

Diuretika: Substanzen, die (durch Hemmung der renalen Rückresorption v.a. von Na^+ , Cl^- u. HCO_3^- -Ionen) eine erhöhte Elektrolytausscheidung sowie (indirekt) eine erhöhte Wasserausscheidung bewirken, somit das Plasmavolumen senken und Stauungssymptome verbessern

Saluretika: Substanzen, die eine verstärkte renale Ausscheidung von Elektrolyten (v.a. Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-) und sekundär von Wasser bewirken (→ = alle Diuretika außer Osmodiuretika)

CAVE: Diuretika steigern nicht die Ausscheidung harmpflichtiger Substanzen

- Diuretika sind **reversible Hemmstoffe** von carriervermittelten Transportprozessen im Tubulussystem der Niere
- die **Wirkung** erfolgt v.a. **luminal** (Ausnahme: Osmodiuretika)
- **wirksame Konzentrationen** werden durch **Sekretion im proximalen Tubulus** erzielt über
 - Transportmechanismen für **organische Anionen** [*Thiazide, Schleifendiuretika, Carboanhydrasehemmer, Spironolacton*]
 - Transportmechanismen für **organische kationen** [*Amilorid*]
- **Anstieg der tubulären Diuretikakonzentration auf das 20-100-fache der Plasmakonzentration** (→ scheinbar nierenspezifische Wirkung der Diuretika“)
- die systemischen Konzentrationen sind für eine klinisch relevante Auswirkung zu gering (obwohl sich auch an anderen Epithelien extrarenale Effekte nachweisen lassen)

low-ceiling-Diuretika

Definition: haben eine **flache Dosis-Wirkungs-Kurve** mit **früher Plateaubildung**
→ eine weitere Steigerung der Dosis erhöht dann nicht mehr die Wirkung

Substanzen: **Thiazide, K^+ -sparende Diuretika, Aldosteronantagonisten**

high-ceiling-Diuretika

Definition: haben eine **steile Dosis-Wirkungs-Kurve** mit **später Plateaubildung**
→ können die Wirkung (Diurese) über einen großen Bereich proportional zu Dosis steigern

Substanzen: **Schleifendiuretika**

Anwendung

bei **Herzinsuffizienz** u. **Hypertonie** (v.□a. Thiazide u. Analoga; s. **Antihypertensiva**); kaliumsparende D. meist in Komb. mit Saluretika (um einer **Hypokaliämie** vorzubeugen);

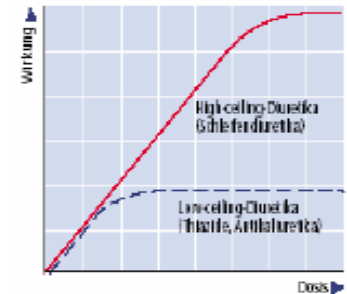
Aldosteronantagonisten v.□a. bei mit **Hyperaldosteronismus** einhergehenden Erkr.; osmot. wirkende D. bei der **Osmotherapie**; vgl. **Diurese, forcierte**;

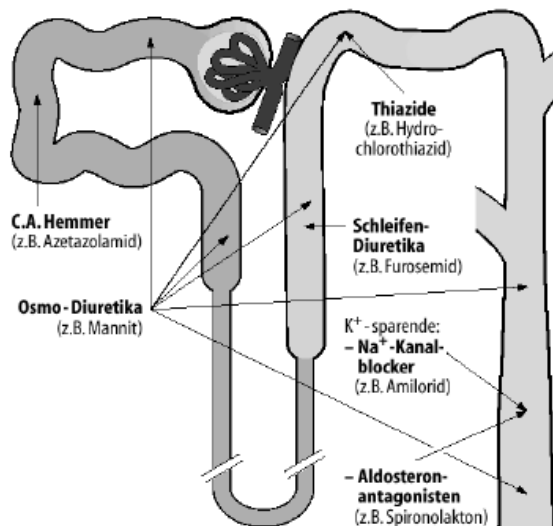
UAW

bei Thiazid- u. Schleifendiuretika häufig Elektrolytstörungen (insbes. **Hypokaliämie**), bei exzessiver Diurese u.□U. Hämokonzentration od. Kollaps inf. **Dehydratation**, bei länger andauernder

Anw. Fettstoffwechselstörungen, Störungen der Glukosetoleranz, sek. **Hyperaldosteronismus**; bei kaliumsparenden D. **Hyperkaliämie** v.□a. in Kombination mit **ACE-Hemmern**; bei

Aldosteronantagonisten Hyponatriämie, Hyperkaliämie u. **Gynäkomastie**.





	Wirkort	Mehrausscheidung	Wirkstärke
- Schleifendiuretika:	Henle-Schleife	30 %	↑
- Thiazid-Diuretika:	frühdistal	10 %	
- K ⁺ -sparende Diuretika:	spätdistal / Sammelrohr	2-3 %	
- Aldosteron-Antagonisten:	spätdistal / Sammelrohr	2 %	
- Osmotische Diuretika	proximaler Tubulus	30-40 %	
- Carboanhydrase-Hemmer	proximaler Tubulus	-	

Diurtischer Effekt, Niereninsuffizienz und Hypovolämie

- die maximale Wirkstärke eines Saluretikums wird durch das am Wirkort kontrollierbare Na^+ -Angebot begrenzt
 → Schleifendiuretika steht eine größere Substramenge zur Resorptionshemmung zu Verfügung als z.B. den Thiaziden

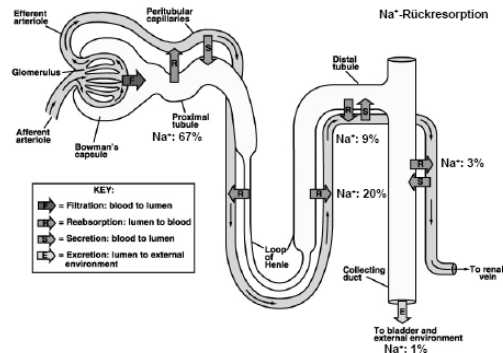
Hypovolämie

- bei Hypovolämie [und der damit verbundenen stärkeren proximal tubulären Rückresorption und verringerten $\text{FE}(\text{Na}^+)$] steht den Schleifendiuretika ein reduziertes Na^+ -Angebot im aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife zu Verfügung
 → verminderte diuretische Wirkung der Schleifendiuretika bei Hypovolämie

Niereninsuffizienz

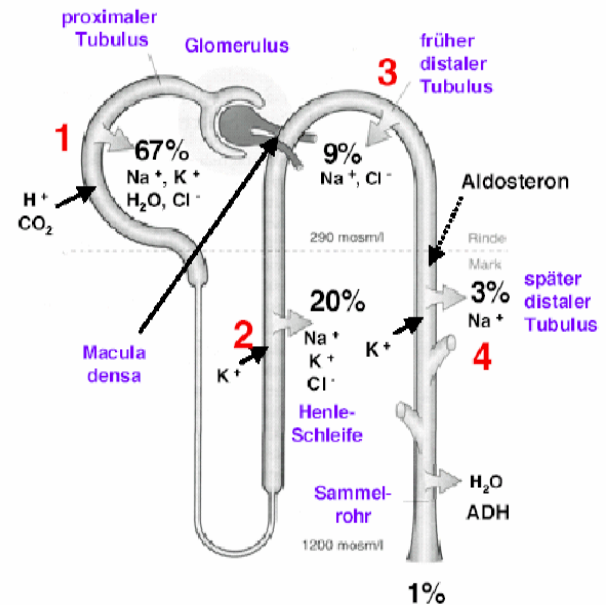
- um einen ausgeglichenen Wasser- und Elektrolythaushalt zu ermöglichen, muss sich die $\text{FE}(\text{Na}^+)$ an eine Abnahme der GFR anpassen
 Bsp.: 50%-ige Insuffizienz (=50% der nephronen noch intakt) → halbierte GFR → verdoppelte $\text{FE}(\text{Na}^+)$

segmentale/ fraktionelle Na^+ - Rückresorption als Anteil des glomerulär filtrierten Na^+	Proximaler Tubulus	Henle-Schleife	Distaler Tubulus	Total	Fraktionelle Ausscheidung [FE]
Gesunder Patient	65 %	25 %	3- 9,5 %	93 - 99,5 %	0,5-7%
Bei Hypovolämie	80%	15 %	4,5	99,9	0,1



Regulation der Natrium –Retention

Faktoren		Natrium –Retention
Hormonelle Faktoren	Aldosteron	↑
	Östrogene	↑
	Prolaktin	↑
	ANF	↓
Hämodynamische Faktoren	Renin-Angiotensin	↑
	vasoaktive Peptide	↑
	Endotoxine	↑
	Prostaglandine	↓
	Kallikrein-Kinin	↓



Regulation der Nierendurchblutung

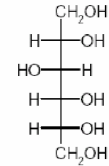
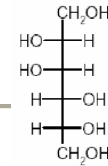
Vasokonstriktion	V.a.	V.e.	Vasodilatation	V.a.	V.e.
Katecholamine (α_1 - Rezeptoren)	●	(●)	Acetylcholin (M-Rezeptor)	●	●
Dopamin (hohe Konzentration)	●	●	Dopamin (niedrige Konzentration)	●	●
Adenosin	●		PGE ₂	●	●
Angiotensin II (AT II)	●	●	Prostacyclin	●	●
ANP		●	ANP	●	
COX -Inhibitoren (Indometacin, ASS)	●	●	Ca ²⁺ - Antagonisten	●	●
			ACE-inhibitoren	●	
			AT II - Antagonisten	●	●

Diuretikum	Gehehmtes Protein	Vorkommen des Protein
CA-Hemmer	Carboanhydrase	ubiquitär (renalder Kortex, Erys, Pancreas, Ziliarkörper des Auges, ZNS...)
Thiazid-Diuretika	Na⁺-Cl⁻-Cotransporters	Niere
Schleifendiuretika	Na⁺ - 2Cl⁻ - K⁺-Cotransporters	Niere, Darm, Innenohr, ZNS exokrine Drüsen, Erythrozyten
K⁺-sparende Diuretika	Na⁺ -Kanal [ENaC]	Niere, Darm, Lunge
Aldosteron – Antagonisten	Aldosteron-Rezeptor	Niere, Darm, Herz, Sceißdrüsen, milchdrüsen

Osmotische Diuretika

(Diuretika)

Freiname	Handelsname	Indikation
Mannitol	<i>Osmofundin®</i>	ANV ; HÖ ; GL
Sorbitol	<i>Tutofusin</i>	ANV ; HÖ ; GL
Glycerin	<i>Glycerolsteril®</i>	HÖ



