

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

HORINA JH

*Renin-Angiotensin-Aldosteron System, ACE-Hemmer und
Nephroprotektion*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 1998;
2 (2), 16-18*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON SYSTEM, ACE-HEMMER UND NEPHROPROTEKTION

EINLEITUNG

Der chronische Verlust von funktionstüchtigem Nierenparenchym ist ein generelles Problem bei Patienten mit Nierenerkrankungen unterschiedlichster Genese. Mögliche Ursachen dafür wurden in unzähligen experimentellen und klinischen Studien evaluiert. Systemischer Hypertonus, glomeruläre Hypertonie, Albuminurie, Proteinurie und Veränderungen des Lipidstoffwechsels werden als unabhängige und/oder zusammenspielende Risikofaktoren diskutiert. Die Co-Existenz von erhöhtem Blutdruck und Proteinurie ist ein prognostisch besonders schlechter Marker und weist auf die Möglichkeit einer rasch progredienten Nierenerkrankung hin [1]. Die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) in bezug auf die Nierenfunktion, sowie die Möglichkeit einer Einflußnahme mittels Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker soll beleuchtet werden.

REZEPTOREN UND RENOVASKULÄRE EFFEKTE DES RAAS

Eine Schlüsselrolle für die Progression von Nierenschäden spielt die chronische Aktivierung des RAAS. Diese führt (a) durch zirkulierendes Angiotensin II (Ang II) zu einer peripheren Vasokonstriktion und Blutdruckerhöhung und übt (b) durch Gewebsangiotensin lokale Effekte aus.

Ang II, ein Oktapeptid, entsteht aus dem Dekapeptid Angiotensin

I durch Abspaltung zweier Aminosäuren am C-terminalen Ende mit Hilfe des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), das ubiquitär am Endothel lokalisiert ist. Ang II Wirkungen werden über die Aktivierung spezifischer Rezeptoren vermittelt. Bisher sind beim Menschen AT_1 , AT_2 und AT_4 Rezeptoren im peripheren Gewebe und im Gehirn gefunden worden. Die bekannten Ang II Wirkungen werden über den AT_1 Rezeptor vermittelt. Die Bedeutung der AT_2 und AT_4 Rezeptoren ist weitgehend unbekannt. In der Niere wurden Angiotensin-Rezeptoren in den Gefäßen, den Glomeruli und in den Tubuli entdeckt [2].

Physiologischerweise nimmt das RAAS über autokrine, parakrine und endokrine Mechanismen Einfluß auf die Niere und reguliert den renalen Blutfluß (RBF), die intraglomeruläre Hämodynamik und die Permeabilität für Proteine. Niedrig-normale Plasma-Konzentrationen an Ang II halten den Gefäßtonus des Vas efferens der Glomeruli aufrecht, ohne eine Vasokonstriktion am Vas afferens zu verursachen [3]. Dadurch wird der intraglomeruläre Druck und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) den Gegebenheiten angepaßt. Erst überhöhte Plasma-Konzentrationen, zum Beispiel im Rahmen einer „High Renin“ essentiellen Hypertonie, führen zu einer signifikanten Vasokonstriktion am Vas afferens und efferens mit einer Reduktion des RBF, der GFR und des Ultrafiltrationskoeffizienten des Einzelnephrons. Diese Vasokonstriktion des Vas afferens des Glomerulums könnte man einerseits als „Schutzmechanismus“ des Systems ansehen, das eine Schädigung des Nephrons durch die permanente

Perfusion mit hohen Blutdrücken verhindern soll. Andererseits wird durch die dadurch entstehende glomeruläre Ischämie neuerlich das RAAS stimuliert. Das Endprodukt dieses „Circulus vitiosus“ ist die Nephrosklerose, die oft mit der systemischen Arteriosklerose parallel verläuft und die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dieser Patienten mitverursacht [4]. Vor allem bei älteren Patienten stellt die Nephrosklerose mittlerweile eine Hauptursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz dar [5].

RENOTUBULÄRE EFFEKTE DES RAAS

Neben der glomerulären Hämodynamik reguliert Ang II auch die tubuläre Funktion und nimmt dabei direkt Einfluß auf die Na^{++} - und H^+ -Homöostase [6]. Dieser Effekt ist unabhängig von der Aktivierung der Aldosteron-Achse, die ebenfalls Ang II-mediert erfolgen kann. Ang II-vermittelte Änderungen des Elektrolyt- und Wassertransports im proximalen Tubulus sind bedingt durch eine Inhibierung der Adenylatzyklase und des zyklischen Adenosin-Monophosphats (cAMP). Verminderte cAMP-Konzentrationen beeinflussen den luminalen Natrium-Wasserstoff-Austausch und führen dadurch zu Natrium- und Wasserretention. ACE-Hemmer und AT_1 -Blocker greifen spezifisch in diesen Mechanismus ein und verursachen eine konstante Natriurese, die bei den AT_1 -Blockern stärker wirksam zu sein scheint. Bei beiden Substanzgruppen kann der Wirkmechanismus, durch die Gabe eines Diuretikums („Natriuretikums“) verstärkt werden.

