

**Diplomarbeit**

**STÖRUNGEN DES KALIUMHAUSHALTS  
VERURSACHT DURCH ARZNEIMITTEL BZW.  
ARZNEIMITTELINTERAKTIONEN**

eingereicht von

**Michaela Kopetzky**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Univ.- Prof.i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler

und

Univ.- Ass. Mag. rer. nat. Julia Kargl, PhD

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 3. Juni 2019*

*Michaela Kopetzky eh*

## **Danksagungen**

An erster Stelle möchte ich mich bei Univ.- Prof.i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler für die Möglichkeit bedanken, dieses überaus spannende Thema im Rahmen meiner Diplomarbeit bearbeiten zu dürfen. Danke für die verständnisvolle und geduldige Betreuung.

Ein weiterer Dank gilt meiner Zweitbetreuerin Univ.- Ass. Mag. rer. nat. Julia Kargl, PhD.

## Zusammenfassung

Entgleisungen des Kaliumhaushalts sind häufige und gefürchtete Nebenwirkungen von Medikamenten und Medikamenteninteraktionen. Das Verstehen der Physiologie des Kaliumhaushalts und wie verschiedene Medikamentengruppen auf diesen wirken, ist von großer Bedeutung. Das Verständnis darüber kann bei der Entscheidung über eine Therapie, die aus mehreren Medikamenten zusammengesetzt ist, helfen, die richtige Kombination zu wählen. In der heutigen, durch Polypharmazie geprägten Welt, sind Entgleisungen des Kaliumhaushalts nicht selten. Das Wissen über die Erkennung und Therapiemöglichkeiten von Hypo- und Hyperkaliämien ist somit wesentlich im klinischen Alltag.

Diese, durch Literaturrecherche entwickelte Diplomarbeit, soll einen Überblick darüber geben, wie gewisse Medikamente und Medikamenteninteraktionen auf den Kaliumhaushalt wirken. Hierzu werden die physiologischen Hintergründe und die Folgen von Hyper- und Hypokaliämien betrachtet.

## **Abstract**

Potassium disorders are common and dreaded side effects of both drugs and drug-interactions. Understanding the physiology of potassium homeostasis and how different drugs affect it is of prime importance. The comprehension thereof can help determine the kind of drug combination to be chosen, when deciding on a therapy consisting of multiple drug combinations. In today`s polypharmaceutical world potassium disorders are not uncommon. The recognition and curative treatment of hypokalemia and hyperkalemia are crucial in clinical practice.

This thesis which was developed on the basis of literature research provides an overview of how drugs and drug-interactions affect potassium homeostasis. In this context, the physiological background and the consequences of hypokalemia and hyperkalemia will be reflected.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	iv
Glossar und Abkürzungen .....	x
Abbildungsverzeichnis .....	xii
Tabellenverzeichnis .....	xiii
1 Einleitung .....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Zielsetzung der Arbeit .....	1
2 Material und Methoden .....	1
3 Physiologische Grundlagen des Kaliumhaushalts.....	2
3.1 Funktion von Kalium im Körper .....	2
3.2 Regulation des Kaliumhaushalts.....	2
3.2.1 Renale Kaliumregulation.....	3
3.2.2 Kaliumregulation durch Insulin und Katecholamine.....	8
3.2.3 Beeinflussung des Kaliumhaushalts durch den pH-Wert.....	9
4 Medikamentengruppen, die den Kaliumhaushalt beeinflussen.....	10
4.1 Renin-Inhibitoren.....	10
4.1.1 Wirkstoffe.....	10
4.1.2 Indikationen .....	10
4.1.3 Pharmakodynamik .....	10
4.1.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt.....	11
4.2 Angiotensin-Konversions-Enzym-Inhibitoren.....	12
4.2.1 Wirkstoffe.....	12
4.2.2 Indikationen .....	12
4.2.3 Pharmakodynamik .....	12
4.2.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt.....	13

4.3	Angiotensin-II-AT <sub>1</sub> -Rezeptor-Antagonisten .....	14
4.3.1	Wirkstoffe.....	14
4.3.2	Indikationen.....	14
4.3.3	Pharmakodynamik.....	14
4.3.4	Wirkung auf den Kaliumhaushalt.....	14
4.4	Calcium-Kanal-Blocker.....	15
4.4.1	Wirkstoffe.....	15
4.4.2	Indikationen.....	15
4.4.3	Pharmakodynamik.....	15
4.4.4	Wirkung auf den Kalium-Haushalt .....	16
4.5	β-Adrenozeptor-Antagonisten .....	16
4.5.1	Wirkstoffe.....	16
4.5.2	Indikationen.....	17
4.5.3	Pharmakodynamik.....	17
4.5.4	Wirkung auf den Kaliumhaushalt.....	19
4.6	Carboanhydrase-Hemmer .....	19
4.6.1	Wirkstoffe.....	19
4.6.2	Indikationen.....	19
4.6.3	Pharmakodynamik.....	20
4.6.4	Wirkung auf den Kaliumhaushalt.....	20
4.7	Schleifendiuretika .....	21
4.7.1	Wirkstoffe.....	21
4.7.2	Indikationen.....	21
4.7.3	Pharmakodynamik.....	21
4.7.4	Wirkung auf den Kaliumhaushalt.....	22
4.8	Thiaziddiuretika.....	22
4.8.1	Wirkstoffe.....	22
4.8.2	Indikationen.....	22

4.8.3	Pharmakodynamik .....	22
4.8.4	Wirkung auf den Kaliumhaushalt.....	23
4.9	Kalium-sparende Diuretika, die im spatdistalen Tubulus und Sammelrohr wirken 23	
4.9.1	Wirkstoffe.....	23
4.9.2	Indikationen .....	23
4.9.3	Pharmakodynamik .....	23
4.9.4	Wirkung auf den Kaliumhaushalt.....	24
4.10	Aldosteron-Antagonisten .....	24
4.10.1	Wirkstoffe.....	24
4.10.2	Indikationen .....	25
4.10.3	Pharmakodynamik .....	25
4.10.4	Wirkung auf den Kaliumhaushalt.....	25
4.11	Saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika .....	26
4.11.1	Wirkstoffe.....	26
4.11.2	Indikationen .....	26
4.11.3	Pharmakodynamik .....	26
4.11.4	Wirkung auf den Kaliumhaushalt.....	27
4.12	Insulin und Insulinanaloga .....	27
4.12.1	Wirkstoffe.....	27
4.12.2	Indikationen .....	27
4.12.3	Pharmakodynamik .....	27
4.12.4	Wirkung auf den Kaliumhaushalt.....	28
5	Häufige Erkrankungen in der westlichen Welt.....	28
5.1	Arterieller Hypertonus .....	28
5.1.1	Definition.....	28
5.1.2	Symptome.....	28
5.1.3	Therapie .....	29

5.2	Stabile koronare Herzkrankheit .....	31
5.2.1	Definition.....	31
5.2.2	Symptome.....	32
5.2.3	Therapie .....	33
5.3	Herzinsuffizienz.....	35
5.3.1	Definition.....	35
5.3.2	Symptome.....	36
5.3.3	Therapie .....	36
5.4	Diabetes mellitus Typ II .....	38
5.4.1	Definition.....	38
5.4.2	Symptome.....	38
5.4.3	Therapie .....	39
6	Medikamentenkombinationen und ihre Wirkung auf den Kaliumhaushalt.....	40
6.1	Empfohlene Medikamente, die auf den Kaliumhaushalt Einfluss nehmen .....	40
7	Hyperkaliämie .....	42
7.1	Ursachen der Hyperkaliämie .....	42
7.2	Symptome der Hyperkaliämie .....	43
7.3	Pathophysiologie der Hyperkaliämie.....	43
7.3.1	Das Aktionspotenzial der Arbeitsmyokardzelle .....	44
7.3.2	Das Aktionspotenzial der Arbeitsmyokardzelle bei Hyperkaliämie .....	45
7.4	Therapie der Hyperkaliämie .....	47
8	Hypokaliämie .....	47
8.1	Ursachen der Hypokaliämie.....	48
8.2	Symptome der Hypokaliämie .....	48
8.3	Pathophysiologie der Hypokaliämie .....	48
8.4	Therapie der Hypokaliämie .....	49
9	Polypharmazie .....	50
10	Diskussion .....	50