Mannitol (Ph. Eur. M 25)
 Osmofundin® 15% N
 Infusionslösung
 Cencator® 20%
 Infusionslösung
 Tutofusin® 10%/20%
 Infusionslösung

Sorbitol (Ph. Eur. S 45)
 Sorbitol Infusionslösung 40
 Tutofusin® S 40 Infusionslösung

Charakteristika

- pharmakologisch inerte (=reaktionsträge) Substanzen
- D - Mannit, Sorbit: 6-wertige Alkohol ; Glycerin: 3-wertiger Alkohol

Applikation & Kinetik

- enteral schlechte Resorption (→ abführende Wirkung) → daher **i.v.**-Applikation [z.B. 0,5-20l , 10/20 %-ige Mannit-Lösung , 6h]
- schneller Wirkeintritt
- kurze Wirkdauer
- Mannitol: **Blut-Hirn-Schranke** und **Kapillaren des Auges** sind für Mannitol **nahezu impermeabel**
- Sorbit: insullinunabhängige hepatische Metabolisierung zu Fruktode
- zunächst Testinfusion der Osmodiuretika:
 - Gabe von 0,2g mannitol/kg innerhalb von 5 min. soll Mindestdiurese von 40-60ml/h bewirken
 - bei ausbleibendem Diureseanstieg → Therapieabbruch , da **durch Kumulation eine Volumenverschiebung von intrazellulär nach extrazellulär (interstitiell) droht**

Wirkung

- Osmodiuretika sind **hyperosmolare Lösungen**, die freies Wasser intravasal (im Plasma) und im Tubulus binden
 - **intravasales Volumen** ↑ und **osmotischer Druck im Tubulus** ↑
 - **H₂O –Retention im Tubuluslumen** ↑ , **Na⁺-Konzentration im Tubuluslumen** ↓
- da Osmodiuretika **glomerulär frei filtrierbar** sind kommt es bei gleichzeitiger **fehlender tubulärer Rückresorption** zur **gesteigerten renalen Markdurchblutung** mit Auswaschung des osmotischen Gradienten

CAVE: nur geringe saluretische Effekte → (ungeeignet zur saluretischen Ödemtherapie)

- es entsteht ein **isotoner**, relativ **Na⁺-armer Harn** (→ v.a. H₂O- Ausscheidung im Harn [**H₂O** >> **Na⁺**])
- **GFR** ↑

Osmotische Diuretika

(Diuretika)

Indikation

- **Prophylaxe** bzw. **beginnendes akutes Nierenversagen [ANV] bei Trauma / Schock**
 - ➔ **Aufrechterhaltung des Harnflusses durch die Tubuli** (eine ausreichende Diurese als Nierenschutz kann intratubuläre Obstruktionen verhindern)
- CAVE: bei **drohendem prärenalem ANV** (z.B. bei hypovolämischem Schock, Hämolyse, Myolyse) ist die Diuresesteigerung **erst nach vorheriger Volumensubstitution** indiziert (jede osmotische Diurese setzt einen ausreichenden Hydratationszustand voraus)
- **Akute Ödemausschwemmung**
 - **Hirnödem** ➔ **Senkung des intrakraniellen Drucks**
 - CAVE.: rasche Infusion in 30-60 min, zuvor unbedingt Ausschluss einer **intrakranielle Blutung**
 - (forcierte Diurese bei Intoxikationen)
 - **Akuter Glaukom- Anfall** ➔ **Senkung des Augeninnendruck**

UAW

- **Akute Volumenbelastung des Kreislaufs**
(bei zu schneller Infusion sowie bei Applikation größerer Mengen, insbesondere bei unzureichender Urinausscheidung)

Kontraindikation

- **Kardiale Ödeme**
 - **kardiale Dekompensation / manifeste Herzinsuffizienz**
 - **Lungenödem**
- **(drohende) Anurie / Oligurie / Sckockniere** bzw. **fortbestehende Oligo/-Anurie nach Testinfusion**
- **Dehydratation**
- **intrakranielle Blutung**

- für Sorbitol: **Fructose-1,6-diphosphatasemangel , Fructoseintoleranz**

relativ:

- **Hypervolämie**
- für Sorbitol: **Säuglings- und Kindesalter** [vgl. Je jünger der Patient ist, desto eher ist die Existenz einer bislang nicht diagnostizierten Fructoseintoleranz möglich]

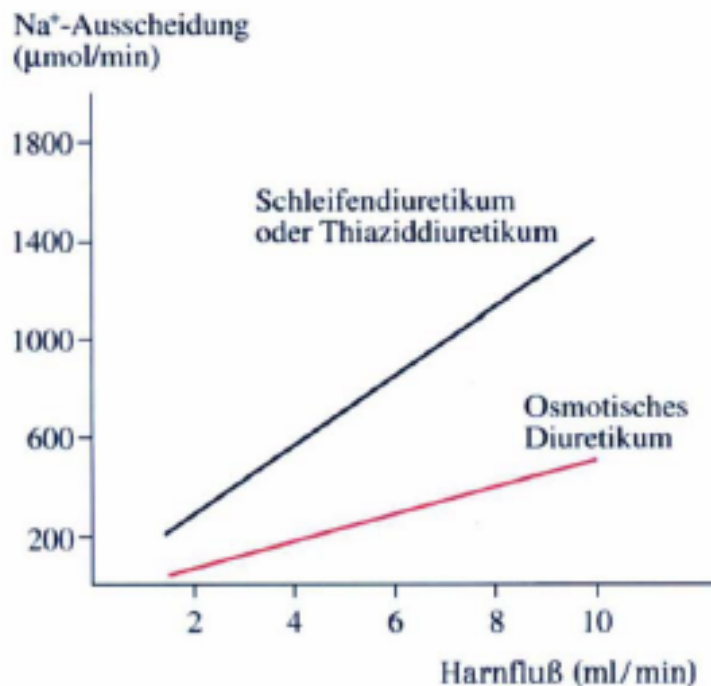


Abb. 15-6. Beziehung zwischen Harnfluß und Natrium-ausscheidung nach verschiedenen Diuretika. Obwohl osmotische Diuretika den Harnfluß beträchtlich erhöhen, ist ihre natriumeliminierende Wirkung im Vergleich zu anderen Diuretika gering.

-> **Hypernatriämie**

Carboanhydrase-Hemmer

(Diuretika)

Freiname	Handelsname
Acetazolamid	Diamox®, Diuramid® Glaupax®

Charakteristika

Rezeptoren Carboanhydrase:
- ubiquitär: renaler Kortex, Erys, Pancreas, ziliarkörper des Auges, ZNS

Applikation & Kinetik

- HWZ: 2-6 h

Wirkmechanismus

- **Blockade der Carboanhydrase** [Bürstensaum-Carboanhydrase] **im proximalen Tubulus**
→ Hemmung der Dehydratisierung der intraluminalen Kohlensäure (schwach diuretische Wirkung)

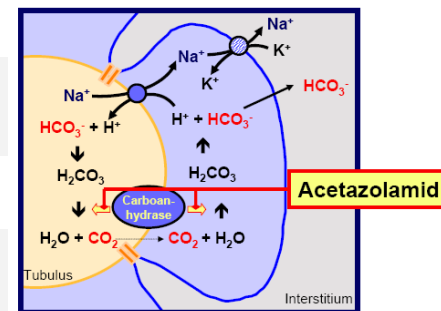
Wirkung

- Blockade der Carboanhydrase –abhängigen Regulation von H^+ –Sekretion und HCO_3^- –Rückresorption
→ **Hemmung der Rückresorption** von Bicarbonat (HCO_3^-)
→ **Verminderter Austausch** von Na^+ gegen H^+ → H^+ –Sekretion ↓
→ Erhöhte Konzentrationen von Na^+ , K^+ und HCO_3^- im Harn ↑ → **alkalischer, bicarbonatreicher Harn**
→ **Hypokaliämie** und **Abnahme des HCO_3^- –Bestandes im Körper**
→ Metabolische Azidose (durch H^+ – Retention und überhöhte HCO_3^- –Sekretion)

- **Geringe diuretische Wirkung** (max. 5-8 % des Glomerulusfiltrates) *
- die theoretisch große diuretische Wirkung wird jedoch durch kompensatorisch erhöhte Rückresorption in späteren tubulusabschnitten reduziert
- **Selbstlimitierende Wirkung unter sinkenden HCO_3^- –Spiegeln**
- **GFR ↓**

Überdosierung und Intoxikationen

Cave: Durststillung durch elektrolytarme Getränke. Bei chronischem Diuretika-Abusus kann ein Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Ödemen auftreten. Die Ödeme sind Ausdruck eines Anstiegs des Renins mit der Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus.



Carboanhydrase-Hemmer

(Diuretika)

- Indikation*
- **Glaukombehandlung** (lokal)
 - **Metabolische Alkalose / Höhenkrankheit** [Hyperventilation mit Alkalosenacjh Kompensation einer Ateminsuffizienz (→ resp. Azidose)]
 - **Hrnalkalisierung** (+Bicarbonat-Appöikation) z.B. bei Säureintoxikation
 - **Pulmologie**: durch Hemmung der Erythrozyten –CA steigt der $p\text{CO}_2$ → erwünschte **Atemstimulation**
 - Epilepsie
 - Hirnödeme
 - Morbus Ménière.

[nur eingeschränkte/ keine therapeutische Bedeutung als Diuretikum: rascher Wirkungsverlust (wenige d) durch metabolische Azidose]

- UAW*
- **Hypokaliämie**
 - die im proximalen Tubulus gehemmte Na^+ -Resorption induziert kompensatorisch im Verbindungstubulus und Sammelrohr einen vermehrten Austausch von Na^+ gegen K^+ als Folge des erhöhten Na^+ -Angebots → K^+ -Sekretion↑
 - **metabolische Azidose**
 - durch H^+ -Retention und überhöhte HCO_3^- -Sekretion
 - gastrointestinal: **Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe**
 - **allergische Reaktionen** (Sulfonamide)

- Kontraindikation*
- **Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden** (mögliche Kreuzreaktionen beachten)
 - schwere **Hypokaliämie, Hypovolämie, Hyponatriämie**
 - schwere **Niereninsuffizienz**
 - schwere **Leberinsuffizienz**
 - **Schwangerschaft** (plazentagängig)
 - **Stillzeit**

- Interaktion*
- CAVE: Bei Patienten mit gleichzeitiger Herzglykosid-, Glucocorticoid- oder Laxanzientherapie sowie bei Patienten mit verändertem Elektrolyt- und Wasserhaushalt Kontrolle und Überwachung der Elektrolyte, Kreatinin bzw. Glucose im Plasma.
- **Blutdrucksenkende Pharmaka** → RR -Wirkung verstärkt (andere Diuretika, Betarezeptorenblocker, Antihypertonika, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva und Alkohol)
 - **Orale Antidiabetika** → RR -Senkung vermindert
 - **Herzglykoside** → Wirkungen und UAW Kalium- oder Magnesiummangel verstärkt
 - **Glucocorticoide, Laxantien** → K^+ -Ausscheidung ↑
 - **Lithium** (in höheren Dosen) → Lithiumspiegel ↑ → kardio- und neurotoxische Wirkung von Lithium verstärkt
 - **Chinidin** → Chindinausscheidung ↓

Thiaziddiuretika [Benzothiadiazinderivate]

(Diuretika)

Freiname	Handelsname	HWZ
Chlorthiazid	<i>außer Handel</i>	
Chlorthalidon	Hygroton®	48-72 h
Hydrochlorothiazid	Esidrix®	3-12h
Indapamid	Natrilix®	
Mefrusid	Baycaron®	
Xipamid	Aquaphor®	5-7 h

Charakteristika

- Benzothiadiazinderivate (Thiazide, z.B. Hydrochlorothiazid) und wirkungsgleiche Stoffe (z.B. Chlortalidon, Mefrusid)
- Sulfonamidderivate
- mittelstark wirkende Diuretika

Rezeptoren

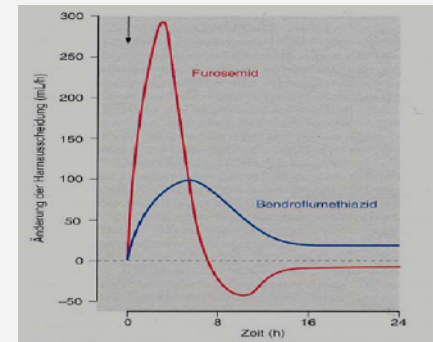
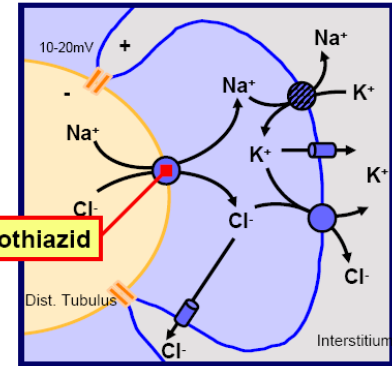
- thiazidsensitiver $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ Symport im distalen Tubulus
- Carboanhydrase im proximale Tubulus

Applikation & Kinetik

- die Substanzen haben eine ähnliche Wirkqualität, allerdings eine unterschiedliche Pharmakokinetik
- **gute enterale Resorption** (65 %)
- **hohe PEB**
- Ausscheidung über **glomeruläre Filtration** (gering) und **tubuläre Sekretion** >> 10fach höhere Konzentration im Harn als im Plasma
- Wirkbeginn: Diuretische Wirkung beginnt nach 2 h
- Wirkmaximum: nach 3-6 h
- **low-ceiling-Diuretika**
 - relativ flacher Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung
 - höhere Dosen steigern die Diurese nur gering

langsame Wirkung und protarrierter Wirkungsverlauf → **kein Reboundeffekt**
 → geeignet für **Langzeittherapie**

Hydrochlorothiazid



Thiaziddiuretika [Benzothiadiazinderivate]

(Diuretika)

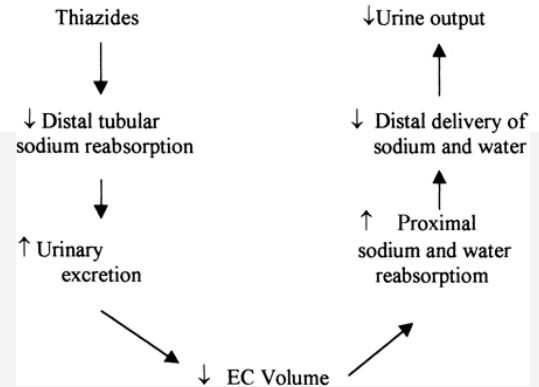
Wirkung

- reversible Hemmung eines Na^+ - Cl^- -Carriersystems (Symport) im fröhdistalen (luminale Wirkung)
[Anreicherung im Tubulus durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion]
- in hoher Dosierung: **Hemmung der Carboanhydrase im proximale Tubulus**
- Na^+ -Ausscheidung ↑ (max. 5-8 %des glomerulär filtrierten Na^+) [kompensatorisch gesteigerte Na^+ -retention im proximalen Tubulus]
- K^+ -Ausscheidung ↑ (im distalen Nephron mehr Na^+ zum Austausch gegen K^+ zur Verfügung)
- Ca^{2+} -Konzentration im Harn ↓ (Stimulierung der Ca^{2+} -Resorption im fröhdistalen Tubulus)
- GFR ↓
- mittelstarke Diurese (max. 10-15% des Glomerulofiltrats)

CAVE: eingeschränkte Nierenfunktion

Indikation

- **arterielle Hypertonie**
 - maximale Effekte nach 2-4 Wochen
 - abgeschwächt bei gleichzeitiger Einnahme von NSAID
 - Hydrochlorothiazid-Dosis1: 2,5-25 mg
- **Herzinsuffizienz**
 - Plasmavolumens ↓ und TPR ↓
 - Hydrochlorothiazid-Dosis25-75 mg
- **chronische kardiale, renale und hepatische Ödeme**
- **Hyperkalziurie (Nephrolithiasis) / Sekundärprophylaxe Ca^{2+} -haltiger Harnsäuresteine (Ca^{2+} -Ausscheidung ↓ bei gesteigerter Diurese)**
- **Nephrogener Diabetes insipidus** (Vasopressinresistenz): „antidiuretischer Effekt“ der Thiazid-Diuretika bei Diabetes insipidus
 - 1) im proximalen Tubulus erfolgt kompensatorisch eine gesteigerte isosmotische Na^+ Cl^- -Retention und dadurch osmotisch bedingte verstärkte Wasserentention]
 - 2) Upregulation von Aquaporin 2
 - 3) GFR ↓
 - Verminderung des Verlust an freiem Wasser
 - Erhöhung der Harnkonzentration



Thiaziddiuretika [Benzothiadiazinderivate]

(Diuretika)

UAW

- insgesamt **gut verträglich**, v.a. in **antihypertensiven Dosen**

Elektrolytstörungen

- **Hypokaliämie** → sinnvolle Kombination mit K^+ -Sparern [Amilorid, Triamteren]
 - die im proximalen Tubulus gehemmte Na^+ -Resorption induziert kompensatorisch im Verbindungstubulus und Sammelrohr einen vermehrten Austausch von Na^+ gegen K^+ als Folge des erhöhten Na^+ -Angebots → K^+ -Sekretion↑
CAVE: Hypokaliämie bei Digitalisierung → Toxizität ↑
- **Hyponatriämie**
- **Hypomagnesiämie**/ Magnesiumverlust: wahrscheinlich durch funktionelle Kopplung zwischen der Mg^{2+} und K^+ -Ausscheidung
- **Hypercalcämie** / Ca^{2+} -Retention ↑: verminderte tubuläre Ca^{2+} -Ausscheidung (im Gegensatz zu den Schleifendiuretika) durch hohes LPTP
- **Hypochloridämie** / Cl^- -Verlust ↑: (durch gesteigerte Na^+ und K^+ - Ausscheidung), bis hin zur **hypochlorämischen Alkalose**

Stoffwechsel: v.a. in diuretischen Dosierungen

- **verminderte Glucosetoleranz** (Hyperglykämieeigung) → **diabetogene Wirkung** (bei Prädisposition)
Mechanismen:
 - Beeinträchtigung der **Insulinsekretion unter Diuretika**
 - **verminderte periphere Glucoseutilisation**
 - **Diuretika-induzierte Hypokaliämie**
- **Harnsäure-Retention** ↑ → **Hyperurikämie** mit Gefahr des **akuten Gichtanfalls**: durch
 - **Volumenausscheidung** ↑ (→ Konzentration der Harnsäure ↑)
 - **Konkurrenz** einiger Diuretika und der Harnsäure um den **tubulären Säure-Sekretionsmechanismus**
- Lipidstoffwechsel: **Blutfettwerte** ↑ [Hyperlipidämie: LDL-Cholesterin↑; TAG ↑] bereits nach wenigen Wochen möglich (dosisabhängig)

sonstige

- **allergische Reaktionen**, v.a. bei Sulfonamidallergie
- **Pancreatitis**
- **intersitielle Nephritiden**

Thiaziddiuretika [Benzothiadiazinderivate]

(Diuretika)

Kontraindikation

- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden
- schwere **Leberinsuffizienz**
- schwere **Niereninsuffizienz**

- schwere **Hypokaliämie**
- **Hypovolämie**
- **Hyponatriämie**
- **Hypercalcämie**

- **Schwangerschaft** (plazentagängig)
- **Stillzeit**

Keine Thiaziddiuretika bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min, Serumkreatinin > 2mg/dl) weil **diuretisch unwirksam** und zudem **Senkung von GFR und Nierendurchblutung**

Interaktion

- **RR-senkende Pharmaka** → additive RR- Senkung (v.a. mit ACE-Hemmern auch e Wirkung ↑
(andere Diuretika, β-Blocker, Antihypertensiva, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva und Alkohol)

- **ACE-Hemmer**: → *überschießender RR-Abfall & Verschlechterung der Nierenfunktion möglich* (ACE-Hemmer entspr. vorsichtig dosieren!)
- **Digitalis**: → Digitaliswirkung ↑ durch Kalium- oder Magnesiummangel
- **Glucocorticoide, Laxanzien**, geringer unter **Amphotericin B, Penicillinen, Salicylaten**: → additive K⁺-Ausscheidung
- **NSAID**: → Synthesehemmung vasodilatatorischer PG, Na⁺ und H₂O -Retention → Diuretische & antihypertensive Wirkung der Diuretika ↓
- **Salicylate** (hochdosiert): → toxische Wirkung der Salicylate auf das ZNS ↑
- **Lithium, Curareartige Muskelrelaxanzien, Zytostatika** (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat): → renale Elimination ↓
→ Wirkung der aufgeführten Substanzen ↑, Kardio- und neurotoxische Wirkung von Lithium ↑, Knochenmarkstoxizität (insbes. Granulozytopenie) der Zytostatika ↓

- **Orale Antidiabetika, Harnsäuresenkende Pharmaka** → Wirkung der aufgeführten Substanzen ↓
- **Colestyramin, Colestipol**: → Resorption der Diuretika ↓ durch Bindung im GIT → Diuretische & antihypertensive Wirkung ↓
- **Adrenalin, Noradrenalin**: → Wirkung der Sympathomimetika ↓
- **Chinidin**: → Chinidinausscheidung ↓

Überdosierung und Intoxikationen

Cave: Durststillung durch elektrolytarne Getränke. Bei chronischem Diuretika-Abusus kann ein Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Ödemen auftreten. Die Ödeme sind Ausdruck eines Anstiegs des Renins mit der Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus.

