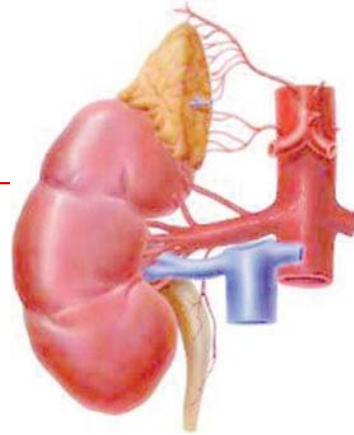
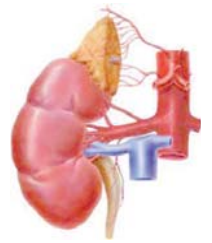


DIURETIKARESISTENZ



M. Merkle

Übersicht



Physiologische Grundlagen

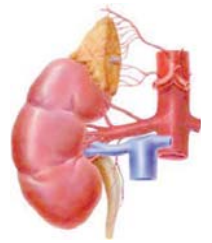
Natriurese – Drucknatriurese
Wirkprinzip Diuretika

Effektivität der diuretischen Therapie

Mechanismen der Gegenregulation
Dosis – Applikationsform
Salzinterferenz – Begleitmedikation
Begleiterkrankungen

Therapeutische Strategien

Natriurese I



Zielgröße

effektives zirkulierendes Volumen (Volumenregulation)

Voraussetzung: polarisierte Tubulusepithelzelle

- apikaler Transporter oder Kanal
(kein passiver Transport geladener Partikel durch Zellmembranen möglich)
- basolaterale Na-K-ATPase
(Aufrechterhaltung eines elektrischen Gradienten)



Natriurese II

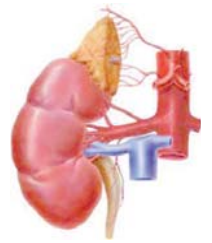


Anteil der verschiedenen **Tubulussegmente** an der **Natrium-Rückresorption**

- proximaler Tubulus **60-65%**:
Na-H-Austauscher (AngII, Noradrenalin)
- Henle'sche Schleife **25-30%**:
Na-K-2Cl-Kotransporter (flussabhängig)
- distaler Tubulus **5%**:
Na-Cl-Kotransporter (flussabhängig)
- Sammelrohre **< 5%**:
Na- und K-Kanäle (Aldosteron)

Ausscheidung von 0,5% des filtrierten Natriums

Diuretika Wirkprinzip I

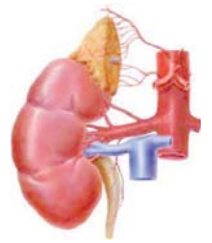


Grundprinzip =

Verminderung der tubulären Natrium-Rückresorption

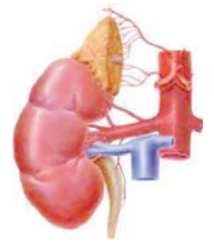
- Hemmung der Carboanhydrase (Azetazolamid)
- kompetitive Hemmung der Chlorid-Bindungsstelle des Na-2Cl-K- bzw. des Na-Cl-Transporters (Schleifendiuretika bzw. Thiazide)
- Hemmung der Expression von Na- und K-Kanälen (Aldosteronantagonisten)
- Verminderung der Na-Kanal-Aktivität (Amilorid)

Diuretika: Präparategruppen



- **Schleifendiuretika:**
Furosemid, Torasemid, Arelix, Piretanid
- **Hydrochlorothiazid; Thiazidanaloga:**
Aquaphor, Xipamid, Hygroton
- **Aldosteronantagonisten:**
Aldactone, Spironolacton
- **kalium-sparende Diuretika:**
Amilorid, Triamteren

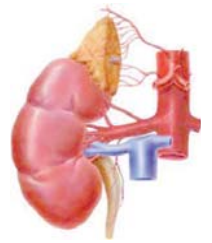
Folgen der diuretischen Therapie I



Kompensationsmechanismen: akut

- Flüssigkeitsverlust führt zu **Aktivierung des RAAS und des Sympathikus**
- Angiotensin II, Noradrenalin und Aldosteron führen zu verstärkter tubulärer Natrium-Rückresorption
- Hypotonie führt über Verminderung der **Drucknatriurese** ebenfalls zu verstärkter Natrium-Rückresorption