11 Literatur ..... 52

# Glossar und Abkürzungen

ACE-Hemmer	Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer
ASDN	Aldosteron-sensitives distales Nephron
ASS	Acetylsalicylsäure
AT <sub>1</sub> -Blocker	Angiotensin-II-AT <sub>1</sub> -Rezeptor-Blocker
ATP	Adenosintriphosphat
AT <sub>1</sub> -Rezeptor	Erste Unterform d. Angiotensin-II-Rezeptors
AT <sub>2</sub> -Rezeptor	Zweite Unterform d. Angiotensin-II-Rezeptors
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
Beta-Blocker	β <sub>2</sub> -Rezeptor-Blocker
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
Ca <sup>2+</sup> - Na <sup>+</sup> - Antiporter	Kalzium-Natrium-Antiporter
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
Cl <sup>-</sup> -HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -Antiporter	Chlorid-Bicarbonat-Antiporter
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COX	Cyclooxygenase
COX-1	Cyclooxygenase Unterform 1
COX-2	Cyclooxygenase Unterform 2
DADs	Delayed Afterdepolarizations
DM Typ II	Diabetes mellitus Typ II
DPP-4-Inhibitoren	Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer
EADs	Delayed Afterdepolarizations
EKG	Elektrokardiogramm
ENaC	epithelialer Natriumkanal
H <sup>+</sup>	Wasserstoffion, Proton
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonat
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kohlensäure
HFmrE	Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
H <sub>2</sub> O	Wasser
ISDN	Isosorbitdinitrat
K <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> -Symporter	Kalium-Chlorid-Symporter
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mV	Millivolt
n-3 PUFA	n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren
NaCl	Natriumchlorid
Na <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> -Symporter	Natrium-Chlorid-Symporter
Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> -Antiporter	Natrium-Wasserstoffion-Antiporter
Na <sup>+</sup> -HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -Symporter	Natrium-Bicarbonat-Symporter
Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup> -Symporter	Natrium-Kalium-Chlorid-Symporter
NO	Stickstoffmonoxid
NSAIDs	nichtsteroidale Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs)
Natrium-Kalium-ATPase	Natrium-Kalium-Pumpe
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E2
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I2, Prostazyklin
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SGLT-2-Hemmer	Sodium-dependent Glucose Transporter-2-Hemmer
α-Adrenozeptoren	Alpha-Adrenozeptoren
α <sub>1</sub> -Rezeptor	Alpha-1-Adrenozeptoren
α <sub>2</sub> -Rezeptor	Alpha-2-Adrenozeptoren
β-Adrenozeptoren	Beta-Adrenozeptoren
β <sub>1</sub> -Rezeptor	Beta-1-Adrenozeptoren
β <sub>2</sub> -Rezeptor	Beta-2-Adrenozeptoren

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Zelle des proximalen Tubulus .....	3
Abbildung 2 Zelle des dicken aufsteigenden Teils der Henle-Schleife.....	4
Abbildung 3 Zelle am Anfang des distalen Konvoluts des früh-distalen Tubulus.....	5
Abbildung 4 Zelle am Ende des distalen Konvoluts des frühdistalen Tubulus.....	6
Abbildung 5 Hauptzelle des Sammelrohrs .....	7
Abbildung 6 Schaltzelle Typ A des Sammelrohrs .....	7
Abbildung 7 Der Einfluss des pH-Werts auf den Kaliumhaushalt.....	10
Abbildung 8 Veränderungen des Aktionspotenzials bei Hyperkaliämie.....	46

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Adrenozeptoren und ihre Wirkung.....	18
Tabelle 2 Klassifikation der Grade der Hypertonie.....	28
Tabelle 3 Wirkung von Medikamenten auf den Kaliumspiegel.....	42

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Hyperkaliämien und Hypokaliämien sind häufig vorkommende Elektrolytentgleisungen, die oftmals durch gewisse Medikamente oder Medikamenteninteraktionen ausgelöst werden. Diese Elektrolytentgleisungen können schwerwiegende bis tödliche Verläufe annehmen. Um solche unerwünschten Elektrolytveränderungen vermeiden zu können, müssen die Physiologie des Kaliumhaushalts und die Interaktion von Medikamenten mit demselben verstanden werden. In einer Welt, in der Polypharmazie eine immer größere Rolle spielt, reicht die Betrachtung eines einzelnen Medikaments allein jedoch nicht aus. Viele Patienten bzw. Patientinnen nehmen mehrere Medikamente ein, die entweder synergistisch oder antagonistisch auf den Kaliumhaushalt einwirken. Bei einer Vielzahl an einzunehmenden Medikamenten können solche Interaktionen allerdings leicht übersehen werden. (1, 2)

## 1.2 Zielsetzung der Arbeit

Diese Diplomarbeit soll aufzeigen, wie der Kaliumhaushalt unter physiologischen Bedingungen reguliert wird und wie Medikamente bzw. Medikamenteninteraktionen auf diese Mechanismen Einfluss nehmen. Es wird beschrieben, welche Pathologien durch Störungen des Kaliumhaushaltes hervorgerufen werden und wie diese zu behandeln sind. Als letztes wird das Konzept der Polypharmazie kritisch hinterfragt. Dieses Wissen kann Lesern als Grundlage bei den oft schwierigen Entscheidungsfindungen medikamentöser Therapie multimorbider Patienten bzw. Patientinnen dienen.

# 2 Material und Methoden

Methodisch wurde diese Diplomarbeit durch Literaturrecherche erarbeitet. Zu den Quellen zählen zeitgemäße Fachliteratur und aktuell gültige Guidelines. Die Literaturrecherche wurde hauptsächlich mit der medizinischen Meta-Datenbank *Pubmed* absolviert. In die Literaturrecherche wurden Zeitschriftenartikel, Reviews, Studien und Guidelines miteinbezogen. Informationen aus Fachbüchern dienen der Erklärung von pharmakologischen und physiologischen Grundlagen. Es wurde sowohl englische als auch deutsche Literatur berücksichtigt.

