

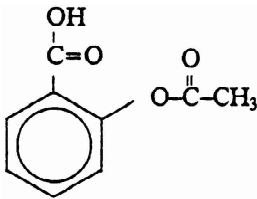
Acetylsalicylsäure

Synonyma:

2-Acetoxybenzoesäure, ASS

Chemische Formel:

$C_9H_8O_4$



Beschaffenheit:

Weiß, geruchlos, schwach säuerlich schmeckende Kristalle, in Wasser 1:300 löslich.

Handelspräparate:

Roland/OPW:

Acesal

Bristol-Myers Squibb:

Acetylsalicylsäure-Tabletten

Michallik:

Acetylsalicylsäure-Tabletten Michallik

Bayer Vital:

alka-Seltzer classic

Aspirin

Roche Nicholas:

Aspro

I A Pharma:

ASS 1 A

Heumann:

ASS Heumann

ct-Arzneimittel:

ASS von ct

Hexal:

ASS Hexal

Aliud Pharma:

ASS AL

Atid Pharma:

ASS Atid

Wörwag:

ASS Bonfal

Merck dura:

ASS dura

Alpharma-Isis:

ASS-Isis

R.A.N.-Pharm:

ASS-Kreuz

Azupharma:

ASS light

ratiopharm:

ASS-ratiopharm

HerzASS-ratiopharm

Stada:

ASS Stada

Pflegel:

Godamed

OPW:

Miniasal

Merckle:

Santasal

Boehringer Ingelheim:

Thomapyrin akut

Togal:

Togal ASS

Wirkungscharakter:*Analgesie:*

Während die analgetische Wirkung des Morphins zentral bedingt ist, greift die der ASS peripher an. Der Hauptwirkungsmechanismus der sauren antiphlogistisch-antipyretisch wirksamen Analgetika liegt in der Biosynthesehemmung der Prostaglandine und deren Vorstufen in entzündetem und traumatisiertem Gewebe.

Die Prostaglandine werden nicht in den Zellen gespeichert, sondern die Synthese setzt erst bei Zellschädigung ein, ihre Freisetzung ist also an eine De-novo-Biosynthese gebunden. Die Hemmung der Prostaglandin- und Endoperoxid-Biosynthese und -Freisetzung soll die durch diese Substanzen normalerweise ausgelöste Sensibilisierung von Schmerzrezeptoren verhindern oder reduzieren.

So wird verständlich, dass Schmerzen in einem nicht-entzündeten Gewebe sowie spitze, stechende Schmerzen, die durch direkte Stimulation eines sensorischen Nerven entstehen, dem Aspirin nicht zugänglich sind. Eine gute Analgesie wird allerdings bei dumpfen, pochenden Schmerzen erreicht, wo Prostaglandine die Schmerzrezeptoren sensibilisieren. Starke Schmerzen bei Pankreaskarzinom und Knochenmetastasen sprechen oft ausgezeichnet auf ASS an.

Antipyretische Wirkung:

ASS bewirkt eine Senkung der pathologisch erhöhten Temperatur über eine verstärkte Wärmeabgabe (Dilatation peripherer Gefäße, erhöhte Schweißsekretion). Die Wärmeproduktion wird nicht reduziert. Der Angriffspunkt ist zentral am Wärmezentrum im Hypothalamus. Eine direkte Wirkung auf Gefäße und Drüsen besteht nicht. Die normale Temperatur bleibt unbeeinflusst.

Die antipyretische Wirkung erfolgt schnell und zuverlässig. Während die Salicylate in mäßiger Dosierung eine erhöhte Körpertemperatur senken, erhöhen sie gleichzeitig den Sauerstoffverbrauch und die Stoffwechselrate. In toxischen Dosen bewirken Salicylate eine Hyperthermie mit vermehrtem Schwitzen. Dies führt zu der Dehydratation bei Salicylat-Vergiftung.

Antiphlogistische Wirkung:

Die antiphlogistische Wirkung ist beim Aspirin schwächer ausgeprägt als die analgetische und antipyretische. Der antiphlogistische Effekt ist an das Vorhandensein freier Salicylat-Anionen gebunden. Er beruht in erster Linie auf der Beeinflussung der Gefäßkomponente des Entzündungsprozesses, nämlich auf der Normalisierung der durch die Entzündung erhöhten Kapillarpermeabilität. Beim Granulationsgewebe wird vor allem der Wassergehalt deutlich vermindert. Die im Vordergrund stehende antiexsudative Wirkung geht möglicherweise zum Teil auf eine Inhibierung Kallikrein-ähnlicher Enzymsysteme zurück, die bei der Entzündung die Gefäßpermeabilität fördernde Faktoren erzeugen. Die Antiphlogose geht mit einer Stoffwechselsteigerung einher. Eine Anti-Bradykinin-Wirkung ist nur gering.

Atmung:

Schon therapeutische Dosen (bei Rheumatherapie) von Salicylaten erhöhen den Sauerstoffverbrauch und die CO_2 -Produktion.

Dieser Effekt spielt sich hauptsächlich im Skelettmuskel ab und ist das Ergebnis einer Salicylat-induzierter Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung.

Bei anfangs noch unbeeinflusster CO_2 -Empfindlichkeit des Atemzentrums ist das Atemminutenvolumen gesteigert, die arterielle CO_2 -Spannung bleibt normal. Mit steigender Dosierung kommt es durch direkte Stimulation des Atemzentrums zu einer unproportionalen Steigerung des AMV. Die arterielle CO_2 -Spannung fällt unter den Normwert von 40 mmHg. Plasma-Salicylatkonzentrationen von 35 mg/100 ml gehen fast immer mit Hyperventilation einher, bei Konzentrationen über 50 mg/100 ml kommt es zu Dyspnoe. Die pulmonale Situation kann sich zusätzlich durch Entwicklung eines zentral ausgelösten Lungenödems verschlechtern.

Gastrointestinaltrakt:

ASS besitzt eine lokal schleimhautreizende Wirkung, wenngleich diese beim Aspirin nicht so stark ausgeprägt ist wie z. B. beim Natrium-Salicylat.

Dyspepsien, Übelkeit, Erbrechen, Magenschleimhautschäden und erosive Gastritis wurden nach akuter und chronischer Einnahme von Aspirin beobachtet.

Okkultes Blut im Stuhl tritt bei einer Tagesdosis von 1,5–3,0 g mit einer Häufigkeit von etwa 61% auf. Jüngere Frauen sind besonders empfindlich. Massive Blutungen sind seltener. Als Ursache der Blutungen

werden Erosionen der Magenschleimhaut angenommen. Für die Erklärung werden mehrere Mechanismen herangezogen:

- Schädigung der Magenepithelzellen durch Anreicherung hoher Konzentrationen dissoziierter Salicylsäure
- Reduktion der Mukosadurchblutung
- Reduktion prostaglandinabhängiger Abwehrmechanismen, so z. B. kommt es zu einer Anhäufung überschüssig produzierter Magensäure.

Eine symptomatische Ösophagitis bei Patienten mit Hiatushernie wurde einer ASS-induzierten lokalen Mukosaschädigung zugeschrieben, als Folge des Verweilens von Tabletten im unteren Ösophagusabschnitt.

ASS-induzierte Magenschleimhautschäden können durch Glukagon reduziert werden sowie durch Natriumbicarbonat und Cimetidin. Auch die Verfügbarkeit entsprechender Mengen von Glukose für die Glycoproteinsynthese kann einen Einfluss haben.

Leber:

ASS kann zu toxischer Hepatitis mit Nekrose und Verfettung der Leberzellen führen. In den letzten Jahren wurde ein häufigeres Auftreten von Salicylat-Hepatitis beobachtet. Diese Nebenwirkung wurde an Tieren hauptsächlich bei jungen Weibchen mit Bindegewbserkrankungen beobachtet.

Unter hochdosierter Rheumatherapie wurden deutliche Anstiege der Serum-Transaminasen beobachtet.

Kleinkinder scheinen besonders empfindlich zu sein: unter sechs Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren, die täglich 100 mg/kg ASS erhielten, kam es bei allen zu einer reversiblen Leberschädigung.

