahl von Wirkstoffen wird mit aktivierter Glucuronsäure oder Glutathion verbunden. Mit Glucuronsäure entsteht ein gut wasserlösliches Glucuronid, welches leicht über die Niere ausgeschieden werden kann. Bei Neugeborenen stehen die Enzyme für die Glucuronidbildung

kaum zur Verfügung und diese Abbauprozesse sind gehemmt. Daher ist für viele Arzneimittel die Kleinkindern verabreicht werden, eine besondere Vorsicht geboten.

Bei einer chronischen Anwendung von Wirkstoffen muss nach einer bestimmten Zeit die Dosis erhöht werden, um die gleiche Wirkung wie zu Beginn der Behandlung zu erreichen. Ursache dieser Entwicklung einer höheren Toleranz ist die stärker werdende Entwicklung von Enzymen, welche für den Abbau der Wirkstoffe vermehrt gebildet werden (Enzyminduktion). Der Wirkstoff trifft auf eine höhere Konzentration von abbauenden Enzymen und wird daher schneller abgebaut.

Ein weiterer Effekt wird als first-pass-Effekt bezeichnet. Bei oral aufgenommenen Medikamenten kann der Wirkstoff von der Darmschleimhaut über venöses Blut durch die Pfortader in die Leber gelangen und wird dort abgebaut. In Extremfällen kann bei diesem Effekt die Abbaurrate so hoch sein, dass die erste eingenommene Dosis eines Wirkstoffes keine Wirkung entfaltet. Durch eine andere Wahl der Arzneimittelform (z.B. Zäpfchen) kann man diesen Effekt umgehen.

Wichtige Arten der Ausscheidung für Wirkstoffe und deren Abbauprodukte

renale Ausscheidung	Ausscheidung über Nieren-Harnwegssystem
intestinale Ausscheidung	Ausscheidung mit dem Kot
biliäre Ausscheidung	Ausscheidung mit Galle über Darm und Leber

Für jedes Arzneimittel gibt es einen therapeutischen Konzentrationsbereich. Der Bereich beginnt bei der minimal therapeutisch wirksamen Konzentration und erstreckt sich bis zur minimal toxisch wirksamen Konzentration.

Die wirksame Konzentration eines Arzneimittels reicht bei einmaliger Gabe zeitlich nur relativ kurz in den Bereich der therapeutischen Konzentration hinein. Dieser Zeitraum entfällt auf kurz vor und nach dem Wechsel zwischen Invasion und Elimination. Um ein Maß für diesen zeitlichen Konzentrationsverlauf zu haben, ermittelt man die Halbwertszeit.

Halbwertszeit ist die Zeit, nach der die Konzentration des Arzneimittels im Organismus auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes gefallen ist.

Wird ein Arzneimittel dreimal täglich eingenommen, dann erhöht sich während der Elimination die Arzneimittelkonzentration durch einen erneuten Eintritt einer Invasion. Es wird erneut ein therapeutischer Konzentrationsbereich erreicht. Durch mehrmalige Applikation einer Dosis eines Arzneimittel kann mehrmals täglich eine therapeutische Konzentration erreicht werden. Mehr als drei Einzelgaben täglich wären für diesen Prozess ideal, aber der Patient wäre überfordert.

Bei Arzneimitteln mit einer sehr hohen Halbwertszeit kann es bei mehrmaliger oder längerer Anwendung zur Ansammlung (Kumulation) im Organismus kommen. Diese Erscheinung tritt vor allem dann auf, wenn dem Organismus mehr Arzneimittel zugeführt wird, als dieser eliminieren kann.

Oftmals wird bei der ersten Applikation eine sehr hohe Dosis (Initialdosis) verabreicht (appliziert) um zügig eine therapeutische Konzentration zu erreichen. Die anschließenden Einnahmen mit geringerer Dosis ersetzen dann nur noch den durch Elimination (Abbau) verlorenen Anteil des Arzneimittels (Erhaltungsdosis).

Bei Kombinationspräparaten können Wirkstoffe mit sehr unterschiedlichen Halbwertszeiten das Festlegen einer Erhaltungsdosis sehr erschweren. Während ein Wirkstoff durch schnelle Elimination (geringe Halbwertszeit) nach kurzer Zeit nicht mehr therapeutisch wirksam ist, kann ein anderer Wirkstoff des Kombinationspräparates mit langer Halbwertszeit, welcher noch nicht einmal bis zur Hälfte abgebaut ist, eine Kumulation hervorrufen. Daher sind Kombinationspräparate weitgehend von Markt verschwunden.

Beim Vergleich zwischen verschiedenen Arzneimitteln mit dem gleichen Wirkstoff (Generika) spielt die Bioverfügbarkeit eine besondere Rolle. Laut „Food and Drug Administration“ (FDA) heißt es: „Unter Bioverfügbarkeit versteht man Ausmaß und Geschwindigkeit, mit der ein therapeutisch wirksamer Bestandteil eines Arzneimittels nach peroraler Verabreichung (Applikation) aus der Formulierung freigesetzt, resorbiert und am Wirkungsort verfügbar wird.“

Die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs bestimmt sich wesentlich auch nach der pharmazeutisch-technologischen Qualität des Arzneimittels. Wichtige Parameter sind unter anderem die maximal erreichbare Wirkstoffkonzentration und die Zeit von der Einnahme (Applikation) bis zum Erreichen der maximalen Wirkstoffkonzentration. Bei Gleichheit dieser Faktoren, sind die Arzneimittel bioäquivalent.