### **3 Physiologische Grundlagen des Kaliumhaushalts**

#### **3.1 Funktion von Kalium im Körper**

Ein adäquater Kaliumgehalt im Körper ist von lebensnotwendiger Wichtigkeit, da viele Zellfunktionen nur unter passendem Kaliumspiegel korrekt ablaufen können. Hierbei ist nicht nur der Gesamtgehalt des Kaliums im Körper wichtig, sondern auch die regelrechte Aufteilung des Kaliums im Intrazellularraum und Extrazellularraum. Bei einer Person von 70 Kilogramm Körpergewicht enthält der Körper circa 3500 mmol Kalium. Unter physiologischen Umständen finden sich 98 % dieses Kaliums im Zellinneren und 2 % in der extrazellulären Flüssigkeit. Dementsprechend ergibt sich so ein Normalwert von 3,5-5,3 mmol/l Kalium in der Extrazellularflüssigkeit. (3)

Die Aufrechterhaltung des Kaliumgradienten zwischen Intrazellularraum und Extrazellularraum wird hauptsächlich durch die Natrium-Kalium-ATPase bewerkstelligt. Die Natrium-Kalium-ATPase ist ein Transportenzym, das ubiquitär in der Plasmamembran von Tieren, und somit auch Menschen, vorkommt. (4)

#### **3.2 Regulation des Kaliumhaushalts**

Die Regulation des Kaliumhaushalts erfolgt über verschiedene Mechanismen. Kalium wird dem Körper über die Nahrung zugeführt. Die Aufnahme beträgt pro Tag in etwa 50-100 mmol, abhängig von den Ernährungsgewohnheiten des Individuums. Nahrungsmittel, die viel Kalium enthalten sind Fleisch, frisches Gemüse, ungeschrotetes Getreide und Obst, wie Bananen, Aprikosen und Feigen. Ein Kaliumüberschuss, der hierdurch entstehen kann, wird ausgeglichen, indem Kalium über die Niere, den Gastrointestinaltrakt und über Schweiß wieder ausgeschieden wird. Hierbei entfallen 90 % der Ausscheidung auf die Nieren und 10% auf den Gastrointestinaltrakt und den Schweiß. (4)

Die Ausscheidung des Kaliums über die Niere benötigt mehrere Stunden. Da eine Verschiebung des Kaliumhaushalts oft schwerwiegende Folgen nach sich ziehen kann, muss es im Körper ebenso Mechanismen geben, die den Kaliumhaushalt in nur kurzer Zeit regulieren können. Hierzu zählen verschiedene Mechanismen, die Kalium durch Elektrolytverschiebungen in das Zellinnere oder in die Extrazellularflüssigkeit bewegen können. Die wichtigsten Mechanismen zur kurzfristigen Kontrolle des Kaliumhaushalts beruhen auf der Wirkung von Insulin, Katecholaminen und Aldosteron. (3)

### 3.2.1 Renale Kaliumregulation

Kalium wird frei durch den Glomerulus des Nephrons filtriert und im proximalen Tubulus und der Henle'schen Schleife zum Großteil reabsorbiert, sodass weniger als 10 % des gefilterten Kaliums verloren gehen. (5)

Um die renale Regulation des Kaliumhaushalts besser verstehen zu können, müssen einzelne Abschnitte des Nephrons und ihre zugehörigen Iontentransporter und Ionenkanäle genauer betrachtet werden.

#### 3.2.1.1 Proximaler Tubulus

Im proximalen Tubulus geschieht die Reabsorption von Wasser und Elektrolyten hauptsächlich über den sogenannten Solvent Drag, einem passiven parazellulären Transportmechanismus. Hierbei wird Natrium aktiv aus dem proximalen Tubulus transportiert, was zur Folge hat, dass Wasser und Kalium durch osmotischen Sog folgen. Des Weiteren kann Kalium durch parazelluläre Diffusion aus dem Tubuluslumen entweichen. Je weiter distal man den proximalen Tubulus betrachtet, desto besser funktioniert diese Form der passiven Diffusion. Die Ursache ist die Änderung der Ladung im Inneren des proximalen Tubulus, von leicht negativ zu leicht positiv. (5)

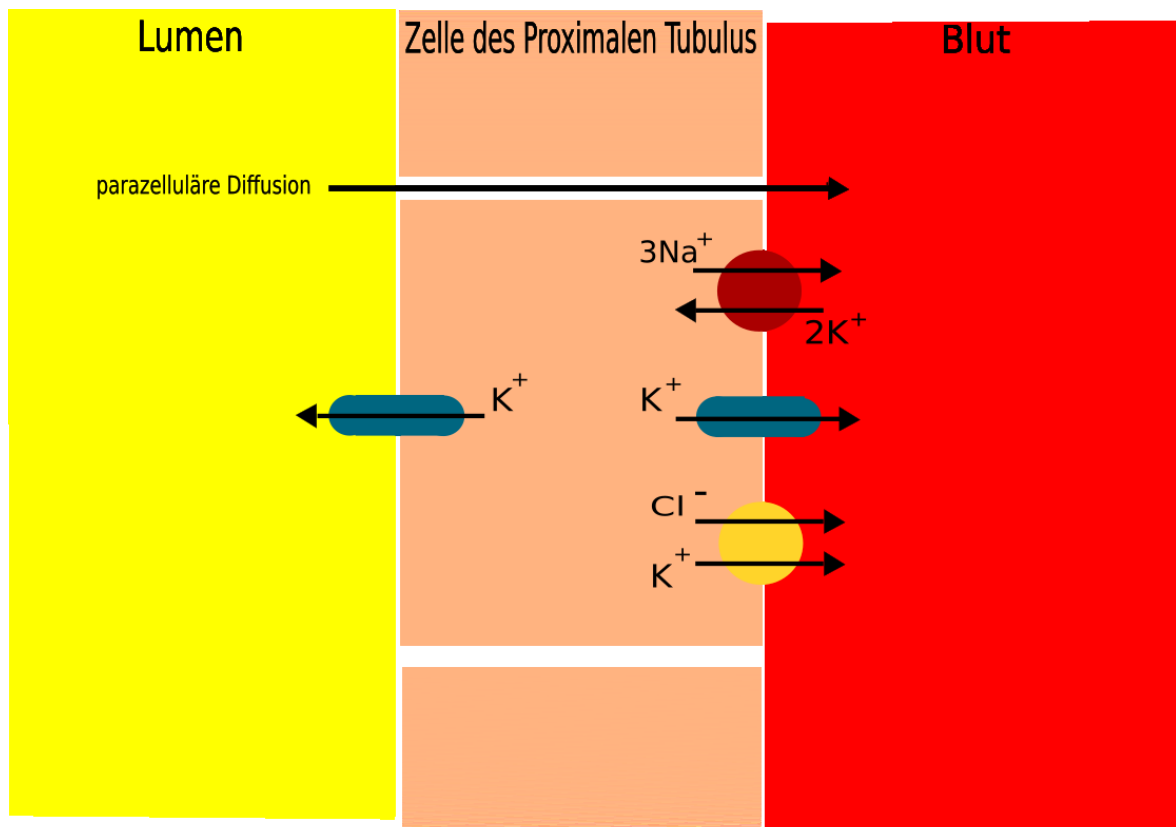


Abbildung 1 Zelle des proximalen Tubulus, in Anlehnung an (5)

### 3.2.1.2 Dicker aufsteigender Teil der Henle'schen Schleife

Im dicken aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife geschieht der Kaliumtransport nicht nur durch parazelluläre, sondern auch durch transzelluläre Transportwege. Der transzelluläre Transport beruht auf einem Zusammenspiel von Ionenkanälen, Symportern und der Natrium-Kalium-ATPase. Auf der basolateralen Seite der Zelle des dicken aufsteigenden Astes der Henle'schen Schleife befindet sich die Natrium-Kalium-ATPase, die unter Energieverbrauch Natrium aus der Zelle und Kalium in die Zelle pumpt. So entsteht im Zellinneren einerseits ein hoher Kaliumgehalt und andererseits ein niedriger Natriumgehalt, die wiederum einen chemischen Gradienten bilden, der zur Aktivierung von zwei Symportern führt. Der erste Symporter ist der apikal gelegene  $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-2Cl}^-$ -Symporter, der Natrium, Kalium und Chlorid vom Lumen in das Zellinnere transportiert. Der zweite Symporter ist der basolateral gelegene  $\text{K}^+ \text{-Cl}^-$ -Symporter, der Kalium und Chlorid aus der Zelle hinaustransportiert. Des Weiteren kann Kalium entlang des chemischen Gradienten durch apikal und basolateral gelegene Kaliumkanäle aus dem Zellinneren entweichen. (5)

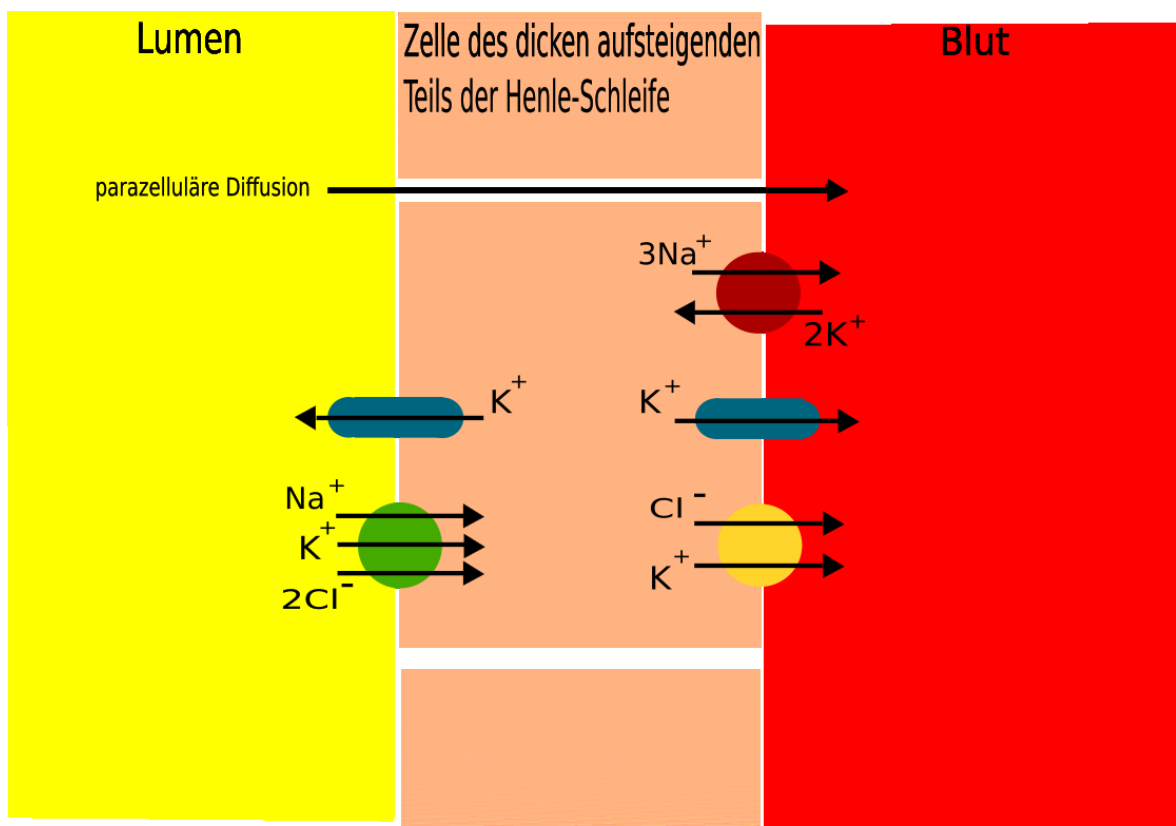


Abbildung 2 Zelle des dicken aufsteigenden Teils der Henle-Schleife, in Anlehnung an (5)



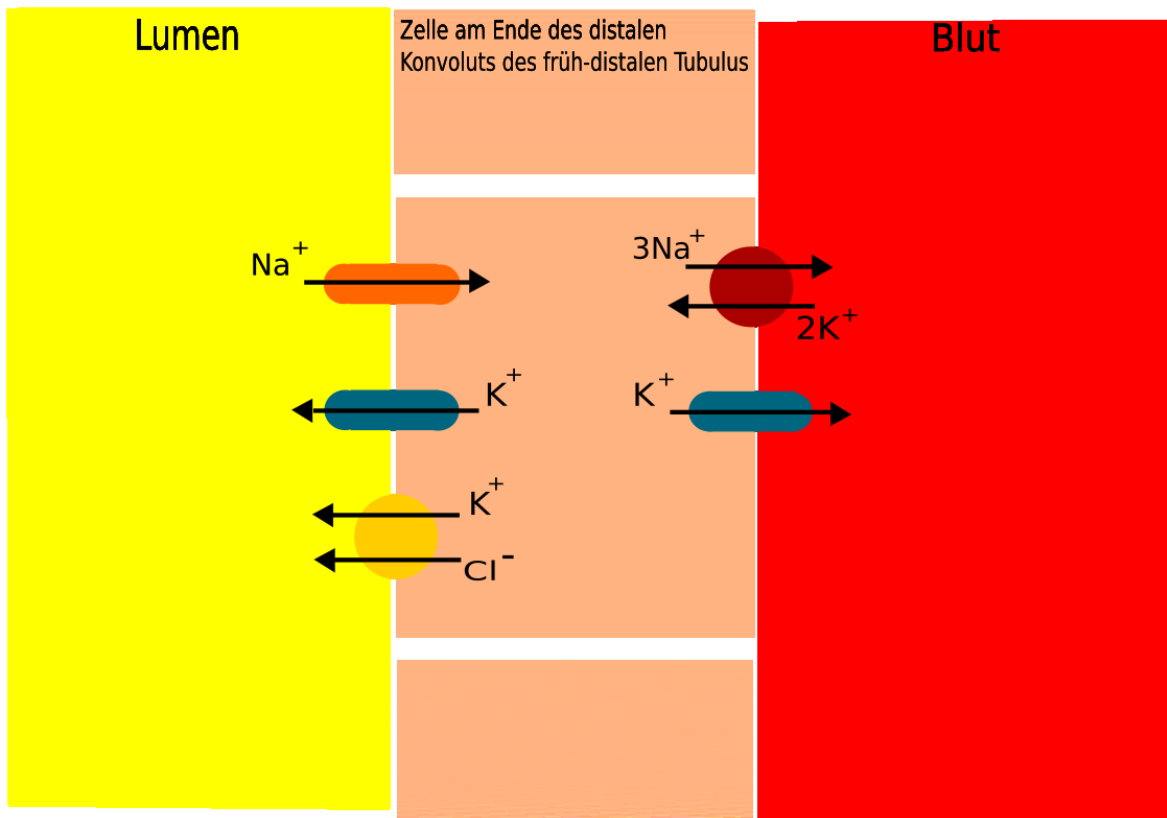


Abbildung 4 Zelle am Ende des distalen Konvoluts des frühdistalen Tubulus, in Anlehnung an (5)

### 3.2.1.4 Sammelrohr

Im Sammelrohr sind zwei Zelltypen zu finden, die Hauptzellen und die Typ-A-Schaltzellen, die für den Kaliumhaushalt relevant sind.

Bei den Hauptzellen strömt Kalium in das Lumen. Der dafür notwendige hohe intrazelluläre Kaliumgehalt wird durch die Natrium-Kalium-ATPase gewährleistet.

Natrium strömt zugleich durch Amilorid-sensitive Natriumkanäle vom Lumen in den Intrazellularraum.

Bei Typ-A-Schaltzellen unterscheidet man zwischen zwei wichtigen ATP-abhängigen Transportern. Der eine ist ein Uniporter, der Wasserstoffionen unter Energieverbrauch aus der Zelle in das Lumen transportiert, der andere ist ein Antiporter, der unter Energieverbrauch Wasserstoffionen aus dem Intrazellularraum in das Lumen und Kalium aus dem Lumen in den Intrazellularraum pumpt. (5)

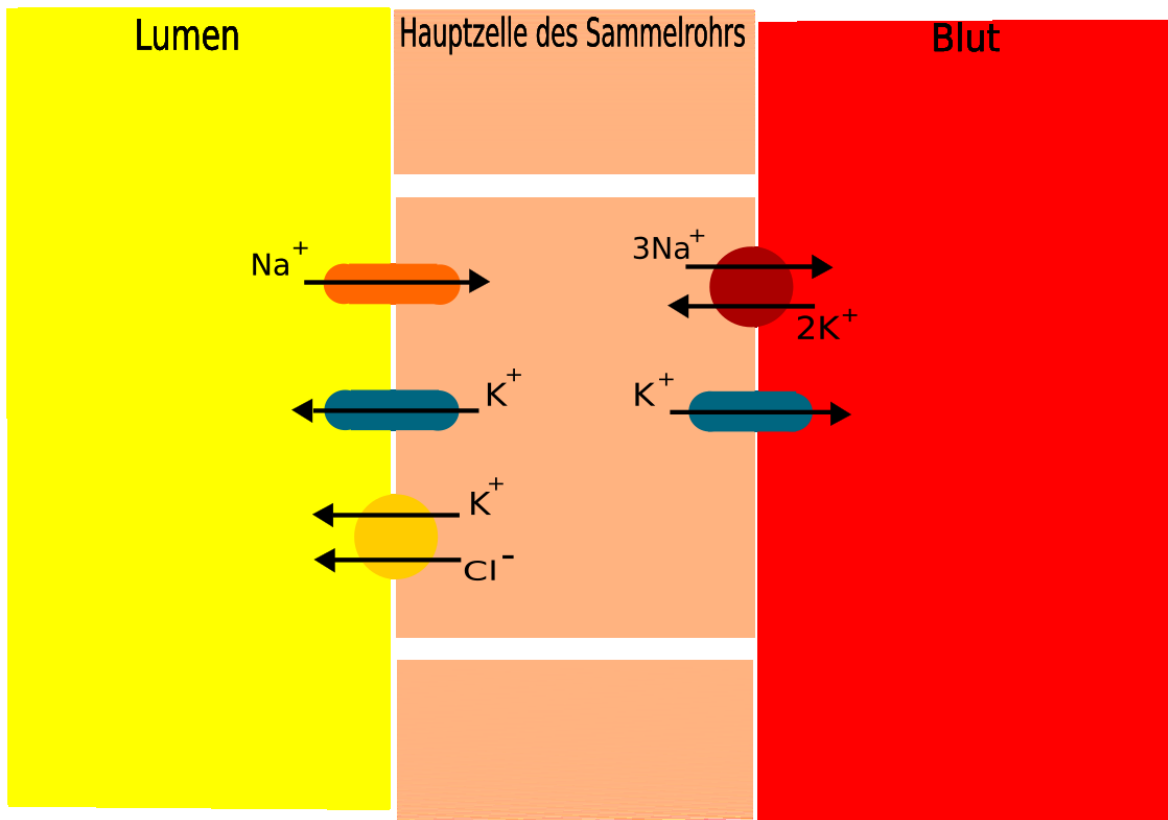


Abbildung 5 Hauptzelle des Sammelrohrs, in Anlehnung an (5)

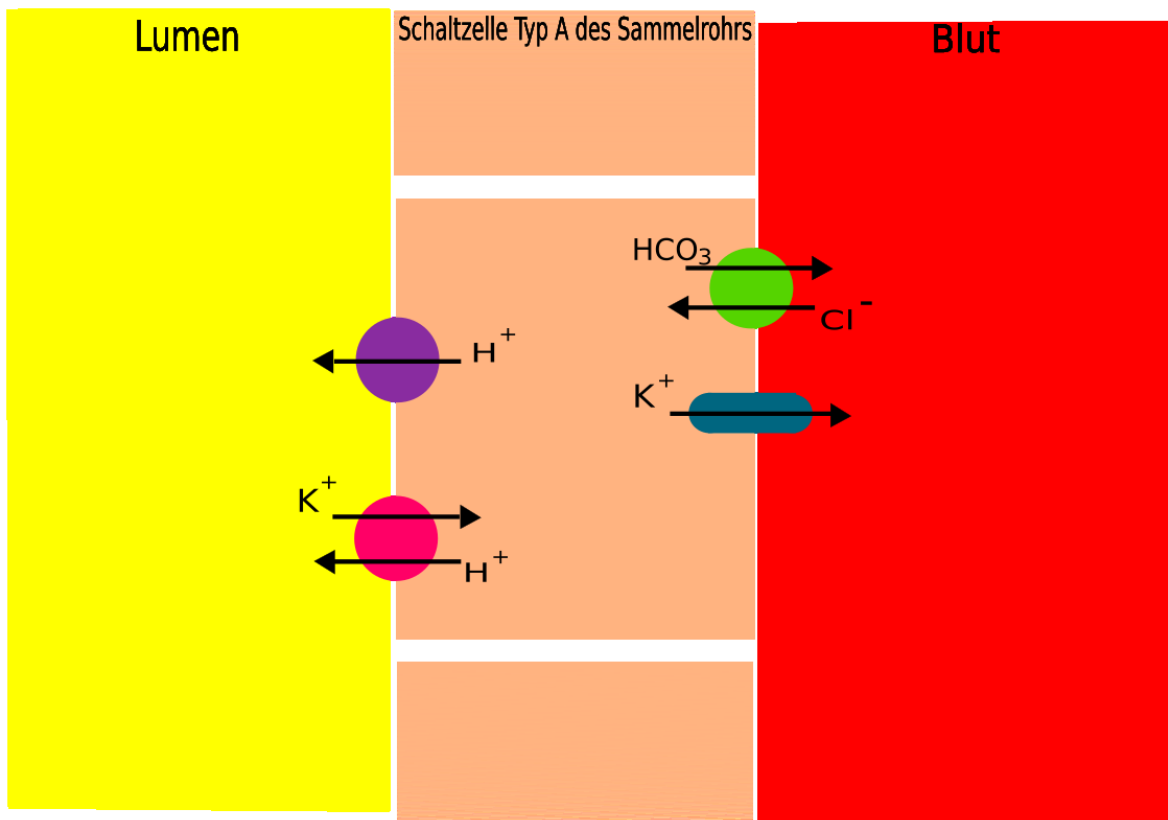


Abbildung 6 Schaltzelle Typ A des Sammelrohrs, in Anlehnung an (5)

### **3.2.1.5 Funktionsmechanismen der renalen Regulation**

Der Kaliumhaushalt wird dadurch reguliert, dass die Funktion bzw. Leistung der oben genannten Transporter und Kanäle beeinflusst wird. Einfluss üben vor allem Mineralcorticoidaktivität und der Zufluss von Wasser und Natrium im distalen Tubulus aus. (5)

Aldosteron ist das Hauptmineralcorticoid des Körpers und beeinflusst den Kaliumhaushalt über mehrere Mechanismen. Zum einen stimuliert es die basolateral gelegene Natrium-Kalium-ATPase, wodurch es zu einem erhöhten intrazellulären Kaliumgehalt kommt. Zum anderen stimuliert Aldosteron die Natriumaufnahme aus dem Lumen in den Intrazellularraum. Durch die Aufnahme von positiv geladenen Natriumkationen in die Zelle wird das Lumen im Verhältnis negativer geladen, was wiederum den Ausstrom von positiv geladenen Kaliumkationen in das Lumen fördert. Somit wird im Endeffekt durch einen hohen Aldosteronspiegel mehr Kalium ausgeschieden. (5)

Der vermehrte Zufluss von Wasser und Natrium in den distalen Tubulus senkt durch ähnliche Mechanismen den Kaliumspiegel im Körper. Je mehr Natrium im distalen Tubulus ankommt, desto mehr Natrium wird resorbiert und desto mehr Kalium wird im Austausch dagegen an das Lumen verloren. Durch vermehrten Wasserzufluss wird die Menge an Kalium verdünnt, wodurch eine niedrigere Kaliumkonzentration in der luminalen Flüssigkeit vorliegt. Durch diese geringe Konzentration kann weiteres Kalium durch Kaliumkanäle vom Intrazellularraum in das Lumen diffundieren. (5)

## **3.2.2 Kaliumregulation durch Insulin und Katecholamine**

### **3.2.2.1 Die Rolle von Insulin**

Durch Insulin kann eine Translokation von Natrium-Kalium-ATPasen aus intrazellulären Kompartimenten in die Plasmamembran von Muskelzellen erfolgen. Somit kann in Muskelzellen ein schnellerer Ionenaustausch erfolgen und somit auch mehr Muskelarbeit aufgebracht werden. Gleichzeitig wird jedoch auch Kalium in den Intrazellularraum der Muskelzellen gepumpt, was zum Absinken des Kaliumspiegels im Blut führt. (6)

### **3.2.2.2 Die Rolle von Katecholaminen**

Katecholamine führen über  $\beta$ -Adrenozeptorenaktivierung und Erhöhung des intrazellulären cAMP zu einer erhöhten intrinsischen Aktivität der Natrium-Kalium-ATPase, was folglich den extrazellulären Kaliumspiegel sinken lässt. (6)

### 3.2.3 Beeinflussung des Kaliumhaushalts durch den pH-Wert

Störungen im Säure-Basen-Haushalt mit Änderungen des pH-Werts führen zur Umverteilung von Kalium zwischen Zellen und dem Extrazellularraum. Eine metabolische Azidose führt zum Strömen von Kalium aus dem Zellinneren in den Extrazellularraum, im Gegenzug dazu führt eine metabolische Alkalose zur Aufnahme von Kalium ins Zellinnere und zum Absinken der Kaliumkonzentration im Extrazellularraum. Bei respiratorischen Störungen des Säure-Basen-Haushalts sind die gleichen Effekte zu beobachten, jedoch sind sie hier von geringerem Ausmaß die Menge des umverteilten Kaliums betreffend. Um diese Umverteilungsvorgänge zu erklären, ist besonderes Augenmerk auf mehrere Ionentransporter zu legen, nämlich die Natrium-Kalium-ATPase, den  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -Antiporter, den  $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ -Symporter, den  $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ -Antiporter und den  $\text{K}^+ - \text{Cl}^-$ -Symporter. (7) Der  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -Antiporter ist ein sekundär aktiver Ionentransporter, der in allen Zellen vorkommt. (8) Er befördert Natrium ins Zellinnere und im Gegenzug dazu ein Proton, also ein  $\text{H}^+$ -Ion, in den Extrazellularraum. Der chemische Gradient, der für die Funktion des Transporters notwendig ist, wird unter Verwendung von Energie in Form von ATP aktiv von der Natrium-Kalium-ATPase hergestellt. Ebenso beeinflussen intrazelluläre und extrazelluläre pH-Wert-Veränderungen die Funktion des Transporters.

Daraus lässt sich schließen, dass der  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -Antiporter bei Azidämie, welche in vereinfachter Form einer extrazellulären Azidose entspricht, weniger stark aktiviert wird. Somit werden weniger Protonen durch ihn in den Extrazellularraum gepumpt und damit auch gleichzeitig weniger Natriumionen in das Zellinnere. Dieser geringere Zustrom an Natrium in das Zellinnere wirkt sich wiederum auf die Natrium-Kalium-Pumpe aus, welche so ebenfalls weniger aktiviert wird. Sie pumpt weniger Natrium aus dem Zellinneren in den Extrazellularraum und dadurch gleichzeitig auch weniger Kalium aus dem Extrazellularraum in das Zellinnere. Es kommt so letztendlich zu einem Anstieg der Kaliummenge im Extrazellularraum bzw. Blut. (7)

Genau gegenteilige Vorgänge lassen sich im Umkehrschluss für eine extrazelluläre Alkalose ableiten. Nach dem gleichen Prinzip kommt es bei pH-Wert-Veränderungen zu derartigen Ionen-Umverteilungen durch andere Ionentransporter, wie den  $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ -Symporter und den  $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ -Antiporter. Bei extrazellulärer Azidose kommt es zum Abfall von extrazellulärem  $\text{HCO}_3^-$ , was in einem Anstieg von extrazellulärem Kalium resultiert. Bei Alkalose hingegen kommt es genau zum gegenteiligen Phänomen. (7) Ebenfalls zu erwähnen sind der  $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ -Antiporter und der  $\text{K}^+ - \text{Cl}^-$ -Symporter. Durch den Transport von  $\text{HCO}_3^-$  ist die Aktivität des  $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ -Antiporters pH-Wert-abhängig.

Durch die Koppelung des  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Antiporters und des  $\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -Symporters über den chemischen Gradienten des Chlorids wird der Kaliumhaushalt ebenfalls durch diese beiden Ionentransporter bei pH-Wert-Änderung beeinflusst. (7) Diese Zusammenhänge werden in folgender Abbildung 7 noch einmal deutlich veranschaulicht.

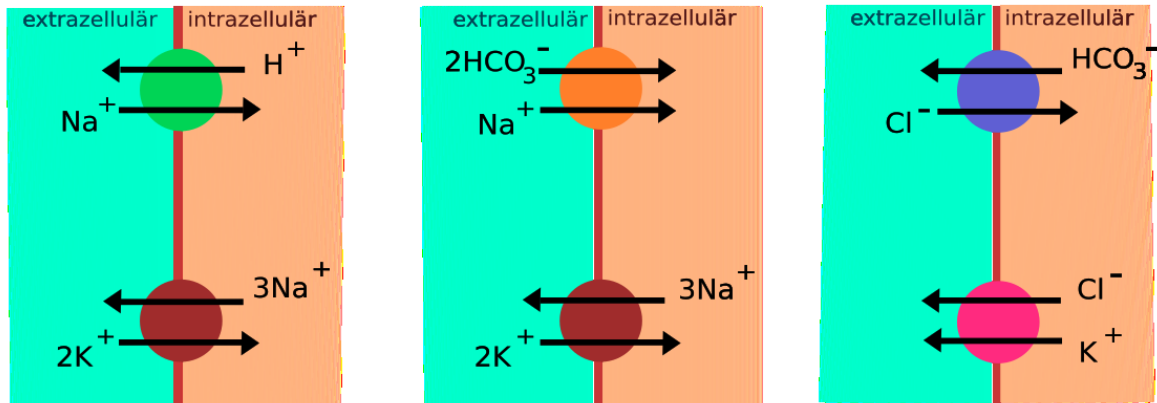


Abbildung 7 Der Einfluss des pH-Wert auf den Kaliumhaushalt, in Anlehnung an (7)

## 4 Medikamentengruppen, die den Kaliumhaushalt beeinflussen

### 4.1 Renin-Inhibitoren

#### 4.1.1 Wirkstoffe

Zu den Renin-Inhibitoren zählen Pharmaka mit dem Wirkstoff Aliskiren. (9)

#### 4.1.2 Indikationen

Renin-Inhibitoren dienen der Behandlung der essenziellen Hypertonie. Pharmaka mit dem Wirkstoff Aliskiren werden entweder als Monopräparat oder als Kombinationspräparat eingesetzt. Eine Kombination ist mit Thiaziddiuretika, Calciumkanalblockern, ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-AT1-Rezeptorblockern möglich. (9)

#### 4.1.3 Pharmakodynamik

Renin-Inhibitoren zählen zur Gruppe der Antihypertensiva, die am Renin-Angiotensin-Aldosteron-System angreifen und so ihre blutdrucksenkende Wirkung vermitteln. (9)

Um Renin-Inhibitoren und auch andere Pharmaka, die am RAAS angreifen, zu verstehen, ist es nötig, gewisse physiologische Vorgänge des RAAS genauer zu betrachten.

Das RAAS zählt zusammen mit dem katecholaminergen System zu den wichtigsten hormonellen Systemen, die den Blutdruck regulieren. Im RAAS kommt es zu einer Ausschüttung von mehreren Hormonen, mit dem Ziel, den Blutdruck im Körper zu erhöhen. Am Anfang des RAAS steht das Hormon Renin. Es selbst hat keine Wirkung auf Gefäße, jedoch besitzt es eine Protease-Funktion, durch die es Angiotensinogen in Angiotensin I umwandelt. Aus Angiotensin I wird mithilfe des Angiotensin-Konversions-Enzyms Angiotensin II gebildet. Aus Angiotensin II wird mittels Aminopeptidase Angiotensin III gebildet. Die größte blutdruckregulatorische Wirkung dieser Hormone hat Angiotensin II, welches ein peripherer Vasokonstriktor ist und das die Aldosteronsekretion in der Nebenniere fördert. (9)

Renin wird in den juxtaglomerulären Zellen, die sich in der afferenten Arteriole des Glomerulus befinden, gebildet und gespeichert. Die Bildung von Renin wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Die juxtaglomerulären Zellen besitzen  $\beta_1$ -Adrenozeptoren, die durch Katecholamine bei sympathischer Aktivierung stimuliert werden und somit die Reninfreisetzung erhöhen. Die afferente Arteriole des Glomerulus besitzt eine Barorezeptorfunktion. Folglich wird bei vermindertem Perfusionsdruck ebenfalls die Reninfreisetzung gefördert. Im distalen Tubulus des Nephrons befinden sich Macula-densa-Zellen, welche die Konzentration von Natriumchlorid des im Lumen befindlichen Harns messen. Bei geringer Natriumchlorid-Konzentration wird die Reninfreisetzung erhöht. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass die Prostaglandine  $\text{PGI}_2$  und  $\text{PGE}_2$  die Reninfreisetzung fördern. (9)

Renin-Inhibitoren hemmen die Freisetzung von Renin und somit die Bildung der weiteren Hormone des RAAS. Eine Blutdrucksenkung ist die Folge.

#### **4.1.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt**

Durch die Blockade von Renin kann das ganze RAAS weniger stark aktiviert werden. Dies hat unter anderem zur Folge, dass weniger Aldosteron gebildet wird.

Aldosteron übt seine Hauptwirkung auf den Kaliumspiegel vor allem im Aldosteron-sensitiven distalen Nephron, dem ASDN aus. Zum ASDN zählen das distale Konvolut des frühdistalen Tubulus und das Sammelrohr. Die hier liegenden Ionentransporter verstärken ihre Kaliumsekretion in den Harn unter der Wirkung von Aldosteron. (10)

Folglich hat die durch Aliskiren bedingte Erniedrigung des Aldosteronspiegels einen Anstieg im Plasmakalium zur Folge.

Die häufigste Nebenwirkung von Aliskiren ist Diarrhö. (9) Bei Diarrhö kommt es zum Verlust von Wasser und Elektrolyten, insbesondere von Natrium und Kalium. (11)

Somit könnte man meinen, dass es zu einer Reduktion des Plasmakaliumspiegels käme und dadurch zu einem Ausgleich der vorhin genannten Erhöhung des Plasmakaliumspiegels. Dies ist jedoch ein Trugschluss.

Hyperkaliämien kommen gehäuft bei Patienten bzw. Patientinnen vor, die mit Aliskiren behandelt werden, vor allem wenn dies in Kombination mit einem weiteren Medikament geschieht, welches erhöhend auf den Kaliumhaushalt wirkt. (12)

## **4.2 Angiotensin-Konversions-Enzym-Inhibitoren**

### **4.2.1 Wirkstoffe**

Wirkstoffe der ACE-Inhibitoren sind Catopril, Ramipril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril und Quinapril, wobei diese nur einen Ausschnitt der Vielzahl an heutzutage verfügbaren ACE-Inhibitoren darstellen. (9)

### **4.2.2 Indikationen**

ACE-Inhibitoren dienen der Behandlung der essenziellen Hypertonie und der myokardialen Insuffizienz. (9)

### **4.2.3 Pharmakodynamik**

Bei Patienten bzw. Patientinnen mit essenzieller Hypertonie konnten erhöhte Plasmaspiegel von Angiotensin II nachgewiesen werden, die als Ursache des erhöhten Blutdrucks angenommen werden. ACE-Inhibitoren verhindern die Wirkung des Angiotensin-Konversions-Enzyms, wodurch Angiotensin I nicht zu Angiotensin II umgewandelt werden kann. Angiotensin I selbst hat nur eine geringe biologische Wirkung. (9)

Das Angiotensin-Konversions-Enzym wirkt jedoch nicht einzig und allein auf Angiotensin I. Es spaltet und inaktiviert dadurch die Kinine Bradykinin, Kallidin und Substanz P. Diese Enzyme können aus Endothelzellen Stickstoffmonoxid und die Prostaglandine PGI<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub> freisetzen, welche wiederum als Vasodilatoren dienen.

Die positiven und negativen Wirkungen von ACE-Inhibitoren beruhen also nicht nur auf der geringeren Angiotensin-II-Bildung, sondern auch auf der vermehrten Bildung dieser anderen Substanzen. (9) Kinine sind Substanzen, die entzündungsfördernd wirken und den oxidativen Stress von Zellen erhöhen. (13) Besonders Bradykinin hat viele positive, aber auch negative Eigenschaften. Positiv ist die vermehrte Freisetzung von NO, PGI<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub> mit darauffolgender Vasodilatation. Die Stimulation von Plasminogenaktivatoren, die für die Initiation der Fibrinolyse wichtig sind und somit die Auflösung von Blutgerinnsel unterstützen, ist auch eine positive Eigenschaft. Ebenso positiv zu bewerten

ist die Unterdrückung von Thrombin, welches bei der Bildung von Blutgerinnseln eine große Rolle spielt. Überdies hat Bradykinin auch eine antiproliferative Wirkung und hemmt die Fibrosierung. (14) Die positiven Wirkungen von Bradykinin am Herzen sind der Grund, warum ACE-Hemmer auch bei Herzinsuffizienz indiziert sind. Die antiproliferative Wirkung des Bradykinins führt zu einer Hypertrophieregression. Zusätzlich wird eine verbesserte Koronarperfusion beobachtet und eine Abnahme von Reperfusionsarrhythmien. (9)

Die am häufigsten bemerkte, negative Wirkung von Bradykinin ist die Bronchokonstriktion, die den typischen Reizhusten auslöst, der bei der Einnahme von ACE-Hemmern oft als unerwünschte Wirkung auftritt. Des Weiteren wird die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren gefördert, was zu einer Vasodilatation mit erhöhter Kapillarpermeabilität führen kann. Dies kann in letzter Folge sogar ein Angioödem nach sich ziehen. (14)