PROLIFERATIVE EFFEKTE DES RAAS

Gewebs-ACE spielt eine Schlüsselrolle für die lokale Bildung von Ang II. Unser Verständnis des RAAS wurde wesentlich verbessert durch die Arbeit von Damser und Mitarbeitern [7], die zeigen konnten, daß der Plasma-Anteil des Ang II nur etwa 20 % ausmacht, im Gegensatz zu 80 % Gewebs-Ang II. Gewebs-ACE ist somit hauptverantwortlich für die Konversion von Angiotensin I im Interstitium und einen unmittelbaren Effekt auf das Zielorgan.

Ein Anstieg der ACE-Aktivität ist verbunden mit einer Ang II-medierte lokalen Zell-Proliferation und Gefäßhypertrophie, denn Ang II hat einen mild wachstumsfördernden, hypertrophen Effekt [8]. In experimentellen Studien konnte durch ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorblocker die mesangiale Matrixsynthese reduziert und Entwicklung einer renalen Fibrose verhindert werden [9]. Dieser antiproliferative Effekt der ACE-Hemmer wird – in Kombination mit einer speziellen antioxidativen Wirkung dieser Substanzgruppe – als ein Hauptargument für eine mögliche Überlegenheit gegenüber anderen Antihypertensiva herangezogen [10, 11]. Ein markanter renoprotektiver Effekt wurde in einer Vielzahl experimenteller und klinischer Studien gezeigt [12, 13]. So zeigte sich in der EUCLID-Studie (Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Patients) unter Lisinopril im Gegensatz zur Placebo-Gruppe eine hochsignifikante Reduktion der Albuminurie im 24-h-Harn, vor allem in

der mikroalbuminurischen Gruppe [12]. Die Autoren leiten daraus ab, daß ACE-Hemmer in der Protektion der Nierenfunktion beim Diabetiker Verwendung finden müssen.

Neben der Gewebsskinase wurden kürzlich auch andere Ang II-bildende Enzyme beschrieben, so zum Beispiel die aus dem Interstitium menschlichen Herzens isolierte Chymase [14]. Diese Enzymsysteme lassen sich durch ACE-Hemmer nicht blockieren. Ein möglicher Vorteil der AT₁-Rezeptorblocker gegenüber ACE-Hemmern! Konklusive Daten liegen diesbezüglich aber noch nicht vor.

KLINISCHE STUDIEN UND DEREN PRAKTISCHE BEDEUTUNG

Umfangreiche Untersuchungen der letzten Jahre bestätigen die Bedeutung des RAAS in bezug auf Nierenfunktion, Progression chronischer Nierenerkrankungen und Gesamt-Mortalität des Patienten. Die Einflußnahme auf die komplexen, oben aufgeführten Mechanismen mittels ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorblockern ist vom pathophysiologischen Konzept her vielversprechend, wenngleich sich die Beweisbarkeit durch klinisch unantastbare Studien oft schwierig gestaltet. Es liegen nun prospektive Studien vor, deren Ziel es war, die Einflußnahme einer Optimierung der antihypertensiven Therapie auf die Progression von Nierenerkrankungen zu überprüfen.

Zuchelli und Mitarbeiter [15] zeigten in einer bahnbrechenden Arbeit, daß durch strikte Blut-

druckeinstellung eine Verbesserung einer vorbestehenden chronischen Funktionseinschränkung erreicht werden kann. Dies stand im Gegensatz zu der noch weitverbreiteten Meinung, daß ein erhöhter Perfusionsdruck erforderlich sei, um die Nierenfunktion langfristig zu erhalten. Neuere, randomisierte und kontrollierte Studien von Lewis [16] bei Typ-1-Diabetikern und Maschio [17] bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigen – wenngleich nicht ganz unantastbar – einen markanten Vorteil der Behandlung mit ACE-Hemmern gegenüber konventioneller Therapie. Zu erwähnen ist auch die großangelegte Studie von Klahr und Mitarbeitern [18], die durch eine Reduktion des mittleren arteriellen Blutdruckes um nur 5 mmHg eine 15 %ige Reduktion des Verlustes der GFR erreichen konnten.