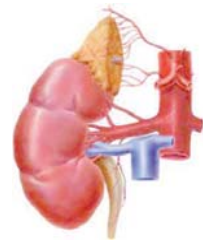
Folgen der diuretischen Therapie II



Kompensationsmechanismen: chronisch

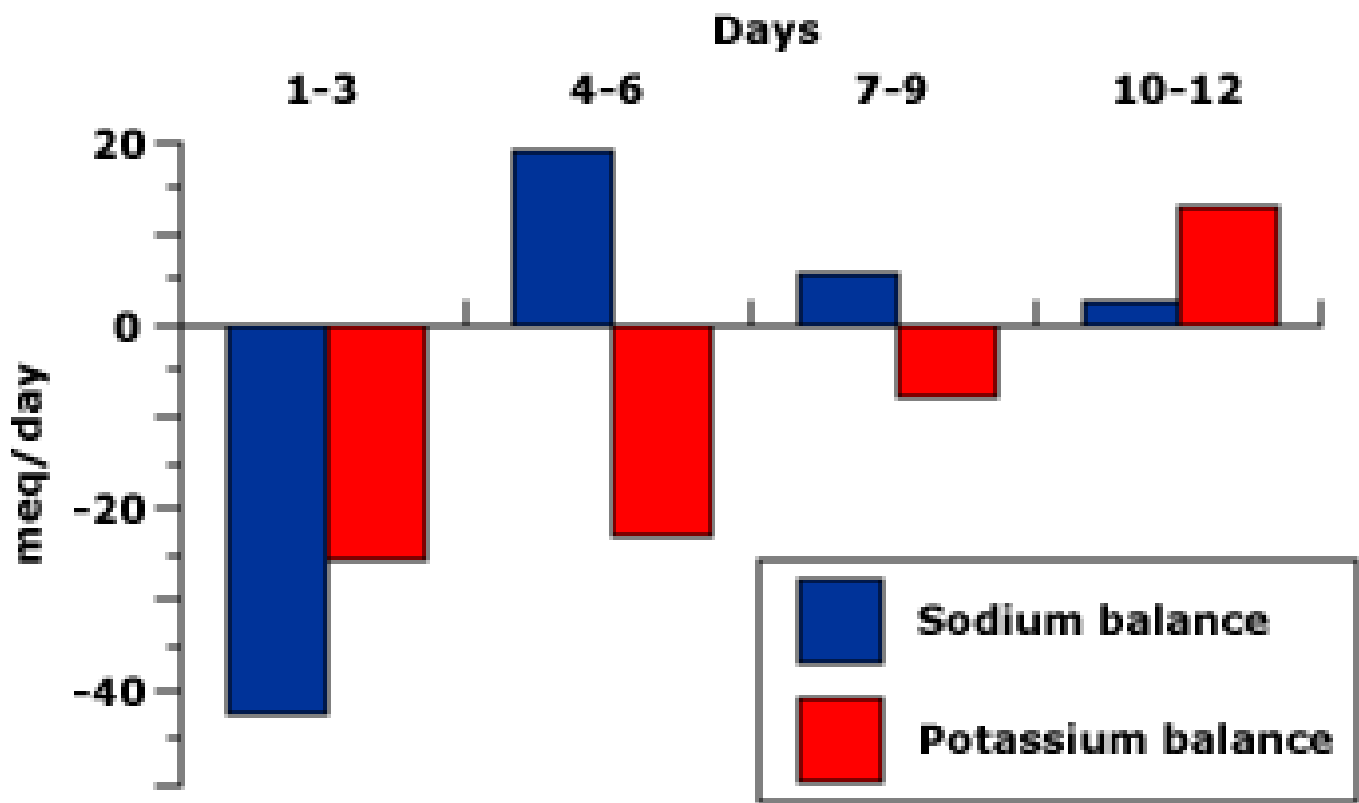
- flussvermittelte verstärkte Natrium-Rückresorption in distal gelegenen Tubulussegmenten
 - verstärkte Natrium-Rückresorption in nicht diuretika-sensitiven Tubulussegmenten (Hypertrophie, Aldosteron)
 - verminderte Filtration von Diuretika aufgrund Reduktion der GFR
- Etablierung eines neuen Gleichgewichtes

Folgen der diuretischen Therapie III

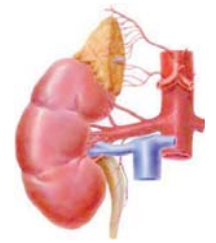


chronische Kompensation:

Beispiel: Etablierung eines neuen Gleichgewichtes (HCT)

