

Pharmakologietutorium BL 11

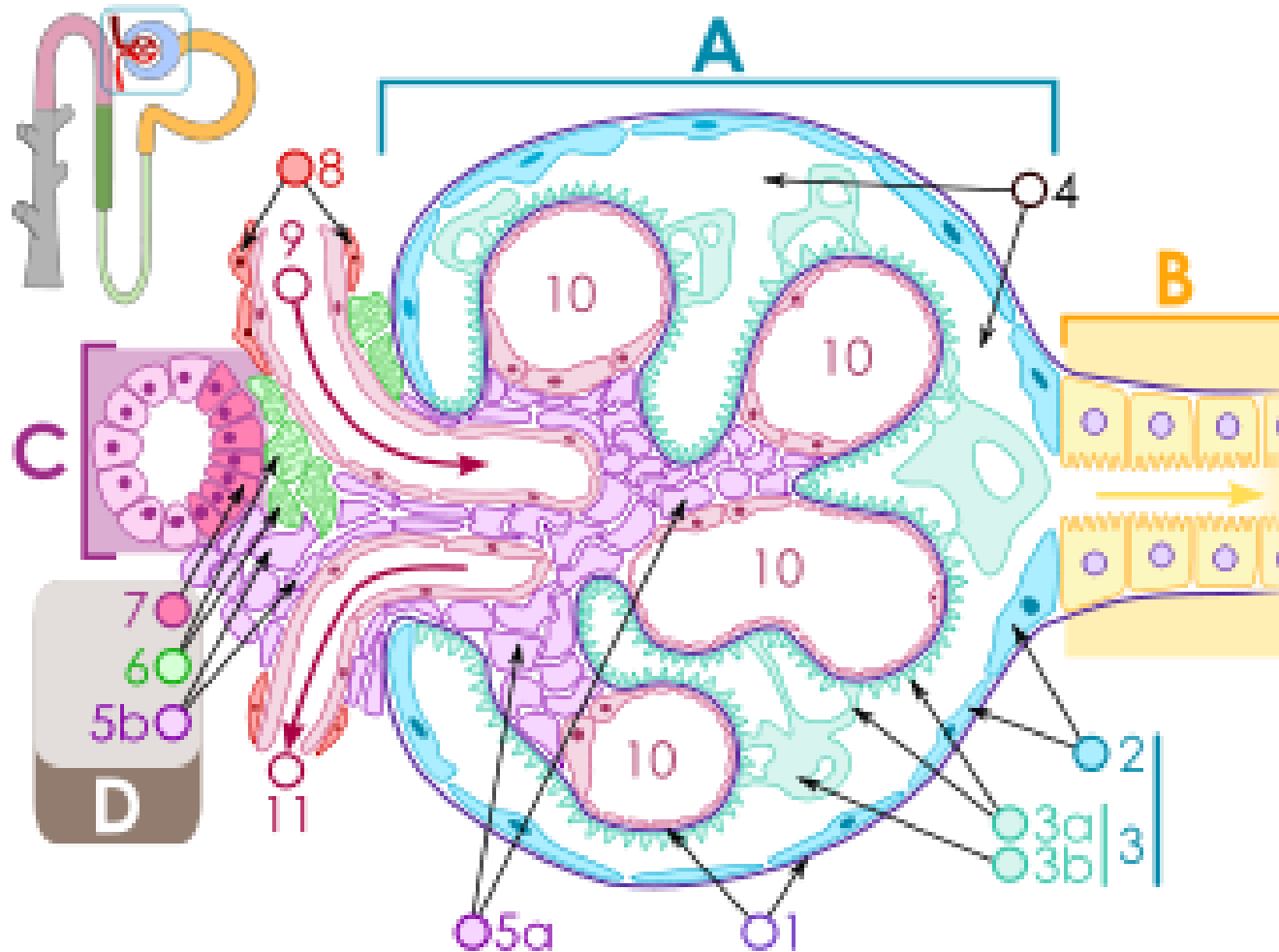
Diuretika und RAAS

Diuretika

- Physiologie
- CA-Inhibitoren
- Schleifendiuretika
- Thiaziddiuretika
- Kalium-sparende Diuretika
- Nephrotisches vs. Nephritisches Syndrom

Glomerulum

- **Glomerulärer Filter**
 - Endothelzellen (mit Poren)
 - Basalmembran (Kollagen Typ IV, Laminin, Integrine)
 - Podzytenschlitzmembran (Nephrin)
- **Juxtaglomerulärer Apparat**
 - Macula Densa
 - extraglomeruläre Mesangiumzellen
 - Reninhaltige Zellen (Juxtaglomeruläre Zellen)
- **Intraglomeruläre Mesangiumzellen:**
 - modulierenden Effekt auf GFR
 - Phagozytose
 - Synthese von vasoaktiven Substanzen, Matrixbestandteilen, Wachstumsfaktoren, ...



(Quelle:

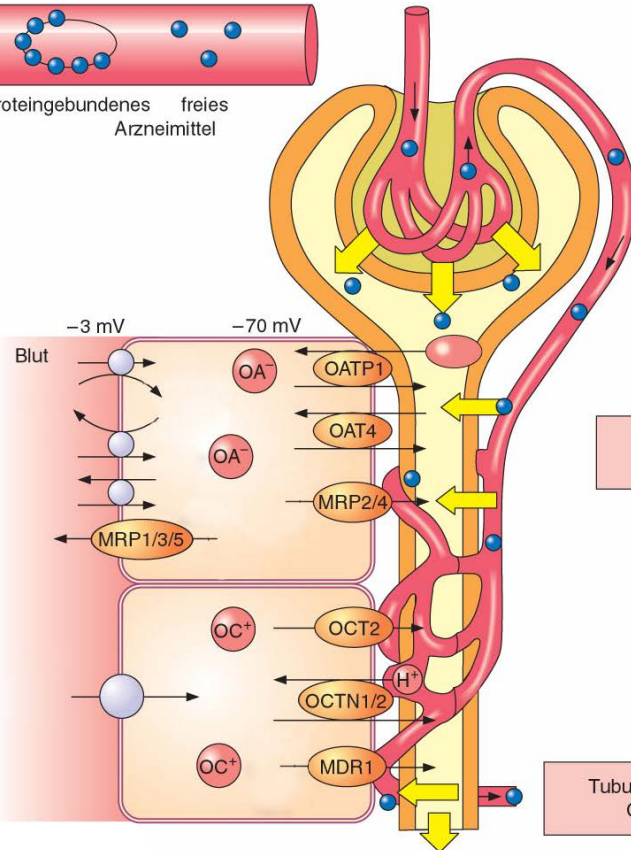
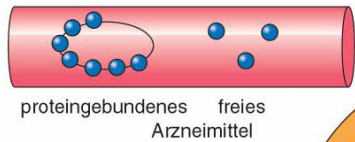
http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Renal_corpuscle.svg&page=1&filetimestamp=20090118212841, Urheber: Illustration by : [Michał Komorniczak](#), Stand: 07. November 2012)

RENALE EXKRETION VON PHARMAKA

1) Glomeruläre Filtration

Porenradius der Basalmembran 3 - 5 nm

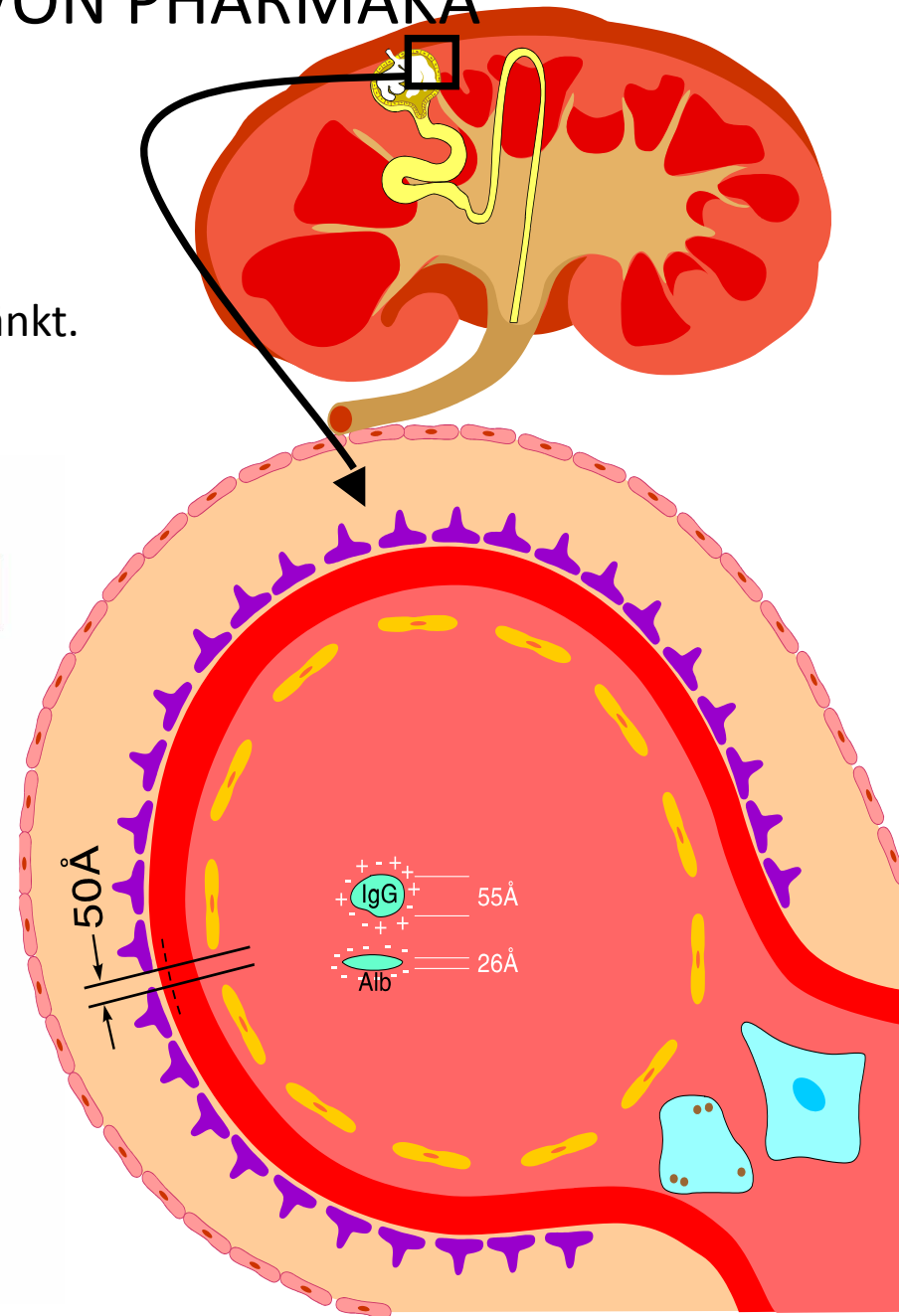
⇒ Filtration (des nicht-proteingebundenen Anteils)
= bei einem MG von 15,000 zunehmend eingeschränkt.

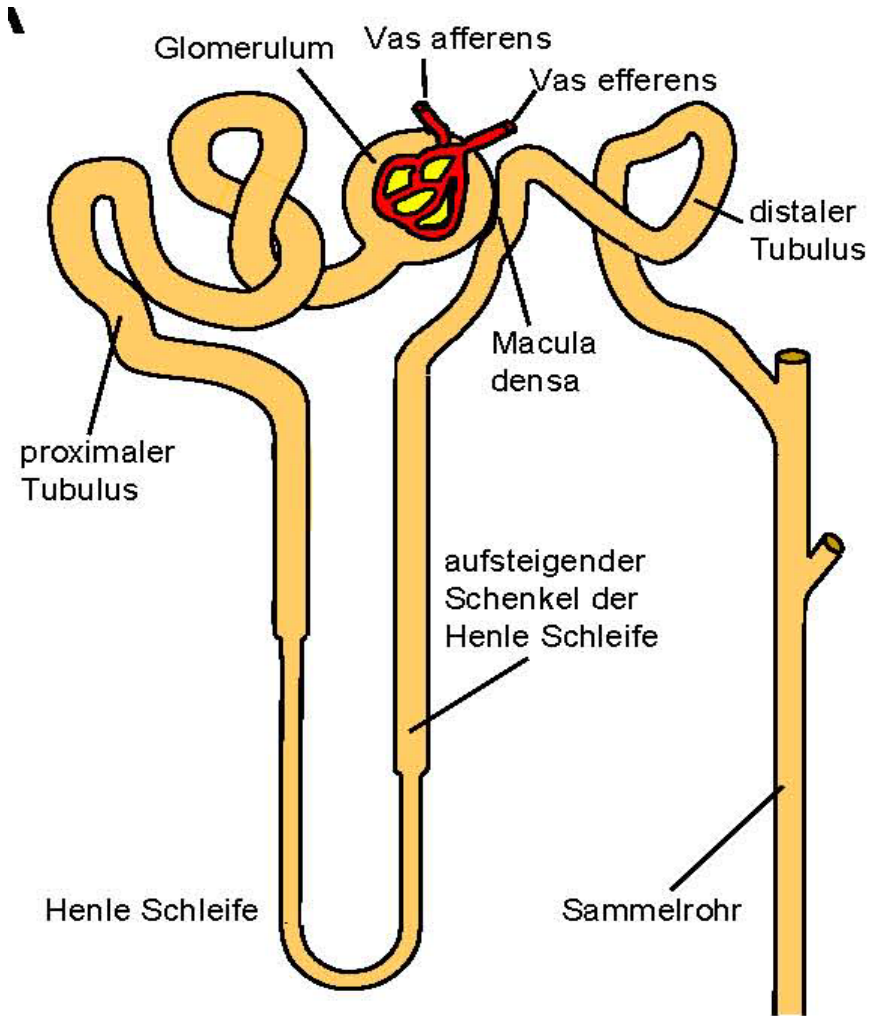


Glomeruläre Filtration
 $CL_R = GFR \cdot f_u$

Tubuläre Sekretion
 $CL_R > GFR \cdot f_u$

Tubuläre Reabsorption
 $CL_R < GFR \cdot f_u$





Arterielle Versorgung

- A. renalis – A. segmentalis - A. lobaris– A. arcuata
– A. interlobularis - A. corticalis radiata
- Aus letzterer geht Vas afferens hervor
- Nierengewebe selbst wird durch Gefäße der Vas. efferentes versorgt → serielle Schaltung
- Vasa recta für Tubulussystem

GFR – RBF – RPF - FF

- GFR = Glomuläre Filtrations Rate
 - 120 ml/min
 - Treibende Kraft ist Filtrationsdruck in Bowman Kapsel
- RBF = renaler Blutfluss
 - ca. 900-1600 ml/min (1200ml/min)
- RPF = renaler Plasmafluss
 - ca. 500-800 ml/min (600ml/min)
- FF = Filtrationsfraktion
 - $GFR/RPF = ca. 0,2$