Die derzeit wohl konklusivste Studie in bezug auf die Progression proteinurischer, nicht-diabetischer Nephropathien ist Giuseppe Remuzzi's REIN-Studie (Ramipril Efficiency in Nephropathy) [19]. Hierbei wurden Patienten entsprechend ihrer Proteinurie (kleiner/größer 3 g/die) in zwei Gruppen randomisiert und ebenfalls randomisiert mit ACE-Hemmer + konventioneller Therapie oder mit konventioneller Therapie allein behandelt. Wegen der signifikant besseren Resultate wurde die Gruppe mit der „großen Proteinurie“ vorzeitig evaluiert. Bei gleicher Blutdrucksenkung reduzierte der ACE-Hemmer die Proteinurie und Abnahme der GFR hochsignifikant, im Vergleich zur konventionellen Gruppe. Der nephroprotektive Effekt könne – so die Meinung der Autoren – durch die Blutdrucksenkung

Dr. Jörg Horina

Geboren 1957 in Düsseldorf. 1977 Abitur in Zwiesel (Bayern). 1977–1985 Studium der Humanmedizin an der Karl-Franzens Universität in Graz. Intermittierend längere Auslandsfamulaturen in Deutschland und USA. 1985 Promotion, anschließend Gastarzt an den Universitätskliniken für HNO, Chirurgie und Innere Medizin in Graz. Seit 1987 Assistenzarzt an der Medizinischen Universitätsklinik. Mitarbeiter der Arbeitsgruppen für Nephrologie und Mikrobiologie. Seit 1992 Facharzt für Innere Medizin. 1993 Habilitation in Innerer Medizin, 1994 Facharzt für Nephrologie.

Forschungs- und Interessensgebiete: Klinische Nephrologie, Pathophysiologie der Hypertonie, Nierentransplantation, bildgebende Verfahren in der Nephrologie.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Jörg Horina
Medizinische Universitätsklinik Graz,
Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15



allein nicht erklärt werden, sondern müsse mit einem Einfluß auf Protein-Transport und andere Mechanismen zusammenhängen.

ZUSAMMENFASSUNG

Kausale therapeutische Möglichkeiten in der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz sind begrenzt. Einflußnahme kann über eine strikte Blutdruckeinstellung und eine Reduktion der Proteinurie genommen werden. Hierbei scheinen Substanzgruppen, die direkt in das RAAS eingreifen, allen voran die ACE-Hemmer, anderen Gruppen überlegen zu sein.

Literatur

1. Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF. Progression of renal insufficiency: role of blood pressure. *Kidney Int* 1989; 35: 670–4.
2. Mujais SK, Kauffman S, Katz AL. Angiotensin II binding sites in individual segments of the rat nephron. *J Clin Invest* 1986; 77: 315–8.

3. Ichikawa I, Harris RC. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 1991; 40: 583–96.
4. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria. The Framingham Study. *Am Heart J* 1984; 108: 1347–52.
5. Ruilope LM, Alcazar JM, Rodicio JL. Renal consequences of arterial hypertension. *J Hypertens* 1992; 10 (suppl 7): S85–S90.
6. Hiranyachattada S, Harris PJ. Modulation by locally produced luminal angiotensin II of proximal tubular sodium reabsorption via an AT1 receptor. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 617–8.
7. Damser AH, Van Kats JP, Admiral PJ, Derckx FM, Lamers JM, Verdouw PD, Saxena PR, Schalekamp MADM. Cardiac renin and angiotensins. Uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension* 1994; 24: 37–48.
8. Wolf G, Haberstroch U, Neilson EG. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells. *Am J Pathol* 1992; 140: 95–107.
9. Oikawa T, Freeman M, Lo W, Vaughan DE, Fogo A. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo: a new mechanism for the antifibrotic effect of renin-angiotensin inhibition. *Kidney Int* 1997; 51: 164–72.

10. Hansson L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition versus conventional antihypertensive therapy on the glomerular filtration rate. *Cardiology* 1995; 86: 30–3.

11. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Smidt UM, Chen JW, Sato A, Parving HH. Lisinopril improves endothelial dysfunction in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 427–34.

12. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787–92.

13. Goa KL, Haria M, Wilde MI. Lisinopril: A review of its pharmacology and use in the management of the complications of diabetes mellitus. *Drugs* 1997; 53: 1081–105.

14. Urata, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66: 883–90.

15. Zuchelli P, Zuccala A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallone C, Sanna G, Gaggi R. Long term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992; 42: 452–8.

16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.

17. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFI, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zuchelli P and the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939–45.

18. Klahr S, Levey AS, Beck GL, Caggiula A, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–84.

19. The Gisen Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857–63.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung