

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

13

1. Grundlagen der Pharmakokinetik

15

1.1 Allgemeine Grundbegriffe	15	1.3 Statistische Momente in der Pharmakokinetik	65
1.1.1 Kinetik nullter und erster Ordnung	15	1.3.1 Grundlagen	66
1.1.2 Lineare und nichtlineare Pharmakokinetik	17	1.3.2 Gesamtkörperclearance	67
1.1.3 Halbwertszeit	17	1.3.3 Halbwertszeit	67
1.1.4 Clearance	17	1.3.4 Resorptionskinetik	67
1.1.5 Verteilungsvolumen	17	1.3.5 Verteilungsvolumen	67
1.2 Pharmakokinetik in Kompartiment-Modellen	18	1.3.6 Mittlere Steady-State-Konzentration	68
1.2.1 Lineare Pharmakokinetik im Ein-Kompartiment-Modell mit Einmaldosierung	18	1.3.7 Metabolitenspiegel im Plasma	68
1.2.2 Lineare Pharmakokinetik im Ein-Kompartiment-Modell mit Mehrfachdosierung	35	1.3.8 Beurteilung der Anwendung statistischer Momente in der Pharmakokinetik	68
1.2.3 Lineare Pharmakokinetik im Zwei-Kompartiment-Modell	41	1.4 Physiologische Modelle in der Pharmakokinetik	69
1.2.4 Lineare Pharmakokinetik im Drei-Kompartiment-Modell	53	1.4.1 Grundlagen	69
1.2.5 Nichtlineare Pharmakokinetik	57	1.4.2 First-pass-Effekt	70
		1.4.3 Verteilungsvolumen	70
		1.4.4 Beurteilung der physiologischen Modelle	71

2. Resorption

73

2.1 Applikation	73	2.3 Resorption im Gastro-Intestinal-Trakt	77
2.2 Resorptionsmechanismen	75	2.3.1 Prinzip der Vergrößerung der resorbierenden Oberfläche	78
2.2.1 Passive Diffusion	75	2.3.2 Durchblutung	78
2.2.2 Resorption durch Poren	76	2.3.3 Lokaler pH-Wert und pH-Gradient	79
2.2.3 Erleichterte Diffusion	76	2.3.4 Lösungsgeschwindigkeit in den Gastrointestinalflüssigkeiten	79
2.2.4 Aktiver Transport	77		
2.2.5 Ionenpaar-Transport	77		
2.2.6 Pinozytose, Persorption	77		

2.3.5 Inaktivierung durch körpereigene Enzyme und Magensäure	81	2.3.12 Krankheiten	84
2.3.6 Komplexbildung	81	2.4 Bukkale und sublinguale Resorption	85
2.3.7 Adsorption	82	2.5 Rektale Resorption	86
2.3.8 Magenentleerungsrate und Darmmotilität	82	2.6 Nasale Resorption	86
2.3.9 Wechselwirkung mit Nahrungsbestandteilen	83	2.7 Pulmonale Resorption	86
2.3.10 Körperlage	84	2.8 Transdermale Resorption	87
2.3.11 Emotionale Situation	84		

3. Bioverfügbarkeit

			89
3.1 Definitionen	89	3.2.4 Bioverfügbarkeit bei nichtlinearer Pharmakokinetik	94
3.2 Bestimmung der Bioverfügbarkeit	90	3.2.5 Durchführung und Auswertung von Bioverfügbarkeits- und Bio-äquivalenzstudien	95
3.2.1 Bestimmung der Resorptionsquote nach Einmaldosierung	90	3.2.6 Auswertung einer Bioäquivalenzstudie im Beispiel	96
3.2.2 Bestimmung des Resorptionsprofils nach Einmaldosierung	90	3.2.7 Beispiele von Bioinäquivalenz .	98
3.2.3 Bestimmung der Bioverfügbarkeit nach Mehrfachdosierung	93		