Xipamid [Aquaphor®]

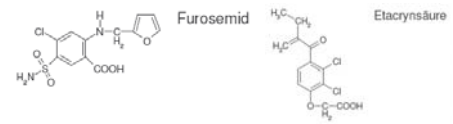
(Diuretika)

<i>Charakteristika</i>	<ul style="list-style-type: none">• mit den Benzothiadiazinderivaten (Thiaziden) wirkungsverwandtes Diuretikum
<i>Applikation & Kinetik</i>	<ul style="list-style-type: none">• die Wirkung ist im Gegensatz zu den Thaziden unabhängig von der Nierenfunktion → auch bei Niereninsuffizienz anwendbar• low-ceiling-Diuretikum
<i>Wirkung</i>	<ul style="list-style-type: none">• thiazid-ähnliche Wirkung am frühdistalen Tubulus, jedoch von der peritubulären (Blut) Seite• keine Einschränkung von GFR und Nierendurchblutung
<i>Indikation</i>	<ul style="list-style-type: none">• arterielle Hypertonie (maximale Effekte nach 2-4 Wochen)• chronische kardiale, renale und hepatische Ödeme
<i>UAW</i>	<p><u>Elektrolytstörungen & SB-Störungen</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Hypokaliämie [→ EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen, Hypotonie/Paralyse der Skelettmuskulatur]• Hyponatriämie• Hypomagnesiämie• hypochlorämische Alkalose <p><u>Stoffwechsel:</u> v.a. in diuretischen Dosierungen</p> <ul style="list-style-type: none">• verminderte Glucosetoleranz (Hyperglykämieeigung) → diabetogene Wirkung/ Verschlechterung einer prädiabetischen oder diabetischen Stoffwechsellaage• Harnsäure-Retention ↑ → Hyperurikämie mit Gefahr des akuten Gichtanfalls: d• Lipidstoffwechsel: Blutfettwerte ↑ [Hyperlipidämie : LDL-Cholesterin; TAG] bereits nach wenigen Wochen möglich (dosisabhängig) <p><u>gastrointestinale Beschwerden</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominelle Schmerzen <p><u>Haut</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Erythrem, Pruritus, Urtikaria, chronische Photosensibilität <p><u>Nervensystem und Psyche</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Antriebsarmut, Lethargie, Angst, Agitiertheit• geringgradige Sehstörungen, Verstärkung einer Myopie (selten, diuresebedingt) <p><u>allergische Reaktionen</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Akute interstitielle Nephritis, Vaskulitis <p><u>Blut / Kreislauf</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Orthostatische Hypotonie• Blutbildveränderungen wie aplastische Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie• Thromboseneigung (b. hoh. Dos., insb. b. Venenerkrankungen; diuresebedingt)
<i>Kontraindikation</i>	<ul style="list-style-type: none">• Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten)• schwere Leberfunktionsstörungen (Präkoma/Coma hepaticum)• therapieresistente Hypokaliämie• Schwere Hyponatriämie• Hyperurikämie, Gicht• Schwangerschaft und Stillzeit
<i>Interaktion</i>	<p>- siehe Thiazid-Diuretika + zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none">• Schleifendiuretika: → erhöhtes Risiko von Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes

Schleifendiuretika

(Diuretika)

Freiname	Handelsname	HWZ	Indikation
Furosemid	Lasix®	1-2 h	AH, ÖD, ANV, CNI, TNI, NS, Gestose
Bumetanid	Burinex®		
Piretanid	Arelix	1,3-1,7 h	AH, ÖD, HI
Torasemid	Unat®	3-4 h	AH, ÖD, NI
Etacrynsäure	Hydromedin®		ÖD,
Etozolin	Elkapin®		



Charakteristika

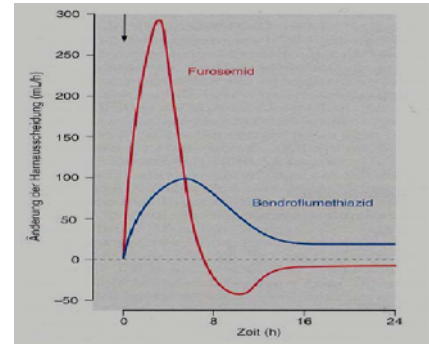
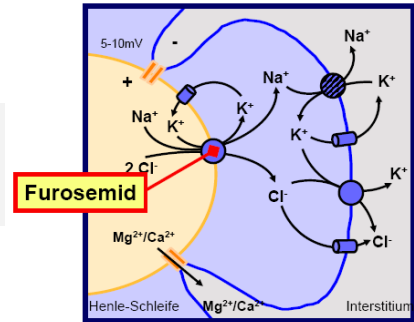
- **Na⁺ - 2Cl⁻ - K⁺ - Symportcarrier [BSC = Bumetanid- sensitiver-Cotransporter]**
 - primär elektroneutral; allerdings rezirkuliert das K⁺ über K⁺- Kanäle
 - Hyperpolarisation der luminalen Membran → LPTP
 - ADH: BSC↑ ; Ca²⁺: BSC↓

Rezeptoren

Applikation & Kinetik

- Schneller Wirkeintritt: 30-60 min (oral), 10-15 min (i.v)
- Kurze Wirkdauer: 5-7 h (oral), 1-2 h (i.v) [außer bei Retard-Formen]
- Dosis 20-40 mg, bis zu 250 mg
- gute orale Bioverfügbarkeit (50-70 %)
- Ausscheidung v.a. über glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion [organische-Säuren-Transporter]
- **high-ceiling-Diuretika**
 - lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung über weiten Konzentrationsbereich
 - nach Wirkende allerdings Rebound-Phänomen mit verstärkter Na⁺-Rückresorption
- sind im Gegensatz zu den Thiaziden bei Niereninsuffizienz ggf. noch wirksam

Schnelle, kurze und starke Wirkung
 → geeignet für Akutherapie



Etacrynsäure

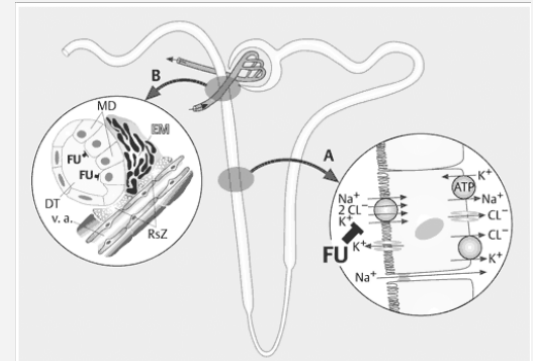
- ist ein **Prodrug**, das durch Konjugation mit Glutathion in den Phase-II-Metabolit, das **Cystein-Konjugat** überführt wird [= aktive Wirkform]
- die Wirkung entspricht den Schleifendiuretika vom Furosemidtyp
- wegen schwerwiegender UAW (irreversibler Gehörschäden) heute kaum noch eingesetzt.

Schleifendiuretika

(Diuretika)

Wirkung

- **reversible Hemmung des $\text{Na}^+ - 2\text{Cl}^- - \text{K}^+$ -Cotransporters** (Wirkung von **luminal**) im **dicken, aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife** [Etcrynsäure: **luminale** und **kapilläre** Wirkung; evtl. Restwirkung von Etcrynsäure bei Therapieresistenz gegenüber Furosemid]
- durch Angriff an der **Macula densa** wird außerdem **der tubulo-glomeruläre Feedback-mechanismus [TGF] aufgehoben**
 - die GFR wird durch die erhöhte Na^+ -konzentration nicht erniedrigt
- **Markosmolarität** ↓
- **Fähigkeit zur Harnkonzentrierung** ↓ (auch bei geringer GFR wirksam)
- Diurese von max. 30-40% des Glomerulofiltrats [Schleifendiuretika sind die Diuretika-Klasse mit dem stärksten diuretischen Effekt]
- Na^+ -Ausscheidung ↑ (beim Wirkmaximum bis zu 25-34 % des glomerulär filtrierten Na^+),
- K^+ -Ausscheidung ↑ (vermehrter Austausch von Na^+ gegen K^+ im dist. Nephron)
- Ca^{2+} -Ausscheidung ↑
- Mg^{2+} -Ausscheidung ↑
- **GFR**: initial leicht ↑, später ↓ (vermindertes Plasmavolumen)
- initial: venöse **Vasodilatation**
 - tritt noch vor der diuretischen Wirkung ein
 - humoraler, über die Niere vermittelter Effekt (keine direkte Gefäßwirkung)
 - Voraussetzung: intakte **PG-Synthese** und **aktiviertes RASS**
 - **günstiges venöses Pooling** beim **Lungenödem (Preload ↓)** [systemische Wirkung]
 - **Nierendurchblutung ↑** [Wirkung am Vas afferens]



CAVE: bei Prämedikation mit Indometacin [PG-Synthese-hemmer] oder ACE-Hemmer und bei nephrektomierten Patienten ist keine frühe Vasodilatation nachweisbar

Interaktion

- **RR-senkende Pharmaka** → additive RR- Senkung (v.a. mit ACE-Hemmern auch e Wirkung ↑ (andere Diuretika, β -Blocker, Antihypertensiva, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva und Alkohol)
- **ACE-Hemmer**: → **überschießender RR-Abfall & Verschlechterung der Nierenfunktion möglich** (ACE-Hemmer entspr. vorsichtig dosieren!)
- **oto und/ oder nephrotoxische Pharmaka** (z.B. Aminoglykoside, Cisplatin) → **Oto-/ Nephrotoxizität** ↑
- **Digitalis**: → Digitaliswirkung ↑ durch Kalium- oder Magnesiummangel
- **Glucocorticoide, Laxanzien**, geringer unter **Amphotericin B, Penicillinen, Salicylaten** → additive K^+ -Ausscheidung
- **NSAID**: → Synthesehemmung vasodilatatorischer PG, Na^+ und H_2O -Retention → Diuretische & antihypertensive Wirkung der Diuretika ↓ → ANV bei hypovolämischen Patienten
- **Salicylate** (hochdosiert): → toxische Wirkung der Salicylate auf das ZNS ↑
- **Lithium, Curareartige Muskelrelaxanzien, Theophyllin**: → renale Elimination ↓ → Wirkung der aufgeführten Substanzen ↑, Kardio- und neurotoxische Wirkung von Lithium ↑,
- **Orale Antidiabetika, Harnsäuresenkende Pharmaka** → Wirkung der aufgeführten Substanzen ↓
- **Adrenalin, Noradrenalin**: → Wirkung der Sympathomimetika ↓