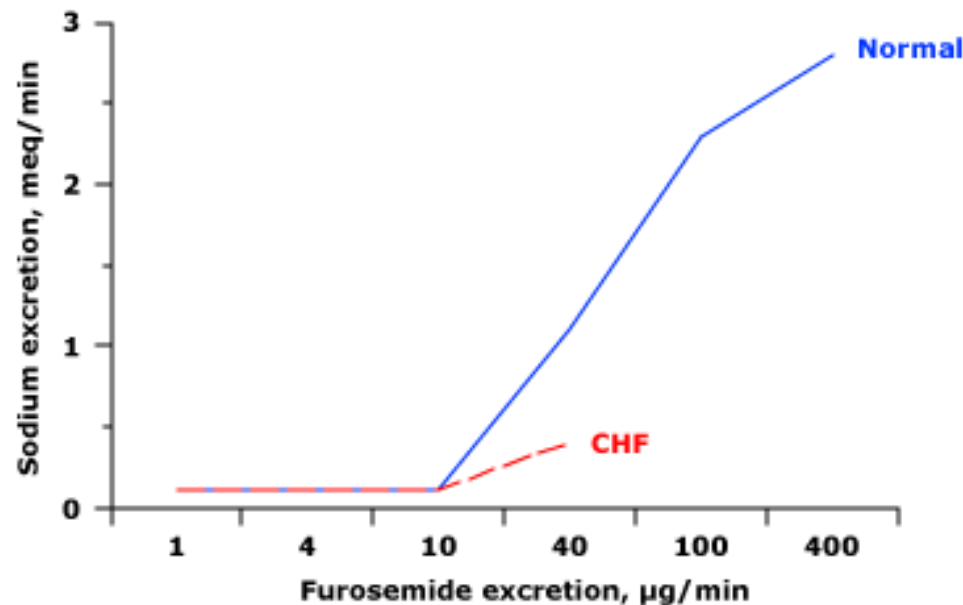


Dosierung

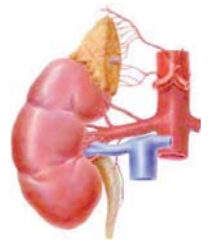


Diuretikaschwelle

- zur Steigerung der Natriuresis notwendige Dosis
- Erreichen der Schwelle in der Regel mit Furosemid
ca. 80 mg bei Herzinsuffizienz
ca. 125 mg bei Niereninsuffizienz



Applikationsform



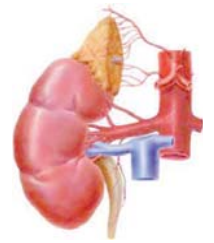
in der Regel **bei generalisierten Ödemen** nur etwa halbmaximale Resorption durch

- Schleimhautödem
- verzögerte Peristaltik
- verminderte Durchblutung

Verminderung der enteralen Resorption bei

- **Stauungsgastritis**
- **Urämie**

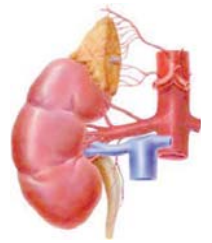
Salzsensitivität



1. Genetisch bedingte Variabilität
2. **Zunahme der Salzsensitivität** mit/bei
 - Alter
 - Adipositas
 - metabolischem Syndrom
 - Niereninsuffizienz

Unabhängig davon: die Prävalenz der essentiellen arteriellen Hypertonie proportional zur **Salzzufuhr** (selten in Populationen mit durchschnittlichem Salzkonsum von $< 1,2\text{g/d}$); Reduktion der Salzzufuhr um $1,7\text{g/d}$ senkt RR bei Hypertonie um $5/3\text{mmHg}$

Prostaglandine I

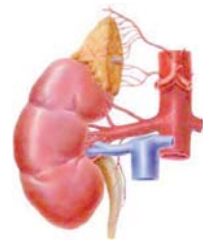


↑ intrarenale Prostaglandinsynthese durch
AngII und Noradrenalin

Physiologischer Effekt:

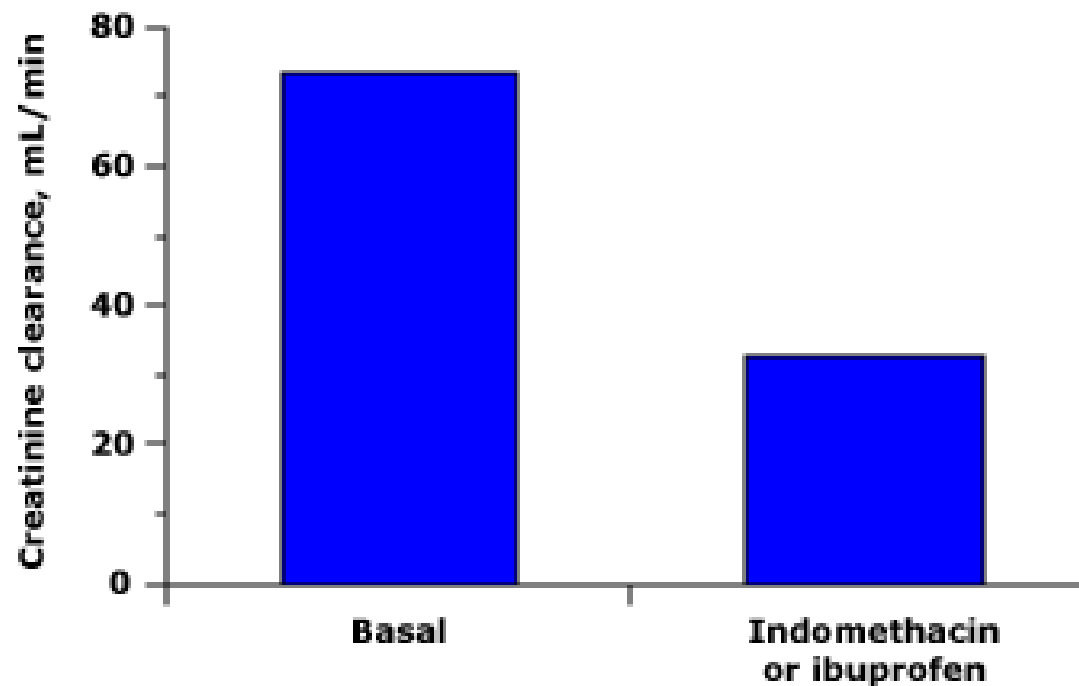
wirkt einer überschießenden Vasokonstriktion
bei intravasaler Volumendepletion
(z.B. bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz oder
Leberzirrhose) entgegen

Prostaglandine II

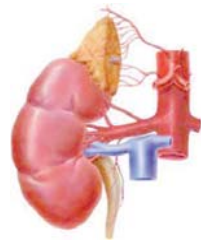


Effekt von NSAR bei Patienten mit reduziertem effektiven zirkulierenden Volumen

Beispiel: Gabe von Indomethacin bei Patienten mit Leberzirrhose



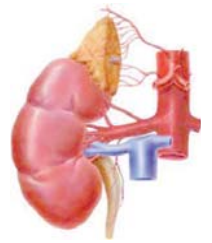
Begleitmedikation



Medikamente, die direkt mit der Wirkung von Diuretika interferieren können:

- Betalaktam-Antibiotika, Sulfonamide, Valproat, MTX, Probenecid (Anionentransporter)
- Cotrimoxazol (Na-Kanal im Sammelrohr)

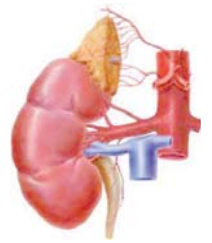
Zusammenfassung



Determinanten der Effektivität der diuretischen Therapie

- Wirkort
- Wirkzeit
- Dosis
- Resorption
- Filtration
- Gegenregulationsmechanismen
- Salzzufuhr
- Begleitmedikation

Definition Diuretikaresistenz

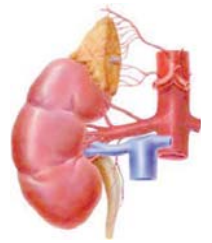


Klinisch: unzureichende Negativbilanzierung trotz diuretischer Therapie

Formal:

- keine negative Natriumbilanz trotz Salzrestriktion und Gabe von 250 mg Furosemid täglich
- Natriuresis $< 90\text{mmol}/72\text{Std}$ unter Gabe von 2 x 160 mg Furosemid täglich

Therapieempfehlung I

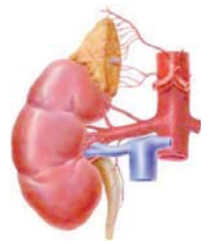


(extrarenales) Problem

Lösung

- normaler Volumenstatus: korrekte Diagnose !
- unzureichende Dosierung: Dosissteigerung
- Bioverfügbarkeit: intravenöse Gabe
- exzessive Natriumzufuhr: Salzrestriktion
- Interferenz: Begleitmedikation prüfen !

Therapieempfehlung II



(renales) Problem

- unzureichende Filtration:
- distale Rückresorption:
- niedriges Urinnatrium: Azetazolamid

Lösung

- kontinuierliche Gabe;
Verabreichung mit Albumin;
Spironolacton
(Herzinsuffizienztherapie !)
- sequent. Tubulusblockade