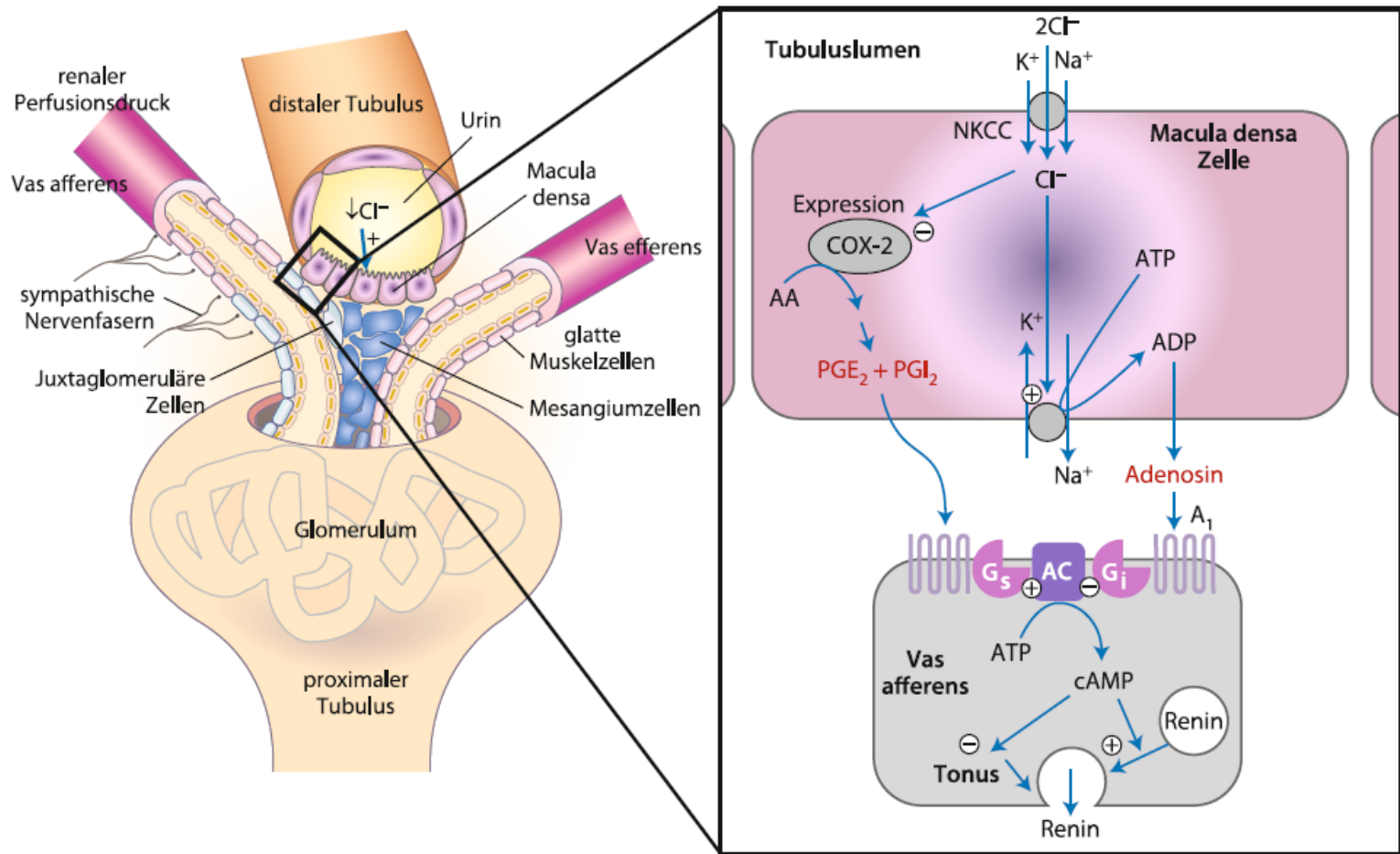
Physiologische Grundlagen

- Vas afferens – Bowman Kapsel – Vas efferens
- Filtration abhängig von Filtrationsdruck (= Blutdruck – onkotischer Druck in Gefäß – hydrostatischer Druck in Kapsel)
- **Blockade der Natrium Resorption** an unterschiedlichen Orten **im Tubulussystem**
- Natrium im Harn \uparrow -> osmotischer Gradient -> Wasserausscheidung \uparrow
- Niere als endokrines Organ

Regulation der Nierendurchblutung

	Vas afferens	Vas efferens
Kontraktion	Adenosin, NA, Endothelin	Angiotensin II, ANP, Endothelin
Dilatation	PGE ₂ , PGI ₂ , ANP, NO	

Tubuloglomerulärer Feedback

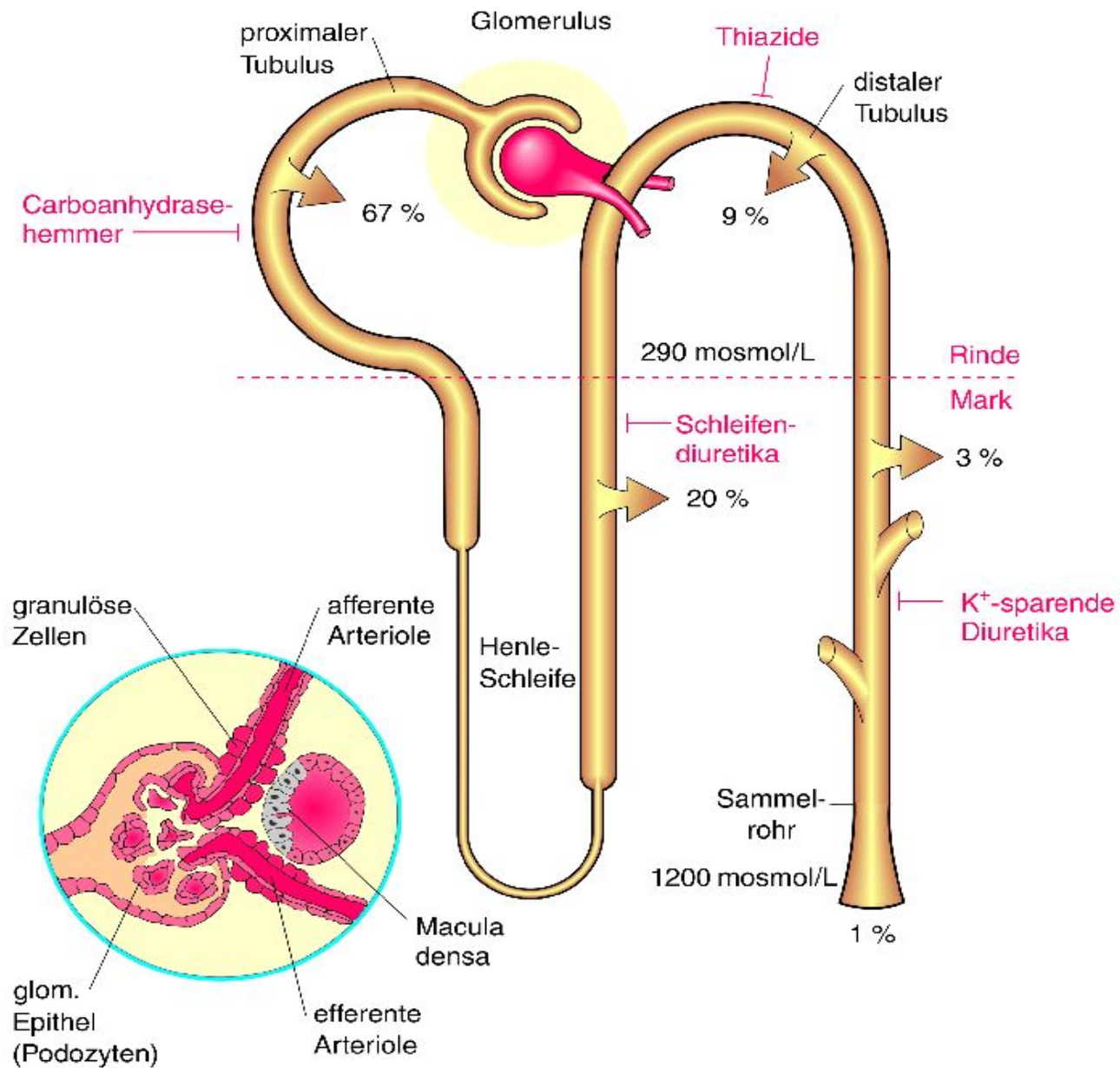


Tubuloglomerulärer Feedback

- Wenn viel NaCl in Macula Densa -> wird vermehrt ATP verbraucht -> Adenosin steigt an und führt zu Kontraktion der Vas afferens -> GFR reduziert
- Wenn wenig NaCl im Bereich der Macula Densa -> Reninausschüttung (RAAS)
- **Prostaglandine (PGE_2 und PGI_2):**
 - Dilatation Vas afferens
 - Hemmung Na-Resorption in Henlsche Schleife und distalem Tubulus
 - Hemmung Wasserresorption in Sammelrohr