Indikation

- **Akute kardiale, renale, hepatogene Ödeme /Akutes Organödem**
 - Lungenödem, Hirnödem, Ödem bei eingeschränkter Organfunktion, Ödeme infolge Verbrennungen
- **Zusatztherapie bei Hirnödem**
- **Akute Herzinsuffizienz** (insbesondere beim Lungenödem)
- **Essentielle, arterielle Hypertonie / hypertensive Krise** (v.a. **mit Linksherzinsuffizienz**) [wenn GFR < 30 ml/min]
- Niereninsuffizienz
 - drohendes / **beginnendes akutes Nierenversagen** (bei Restdiurese) → Steigerung der Wasser-und Elektrolyt-ausscheidung
 - **chronisches Nierenversagen** (mit Flüssigkeitsretention / Hypertonie) bei stark eingeschränkter GFR (GFR< 30 ml/min, Krea > 6mg/dl)
 - **terminale Nierenun-suffizienz** (zur Aufrechterhaltung einer Restfunktion)
- **Lebensbedrohliche Hyperkalzämie/ hypercalcämische Krise** (Hohe Dosen erforderlich)
- **forcierte Diurese bei Intoxikationen**
- **Adjuvant beim Nephrotischen Syndrom**
- **Oligurie** infolge einer **Gestose**

Schleifendiuretika sind auch bei schwer gestörter Nierenfunktion anwendbar:
GFR< 30ml/min, Serumkreatinin >2mg/dl

Kontraindikation

- **Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamide** (Etacrynsäure einsetzbar) [mögliche Kreuzreaktionen beachten]
- **Nierenversagen mit Anurie** (da wirkungslos bei fehlendem Glomerulumfiltrat)
- **schwere Leberfunktionsstörung**
- **schwere Hypokaliämie**
- **Hyponatriämie**
- **Hypovolämie**
- **Schwangerschaft:**
 - nur unter besonders strenger Indikationsstellung; keine Langzeitanwendung
 - embryotoxische/teratogene Wirkungen; Beeinflussung des fetalen Wachstums durch Abnahme der utero-plazentaren Durchblutung
 - Elektrolytstörungen.
- **Stillzeit**
 - Substanz geht in die Milch über und führt zur Verminderung der Milchproduktion
 - in Abhängigkeit von Dosis, Art der Anwendung und Dauer der Medikation kann eine ernsthafte Schädigung des Säuglings (z. B. Dehydratation) eintreten

relativ:

- **Hypotonie**

für Furosemid

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- manifestem oder latentem Diabetes mellitus, Gicht
- Harnabflussbehinderung, nephrotischem Syndrom
- Leberzirrhose und gleichzeitiger Nierenfunktionseinschränkung
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen, koronarer Herzkrankheit
- **Frühgeborenen (Gefahr einer Nephrokalzinose)**, Frühgeborene mit Atemnotsyndrom (**Erhöhung des Risikos eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli**)

UAW

Elektrolytstörungen

- **Hypokaliämie** [30% Mehrausscheidung; ausgeprägter als bei Thiazid-Diuretika] → sinnvolle Kombination mit K^+ -Sparern [Amilorid, Triamteren]
 - die im proximalen Tubulus gehemmte Na^+ -Resorption induziert kompensatorisch im Verbindungstubulus und Sammelrohr einen vermehrten Austausch von Na^+ gegen K^+ als Folge des erhöhten Na^+ -Angebots → K^+ -Sekretion ↑
- Arrhythmien, Muskelschwäche, Obstipation ; **CAVE:** Hypokaliämie bei Digitalisierung → Toxizität ↑
- **Hypocalcämie** / Ca^{2+} -Verlust ↑: erhöhte tubuläre Ca^{2+} -Exkretion (im Gegensatz zu den thiaziden)
- **Hypomagnesiämie**/ Magnesiumverlust: wahrscheinlich durch funktionelle Kopplung zwischen der Mg^{2+} und K^+ -Ausscheidung
- **Hyponatriämie**
- **Hypochloridämie** / Cl^- -Verlust ↑: (durch gesteigerte Na^+ und K^+ - Ausscheidung), bis hin zur **hypochlorämischen metabolischen Alkalose**

Stoffwechsel:

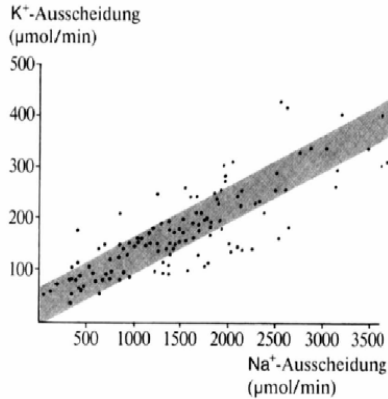
- **verminderte Glucosetoleranz (Hyperglykämieeignung) → diabetogene Wirkung** (bei Prädisposition)
 - Mechanismen: - **Beeinträchtigung der Insulinsekretion untr Diuretika**
 - **verminderte periphere Glucoseutilisation**
 - **Diuretika-induzierte Hypokaliämie**
- **Harnsäure-Retention** ↑ → **Hyperurikämie** mit Gefahr des **akuten Gichtanfalls**: durch
 - **Volumenausscheidung** ↑ (→ Konzentration der Harnsäure ↑)
 - **Konkurrenz** einiger Diuretika und der Harnsäure um den **tubulären Säure-Sekretionsmechanismus**

Kreislauf

- **Dehydratation:** Hypovolämie durch überschießende Diurese
 - **Schwindel, Schwäche, orthotatische Kreislaufbeschwerden**
 - **Hämokonzentration** / Hämatokrit ↑ → **Thromboseeignung** ↑
- **Rebound** –Phänomen: **post-diuretische Na^+ -Retention** ↑ ; durch stärkere Natriurese kompensatorische Aktivierung des Na^+ -konservierenden RAAS ↑
 - Ausscheidungsrate nach Abklingen der akuten Diuretikawirkung **sinkt unter den Ausgangswert**
 - **eigentlicher diuretischer Effekt wird dadurch abgeschwächt**
 - bei **langanhaltender Diuretika-Anwendung** kann **diuretische Wirkung nachlassen** bzw. **gänzlich verloren gehen** (sog. **Escape-Phänomen**)

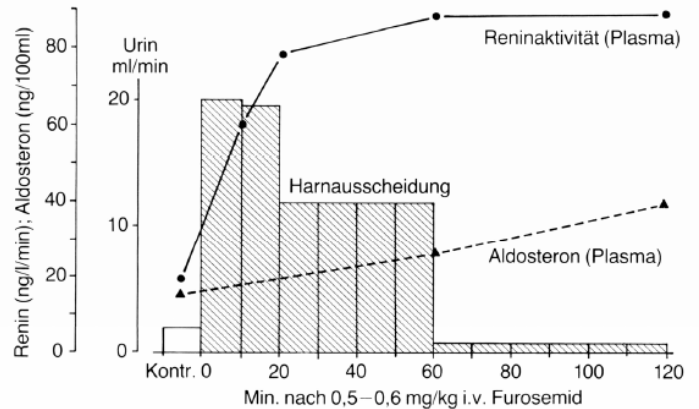
sonstige

- **Hörschäden / ototoxische Wirkung** (v.a. in Verbindung mit Aminoglykosidantibiotika) [i.d.R. reversibel]
 - durch gehemmten Ionentransport in der Stria vascularis des Innenohres → veränderte Elektrolytzusammensetzung der K^+ -reichen Endolymph
 - **Furosemid:** Hörschäden treten v.a. bei schneller i.v.-Injektion auf (empfohlene Dosisierung: 4mg/min)
 - **Etacrynsäure:** irreversible Hörschäden sind beschrieben
- gastrointestinal: **Überkeit, Erbrechen, Diarrhoe**
- **allergische Reaktionen**



Beziehung zwischen Natrium- und Kalium- Ausscheidung nach einem Schleifendiuretikum. Mit zunehmender Natrium- Ausscheidung nimmt auch die Kalium- Ausscheidung zu.

Reninaktivität und Aldosteronkonzentration im Plasma unter dem Einfluss von Furosemid



K⁺-sparende Diuretika

(Diuretika)

Freiname	Handelsname	HWZ	Indikation
Amilorid	Arumil®	6-9 h	AH, ÖD
Triamteren	(Jatropur®)	4-7 h	AH, ÖD, CHI

Charakteristika & Vorkommen

Amilorid: ist ein Pyrazinoylguanidin
 Triamteren ist: als Monosubstanz nicht mehr im Handel

Kombipräparate:

- Amilorid + Hydrochlorthiazid [Moduretik®]
- Amilorid + Furosemid [Diphal®]
- Amilorid-Inhalationslösung [offiziell nicht verfügbar]
- Triamteren + Hydrochlorthiazid [Dytide H®]
- Triamteren + Xipamid [Neotril®]

Rezeptoren

- **amiloridsensitiver, apikaler Na⁺-Kanal [ENaC]**

Applikation & Kinetik

- **nur oral verfügbar** (Bioverfügbarkeit: 30 %)
- **Tubuläre Anreicherung** durch **glomeruläre Filtration** und **v.a. tubuläre Sekretion [organische-Basen-Transporter]**
- schnellerer Wirkeintritt als Aldosteron-Antagonisten
- sinnvolle Kombination mit Thiaziden (ähnliche Pharmakokinetik)
- **low-ceiling-Diuretika**

Amilorid

- nicht im Kühlschrank aufbewahren (sondern bei Zimmertemperatur), bei Kälteeinwirkung kann Amilorid ausfallen (Trübung der Lösung, Kristalle erkennbar)
- an lichtgeschützter Stelle aufbewahren !