4. Verteilung

			101
4.1 Verteilungsräume	101	4.2.5 Quantitative Beschreibung der Proteinbindung	107
4.1.1 Verteilung in den Körperflüssigkeiten	101	4.3 Erythrozyten-Bindung von Arzneistoffen	110
4.1.2 Bindung an Körperbestandteile	101	4.4 Spezielle Verteilungsvorgänge . .	111
4.2 Proteinbindung von Arzneistoffen	102	4.4.1 Blut-Hirn-Schranke	111
4.2.1 Bedeutung der Proteinbindung	102	4.4.2 Entero-hepatischer Kreislauf . .	114
4.2.2 Kompetitive Proteinbindung	102	4.4.3 Passage von Stoffen durch die Plazenta und Übertritt in die Muttermilch	114
4.2.3 Proteinbindung im Krankheitszustand	103		
4.2.4 Methoden zur Bestimmung der Proteinbindung	106		

5. Biotransformation

			115
5.1 Bedeutung der Biotransformation	115	5.4.1 Erbfaktoren	120
5.2 Biotransformationsreaktionen . .	115	5.4.2 Alter	120
5.3 Biotransformation und Wirkung .	119	5.4.3 Pathologische Faktoren	121
5.4 Die Biotransformation beeinflusende Faktoren	119	5.4.4 Enzyminduktion	121
		5.4.5 Enzyminhibition	123
		5.4.6 Stereospezifische Biotransformation	124

6. Ausscheidung	125
6.1 Renale Ausscheidung	125
6.1.1 Renaler Ausscheidungsmechanismus	125
6.1.2 Renale Clearance	127
6.1.3 Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz	129
6.2 Ausscheidung mit den Fäzes	130
6.3 Ausscheidung über die Lunge	131
6.4 Ausscheidung in den Speichel	131
7. Individuelle Einflußfaktoren auf die Pharmakokinetik	133
7.1 Gewicht und Körpergröße	135
7.1.1 Pharmakokinetik und Übergewicht	135
7.1.2 Pharmakokinetik und Untergewicht	139
7.2 Alter	140
7.2.1 Pharmakokinetik in Säuglingen	141
7.2.2 Pharmakokinetik bei Kindern	142
7.2.3 Pharmakokinetik im Alter	145
7.3 Geschlecht	147
7.4 Genetische Unterschiede	149
7.5 Krankheiten	151
7.5.1 Nierenerkrankungen	151
7.5.2 Lebererkrankungen	153
7.5.3 Kreislauferkrankungen	154
7.5.4 Andere Krankheiten	155
8. Drug level monitoring – Beispiele aus der klinischen Praxis	157
8.1 Cephalazolin	157
8.2 Lidocain	157
8.3 Theophyllin	158
8.3.1 Startdosis	158
8.3.2 Erhaltungsdosis	158
8.4 Digoxin	159
8.5 Gentamycin	159
8.6 Procainamid	160
8.6.1 Startdosis	160
8.6.2 Erhaltungsdosis	160
8.7 Phenytoin	160
9. Systematische Strategie bei der Untersuchung pharmakokinetischer Eigenschaften von Arzneimitteln in der Forschung	161
9.1 Experimentelle Voraussetzungen	161
9.1.1 Analytische Methode	161
9.1.2 Auswahl der Versuchstiere bzw. Probanden	161
9.1.3 Protokoll für die Probennahme	162
9.1.4 Dosierungsschema	163
9.2.1 Bestimmung von linearer oder nichtlinearer Pharmakokinetik	164
9.2.2 Existenz von tiefen Kompartimenten	166
9.2.3 Enterohepatischer Kreislauf	166
9.2.4 Bioverfügbarkeit	167
9.2 Wichtige Fragen bei der Auswertung pharmakokinetischer Studien	164
9.3 Anwendung von Computerprogrammen bei der Auswertung pharmakokinetischer Studien	167
Stichwortverzeichnis	169