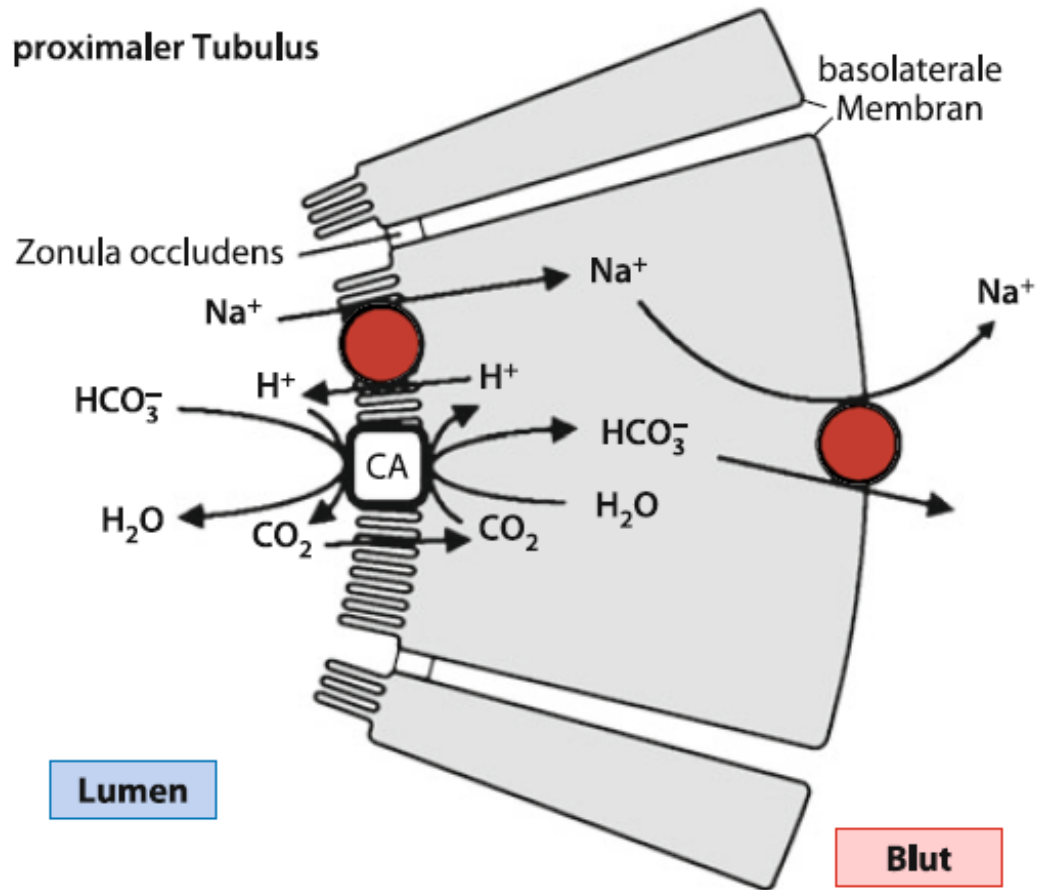
Natriumresorption

- **Proximaler Tubulus:**
SGLT1, SGLT2, Na-H-Antiport, Na-AS-Symport, Na-Phosphat-Symport, Na-Anionen-Symport
- **Henschle Schleife:** Na-2Cl-K-Symport
- **Frühdistaler Tubulus:** Na-Cl-Symport
- **Spätdistaler Tubulus:** ENaC



	Wasser	Natrium	Kalium	Chlorid
Prox. Tubulus	60%	60%	60%	60%
Absteig. Henle Schl.	20%			
Aufsteig. Henle Schl.		25%	20%	25%
Dist. Tubulus	10%	10%	variabel	10%
Sammelr.	9%	5%	variabel	5%
	ADH	Aldosteron		

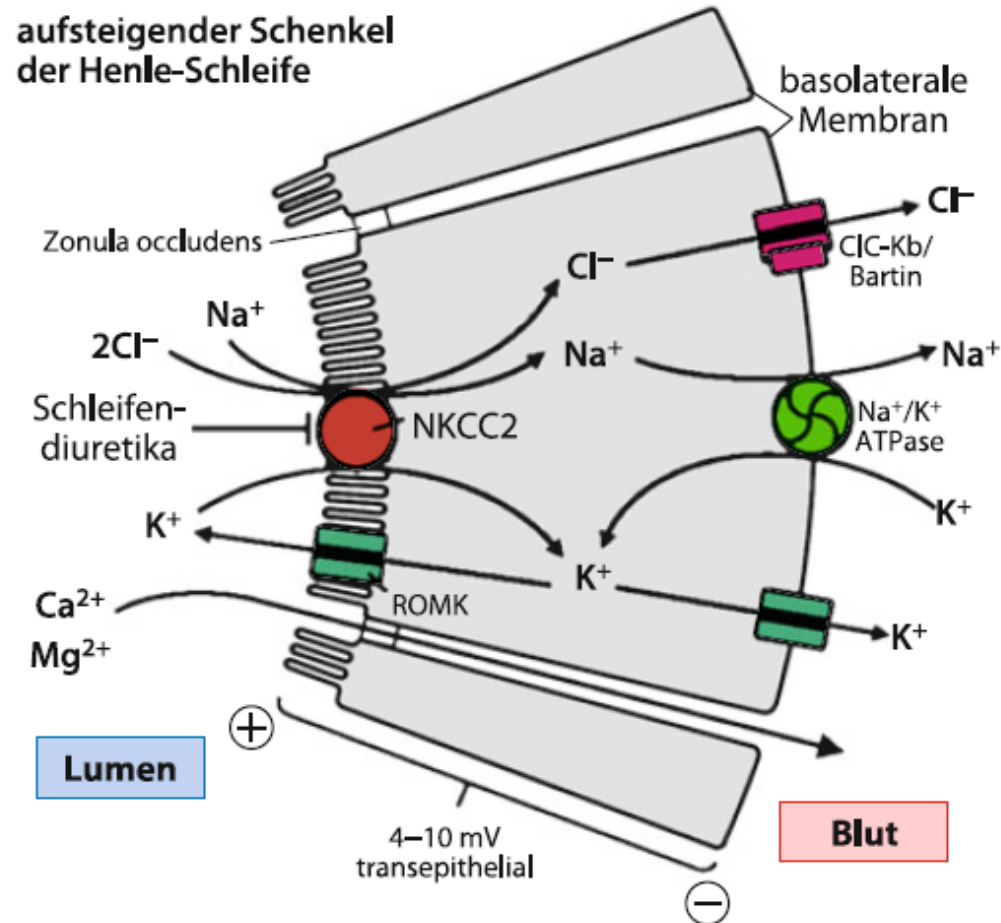
Carboanhydrataseinhibitoren



Carboanhydrataseinhibitoren

- *Acetazolamid, Dorzolamid, Brinzolamid*
- **PD:** CA-Inhibition in proximalem Tubulus -> Na-H-Antiport ↓
- **NW:** metabolische Acidose, Hypokaliämie, Allergien, Nierensteine
- Selbstlimitierender Effekt -> Tubuloglomerulärer Feedback
- Natriuresesteigerung ca. **2-4%**
- Kaum noch im Einsatz als Diuretikum, jedoch bei Höhenkrankheit und Glaukom

Schleifendiuretika



Schleifendiuretika

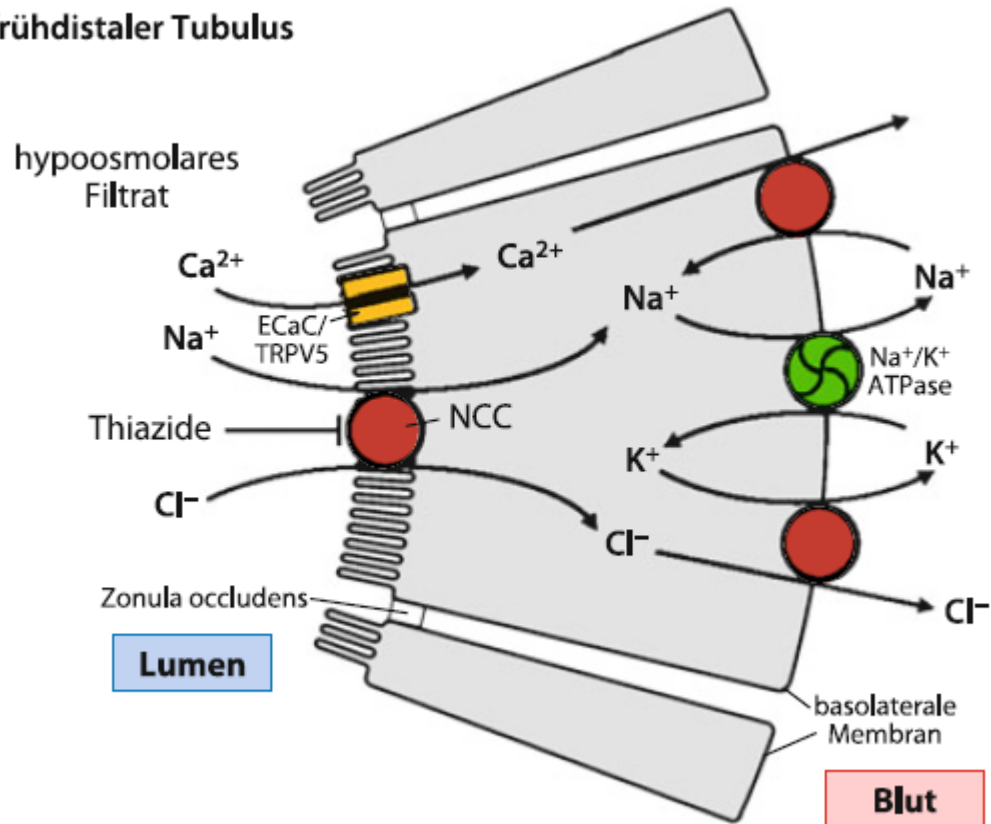
- *Furosemid, Torasemid, Bumetanid, Piretanid, Etacrynsäure*
- **PD:**
 - Inhib. des Na-2Cl-K-Symporters in aufsteigender Henle'schen Schleife
 - Dilatation zentraler venöser Gefäße durch NO
 - Dil. Vas afferens und Natriuresesteig. über PG
- **PK:** $t/2 = 1-4 \text{ h}$, Wirkdauer = 4-8 h, durch Sekretion (OAT) in Tubulus
- Natriuresesteigerung um **20-25%**, jedoch postdiuretische Natriumretention

Schleifendiuretika

- Auch bei geringer GFR wirksam
- **NW:**
 - Hypocalzämie, -magnesiämie, -kaliämie
 - Ototoxisch (reversibel)
 - Hyperurikämie
- **WW:** Digitalisglykoside, NSAIDs, Antihypertensiva, Laxantien, Aminoglycoside, Cisplatin, Lithium
- **Ind:** Herzinsuff., Hypertonie, Ödeme, Hypercalzämie, drohendes Nierenversagen
- **CAVE:** Auswaschung des Tonizitätsgradienten!

Thiaziddiuretika

frühdistaler Tubulus



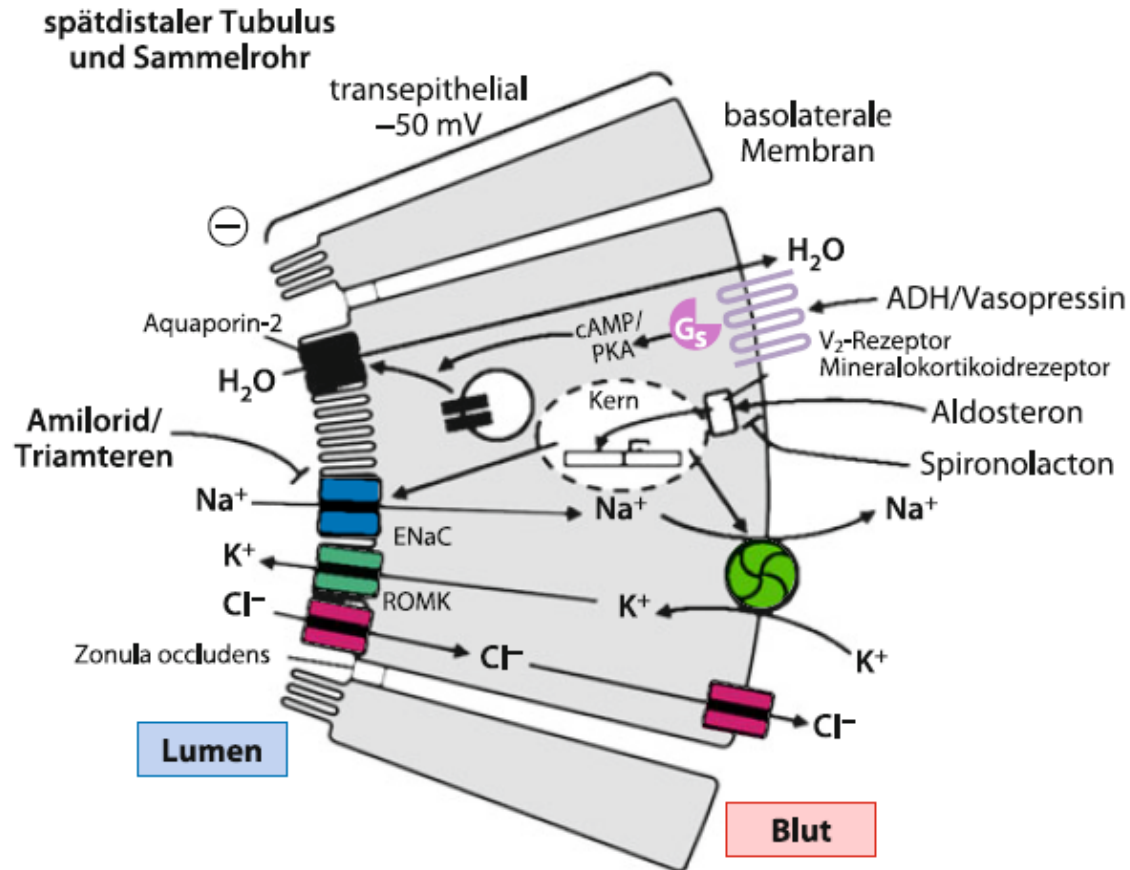
Thiaziddiuretika

- *Hydrochlorothiazid, Chlortalidon, Xipamind, Indapamid*
- **PD:**
 - Inhib. des Na-Cl-Symporters im frühdistalen Tubulus
 - Aktivierung Ca-abhängiger K-Kanäle
 - leichte Inhibition der CA
- **PK:** $t/2 = 3-60\text{h}$, Wirkdauer = 8-72h, durch Filtration und Sekretion in Tubulus
- Natriuresesteigerung um **bis 10%**, keine postdiuretische Natriumretention

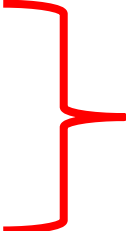
Thiazididruetika

- Wirkungsverlust bei $GFR < 50 \text{ ml/min}$ -> Ausnahme: *Xipamid*
- **NW:**
 - Hypokaliämie
 - Hypercalzämie
 - Hyperurikämie
- **WW:** Digitalisglykoside, NSAIDs, Antihypertensiva, Laxantien, Vitamin D, Cholestyramin, Lithium
- **Ind:** Herzinsuff., Hypertonie, Ödeme, Hypocalzämie, Hypercalzurie, renaler Diabetes insipidus

Kaliumsparende



Kaliumsparende

- *Amilorid, Triamteren, Spironolacton* (aktiver Metabolit = Canrenon), *Eplerenon*
- **PD:** Im spätdistalen Tubulus Inhibition des ENaC bzw. Aldosteronrezeptorantagonisten -> ENaC ↓
- **PK:** *Amilorid u Triamteren* über OCT in Tubulus
- **NW:**
 - Hyperkaliämie (CAVE: gleichzeitiger Einsatz von ACE-H.)
 - Gynäkomastie
 - Libidoverlust
 - Menstruationsstörungen Spironolacton
- Natriuresesteigerung um **3-5%**, oft in Kombination mit anderen Diuretika

Nebenwirkungen - generell

- Hypovolämie
- Thrombosegefahr ↑
- Hypokaliämie (bzw. Hyperkaliämie)
- Metabolische Alkalose (sek. Hyperaldosteronismus)
- Hyperurikämie
- verminderte Glucosetoleranz
- Dyslipidämien (LDL und VLDL ↑ um 5-10%)
- Allergische Reaktionen bei Sulfonamiden
- Harninkontinenz, Impotenz

Osmodiuretika

Mannitol

- **PD:**
 - Aufbau osmotischer Gradient in Tubulus
 - Hypernatriämie -> Anstieg osmotischer Druck in Plasma
- **PK:** renal filtriert, nicht resorbiert
- **NW:** Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit;
 - bei Überdosierung: Volumenexpansion, Hyponatriämie, Hypoosmolarität
- **Ind:** akutes Hirnödem, akuter Glaukomanfall
- **NICHT bei generalisierten Ödemen!**

Nephrotisches vs nephritisches Syndrom

- **Ursachen:**

Minimal Change GN, FSGN, Membranöse GN, IgA GN, Poststreptokokken GN, Diabetische Nephropathie, Hypertonie, Kollagenosen, Amyloidose, Infektionen (HUS), ...

- **Nephrotisches Syndrom:**

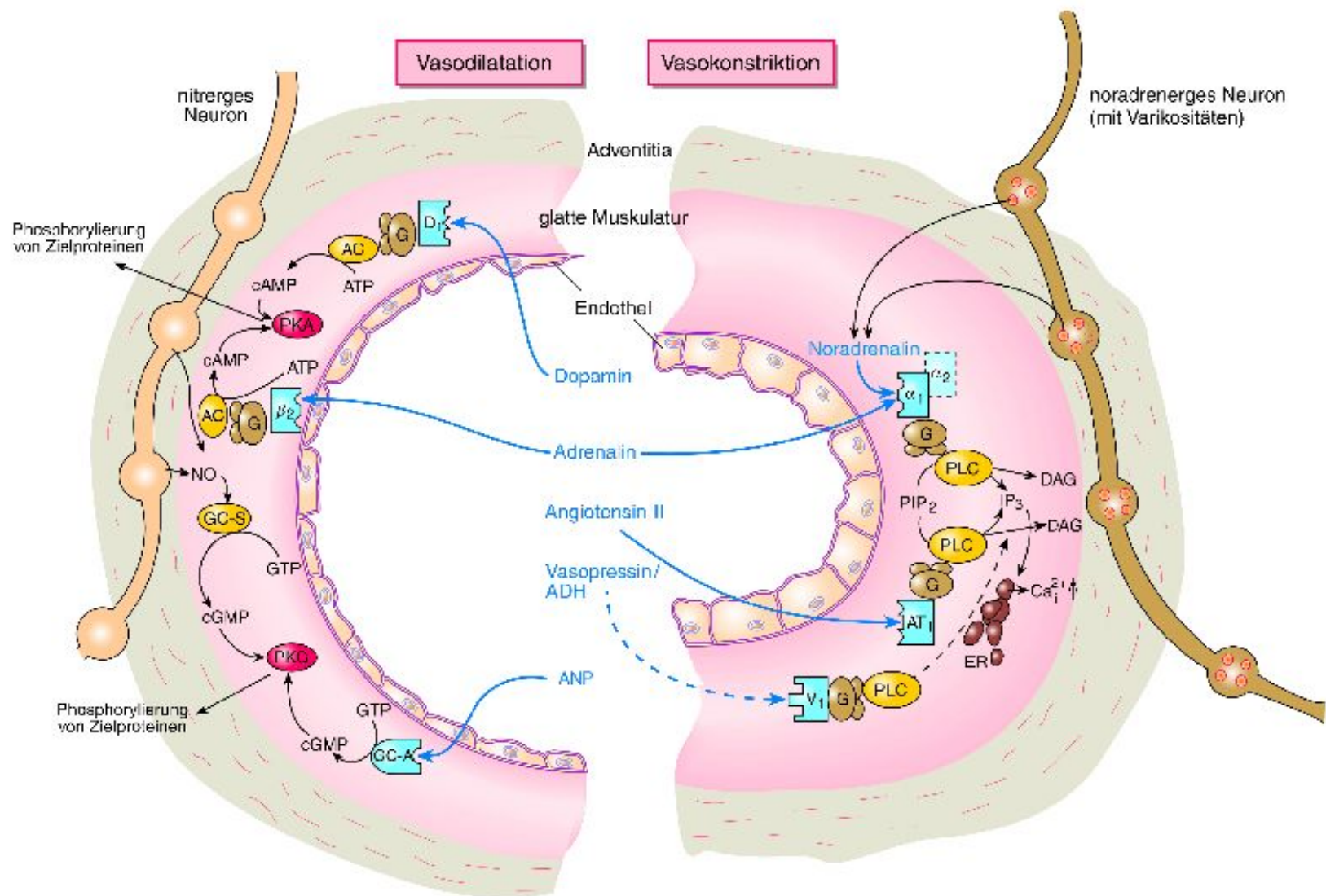
- Proteinurie, Dyslipidämie, Hypoproteinämie, Ödeme

- **Nephritisches Syndrom:**

- glomeruläre Hämaturie, Proteinurie, Hypertonie, Ödeme

RAAS

- Physiologie (Bestandteile, Rezeptoren, Wirkungen, ...)
- Reninantagonisten
- ACE-Inhibitoren
- AT₁-Antagonisten
- Aldosteronantagonisten
- Hypertension (Klinik, Diagnostik, Subtypen, ...)



β_1
NaCl ↓
Perfusionsdruck ↓



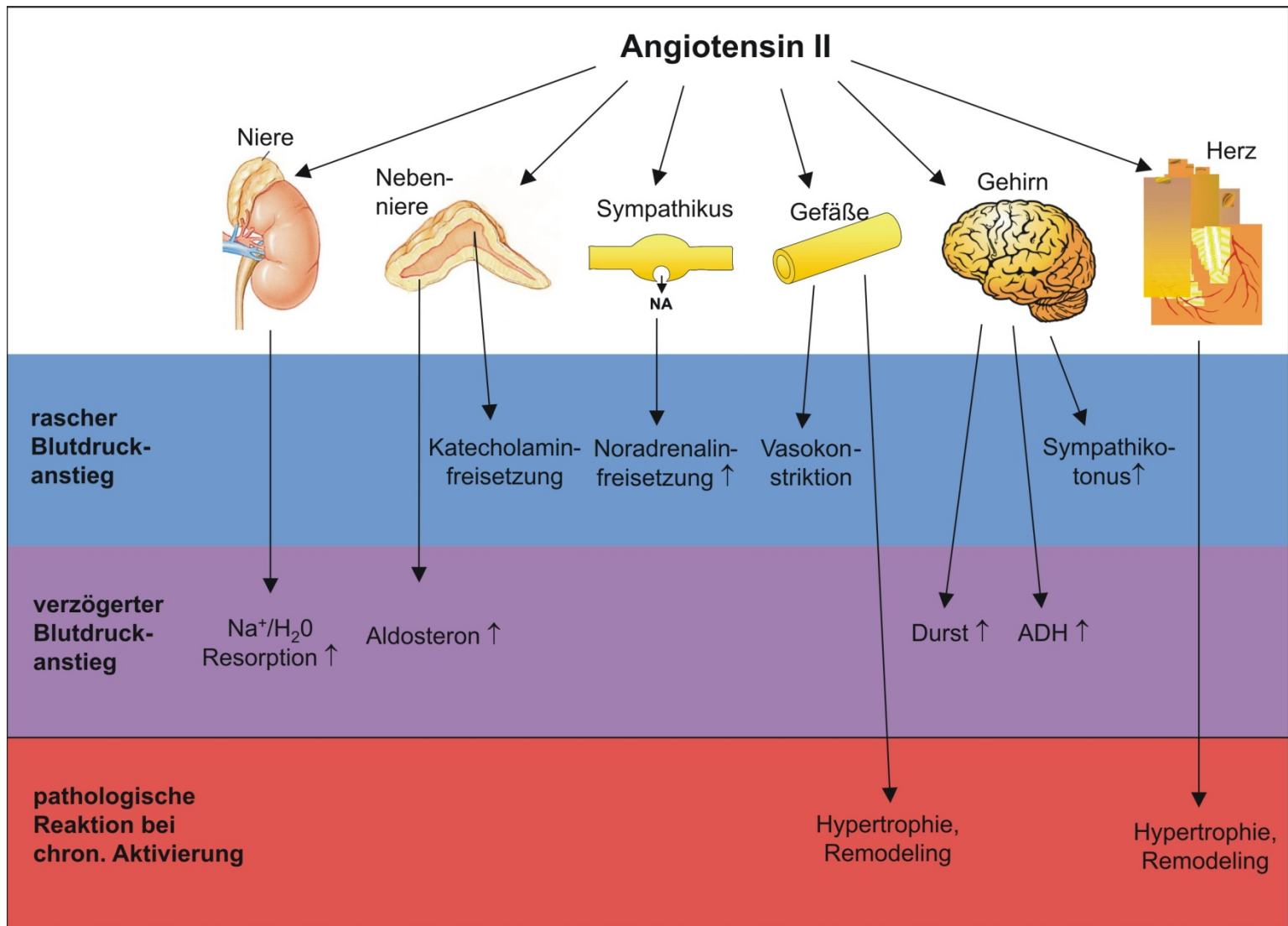
Angiotensinogen $\xrightarrow{\text{Renin}}$ Angiotensin I $\xrightarrow{\text{ACE}}$ Angiotensin II

RAAS - Renin

- **Freigesetzt durch:**
 - erniedrigten Perfusionsdruck in der Vas afferens
 - durch verminderte NaCl-Konzentration an Macula Densae
 - Sympathikus (β_1)
 - Prostaglandine (PGI_2 , PGE_2)
- **Effekte:**
 - wirkt als Protease
 - Spaltet Angiotensinogen zu Angiotensin I
 - hat jedoch auch Hormoncharakter ((Pro)Renin-Rezeptoren -> Hypertrophie, Fibrose, Apoptose)

RAAS - ACE

- **ACE = Kininase II**
 - an Membran von Endothelzellen
 - aktiviert Angiotensin I zu Angiotensin II
 - inaktiviert Bradykinin, Kallidin und Substanz P (Vasodil., NO und PGI₂ ↑)
- **ACE2**
 - Bedeutung noch unklar
 - möglicherweise antihypertensive Gegenregulation (Mas Rezeptor)
 - spaltet eine AS von AngI bzw. AngII ab
- **Cathepsin G, Chymase** -> alternative Wege zur Synthese von Angiotensin II -> „angiotensin escape“



RAAS – Angiotensin II

- **Angiotensin II** -> Wirkung primär über **AT₁** (Gq):
 - Vasokonstriktion (systemisch, Vas efferens)
 - Steigerung GFR
 - Steigerung des Sympathikus (präsynaptisch)
 - Synthese u. Freisetzung von Aldosteron aus NNR
 - Steigerung der Adrenalinfreisetzung aus NNM
 - Remodelling des Herzmuskels
 - Durstauslösung in Hypothalamus
 - Freisetzung von ADH
 - Hemmung Reninfreisetzung
 - Uteruskontraktion

RAAS - Aldosteron

- **Aldosteronfreisetzung** aus Zona Glomerulosa:
 - Hypovolämie
 - Hyponatriämie
 - niedriger Perfusionsdruck in Vas afferens
 - Hyperkaliämie
 - Angiotensin II
 - ACTH
- **Wirkungen:**
 - renale Natriumresorption ↑
 - renale Kalium- und H⁺-ausscheidung ↑

RAAS - Angiotensinrezeptoren

- **AT₂:**
 - Ser/Thr-Phosphatase, MAP Kinase, G-Protein-gekoppelte Wirkungen (K⁺- und Ca⁺⁺-Kanäle; NO und cAMP Synthese)
 - Vasodil., antiprolif., proapoptisch, natriuretisch, antihypertensiv
 - Überexpression führt zu Herzhypertrophie und Fibrose
 - primär in fetalem Gewebe exprimiert
- Über **AT₃** und **AT₄** wenig bekannt
- AngIII, AngIV teilweise ähnliche Effekte wie AngII
- Lokale RAAS Systeme

Renininhibitor

Aliskiren (Zankiren, Remikiren -> Klin. Erprobung)

- **PK:** Bioverfügbarkeit 2-3%, $t/2 = 40\text{h}$, primär unverändert billiär eliminiert (geringer CYP3A4 metabol.), Substrat von Pgp.
- **NW:** GI-Störungen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Hyperkaliämie
- **Ind:** essentielle Hypertonie
- **KI:** Schwangerschaft, Diabetes bzw. Niereninsuffizienz (v.a. in Komb. Mit ACE-Inhib. od. ARB)
- **WW:** Resorption von Furosemid ↓, Spiegelsteigerung durch Ciclosporin und Atorvastatin
- Wirkungsbegrenzung durch Steigerung der Reninfreisetzung.

ACE-Inhibitoren

*Captopril, Enalapril, Lisinopril, Fosinopril,
Ramipril, Quinapril, Spirapril, Trandolapril, ...*

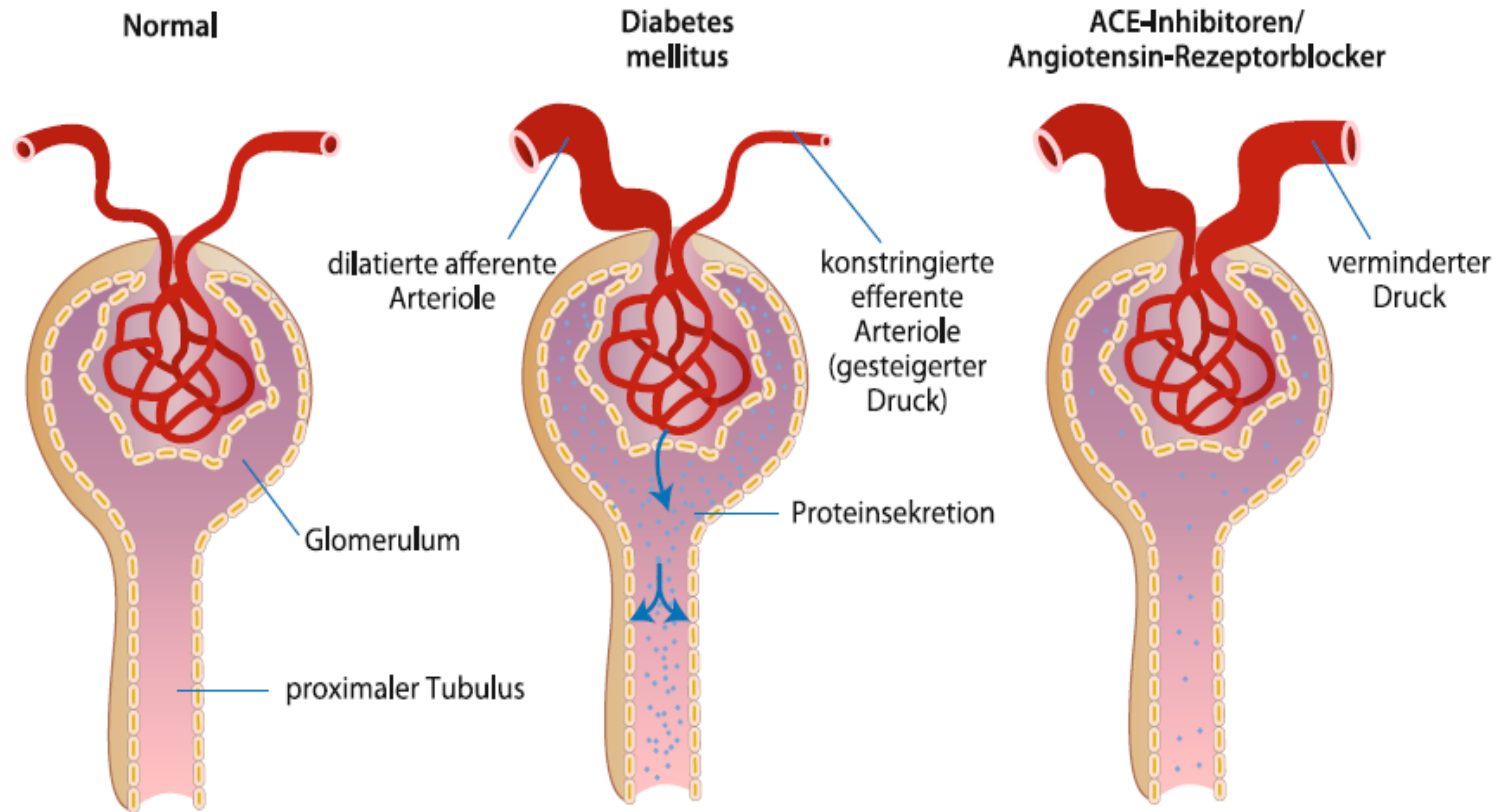
- **PD:**
 - verminderte Bildung von Angiotensin II
 - Erhöhter Spiegel von Bradykinin
 - Hemmung lokaler RAAS
 - Hemmung Remodeling

ACE-Inhibitoren

- **PK:**
 - Prodrugs (*Rami, Enala, Fosino, Qunia*)
 - $t/2=8-24h$ (Ausnahme: *Ramipril*, 48h)
 - primär renal eliminiert (Aussn.: *Fosino, Spira, Capto, Tranodola* -> hepatisch und renal)
 - hohe Proteinbindung (>95%): *Fosino, Qunia*
- **NW:**
 - Hyperkaliämie
 - Angioneurotisches Ödem -> Absetzen!!
 - trockener Reizhusten (2-20%)
 - *Captopril* (Sulfhydrylgruppe): Neutropenie, Hautausschläge, Geschmacksstörungen

ACE-Inhibitoren

- **Ind:** chronische Herzinsuffizienz (CAVE: langsame Dosissteigerung -> Hypotoniegefahr), Hypertonie, diabetische Nephropathie, s.p. Myocardinfarkt
- **KI:** Schwangerschaft (CAVE: Teratogenität), Nierenarterienstenose
- **WW:** Kaliumsparende Diuretika, NSAIDs



AT₁-Antagonisten

Candesartan, Valsartan, Losartan, Eprosartan, Irbesartan, Olmesartan, Telmisartan

- **PK:**
 - Prodrugs -> *Candesartan, Losartan* (CYP3A4, 2C9)
 - $t/2 = 6-20\text{h}$ -> Wirkdauer: ca. 24h
 - renal und biliär eliminiert (Ausnahme: *Telmisartan* -> nur biliär)
 - hohe Proteinbindung: >90-95%
- **NW:** Ident wie ACE-Inhib., jedoch weniger Husten und Ödeme, selten TA-Anstieg
- **Ind, KI, WW:** wie ACE-Inhib.
- Upregulation von AngII -> möglicherweise günstiger Effekt auf AT₂

Aldosteronrezeptorantagonisten

Spironolacton (akt. Metabol. -> *Canrenon*), *Eplerenon* (CYP3A4)

- **PK:** $t/2 = 17-22\text{h}$ bzw. 4-6h
- **NW:**
 - Hyperkaliämie (beide)
 - nur *Spironolacton*: Libidoverlust, Potenzstörungen, Gynäkomastie, Menstruationsstörungen
- **Ind:** Hyperaldosteronismus, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Leberzirrhose
- **KI:** Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft
- **WW:** ACE-Inhib., AT_1 -Antagon., NSAIDs, Digitalisglyc.

Hypertonie

- $\geq 140/90$ mmHg in Praxis
- $\geq 135/85$ mmHg bei ≥ 7 von 30 Selbstmessungen

Hypertonie

- **Primäre HT (90 %)** -> Ursache unbekannt, vmtl.:
 - metabolisches Syndrom -> Leptin
 - erhöhte Kochsalzzufuhr
 - endotheliale Dysfunktion
 - Quabain
 - polygene Vererbung (RAAS, ENaC, Sympath., ...)
 - verminderte Nephronanzahl
 - Schlafapnoe
- **Sekundäre HT (10%)** -> Ursache bekannt:
 - Nierenarterienstenose, Fibromuskuläre Dyspl.
 - interstitielle Nephritiden, diab. Nephropath.
 - Phäochromozytom, Conn-Syndr, Cushing-Syndr.

Hypertonie

- **Symptome und Folgeerkrankungen:**
 - meist asymptomatisch
 - Kopfschmerzen, Nasenbluten, Benommenheit
 - Artherosklerotische Veränderungen
 - pektianguinöse Beschwerden, LVH
 - Retinopathie, Nephropathie, ANV
 - Enzephalopathie, Hirnblutung, Aortenaneurysma
 - mikroangiopathische hämolyt. Anämie
 - ...

Hypertonie

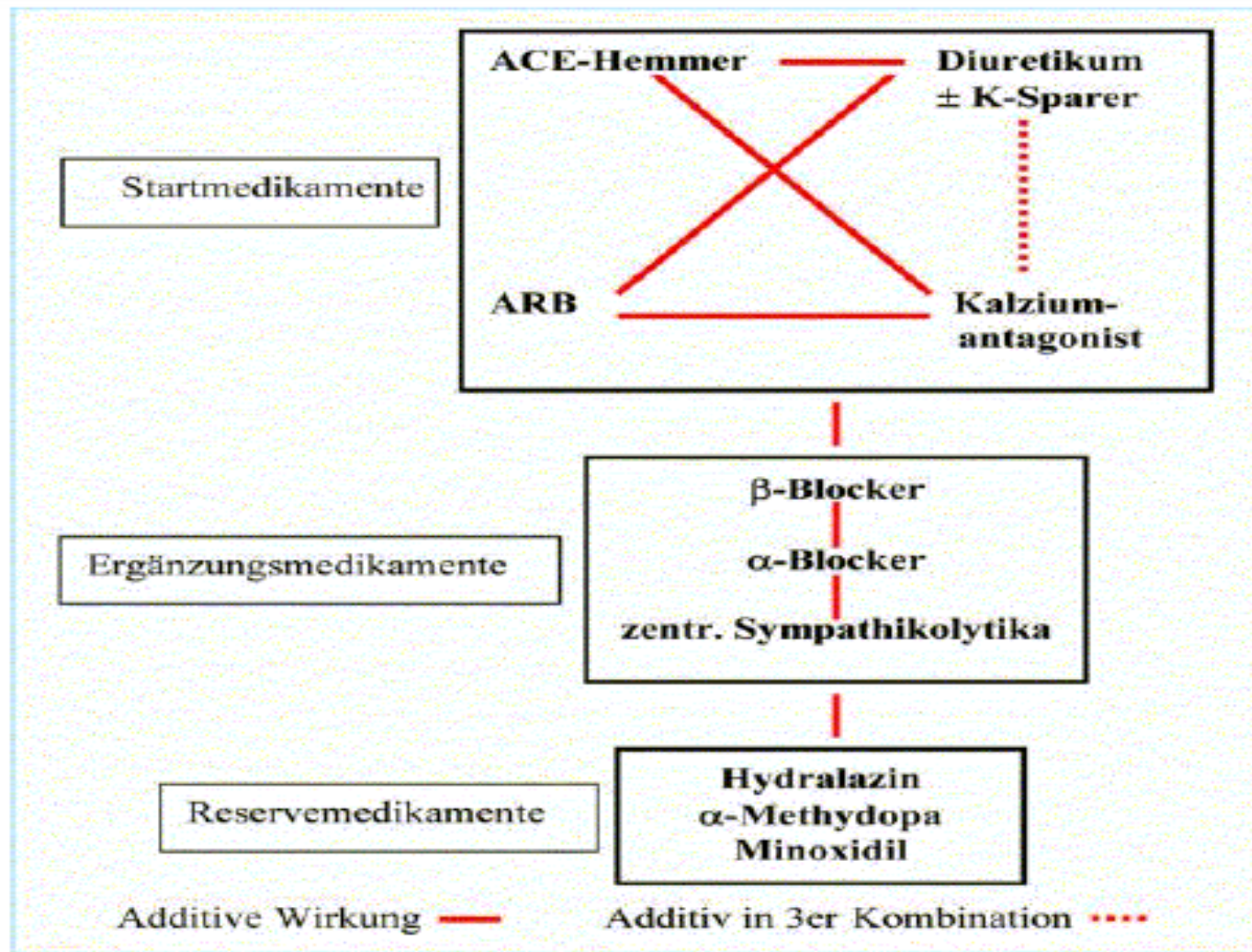
- **Diagnostik:**
 - Anamnese
 - physiologische Krankenuntersuchung
 - Blutdruckmessung durch Arzt (CAVE: white-coat-hypertension bzw. maskierte HT)
 - Blutdruckselbstmessung
 - 24-h-Blutdruckmessung
 - Labor: Elektrolyte, Kreatinin, BZ, HbA1c, Lipide, BB
 - Harn: Stix, Sediment, Albumin
 - EKG, Pulsstatus, US, ...

Hypertonie

- **Therapie -> Lebensstilmodifikation**
 - Gewichtsreduktion, Regelmäßige Bewegung
 - Kochsalzrestriktion (max. 6g/d)
 - Alkoholkarenz, Nikotinkarenz
 - mediterrane Kost (Obst, Gemüse, Fisch)
- **Blutdruckreduktion:**
 - 5-20 mmHg -> pro 10 kg Gewichtsreduktion
 - 4-9 mmHg -> körperliche Aktivität
 - 2-8 mmHg -> Kochsalzreduktion

Hypertonie

- **Zielwerte:**
 - generell: <140/90 mmHg
 - Niereninsuffizienz, Diabetes: <130/80 mmHg
 - Proteinurie >1g/d: <125/75 mmHg
- Medikamentöse Behandlung erfordert meistens Kombinationsbehandlung von zwei bis drei Präparaten
- Frühe Kombination vs. Austitrieren
- Wenn trotzdem keine adäquate Einstellung möglich -> Verdacht auf sekundäre HT



Hypertensive Krise vs. Notfall

- **Hypertensive Krise:**
 - RR Anstieg $>230/130$ mmHg ohne Symptome eines Organschadens
 - RR Kontrolle nach 30min, Senkung innerhalb 24h mittels oraler Antihyp.
- **Hypertensiver Notfall:**
 - Kritischer RR Anstieg mit Organschäden (Lungenödem, Blutungen, Infarkt, ...)
 - Sofortige Senkung um max. 30% des Ausgangswertes in der ersten Stunde
 - bei Aortendissektion -> rasch <120 mmHg anstreben
 - bei akuter Linksherzinsuff. -> innerhalb 15min auf $<140/90$

Bilder aus

- Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K. (2009). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10. Auflage. München: Elsevier.
- Freissmuth, M., Offermanns, S., Böhm, S. (2012). *Pharmakologie & Toxikologie*. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

- Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K. (2009). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10. Auflage. München: Elsevier.
- Brunton, L.L., Chabner, B.A., Knollmann, B.C. (2011). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition*. McGraw-Hill Companies.
- Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K. (2009) *Innere Medizin*. 6. Auflage. München: Elsevier.
- Freissmuth, M., Offermanns, S., Böhm, S. (2012). *Pharmakologie & Toxikologie*. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Karow, T. & Lang-Roth, R. (2011). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 19. Auflage. Köln.
- Herold, G. (2013). *Innere Medizin*. Köln.

Danke für die Aufmerksamkeit!