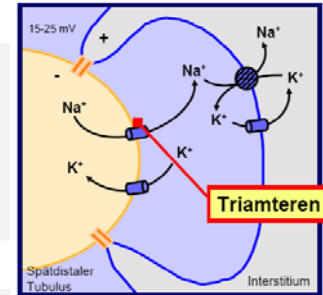
Wirkung

- **Reversible Blockade aldosteronabhängiger Na⁺-Kanäle (luminale Wirkung) im spätdistalen Tubulus** und kortikalen Abschnitten des **Sammelrohr** → **Hemmung der Na⁺-Rückresorption**
- die **Diurese ist unabhängig von Aldosteronrezeptoren** → max. Diurese: 2-4% des Glomerulumfiltrats
- nur **schwache natriuretische Effekte** (gesteigert bei Hemmung der Na⁺-Rückresorption im proximalen Nephron)
- **K⁺-Retention** ↑ (verminderter Austausch von Na⁺ gegen K⁺ im distalen Nephron durch Verminderung des LNTP)

Indikation

v.a. in Kombination mit anderen Diuretika (um den saluretischen Effekt zu erhöhen)

- **Langzeittherapie** der **arteriellen Hypertonie** (meist in Kombination mit einem Thiazid: z.B. Hydrochlorothiazid + Triamteren)
- **kardiale, renale, hepatische Ödeme** bei erwünscht verminderter K⁺-Ausscheidung [v.a. mit Thiazid-Diuretika]
- **Chronische Herzinsuffizienz** [als Kombipräparat mit Thiaziden]
- Amilorid-Inhalationslösung : **Mukoviszidose**
 - durch inhaliertes Amilorid verbleiben Elektrolyte und Wasser länger im Bronchialsekret, als bei Mukoviszidose-Patienten üblich
 - Lockerung des Sekrets → leichtere Entfernung aus den Bronchien



K⁺-sparende Diuretika

(Diuretika)

UAW

- **Hyperkaliämie** CAVE: Niereninsuffizienz
- (selten) **metabolische Azidose**
- gastrointestinale Beschwerden: **Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe**
- (vereinzelt) Überempfindlichkeitsreaktion: **Urtikaria, Exantheme**

Triamteren

- **megaloblastäre Anämie** , (vereinzelt) **Leukopenie, Thrombopenie**
- Harnstoff-, Kreatininanstieg (vor allem z. Behandlungsbeginn)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität
- Muskelverspannungen
- Orthostatische Regulationsstörungen

Kontraindikation

- **Hyperkaliämie**
- schwere **Hyponatriämie**
- **Hypovolämie**
- **schwere Leberfunktionsstörungen**
- **Niereninsuffizienz, Anurie**

- unwirksam bei: Serumkreatinin > 1,8 mg/100 ml , Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
-> **Verlängerte HWZ [ca. 70 h]** -> Cave: **Hyperkaliämie!**

K⁺-Sparer sind bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min) kontraindiziert, da Hyperkaliämiegefahr

- **Schwangerschaft** (Beeinflussung des fetalen Wachstums durch Abnahme der utero-plazentaren Durchblutung; Risiko perinataler Komplikationen oder Schädigungen)
- **Stillzeit** (es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Milch übergeht)
- **Kinder**

Triamteren

- **Verdacht auf Folsäuremangel** (z. B. bei Leberzirrhose, bei chronischem Alkoholabusus, Gravidität mit Mangelernährung)

Interaktion

- **RR-senkende Pharmaka** :-> additive RR- Senkung (v.a. mit ACE-Hemmern auch Wirkung ↑)
(andere Diuretika, **β-Blocker, Antihypertensiva, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva und Alkohol**)
- **Kalium, kaliumsparende Pharmaka, ACE-Hemmer**; -> K⁺-Spiegel ↑ -> Gefahr einer Hyperkaliämie ↑
- **Digitalis**: -> Digitaliswirkung ↓ durch K⁺-Spiegel ↑
- **Lithium** (in höh. Dos.), **Curareartige Muskelrelaxanzien**, -> renale Elimination ↓ -> Wirkung / Wirkdauer der aufgeführten Substanzen ↑ , Kardio- und neurotoxische Wirkung von Lithium ↑,
- **NSAID**: -> Synthesehemmung vasodilatatorischer PG, Na⁺ und H₂O -Retention -> Diuretische & antihypertensive Wirkung der Diuretika ↓
- **Orale Antidiabetika** -> Wirkung der aufgeführten Substanzen ↓

Triamteren

Indometacin: -> **Einschränkung der GFR** -> **K⁺-Spiegel ↑**

Aldosteron-Antagonisten

(Diuretika)

Freiname	Handelsname
Spironolacton	<i>Aldactone</i>
Kalium-Canrenoat	<i>Aldactone pro Iniectione®</i> , <i>Kalium-Can. ratiopharm®</i>
Eplerenon	Inspira®

Charakteristika & Vorkommen

Spironolacton → „unselektiver“ Aldosteron-Antagonist (); Eplerenon= selektiver Aldosteron-Antagonist

Applikation & Kinetik

- **Spironolacton** : gute orale Bioverfügbarkeit
- **Canrenon**= aktiver Metabolit von Spironolacton nach Biotransformation
- **später Wirkeintritt**: erst nach 24-48(-72)h [oral]
- **Wirkmaximum**: erst nach mehrern d
- **Plasma-HWZ**: Spironolacton: 1,3 h ; Canrenon: ~20h
- **low-ceiling-Diuretika**

Wirkung

- **Kompetitive Hemmung der Bindung von Aldosteron an den cytosolischen Rezeptor für Mineralocorticoide** (von der Kapillarseite aus!) im **spätdistalen Tubulus** und kortikalen Abschnitten des **Sammelrohr**

- Die Aldosteron-Antagonisten können ihre **Wirkung nur in Gegenwart von Aldosteron** erbringen
→ je höher der Aldosteron-Spiegel, desto effektiver ihre Wirkung
- **keine Hemmung der Aldosteron-Synthese**, sondern kompensatorisch gesteigerte Aldosteron Synthese im NNM

→ **Hemmung der Aldosteron-stimulierten:**

- Synthese von **Na⁺-und K⁺-Kanälen**
- Synthese der **Na⁺/K⁺-ATPase**
- Sekretion von H⁺
- Zunahme der Mitochondriendichte
- Mg²⁺-Resorption
- NH₄⁺-Ausscheidung

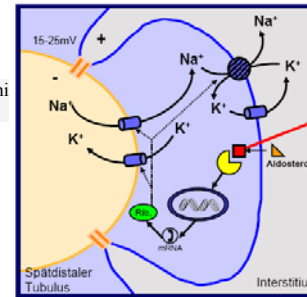
→ **Hemmung der Aldosteron-stimulierten Na⁺-Retention** und **K⁺-Sekretion** im distalen Nephron [K⁺-sparender-Effekt]

→ **Erhöhung des Na⁺/K⁺-Quotienten im Harn** (Ausscheidung: Na⁺ ↑ ; K⁺ ↓)

- nur **geringe natriuretische Effekte** (max. 2-3 %des glomerulär filtrierten Na⁺)

Langfristige Effekte unter Spironolacton-Therapie:

- **antiproliferativ**
- **günstige Beeinflussung des Remodeling** (verringerte Kollagensynthese und verringerter Umbau der Muskulatur)



**Spironolacton
Canrenon**

Aldosteron-Antagonisten

(Diuretika)

Indikation

Mittel der Wahl bei primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus

- primärer Hyperaldosteronismus [Mornus Conn]
- sekundärem Hyperaldosteronismus

- **Chronische Herzinsuffizienz**

- Spironolacton weist bei der Herzinsuffizienz einen additiven Effekt (bzgl. Symptome und Prognose) zur Standardtherapie (ACE-Hemmer, Diuretikum, Digitalis) auf [RALES-Studie] (Anmerkung: ACE-Hemmer können die Aldosteronproduktion zwar initial, aber nicht dauerhaft stark genug supprimieren)
- für den günstigen prognostischen Effekt von Spironolacton ist die neurohumorale Suppression entscheidend (die diuretische Wirkung ist weniger bedeutsam)
- durch Spironolacton können die bei Herzinsuffizienz bis zu 20-fach erhöhten Aldosteronwerte reduziert werden

Diuretikum der Wahl bei Leberzirrhose mit Aszites

- **Leberzirrhose**

- bei Leberzirrhose mit Aszites ist Aldosteron erhöht (stimuliertes RAAS und verminderter hepatischer Aldosteron-Abbau)

- **therapierefraktäre kardiale, renale, hepatische Ödeme**

- **Aldosteron-Escape-Phänomen unter ACE- und AT₁-Hemmern**

- (viele Patienten, die mit ACE-Hemmern und AT₁-Blockern behandelt werden, haben durch eine kompensatorisch (unkontrollierte) Stimulation der Aldosteronsekretion erhöhte Aldosteronwerte → Aldosteron-Antagonisten zur Blockade einer überschießenden Wirkung)

Kontraindikation

- **Hyperkaliämie**
- **Hyponatriämie**
- **Hyponatriämie**
- **schwere Niereninsuffizienz** (GFR < 30ml/min, Plasmakreatinin < 2mg/dl) → kann die Nierenfunktion weiter verschlechtern CAVE: Hyperkaliämiegefahr
- **Akutes Nierenversagen [ANV]**
- **Anurie**

- **Schwangerschaft** (Risiko unerwünschter hormonspezifischer Wirkungen auf den Fetus [feminisierende Wirkung]; im Tierversuch: Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen)
- **Stillzeit** (Substanz geht in die Milch über, eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt)

Überdosierung und Intoxikationen

Symptome: evtl. Somnolenz, Verwirrheitssyndrom, Elektrolytstörungen.

Therapie: Elementarhilfe: Ausgleich der Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie, Hyponatriämie und einer evtl. bestehenden Acidose).

Aldosteron-Antagonisten

(Diuretika)

UAW

UAW resultieren vornehmlich aus der kompetitiven Hemmung der Aldosteron induzierten Kaliumausscheidung und dem antiandrogenen Effekt des Spironolactons.