Die Transaminasen-Werte können bis auf 1000 Units/Liter ansteigen. Nach Dosierungsreduktion geht die Leberschädigung zurück und steht im Verhältnis zur Plasmasalicylatkonzentration, die selten unter 20 mg/100 ml liegt. Die hepatotoxischen Konzentrationen liegen bei 40 mg/100 ml und darüber. In Anwesenheit von Albumin ist der hepatotoxische Effekt der Salicylate geringer.

Niere und Elektrolythaushalt:

Bei langjähriger täglicher Einnahme hoher Dosen von Salicylaten kann sich eine Analgetika-Nephropathie entwickeln. Die Primärläsion scheint eine Papillennekrose zu sein mit sekundär interstitieller Nephritis.

Die Schädigung äußert sich zuerst in einer reduzierten tubulären Funktion und verminderter Konzentrationsfähigkeit und kann bis zur irreversiblen Niereninsuffizienz fortschreiten, wenn der Analgetikamissbrauch fortbesteht. Häufig findet sich in der Anamnese eine rekurrende Harnwegsinfektion.

Nach therapeutischen Dosen von Salicylaten kommt es zu einer extrazellulären und intrazellulären respiratorischen Alkalose, die renal durch Bikarbonatausscheidung kompensiert wird. Später auftretende Veränderungen im Säure-Basenhaushalt kommen nur vor, wenn toxische Dosen von Salicylaten Kindern oder Kleinkindern verabreicht werden oder nach Einnahme sehr hoher Dosen Salicylaten Kindern oder Kleinkindern verabreicht werden oder nach Einnahme sehr hoher Dosen bei Erwachsenen.

Die respiratorische Alkalose kann bei Kindern kaum beobachtet werden, da Kinder mit Salicylatvergiftungen selten früh genug gesehen werden. Das Bild, das sich meist präsentiert, ist charakterisiert durch:

- Abnahme des Blut-pH
- niedrige Plasmabikarbonat-Konzentration
- normales oder fast normales Plasma- P_{CO_2}

alles Veränderungen - den P_{CO_2} ausgenommen - vom Bild der metabolischen Acidose. Tatsächlich liegt ein Kombination von respiratorischer und metabolischer Acidose vor, die folgendermaßen zustande kommt: Die Atemdepression bei toxischen Dosen nach Salicylaten führt zur übermäßigen Produktion von CO_2 und nachfolgender Erhöhung des Plasma- P_{CO_2} und zu einer Abnahme des Blut-pH. Da die Bikarbonatkonzentration im Plasma durch die vermehrte renale Bikarbonatausscheidung ohnehin schon niedrig ist, entspricht der Säure-Basen-Status in diesem Stadium dem einer unkompensierten respiratorischen Acidose. Diese ist aber überlagert von einer metabolischen Acidose, die durch Anhäufung von Säuren aus folgenden drei Prozessen zustande kommt:

- 1) Salicylsäurederivate, die beim Blut-pH dissoziiert vorliegen und in toxischen Dosen etwa 2-3 mEq pro Liter vom Bikarbonat verschieben.
- 2) Die durch toxische Dosen von Salicylaten hervorgerufene vasomotorische Depression schränkt die Nierenfunktion ein und führt zur Anhäufung starker Säuren, die aus dem Stoffwechsel stammen, namentlich die Schwefel- und die Phosphorsäure.
- 3) Die Salicylat-induzierte Störung des KH-Stoffwechsels führt sekundär zur Anhäufung organischer

Säuren, insbesondere von Brenztraubensäure, Milchsäure und Acetessigsäure, welche die metabolische Acidose weiterhin verstärken.

Die Salicylat-Intoxikation führt auch zu Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt: Der niedrige Plasma- P_{CO_2} führt zu einer Abnahme der renalen tubulären Reabsorption von Bikarbonat und zu einer Zunahme der renalen Ausscheidung von Natrium, Kalium und Wasser. Der zusätzliche Wasserverlust durch Hyperpyrexie, möglicherweise durch Erbrechen und durch die Perspiratio insensibilis während der Hyperventilation führt schnell zu Dehydratation. Wenn der H_2O -Verlust durch den Schweiß und über die Lungen größer ist als der Elektrolytverlust, gesellschaftet sich zur Dehydratation eine Hypernatriämie. Die Kaliumverluste, die bei schweren Intoxikationen auftreten, sind teils durch die initiale Alkalose, teils durch direkten toxischen Salicylat-Effekt auf die tubuläre Kaliumexkretion bedingt.

