

5. Zusammenfassung

Die chronische Nephropathie ist eine in der industrialisierten Welt verbreitete Erkrankung: Bei etwa 10% der erwachsenen Bevölkerung ist eine Schädigung der Nierenfunktion unterschiedlichen Ausmaßes nachweisbar, welche in einem Teil der Fälle auf einer initialen Nierenerkrankung mit Chronifizierung und Progression des Krankheitsgeschehens beruht. Häufig induziert eine zugrunde liegende Systemerkrankung den Nierenschaden. Wichtige Beispiele sind der Diabetes mellitus sowie der arterielle Hypertonus, zudem ist das höhere Lebensalter ein bedeutsamer Prädispositionsfaktor der chronischen Nephropathie.

Kommt die Organfunktion zum Erliegen, so ist eine Nierenersatztherapie die einzig lebenserhaltende Maßnahme. Die deutlich verminderte Lebensqualität der Patienten, die hohe Komplikationsrate sowie die große Kostenintensität dieser Behandlung richtet das therapeutische Augenmerk auf die Sekundärprävention. Neben der Kausalbehandlung sind zu diesem Zweck derzeit die medikamentöse Kontrolle eines arteriellen Hypertonus sowie die Unterdrückung einer Proteinurie akzeptierte Behandlungsziele. Insbesondere für die ACE-Inhibitoren und einige Vertreter aus der Gruppe der Kalziumantagonisten ist ein antiproteinurischer und nephroprotektiver Effekt belegt.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluierung des Drittgenerationsbetablockers Nebivolol hinsichtlich seiner nephroprotektiven Wirkung bei experimenteller chronischer Nephropathie.

Ratten mit operativ angelegter subtotaler Reduktion von 5/6 zuvor intakten Nierengewebes entwickeln ein Syndrom aus arteriellem Hypertonus, Proteinurie und progredientem Nierenversagen. In unserem Versuch erfolgte die Behandlung einer Gruppe von Tieren mit Nebivolol in einer Dosierung von 10mg/Kg KG/d per os. Nach Ablauf eines vierwöchigen Beobachtungszeitraumes wurden der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz am wachen Tier, das Ausmaß der Albuminurie und Proteinurie sowie die Kreatinin-Clearance in den drei Tiergruppen (sham-operierte Kontrollgruppe, unbehandelte nephrektomierte Gruppe sowie nephrektomierte Nebivolol-Gruppe) als Untersuchungsparameter herangezogen und untereinander verglichen.

Hierbei konnte ein deutlicher negativ chronotroper Effekt (450 vs. 350 Herzaktionen/min) unter Nebivolol demonstriert werden. Ein signifikanter antihypertensiver Effekt war nicht nachweisbar. Diese Beobachtung der uneinheitlichen und zum Teil geringen Effektivität einer

experimentellen Betablockade bei Ratten ist in einer Anzahl von Studien beschrieben und letztlich ungeklärt.

Sowohl der Grad der Proteinurie wie auch der Albuminurie waren in der Nebivolol-Behandlungsgruppe gegenüber der nephrektomierten Tiergruppe signifikant geringer ausgeprägt (113 vs. 38 mg/d bzw. 77 vs. 21 mg/d). Zudem war ein positiver Effekt auf die Kreatinin-Clearance unter Nebivolol zu verzeichnen, welcher eine Verbesserung der Clearance-Leistung etwa um den Faktor zwei (0,9 vs. 1,9 ml/min) zur Folge hatte.

In der vorliegenden Studie demonstrieren wir einen ausgeprägten intrinsischen antiproteinurischen Effekt des Nebivolol mit positiven Auswirkungen auf die Nierenfunktion im Tiermodell. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung liefert die Interaktion von Nebivolol mit der endothelialen NO-Synthase unter Vermittlung eines adrenergen β_3 -Rezeptors mit der Folge einer Vasodilatation der efferenten glomerulären Arteriole und intraglomerulärer Drucksenkung.

Die Bedeutung dieser Beobachtung für das zukünftige Indikationsgebiet der Substanz muss in prospektiven klinischen Wirksamkeitsstudien am Patienten näher analysiert werden.