



# Pharmaka in der Intensivmedizin



# 1 Diuretika

Unter Diuretika versteht man Substanzen, die eine vermehrte renale Ausscheidung von extrazellulärer Flüssigkeit sowie Elektrolyten bewirken. Neben ihren unterschiedlichen Angriffsorten lassen sich die Diuretika je nach ihrer Wirkstärke in zwei Gruppen unterteilen. Als High-ceiling-Diuretika bezeichnet man die Substanzen, mit denen aufgrund ihrer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung eine stärkere Diurese durch Dosissteigerung erzielt werden kann. Unter Low-ceiling-Diuretika versteht man diejenigen Substanzen, bei denen nach einer geringen Dosissteigerung keine weitere Zunahme der Wirkpotenz erreicht werden kann.

## Furosemid (z. B. Lasix®)

### Wirkmechanismus

Furosemid ist der Hauptvertreter der Schleifen-diuretika. Es blockiert am dicken aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife rasch und reversibel den  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Carrier in der luminalen Zellmembran. Durch die verminderte Salzurückresorption kann die Hypertonizität des

Nierenmarks nicht aufrechterhalten werden. Die Fähigkeit zur Konzentrierung des Harnes geht verloren, es kommt zur vermehrten Wasserausscheidung.

### Charakterisierung

- Furosemid ist ein *High-ceiling*-Diuretikum, 20 bis 25 % des Glomerulusfiltrates können zur Ausscheidung gebracht werden.
- Wirkeintritt nach 2–15 Minuten, Wirkdauer 4 bis 6 Stunden, Elimination überwiegend renal.
- Schleifendiuretika sind Mittel der Wahl in der Akut- bzw. Notfallbehandlung.
- Eine einmalige Gabe innerhalb von 24 Stunden führt durch die kurze und starke Diurese zu einem sog. *Rebound*-Effekt, d. h. der diuretische Nettoeffekt wird durch Flüssigkeitsretention und postdiuretische Natriumretention vermindert.
- Die Erweiterung der venösen Kapazitätsgefäße und der damit verbundene verminder-

te venöse Rückstrom zum Herzen führen zu einer Senkung der myokardialen Wandspannung. Dies stellt einen günstigen hämodynamischen Effekt bei herzinsuffizienten Patienten dar. Voraussetzung für initiale Vasodilatation sind eine intakte Prostaglandinsynthese und ein aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

**!** Intravenöse Bolusgabe und rasche Injektion führen häufiger zu Ototoxizität als kontinuierliche Verabreichung.

Im Nierenversagen beträgt die intravenöse Höchstdosis beim Erwachsenen 20 mg pro Stunde. Höhere Dosen führen zu keiner Effektsteigerung. Ist ein prärenales Nierenversagen ausgeschlossen und bleibt die Oligurie/Anurie bestehen, muss ein Nierenersatzverfahren angestrebt werden.

Bei oraler Gabe können die Einzeldosis und die Maximaldosis deutlich höher liegen als bei intravenöser Gabe. Die Bioverfügbarkeit variiert individuell stark. Die orale Dosis kann das Doppelte der intravenösen betragen.

Bei Diuretika-induzierter Hypovolämie kann die Gabe von nicht-steroidalen Analgetika/Antirheumatika zu einem akuten Nierenversagen führen.

Bei Verdacht auf eine milde allergische Reaktion (z. B. Hautexanthem) unter Furosemid kann trotz Struktur analogie alternativ das Schleifendiuretikum Torasemid (z. B. Torem®) versucht werden, wenn der Patient Schleifendiuretika benötigt. Intravenöse Dosierung Torasemid: 5 bis 20 mg als Einzelgabe. Bei kontinuierlicher Applikation 5 bis 20 mg pro Stunde. Die orale Dosis entspricht etwa der intravenösen.

**»»»** Sequenzielle Nephronblockade: Aufgrund der verschiedenen Angriffspunkte am Nierentubulus kann die zusätzliche Gabe von Thiazid-Diuretika (Angriffsort frühdistaler Tubulus) eine additive Wirkung auf die Diurese erzielen.

Die längere Anwendung von Schleifendiuretika kann zu einem sogenannten „breaking“-Phänomen führen, d. h. ihre Wirkung wird durch kompensato-

*rische Steigerung der Natriumresorption im frühdistalen Tubulus herabgesetzt. Die eben dort angreifenden Thiazide wirken diesem Effekt entgegen.*

## Indikation

Herzinsuffizienz, Hypertonie, dekompensierte Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Lungenödem, ARDS

## Dosierung

- **intravenös:** Bolus mit 5 bis 20 mg, kontinuierlich bis 20 mg pro Stunde (s. o.)
- **oral:** Einzeldosis: Initial mit 20 mg; 2 bis 3 Dosen am Tag. Maximale Gesamtdosis 500 mg/Tag

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

- keine Dosisreduktion erforderlich

## Nebenwirkungen

- Hypokaliämie (Verstärkung durch Glukokortikoide)
- Hyponatriämie, Hypomagnesiämie
- Hypernatriämie
- allergisches Exanthem, Lyell-Syndrom
- vorübergehende Kreatinin- und Harnstoff-erhöhung
- interstitielle Nephritis
- Hörstörungen und Tinnitus (meist reversibel)

## Interaktionen

- **Aminoglykosid-Antibiotika:** Nephro- und Ototoxizität ↑
- **Cephalosporine:** Nephrotoxizität ↑
- **Cisplatin:** Nephro- und Ototoxizität ↑
- **Lithium:** Kardio- und Neurotoxizität ↑
- **Methotrexat:** Furosemidwirkung ↓
- **Muskelrelaxanzen:** relaxierende Wirkung ↑
- **Nicht-steroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR):** Furosemidwirkung ↓, akutes Nierenversagen bei Hypovolämie

- **Phenytoin:** Furosemidwirkung ↓
- **Polymyxin-Antibiotika:** Nephrotoxizität ↑
- **Probenecid:** Furosemidwirkung ↓
- **Sucralfat:** Furosemidwirkung ↓ bei oraler Gabe

### Hydrochlorothiazid (z. B. HCT-ratiopharm®)

#### Wirkmechanismus

Die Hauptwirkung erfolgt im frühdistalen Tubulus innerhalb des Nephrons durch Blockade des Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-Kotransporters. Dadurch werden vermehrt Natrium- und Chloridionen sowie Kalium- und Magnesiumionen ausgeschieden. Es übt außerdem eine schwache hemmende Wirkung auf die Carboanhydratase im proximalen Tubulus aus.

#### Charakterisierung

- Hydrochlorothiazid gehört zu den *Low-ceiling*-Diuretika, die Diuresestärke beträgt im Vergleich zu den Schleifendiuretika etwa die Hälfte.
- Wirkeintritt nach 1 bis 2 Stunden, diuretische Wirkdauer 10 bis 12 Stunden, antihypertensive Wirkdauer bis zu 24 Stunden, Elimination renal.
- Aufgrund der protrahierten Wirkung wird eine größere Nettoausscheidung an Kochsalz und Wasser erreicht als durch Schleifendiuretika. Hydrochlorothiazid eignet sich daher als Dauertherapeutikum.
- Die renale Calcium-Ausscheidung wird im Gegensatz zu Schleifendiuretika durch Thiazide über eine Stimulierung der Calcium-Resorption im frühdistalen Tubulus gesenkt.
- In der Langzeittherapie führt Hydrochlorothiazid zur Senkung des peripheren Widerstandes durch verminderte Vasokonstriktion.

Bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min. sollte die Therapie abgebrochen werden. Hydrochlorothiazid ist bei dieser stark eingeschränkten Nierenfunktion unwirksam. Da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, ist die Therapie sogar schädlich. Durch das erhöhte, tubuläre Natriumangebot an der Macula densa wird über eine tubulo-glomeruläre Rückkopplung die glomeruläre Filtrationsrate reduziert.

Bei Diuretika-induzierter Hypovolämie kann die Gabe von nicht-steroidalen Analgetika/Antirheumatika zu einem akuten Nierenversagen führen.

Eine Dosissteigerung außerhalb der üblichen Tagesdosen führt zu keiner Effektivitätserhöhung, sondern zu einer Zunahme der unerwünschten Nebenwirkungen (*Low-ceiling*-Diuretika).

*Die Darreichungsform von Hydrochlorothiazid ist üblicherweise die Tablettenform. Ist eine Sondenapplikation nötig, so können die Tabletten geteilt sowie zermörsert und suspendiert werden.*

*Die durch die Therapie erhöhten Kalium-Verluste werden durch eine gleichzeitige Gabe von Kalium-sparenden Diuretika (Triamteren, Amilorid) vermindert bzw. verhindert.*

#### Indikation

Arterielle Hypertonie, Ödeme (kardial, hepatisch, renal)

#### Dosierung

##### Oral

- **Arterielle Hypertonie:** 1 x 12,5–25 mg pro Tag
- **Ödeme:** 1 x 25–50 mg pro Tag

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

- **Serumkreatinin-Clearance:** < 30 ml/min.: kontraindiziert!

**!** Hydrochlorothiazid ist bei stark eingeschränkter Nierenfunktion unwirksam und schädlich.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

- Bei schwerer Beeinträchtigung der Lebersyntheseleitung ist die Gabe von Hydrochlorothiazid kontraindiziert.

#### Nebenwirkungen

- allergische Hautreaktionen
- Hyperurikämie
- interstitielle Nephritis
- Ikterus
- Pankreatitis
- Hypokaliämie
- Hyponatriämie
- metabolische Alkalose
- Hyperglykämie und Glukosurie
- reversibler Anstieg von Kreatinin bzw. Harnstoff
- Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride)
- Serumamylase ↑
- akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis
- Hypermagnesiurie
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerzen
- Arzneimittelfieber
- Vaskulitis
- Leukopenie, Thrombozytopenie
- Sehstörungen
- interstitielle Pneumonie

#### Interaktionen

- **ACE-Hemmer:** massiver Blutdruckabfall, Verschlechterung der Nierenfunktion
- **β-Blocker:** Hyperglykämie
- **Colestyramin oder Colestipol:** Absorption von Hydrochlorothiazid ↓
- **Glukokortikoide:** Hypokaliämie ↑

- **Herzwirksame Glykoside:** Herzglykosid-Wirkung ↑, Nebenwirkung der Herzglykoside ↑
- **Lithium:** Kardio- und Neurotoxizität ↑
- **Methyldopa:** Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid
- **Muskelrelaxanzien:** relaxierende Wirkung ↑
- **Nicht-steroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR):** Hydrochlorothiazidwirkung ↓, akutes Nierenversagen bei Hypovolämie
- **Urikosurika:** urikosurische Wirkung ↓ (Gichtanfälle)
- **Zytostatika** (z. B. Methotrexat, Cyclophosphamid, Fluoruracil): Knochenmarkstoxizität ↑ insbesondere Granulozytopenie

#### **Xipamid (z. B. Xipamid AbZ)**

Xipamid nimmt eine Sonderstellung zwischen Schleifen- und Thiazid-Diuretika ein und ist in der Wirkung den anderen Thiaziden überlegen. Es hemmt im frühdistalen Tubulus die Natriumchlorid-Rückresorption von der peritubulären Blutseite her, wodurch es sich im Wirkmechanismus von den anderen Thiaziden unterscheidet. Da die glomeruläre Filtrationsrate nicht beeinflusst wird, kann Xipamid bis zur terminalen Niereninsuffizienz eingesetzt werden.

#### Dosierung

- **Hypertonie:** 1 x 10–20 mg pro Tag
- **Ödeme:** 1 x 10–40 mg pro Tag
- **Maximale Tagesdosis:** 2 x 40 mg pro Tag

#### **Spironolacton (z. B. Aldactone®)**

##### Wirkmechanismus

Spironolacton gehört als Aldosteronantagonist zur Gruppe der kaliumsparenden bzw. kaliumretinierenden Diuretika. Im spätdistalen Tubulus und im Sammelrohr aktiviert das Mineralcorticoid Aldosteron die luminalen Natriumkanäle und kontrolliert die peritubuläre  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Austauschpumpe ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase). Dadurch wird Natrium über die luminale Zellmembran

resorbiert und Kalium sezerniert. Indem Spironolacton kompetitiv die Bindung von Aldosteron an seinen Rezeptor hemmt, wird sowohl die Natrium-Reabsorption als auch die Kaliumausscheidung vermindert.

## Charakterisierung

- Spironolacton ist ein *Low-ceiling*-Diuretikum, als Monotherapie besitzt es nur eine schwache diuretische Wirkung.
- Wirkeintritt nach 2 bis 4 Stunden, Wirkdauer 16 bis 24 Stunden.
- Der maximale diuretische Effekt tritt erst nach 3 bis 5 Tagen ein (er kann auch erst nach 2 Wochen auftreten).
- Spironolacton ist bei fehlender bzw. erniedrigter Sekretion von Aldosteron wirkungslos (z. B. bei Nebennierenrindeninsuffizienz).
- Elimination renal und hepatisch.

Hyperkaliämie ist häufig zu beobachten und somit für eine Spironolacton-Therapie kontraindiziert.

Die durch Hydrocortison induzierte Hybernatriämie kann durch Verabreichung von Spironolacton vermindert werden.

Bei Patienten mit Leberzirrhose führt eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie ein reduzierter hepatischer Aldosteronmetabolismus zu einem sog. sekundären Hyperaldosteronismus. Dieser kann mit Spironolacton therapiert werden.

Die oralen Darreichungsformen sind zermörserbar bzw. suspendierbar und somit zur Sondenapplikation geeignet.

## Indikation

Ödeme, primärer Hyperaldosteronismus, sekundärer Hyperaldosteronismus (s. o.), Hydro-

cortison-induzierte Hybernatriämie, (Herzinsuffizienz, Hypertonie)

## Dosierung

### Oral

- **Ödeme:** Initial: 1-2 x 100-200 mg pro Tag
- **Erhaltungstherapie:** 1-2 x 100-200 mg pro Tag; maximale Tagesdosis: 400 mg
- **Leberzirrhose:** initial: 4 x 25 mg pro Tag, Steigerung bis zur maximalen Tagesdosis von 400 mg

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

- Serumkreatinin-Clearance: 30-60 ml/min.: sorgfältige Überwachung der Therapie
- Serumkreatinin-Clearance: < 30 ml/min.: Gabe von Spironolacton ist kontraindiziert

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

- Keine Dosisreduktion erforderlich

## Nebenwirkungen

- Gynäkomastie
- Hirsutismus
- Magen-Darm-Beschwerden, u. a. mit Blutungen der Magenschleimhaut sowie gastrointestinale Ulcera
- Hyperchlorämische metabolische Azidose
- Erhöhung des Harnsäurespiegels

## Interaktionen

- **ACE-Hemmer:** Hyperkaliämie, akutes Nierenversagen
- **Furosemid:** akutes Nierenversagen
- **Herzwirksame Glykoside:** Glykosidempfindlichkeit ↓, Digoxin-Blutspiegel ↑
- **Kaliumsparende Diuretika** (Triamteren, Amilorid): Hyperkaliämie
- **Lithium:** Kardio- und Neurotoxizität ↑
- **Nicht-steroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR):** Spironolactonwirkung ↓, Hyperkaliämie

## Kaliumcanrenoat (Aldactone®)

Kaliumcanrenoat ist die intravenös zu applizierende „Schwestersubstanz“ von Spironolacton mit identischem Wirkmechanismus und Nebenwirkungsprofil.

## Dosierung

- 200–400 mg i. v. pro Tag (aufgeteilt in 2 Einzeldosen)