Elektrolytstörungen & SB-Störungen:

- **Hyperkaliämie** CAVE: häufig, insbesondere bei Patienten mit **Niereninsuffizienz** (mit gleichzeitigem Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Substanzen)
- **Hyponatriämie** (insbesondere nach ausgiebiger Wasserzufuhr)
- hyperchlorämische metabolische Azidose

hormonell [→ antiandrogenen und progestagenen Nebenwirkungen unter Spironolacton]

- ♂: ● **Gynäkomastie, Impotenz, irreversible Stimmveränderung** (höhere Stimme)
- ♀: ● **Amenorrhoe, Zwischenblutungen, Mastodynie** (Brustschmerzen), **Hirsutismus** (dosisabhängig), **irreversible Stimmveränderung** (tiefere Stimme)

gastrointestinale Beschwerden:

- **Krämpfe, Ulzera, Diarrhoe**

allergische Reaktionen und Haut:

- **Exantheme, Urtikaria, Erythema anulare**
- **Alopezie** (Kahlheit als Folge eines vermehrten Haarausfalls)
- Lupus-erythematodes-, Lichen-ruber-planus-ähnliche Hautveränderungen (Einzelfälle)

ZNS- Störungen

- **Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Ataxie, Verwirrheitszustände, Eingeschränktes Reaktionsvermögen** (gelegentlich)

Kreislauf

- überschießender RR ↓

Kalium-Canrenoat:

- **karzinogene Wirkung (tierexperimentell)**

Interaktion

- **RR-senkende Pharmaka** :→ additive RR- Senkung ↑ (besonders stark unter ACE-Hemmern und Furosemid) (andere Diuretika, **β-Blocker, Antihypertensiva, Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva und Alkohol**)
- **Kalium, kaliumsparende Pharmaka, ACE-Hemmer**; → K⁺-Spiegel ↑ → Gefahr einer Hyperkaliämie ↑
- **ACE-Hemmer + Furosemid**:→ Starker RR↓ evtl. mit ANV
- **Digitalis**:→ Digitaliswirkung ↓ durch K⁺-Spiegel ↑
- **NSAID**:→ Synthesehemmung vasodilatatorischer PG, Na⁺ und H₂O -Retention → Diuretische & antihypertensive Wirkung der Diuretika ↓
- **NSAID**:→ Risiko einer Hyperkaliämie↑
- **Carbenoxolon**:→ Carbenoxolon-Wirkung ↓
- **Neomycin**:→ Spironolacton-Resorption verzögert

Hinweis: Spironolacton kann mit der RIA-Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration interferieren

Charakteristika

- neuer selektiver Aldosteronantagonist ohne die unerwünschten antiandrogenen und progestagenen Nebenwirkungen von Spironolacton

Applikation & Kinetik

- Eplerenon wird **rasch resorbiert**
- Maximale Plasmakonzentrationen: nach ~ 2h
- Steady state: innerhalb von **2d**

- Eplerenon wird hauptsächlich über das **Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4** metabolisiert ; es bilden sich **keine aktiven Metaboliten**
- **renale (67%)** und **hepatisch/biliäre Elimination** ausgeschieden
- **Eliminations-HWZ: 3-5 h**

Wirkung

- Eplerenon hemmt als **selektiver Aldosteronantagonist kompetitiv** die Bindung von Aldosteron an den **zytoplasmatischen Mineralocorticoidrezeptor** im **spätdistalen Tubulus** und **kortikalen Abschnitten des Sammelrohr**

➔ Hemmung der Aldosteron-stimulierten:

- Synthese von **Na⁺ und K⁺-Kanälen**
- Synthese der **Na⁺/K⁺-ATPase**

➔ Hemmung der Aldosteron-stimulierten **Na⁺-Retention** und **K⁺-Sekretion** im distalen Nephron [K⁺-sparerer-Effekt]

➔ Erhöhung des **Na⁺/K⁺-Quotienten im Harn** (Ausscheidung: **Na⁺ ↑ ; K⁺ ↓**)

Nicht selektive Aldosteronantagonisten (z.B. Spironolacton) **binden zu einem geringen Anteil auch an Glucocorticoid- und Progesteronrezeptoren**, was zu unerwünschten **antiandrogenen** (z.B. Gynekomastie, Impotenz) und **progestagenen** (z.B. Amenorrhoe) Effekten führen kann.
Eplerenon bindet **relativ selektiv an den Mineralocorticoidrezeptor**, wodurch sich die genannten Nebenwirkungen vermindern.

- ➔ H₂O – Ausscheidung ↑
- ➔ Senkung der Vorlast

Langfristige Effekte unter Spironolacton-Therapie

- Kollagensynthese ↓ und Remodelling des Myokard ↓ bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach akutem Herzinfarkt

Indikation

- **Behandlung der Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt**

- Eplerenon ist zugelassen als **Kombinationspartner** zu einer **Standardtherapie mit β-Blockern** zur **Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität** bei **stabilen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt**.

- Alternative bei **Spironolacton-Unverträglichkeit**

UAW

- Elektrolytstörungen & SB-Störungen:

- **Hyperkaliämie** CAVE: häufig, insbesondere bei Patienten mit **Niereninsuffizienz** (mit gleichzeitigem Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Substanzen)
- bei **älteren Patienten** und bei **Typ-2-Diabetikern** ist aufgrund einer Abnahme der Nierenfunktion das Risiko einer Hyperkaliämie besonders erhöht

- gastrointestinale Beschwerden:

- Übelkeit, Diarrhoe

- ZNS - Störungen:

- Kopfschmerzen, Eingeschränktes Reaktionsvermögen, Benommenheit

- Kreislauf:

- Hypotonie durch überschießender RR ↓

- **Nierenfunktionsstörungen**

Kontraindikation

- **Hyperkaliämie** (Serumkalium > 5,0mmol/l 9)
- **mäßige / schwerer Niereninsuffizienz**
- **schwerer Leberinsuffizienz**

- **Kombination mit K⁺- sparende Diuretika**
- **Kombination mit starken CYP3A4-Hemmern**

Interaktion

- **Kalium, K⁺- sparende Diuretika, β-Blocker, ACE-Hemmern, NSAID:** ➔ Hyperkaliämie-Risiko ↑
- hohes Wechselwirkungspotenzial mit **CYP3A4- Induktoren** und **CYP3A4-inhibitoren**

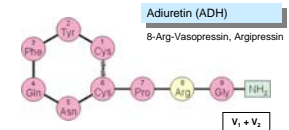
ADH (Vasopressin)

(Antidiuretika)

Freiname	Handelsname	Antidiurese	Vasokonstriktion	Rezeptoren	Wirkdauer	HWZ	Indikation
ADH (Vasopressin)	<i>In Deutschland keine Zulassung</i>	+	+	V₁+ V₂	1h	15 (-30) min	Vasokonstriktor bei der CPR
Desmopressin	<i>Minirin®</i>	++++	(+)	V₂	12(-20) h	2-3h	zentraler Diabetes insipidus I Hämophilie A/ vWJ-Syndrom primäre Enuresis nocturna Diagnostikum
Ornipressin	<i>Por 8 Sandoz®</i>	(+)	+	V₁			Ösophagusvarizenblutung Hepatorenales Syndrom
Terlipressin	<i>Glycylpressin®</i>	(+)	+	V₁		24 min	Ösophagusvarizenblutung (Hepatorenales Syndrom)
Felypressin	<i>Xylonest® (Prilocain+ Felypressint)</i>			V₁			Infiltrations- u. Leitungsanästhesie in d. Zahnheilkunde, wenn eine örtliche Blutleere nicht gefordert wird

Charakteristika & Vorkommen

- **ADH = antidiuretisches Hormon = Adiuretin = Vasopressin = Arginin-Vasopressin (AVP)**
- im **Hypothalamus** [Ncl. supraopticus; Ncl. paraventricularis] **synthetisiertes Peptid** [Nonapeptidhormon]
- **Regulation von Synthese und Sekretion** sowie **Speicherung im Hypophysenhintellappen** [Neurohypophyse]
- (physiologische) Reize für Vasopressin-Sekretion ↑:
 - **Osmolarität**: - **Anstieg der Osmolarität um 1%** (≈3mosm/kg H₂O)
 - Osmorezeptoren im Hypothalamus (ZVO, Ncl. supraopticus/paraventricularis), Leber
 - **Volumenveränderungen**: - **Abnahme des Blutvolumens um >10 %** oder **Blutdruckabfall**
 - Dehnungsrezeptoren in den Vorhöfen (Gauer-Henry-reflex), der V.cava, dem linken Ventrikel
 - Pressorezeptoren im Aorten- und Carotissinus
 - **renale Minderperfusion**: - RAAS ↑ → **AT II**
 - bestimmte Pharmaka: - **Nikotin, Morphin, Barbiturate, trizyklische Antidepressiva, Clofibrat**
 - (● emotionale Einflüsse)
- Hemmung der hypophysären ADH-Sekretion : - **Alkohol, Glucocorticoide, Phenyton**



V₁, + V₂

ADH (Vasopressin)

(Antidiuretika)

Rezeptoren

V₁-Rezeptoren

Vorkommen: V_{1a}: Gefäßendothel, Gefäßmuskulatur, glatte Muskulatur von organen, Hhepatozyten, Thrombozyten V_{1b}: Corticotrope Zellen des HVL

Effekt: G_q → PLC-β (+) → Endothelin ↑ → Endothelin-Rezeptoren [ET_A] Muskulatur → PLC-β (+) → Kontraktion [glatte (Gefäß-) Muskulatur]
→ Endothelin-Rezeptoren [ET_B] Endothel(Gehirn,Herz) → NOS → Dilatation

V₂-Rezeptoren

Vorkommen: Tubulusendothel der Sammelrohre

Effekt: G_s → Adenylatcyclase (+) → cAMP ↑ → Einbau von Aquaporin-2-Molekülen → H₂O -Permeabilität ↑

Applikation & Kinetik

- kurze HWZ: 15 (-30) min
- rasche Elimination von ADH in Leber und Nieren; die synthetischen Derivate sind länger wirksam

Wirkung

- Antidiurese [V₂]

- massive H₂O-Retention und Hamkonzentrierung durch erhöhte Permeabilität für H₂O in den Sammelrohren (und distalen Tubulus)
- treibende Kraft ist der osmotische Gradient zwischen hyperosmolarem Interstitium und hypoosmolarem Urin
→ konzentriert (hyperosmolarer) Urin

ADH ist der wichtigst Mechanismus zur Hamkonzentrierung; ADH-Mangel führt zur Wasserdiurese → Diabetes insipidus

- Vasokonstriktion [V_{1a}] in höheren (pharmakologischen) ADH-Dosen:

- verminderte Durchblutung im Splanchnikusgebiet führt zur Senkung des portalen Drucks → klinische Bedeutung bei Ösophagusvarizenblutung
- RR ↑ in hoher Dosierung,, Hautdurchblutung ↓

- Kontraktion glatter Muskulatur [V_{1a}] in Darm, Gallenblase, Uterus

- Synthese von Gerinnungsfaktor VIII ↑

- ACTH-Sekretion aus HVL ↑ [V_{1b}]

Cave: Konstriktion der Koronarien → Angina pectoris

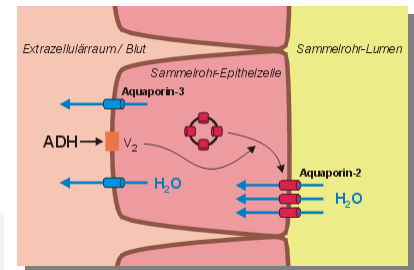
Indikation

- **Diabetes insipidus centralis** [Desmopressin]
- **Traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie** [Desmopressin]
bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels nach Hypophysektomie, nach Operationen im Hypophysenbereich oder Schädelhirntraumen
- **Ösophagusvarizenblutung** [Ornipressin, Terlipressin]
- **Hepatorenales Syndrom** [Ornipressin, Terlipressin]
- leichte bis mittelschwere **Hämophilie A / von Willebrand- Jürgens-Syndrom / Hemmkörperhämophilie** [Desmopressin]
- **primäre Enuresis nocturna** (nächtliches Einnässen) [Desmopressin]
- als **Diagnostikum** [Desmopressin]
 - im ADH-Test [DD zentraler / renaler Diabetes insipidus]
 - zur Bestimmung der Nierenkonzentrierungsfähigkeit

Kontraindikation

für Ornipressin, Terlipressin

- Hypertonie
- KHK u.a. Gefäßerkrankungen
- Schwangerschaft und Stillzeit



Desmopressin (DDAVP) [Minirin®]

(Antidiuretika)

Charakteristika

DDAVP= 1-Desamino-8-D-arginin-vasopressin

Applikation & Kinetik

- **hohe metabolische Stabilität** → HWZ: 2-3 h (orale und nasale Appl.); 3,2-3,6 h (parenterale Appl.= s.c., i.m., i.v.)
- **Antidiuretische Wirkdauer:** 12 (-20)h

Wirkung

- **Analogon des ADH** mit **stärkerer und längerer antidiuretischer** Wirkung [V₂] (kaum/ keine Vasokonstriktion)
- bewirkt auch Freisetzung von **von-Willebrand-Faktor aus Endothel**;
- **Antagonist am V_{1a}-Rezeptor**

Indikation

- **Diabetes insipidus centralis**
- **Traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie**
bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels nach Hypophysektomie, nach Operationen im Hypophysenbereich oder Schädelhirntraumen
- leichte bis mittelschwere **Hämophilie A / von Willebrand- Jürgens-Syndrom / Hemmkörperhämophilie** [hohe Dosen notwendig, racher Wirkungsverlust]
- **primäre Enuresis nocturna** (nächtliches Einnässen)
- als **Diagnostikum**
 - im **ADH-Test** [DD zentraler / renaler Diabetes insipidus]
 - zur **Bestimmung der Nierenkonzentrierungsfähigkeit**

UAW

Besonders nach übermäßiger Flüssigkeitsaufnahme kann es zu einer Wasservergiftung mit folgenden Begleitsymptomen kommen:

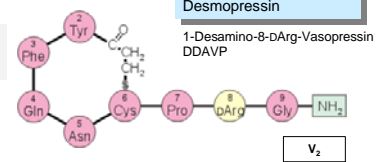
- **Gewichtszunahme**
- **Hyponatriämie**
- in schweren Fällen **Krämpfe**
- teilweise verbunden mit **Bewußtseinseinschränkungen** bis hin zu längerdauernder **Bewusstlosigkeit**
(dies gilt besonders für Kleinkinder bis zu 1 Jahr oder ältere Patienten., abhängig von ihrem Allgemeinzustand)
- **Hirnödem** (intranasalen Lösungg)
- **Kopfschmerzen, Übelkeit, abdominale Krämpfe** (→ können evtl. unter Dosisreduktion verhindert werden oder verschwinden)

Kontraindikation

- **Habituelle Polydipsie und krankhaft vermehrte Flüssigkeitsaufnahme.** z. B. **psychogene Polydipsie** oder **Polydipsie bei Alkoholikern**
- **Schwangerschaft:** strenge indikationsstellung
- **Stillzeit:** Desmopressin tritt nur in geringen Mengen in die Muttermilch über

Interaktion

- **Oxytocin:** → antidiuretischer Effekt ↑; Uterusdurchblutung ↓
- **Clofibrat, Indometacin, Carbamazepin:** → antidiuretische Wirkung von Desmopressin ↑
- **Chlorpromazin, tricyclische Antidepressiva:** → additiver antidiuretischer Effekt ↑
- **Glibenclamid:** → antidiuretische Wirkung von Desmopressin ↓



Terlipressin [Glycylpressin®]

(Antidiuretika)

Charakteristika

- **synthetisches Vasopressin-Analogon** [12 AS= Vasopressin mit 3 N-terminalen Glycinresten]

Applikation & Kinetik

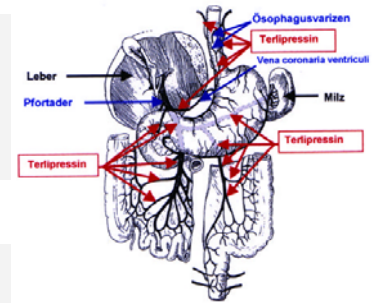
- **i.v.- Applikation** (evtl. Bolus-Injektion) (oral nicht verfügbar / keine Resorption)
- inaktives Hormonogen (**Prodrug**) → im Serum (langsame) enzymatische Spaltung und Freisetzung von Vasopressin
- HWZ: 24 min.
- keine (gefährlichen) Plasmaspitzen
- Therapie maximal über 3 Tage
- bessere Verträglichkeit als Vasopressin

Wirkung

- **ADH-Analogon** mit v.a. **vasokonstriktorischer Wirkung** [V_1 -Rezeptoren] → Perfusion des Splanchnikusgebiets ↓ → Pfortaderdruck ↓
- keine Wirkung auf die Hämostasie

Indikation

- **Ösophagusvarizenblutung**
- **portale Hypertension**
- **venöse bronchiale Blutung**
- **Hepatorenales Syndrom**
 - Terlipressin bedingt eine Vasokonstriktion im GIT → Pfortaderdruck ↓ → Rückstau/ Druck in V. coronaria ventriculi, Umgehungskreisläufen, Ösophagusvarizen ↓
 - Unterfüllung in Ventrikeln und Lungenkreislauf wird korrigiert → Aktivität vasokonstriktorischer Hormone ↓
 - Vasokonstriktion der zu Leber und Nieren führenden Arterien ↓
 - bessere Umverteilung des Blutes im Kreislauf/ verbesserte Organperfusion → Verbesserung der Nierenfunktion



UAW

Herz- Kreislauf

- **HRST**
- **Konstriktion der Koronararterien (→ Angina pectoris)** → Terlipressin möglichst in Kombination mit Nitroglycerin wegen der Gefahr einer Myokardischämie.
- **RR ↑**
- **Gesichts- und Körperblässe** (durch Vasokonstriktion)

Allergische Reaktion

- **RR ↓**
- **Urtikaria** (Überempfindlichkeitsreaktion)

Atemwege

- **Bronchospasmen**

Gastrointestinaltrakt

- **Leibschmerzen** (selten)

Kontraindikation

- **Hypertonie**
- **KHK u.a. Gefäßkrankungen**
- **Herzinsuffizienz**
- **HRST**
- **Niereninsuffizienz**
- **Astma bronchiale**
- **Septischer Schock**
- **Stillzeit und Schwangerschaft** [Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen; Uterine Durchblutungsstörung möglich]
- **Kinder**

Überdos. & Intoxik.

Symptome: Abdominale Schmerzen, RR↑, Bradykardie (Bei 1 mg Glycylpressin ist eine Überdosierung kaum möglich. Bei bekannter arterieller Hypertonie ist Vorsicht geboten)

Diabetes insipidus

Typ	Diabetes insipidus centralis	Diabetes insipidus renalis	Diabetes insipidus in der Schwangerschaft	dipsogener Diabetes insipidus
Symptome	Polyurie (bis 20-30l/d) eines hypotonen Harns Polydipsie Asthenurie (fehlende Konzentrationsfähigkeit) evtl. Dehydratation bei Kleinkindern evtl. Diarrhoe			
Ursache	ADH-Mangel (ungenügende oder fehlende Produktion bzw. Sekretion)	fehlendes Ansprechen auf ADH (Defekt der ADH-sensitiven Rezeptoren mit ineffizienter Ausbildung der Aquaporine in den Sammelrohren)	vermehrter ADH-Abbau	Primäre Polydipsie
ADH-Test	ADH-empfindlich	ADH-unempfindlich	ADH-empfindlich	ADH-empfindlich
Formen	a) angeboren: - autosomal-dominanter Erbgang, Genlocus 20p13 - Defekt des ADH-Gens b) symptomatisch: - bei Hirntumor (v.a. Kraniopharyngeom, Hypophysentumor), Schädelhirntrauma, neurochirurgische Operationen, Meningitis, Enzephalitis und Erkrankungen mit Schädigung der Osmosensoren im Hypothalamus sowie nach operativer Hypophysenausschaltung	a) bei akutem Nierenversagen in der polyurischen Phase oder Destruktion der ADH-Rezeptoren (v.a. bei chronischer Nierenerkrankung oder toxisch z.B. durch Einnahme von Methoxyfluran od. Lithium); b) angeboren: - autosomal-dominanter / autosomal-rezessiver Erbgang, Genlocus 12q13; - Defekt des Aquaporin-2-Gens		

ADH-Test [syn. Desmopressintest, 1-Desamino-8-D-arginin-vasopressin-Test (Abk. DDAVP-Test), Vasopressintest]

Definition: Methode zur DD zwischen zentralem und renalem Diabetes insipidus;

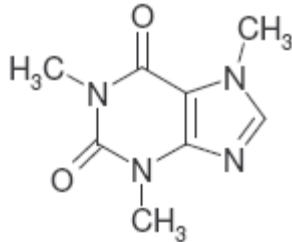
Prinzip: nach Gabe von ADH oder synthetischen Analoga (z. B. Desmopressin) kommt es bei **zentralem Diabetes insipidus** aufgrund der Substitution von fehlendem ADH zum Anstieg der Harnosmolalität; bei **renalem Diabetes insipidus** keine oder nur geringe Wirkung.

4.1 Xanthine

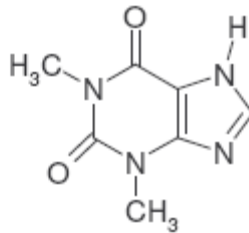
Zu den Xanthinen zählen Coffein, Theophyllin und Theobromin. Sie wirken schwach diuretisch, indem sie durch Blockade von Adenosin-Rezeptoren die Nierendurchblutung erhöhen und damit die glomeruläre Filtrationsrate steigern. Bei Daueranwendung lässt die ohnehin kaum ausreichende Wirkung rasch nach, daher werden Xanthin-Derivate nicht mehr als Diuretika eingesetzt.

Coffein

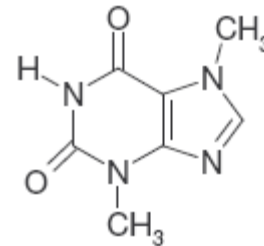
Theophyllin



Coffein



Theophyllin



Theobromin