Die urikosurische Wirkung der Salicylate ist dosisabhängig:

- Geringe Dosen (1-2 g/d) können die Harnsäureausscheidung sogar vermindern und die Harnsäurekonzentration im Plasma anheben.
- Mittlere Dosen (2-3 g/d) haben gewöhnlich keinen Einfluss auf die Harnsäureausscheidung.
- Hohe Dosen (über 5 g/d) wirken urikosurisch und senken den Harnsäurespiegel. Solch hohe Dosen werden allerdings kaum toleriert.

Salicylate sollten nicht zusammen mit Probenecid und anderen Uricosurika gegeben werden, die die tubuläre Reabsorption der Harnsäure senken, da sie deren Effekt aufheben.

Blut:

Bei Einnahme von ASS kommt es zu einer Verlängerung der Blutungszeit, was nicht auf die Hypoprothrombinämie zurückzuführen ist und schon bei so geringen Dosen wie 300 mg ASS vorkommt. Eine einmalige Dosis von 650 mg Aspirin zum Beispiel verdoppelt die mittlere Blutungszeit bei einer normalen Person für 4 bis 7 Tage. Man nimmt an, dass die Thrombocytenaggregationshemmung wenigstens z. T. auf einer Hemmung der Prostaglandin-Synthese beruht. Wahrscheinlich beruht dieser Effekt auch auf der Acetylierung der Plättchen-Oxygenase.

ASS sollte bei Patienten mit schwerem Leberschaden, Hypoprothrombinämie, Vitamin-K-Mangel oder Hämophilie vermieden werden, da die Hemmung der Thrombocytenaggregation zur Hämorrhagie führt. Auch sollte eine Woche vor chirurgischen Eingriffen eine Aspirinverabreichung eingestellt werden.

In der Literatur sind mehrere Fälle von ASS-induzierten Blutverlusten beschrieben:

Bei drei Kindern kam es während elektiv plastisch-chirurgischer Eingriffe zu Blutverlusten von 20, 25 und 95% des Blutvolumens anstelle von zu erwartenden Blutverlusten von 5, 5 und 30%, was einer vorausgegangenen Aspirineinnahme zugeschrieben wurde.

Nach Zahnextraktionen ging eine ASS-Gabe mit im Vergleich zu Paracetamolanwendung um 50% größeren postoperativen Schwellungen einher. ASS führte auch zu verstärkter postoperativer Blutung, zu Ecchymosen und Hämatomen.

ASS kann Blutungen bei myeloproliferativen Erkrankungen verstärken.

Von acht Patienten mit Polycythaemia vera, die zur Thromboseprophylaxe mit Aspirin behandelt wurden, entwickelten vier akute Hämorrhagien im oberen Gastrointestinaltrakt, darunter kam es zu zwei fatalen Ausgängen.

ASS verstärkt den Blutverlust während der Menstruation, was einige Fälle einer Menorrhagie erklären kann.

Bei hoher Dosierung können Salicylate durch Senkung des Prothrombinspiegels zu hämorrhagischen Komplikationen führen. Prädestinierende Faktoren sind Lebererkrankungen, Gastrektomie, Malnutrition und Malabsorption. Die Abweichung kann durch Vitamin K vollständig korrigiert werden.

Außerdem ist bei der Anwendung von Aspirin während der Langzeittherapie mit Antikoagulantien Vorsicht geboten, da die Gefahr eines Blutverlustes über die Magenschleimhaut besteht. Die beabsichtigte Kombination von ASS und anderen Thrombocytenaggregationshemmern mit oralen Antikoagulantien zur Prophylaxe von Koronararterien- und Hirngefäßthrombosen wird noch erforscht (s. z. B. Aspirin Myocardial Infarction Study 1980).

Salicylatmedikation verändert gewöhnlich die Leucocyten- und Erythrocytenzahlen nicht, ebenso wenig den Hämatokrit und den Hämoglobingehalt und bildet kein Methämoglobin. Der Mechanismus der reduzierenden Wirkung der Salicylate bei Leucocytosen und auf die erhöhte Erythrocyten-Sedimentationsrate bei akutem rheumatischem Fieber ist unbekannt.

Die Plasma-Eiweißkonzentration ist beachtlich vermindert und die Erythrocyten-Überlebenszeit ist bei Dosen von 3 bis 4 g pro Tag verkürzt.

Aspirin gehört zu den Medikamenten, die einen leichten Hämolysegrad bei Personen mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel verursachen können.

Kardiovaskuläre Wirkungen:

In therapeutischer Dosierung haben die Salicylate keinen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Herzmuskelkontraktilität und Herzminutenvolumen sind erhöht. Der periphere Widerstand sinkt durch zentral gesteuerte Vasodilatation nach höheren Dosen. Der Blutdruck bleibt im wesentlichen unverändert. Erst toxische Dosen wirken durch zentralen Angriff am Vasomotorenzentrum Kreislauf-depressiv. Bei hohen Dosierungen, wie sie bei akutem rheumatischen Fieber verabreicht werden, kommt es zu einer Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens (um etwa 20%), zu einem Abfall des Hämatokrit und zu einer Zunahme der Herzleistung. Bei Patienten mit Kardiitis sollten hohe Dosen vermieden werden, da es zu einer Volumenüberlastung und zu Lungenödem kommen kann.

Verschiedene Stoffwechselwirkungen:

Salicylate führen in toxischer Dosierung zu einer negativen Stickstoffbilanz. Die Stimulierung der Nebennierenrinde mag mit ihrem gesteigerten Proteinkatabolismus dazu beitragen. Aber auch schon höhere therapeutische Dosen fördern die Ausscheidung von Aminosäuren, möglicherweise infolge einer Beeinflussung der tubulären Reabsorption.

Salicylate führen zu einer verstärkten Oxidation freier Fettsäuren in Muskel, Leber und anderen Geweben und senken die Konzentration freier Fettsäuren im Blut sowie die Konzentration von Phospholipiden und Cholesterin. Auch die Oxidation der Ketokörper wird gesteigert.

Wirkungen auf das ZNS:

In hohen Dosen wirken Salicylate toxisch auf das ZNS. Auf eine Phase der ZNS-Stimulation (Hyperventilation, Verwirrtheit, Agitation, Delir, Psychosen, selten auch Krämpfe) kann bei schwersten Verlaufsformen eine zentralnervöse Depression folgen (Bewusstseinstörung, Koma). Die Erniedrigung des intrazerebralen Glukosegehalts, die trotz normaler Blutzuckerspiegel gefunden wurde, spielt beim Zustandekommen dieser Wirkungen offenbar eine wichtige Rolle.

Die schon bei relativ niedrigen Serumkonzentrationen zu beobachtende Ototoxizität äußert sich in Ohrensausen, Schwindel, Hörverlust besonders im Bereich hoher Frequenzen, ähnlich wie bei einem *Me'né're*. Es besteht eine enge Beziehung zwischen dem Hörverlust in Dezibel und der Salicylatkonzentration im Plasma. Der Verlust ist binnen 2 bis 3 Tagen nach Absetzen des Medikaments vollständig reversibel. Ursache sind ein erhöhter Labyrinth-Innendruck und eine Reizung der Cochlea.

Nausea und Erbrechen entstehen durch Stimulation von Stellen, die dem Liquor cerebrospinalis zugänglich sind und die wahrscheinlich in der chemorezeptiven Triggerzone der Medulla oblongata liegen. Beim Menschen treten zentral ausgelöste Übelkeit und Erbrechen im allgemeinen bei Salicylat-Plasmakonzentrationen von etwa 27 mg/100 ml auf, aber dieselben Effekte können schon bei viel geringeren Plasmakonzentrationen infolge der lokalen Magenreizung auftreten.

Endokrinium Nebennierenrinde:

Hohe Dosen von Salicylaten stimulieren die Nebennierenrinde durch Angriff am Hypothalamus und es kommt zu einer vorübergehenden Erhöhung der Plasmakonzentration an Adrenokortikoiden. Diese Effekte sind allerdings unabhängig von der entzündungshemmenden Wirkung der Salicylate.

Nebennierenmark:

In hohen Dosen aktivieren die Salicylate den zentralen Sympathicus und führen zu einer Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark. Das freigesetzte Adrenalin ist zum Teil verantwortlich für die Hyperglykämie und den Abbau des Leberglycogens.

Schilddrüse:

Bei chronischer Verabreichung kommt es zu einer Zunahme der Plasmakonzentration von freiem Thyroxin und Trijodthyronin.

Schwangerschaft:

Nach Dosen, die an für den Embryo letale Dosen heranreichen und für die Mutter hochtoxisch sind, kommt es im Tierversuch während der ersten Entwicklungsabschnitte zu teratogenen Effekten. Allerdings gibt es keinen Anhalt, dass therapeutische Dosen beim Menschen fetale Schäden hervorrufen, und ihre mäßige Anwendung scheint während der Schwangerschaft keine Kontraindikation zu sein. Chronisch

hoch dosierte Salicylat-Therapie bei schwangeren Frauen mit rheumatoider Arthritis verlängern allerdings die Schwangerschaft und den Geburtsverlauf, vermutlich durch Hemmung der Prostaglandinsynthese.

Allergien:

Allergische Reaktionen treten bei ASS im Vergleich zu anderen Salicylsäureverbindungen relativ häufig auf bei 0,2-3,5% der Behandelten. Beobachtet wurden:

- Besondere Empfindlichkeit der Asthmatiker,
- möglicherweise tödlich ausgehende Asthmaanfälle, auch bei Asthmatikern, die früher das Mittel gut vertrugen,
- urtikarielle, skarlatiniforme und morbiliforme Exantheme, auch mit Juckreiz, Fieber und Lymphadenopathie,
- starke Fieberreaktionen,
- allergische Rhinitis, wenn das Mittel als Antidysmenorrhoeikum eingenommen wurde,
- angioneurotische Ödeme,
- hyperergische Reaktionen der Haut in Form einer Psoriasis pustulosa,
- Verstärkung einer chronischen Urtikaria,
- u. U. tödliche interstitielle eosinophile Myocarditis, die sich morphologisch nicht von anderen allergischen Myocarditiden unterscheiden ließ.
- Anaphylaktische Purpura (pathogenetisch kommen auch eine Hypoprothrombinämie und ein direkter toxischer Kapillarschaden in Frage),
- akute hämolytische Anämie und
- Thrombopenische Purpura (beide Reaktionen sind selten und nicht typisch für ASS).

Besonderheiten der Wirkung:

ASS-ähnlich wirkende Medikamente können unerwünschte Wirkungen auf die männliche Fertilität haben. Die menschliche Samenflüssigkeit ist wahrscheinlich die ergiebigste natürliche Quelle für Prostaglandine, und die Prostaglandinkonzentrationen im Plasma stehen in einer positiven Korrelation mit der Fertilität. In höherer Dosierung (ab 2 g) hat ASS eine rauscherzeugende Wirkung und wird daher gelegentlich von Jugendlichen als Rauschdroge missbraucht.

Stoffwechselverhalten:

Resorption:

Nach oraler Applikation erfolgt eine schnelle Resorption zum Teil aus dem Magen, größtenteils aber aus dem oberen Dünndarm (1/3 einer therapeutischen Dosis binnen 1 Stunde). Maximale Serumspiegel werden nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die Resorptionsgeschwindigkeit kann aber individuell sehr verschieden sein und hängt ab von Magenfüllung, Magen-pH (bessere Resorption bei niedrigem pH), Darmperistaltik und der Zubereitungsform (HWZ für Resorption von ungepuffertem ASS: 30 Min., für gepuffertes: 20 Min und für eine Lösung von Saporin etwas weniger). Nach rektaler Applikation erfolgt die Resorption gewöhnlich langsamer, unvollständig und unzuverlässig. Rektale Verabreichung kommt deshalb nicht in Betracht, wenn hohe Plasmakonzentrationen erreicht werden müssen.

Salicylsäure und Natriumsalicylat werden durch die intakte Haut sehr schnell aufgenommen, insbesondere bei Verabreichungen in fetten Salben. Systemische Vergiftungen kamen bei Anwendung auf großen Hautflächen vor.

Verteilung:

ASS wird teils auf der Passage der Mukosa des Gastrointestinaltraktes, teils nach der Resorption im Plasma durch Esterasen hydrolytisch zu Salicylsäure gespalten. Die Plasma-Eiweißbindung beträgt unter therapeutischer Dosierung 50%, die Bindung erfolgt speziell an Albumin. Die Verteilung der freien Salicylsäure erfolgt rasch in alle Gewebe. Die höchsten Konzentrationen werden in Lungen und Nieren gefunden. Die Blut-Hirn-Schranke wird langsam passiert, da der größte Teil des Medikaments in ionisierter Form vorliegt. Die Verteilung und auch die Ausscheidung einer schwachen Säure wie die Salicylsäure (pH-Wert 3) hängen von deren Dissoziationsgrad ab. Alkalisches Milieu begünstigt die Dissoziation, die hierbei ionisierte Salicylsäure diffundiert schlecht. Nur die nicht ionisierte Form passiert leicht biologische Membranen, eine Azidämie fördert also den Übergang der Salicylsäure in den intrazellulären Raum speziell ins ZNS. Bei einem Absinken des Serum-pH von 7,4 auf 7,2 beispielsweise verdoppelt sich der Anteil nicht dissoziierter Salicylsäuremoleküle.

Die Salicylate passieren die Placentaschranke vollständig. In Schweiß, Galle und Faeces sind Salicylate nur in Spuren nachweisbar.

Biotransformation und Exkretion:

Die Biotransformation der Salicylate findet vor allem im endoplasmatischen Retikulum und in den Mitochondrien der Leber statt. Die drei Hauptstoffwechselprodukte der Salicylsäure sind die Salicylursäure,

o-Hydroxybenzoylglukuronid und o-Carboxyphenylglukuronid. In geringem Umfang entsteht Gentisinsäure, und deren Glycinkonjugat, die Gentisinsäure, welche als neuer Metabolit entdeckt wurde. Die Plasma-HWZ der Salicylsäure beträgt 15 Minuten. Die Metabolite, deren Bildung kapazitätsbegrenzt ist, haben keine Salicylatwirkung mehr und werden rasch renal eliminiert. Sie machen nur 1% des im Serum nachweisbaren Salicylats aus.

Unter therapeutischer Dosierung finden sich im Urin nur ca. 10% der eingenommenen Menge als freie Salicylsäure; der Rest wird metabolisiert ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt 2 bis 4 Stunden.

Besonderheiten der Kinetik bei Intoxikationsbedingungen:

Bei Einnahme toxischer Salicylatmengen kann sich die Eliminations-HWZ auf 15 bis 30 Stunden verlängern (Kumulationsgefahr!). Der Anteil der freien Salicylsäure im Urin steigt bis auf 85%; die Ausscheidungsgeschwindigkeit ist dabei abhängig vom Urin-pH. Durch Alkalisierung des Glomerulumfiltrats wird die Dissoziation der Salicylsäure begünstigt, ihre tubuläre Rückresorption kann damit erheblich eingeschränkt werden. Die renale Clearance lässt sich beispielsweise um das 10-Fache steigern, wenn der Urin-pH von 6,0 auf 7,7 angehoben wird. Das Verteilungsvolumen der Salicylsäure im Organismus korreliert mit der höchsten, initial erreichten Serumkonzentration. Die Höhe des aktuellen Serumspiegels sagt demnach prinzipiell nichts über die tatsächliche Menge des im Körper befindlichen Salicylats aus. Tatsächlich korrelieren die aktuell gemessenen Serumkonzentrationen oft nur schlecht mit dem klinischen Schweregrad der Intoxikation.

Intoxikationen:

Leichte bis mäßig starke Schmerzen, Fieber.

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure und anderen Salicylaten. Hämorrhagische Diathese. Magen-Darm-Ulzera.

Toxizität:

Die letale Dosis hängt von der Zubereitung des Salicylats ab.

Toxische Dosis bei Erwachsenen: 10–30 g (für ASS und Natriumsalicylat)

Mittl. tox. Dosis: 10,7 g / 7,8 g

Letale Dosis bei Erwachsenen: 30–40 g nach oraler Einnahme (früher gab es letale Möglichkeit schon nach Einnahme von 10 g, durch die Möglichkeit der Dialyse werden heute weit höhere Dosen überlebt)

Letaldosen für Kinder: 0,4 bis 0,5 g/kg KG

LD₅₀ (oral) bei Ratten: 1,5–2 g/kg.

Nebenwirkungen:

Haut:	Erythema und Urtikaria, schwere Hautreaktionen bis zum Erythema exsudativum multiforme
Nervensystem u. Psyche:	ZNS-Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Tinnitus, Sehstörungen oder Somnolenz
Augen:	Sehstörungen
Ohren:	Tinnitus
Gastrointestinaltrakt:	Gastrointestinale Beschwerden wie Magenschmerzen, Mikrobloodungen; Magenblutungen und Magenulzerationen; Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle
Leber:	Leberfunktionsstörungen
Elektrolyte, Stoffwechsel:	Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

<i>Endokrinium:</i>	Natrium- und Wasserretention
<i>Herz, Kreislauf:</i>	Blutdruckabfall bis hin zum Schock
<i>Atemwege:</i>	Bronchospasmus, Analgetikaasthma
<i>Blut:</i>	Eisenmangelanämie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie
<i>Urogenitaltrakt:</i>	Nierenfunktionsstörungen, Verminderung der Harnsäureausscheidung
<i>Immunsystem:</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautreaktionen, Bronchospasmus, Analgetikaasthma

Symptome bei Überdosierung:

Führendes Symptom der Salicylatvergiftung ist die große Kußmauls'che Atmung vom azidotischen Typ wie bei einem Coma diabeticum, mit den Folgen einer respiratorischen Alkalose und u. U. auch mit Hypokaliämie.

Mit Hyperventilation einher gehen:

- Speichelfluss
- profuses Schwitzen
- Hautrötung
- allgemeine Unruhe
- Krämpfe

Möglicherweise Auftreten von Aceton im Harn (Glukose untersuchen zur Differentialdiagnose)

Hyperthermie

Koma und Kollaps

Im Terminalstadium zerebrale Blutungen infolge des Absinkens des Prothrombinspiegels und eines Kapillarschadens möglich.

Albuminurie, Hämaturie und akutes Nierenversagen infolge tubulärer Nekrose kommen vor.

Ausgeprägte Aminazidurie bei Kindern (Ausscheidung schwefelhaltiger Aminosäuren wie bei Leberschädigungen).

Chronischer Missbrauch

- Nephrotoxische Wirkung
- Toxische Hepatitis mit Nekrose und Verfettung der Leberzellen kann vorkommen
- selten: Blutdyskrasien
- schwere Neutropenie mit Aplasie der Neutrophilen im Knochenmark und der Neigung zu Infekten in einem Fall.

Unter 52 wahrscheinlich exogen ausgelösten aplastischen Anämien 2 Fälle, bei denen die längere Einnahme von ASS als Noxe in Betracht kam.

Nachweis:

Qualitative Bestimmung

- Eisen(III)-chlorid-Reaktion → violette Färbung
- Zusatz von Trinders Reagens → violette Färbung
- Mc Nallyscher Nachweis → Rotfärbung

Austauschtransfusionen werden bei Säuglingen zur Herabsetzung des Salicylat-Blutspiegels mit Erfolg angewandt.

Therapie:

Auch in verspäteten Fällen (meistens Pylorospasmus!) Magenspülung, Instillation von Medizinalkohol (10 g) und Natriumsulfat (20 g), Freihaltung der Atemwege. Da es sich um eine Pseudoazidose handelt, ist der Ausgleich mit Natriumbicarbonat (8,4%) wegen des Risikos einer atemlähmenden Alkalose entsprechend der Blutgaswerte (evtl. Harn-pH) vorzunehmen. Bei Salicylat-Blut-Werten über 300 mg/l forcierte alkalische Diurese mit Kaliumzusatz, bei Werten über 800 mg/l Hämo- oder evtl. Peritonealdialyse. Vitamin K2 Ampullen in die Infusion. Schutz vor Unterkühlung oder Erwärmung.