#### **4.2.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt**

Um die Wirkung von ACE-Hemmern auf den Kaliumhaushalt zu erklären, muss zunächst die Wirkung von Aldosteron auf die Nieren genauer betrachtet werden. Aldosteron wirkt vasokonstriktorisch auf das Vas efferens der Niere. Diese Vasokonstriktion erhöht den Druck im Glomerulus und steigert so die glomeruläre Filtration und damit auch die Kaliumausscheidung. Bei geringerer Produktion von Aldosteron, wie sie durch ACE-Hemmer verursacht wird, fehlt zum einen der Stimulus zur Vasokonstriktion im Vas efferens, zum anderen sinkt der systemische Blutdruck. Beides führt zu einem geringeren Filtrationsdruck im Glomerulus und somit auch zu einer geringeren Kaliumausscheidung. (9)

Bei Patienten bzw. Patientinnen mit nicht weit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz werden häufig ACE-Hemmer oder andere RAAS-Inhibitoren verschrieben. Man erhofft sich durch die Senkung des arteriellen Blutdrucks und die Verminderung der Proteinurie, ein langsames Fortschreiten der Erkrankung erreichen zu können. Jedoch muss dieser Therapieansatz mit Vorsicht betrachtet werden. Bei Patienten bzw. Patientinnen mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz und geringer glomerulärer Filtrationsrate können ACE-Hemmer oder andere RAAS-Inhibitoren über den zuvor genannten Mechanismus zu einem akuten Nierenversagen und einer Hyperkaliämie führen. Eine zum Beispiel durch Dehydratation oder Sepsis ausgelöste Hypovolämie kann ebenfalls zu diesem Problem führen. Hiervon sind besonders ältere Patienten bzw. Patientinnen gefährdet. (15)

## **4.3 Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten**

### **4.3.1 Wirkstoffe**

Pharmaka mit den Wirkstoffen Losartan, Candesartan, Irbesartan, Telmisartan, Eprosartan und Valsartan gehören zur Gruppe der Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten. (9)

### **4.3.2 Indikationen**

Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten dienen der Behandlung des essenziellen Bluthochdrucks.

### **4.3.3 Pharmakodynamik**

Angiotensin II übt seine Hauptfunktion an zwei Rezeptoren aus: dem AT<sub>1</sub>-Rezeptor und dem AT<sub>2</sub>-Rezeptor. Wieso Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten nur an einem dieser Rezeptoren, dem AT<sub>1</sub>-Rezeptor, antagonistisch wirken sollen, erklärt sich, wenn man die Funktionen beider Rezeptoren genauer betrachtet.

Der Angiotensin-II-Rezeptor vom Typ 1, kurz AT<sub>1</sub>-Rezeptor, führt bei Überstimulation zu Hypertonie und Herzmuskelhypertrophie. (16) Dies geschieht vor allem durch die vermehrte Ausschüttung von Aldosteron. (17) Die blutdrucksteigernde Wirkung wird durch Vasokonstriktion und Natriumretention mit folgender vermehrter Wasseraufnahme erreicht. Der Hauptwirkort von Angiotensin II auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptor in der Niere ist der proximale Tubulus. (18)

Der Angiotensin-II-Rezeptor vom Typ 2, kurz AT<sub>2</sub>-Rezeptor, führt bei Bindung von Angiotensin II zu einer Kaskade an Reaktionen, die zur Blutdrucksenkung führen. Bei Rezeptoraktivierung werden Kininogen, Bradykinin, NO und cGMP ausgeschüttet, welche vasodilatatorische Eigenschaften besitzen. Außerdem führt eine Rezeptoraktivierung zur Hemmung der Wiederaufnahme von Natrium im proximalen Tubulus, was zu einer vermehrten Flüssigkeitsausscheidung führt. (18)

Die Eigenschaften beider Angiotensin-II-Rezeptoren zeigen auf, wie wichtig es ist, dass Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten eine hohe Affinität zum AT<sub>1</sub>-Rezeptor und eine geringe Affinität zum AT<sub>2</sub>-Rezeptor aufweisen .

### **4.3.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt**

Da Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten genauso wie ACE-Inhibitoren den Aldosteronspiegel senken, handelt es sich hierbei um die gleichen Mechanismen, die auch den Kaliumhaushalt beeinflussen.

Sowohl bei ACE-Inhibitoren als auch bei Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten wurden vermehrt Vorfälle von Hyperkaliämien nachgewiesen. (19)

Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten werden hauptsächlich über die Leber abgebaut, im Gegensatz zur ACE-Inhibitoren, die über die Niere ausgeschieden werden. Aufgrund dieses Faktums muss bei der Einnahme von ACE-Inhibitoren bei zunehmendem Verlust der Nierenfunktion die verschriebene Dosis reduziert werden. (15)

## **4.4 Calcium-Kanal-Blocker**

### **4.4.1 Wirkstoffe**

Bei Calcium-Kanal-Blockern werden drei Untergruppen unterschieden: die Dihydropyridine, die Phenylalkylamine und die Benzothiazepine.

Zu den Dihydropyridinen zählen Nifedipin, Nitrendipin, Amlodipin und Felodipin.

Phenylalkylamine werden durch die Wirkstoffe Verapamil und Gallopamil gebildet. Das häufig verwendete Verapamil gibt den Phenylalkylaminen auch ihren Zweitnamen „Calcium-Kanal-Blocker vom Verapamil-Typ“.

Die dritte Untergruppe bilden die Benzothiazepine mit dem Wirkstoff Diltiazem und dem passenden Zweitnamen „Calcium-Kanal-Blocker vom Diltiazem-Typ“. (9, 20)

### **4.4.2 Indikationen**

Durch ihre etwas unterschiedlichen Wirkmechanismen werden die Calcium-Kanalblocker je nach Untergruppe unterschiedlich eingesetzt.

Dihydropyridine werden hauptsächlich als Basistherapie zur Behandlung von arterieller Hypertonie eingesetzt. Weitere Indikationen sind die chronisch, stabile Angina Pectoris, die seltener vorkommende Prinzmetal-Angina und das Raynaud-Syndrom.

Phenylalkylamine und Benzothiazepine werden zur Behandlung von arterieller Hypertonie, supraventrikulären Tachykardien und der koronaren Herzkrankheit eingesetzt. (9, 20)

### **4.4.3 Pharmakodynamik**

Verschiedenen Zellen besitzen verschiedene Typen von Calciumkanälen, welche unterschiedliche Eigenschaften aufweisen und unterschiedliche Vorgänge im Körper beeinflussen. Bekannt sind L-, N-, P- und T-Typ-Calciumkanäle. Primär sind es die L-Typ-Calciumkanäle, mit denen man hauptsächlich mit Calcium-Kanal-Blockern pharmakologisch zu interagieren versucht. Trotzdem wirken Calcium-Kanal-Blocker auch bis zu einem gewissen Grad an den anderen Kanälen.

L-Typ-Calciumkanäle kommen hauptsächlich an glatten Gefäßmuskelzellen und an Herzmuskelzellen vor. Der durch sie fließende Calciumeinwärtsstrom in das Zellinnere triggert die Muskelkontraktion. Im Sinus- und AV-Knoten finden sich ebenfalls L-Typ-

Calciumkanäle. Hier zählen sie neben anderen Ionenkanälen ebenfalls zu den Trägern des Aktionspotenzials. (9)

Dihydropyridine haben eine erschlaffende Wirkung auf die glatte Muskulatur der Arterien, Arteriolen und auch der Koronarien. Nifedipin, der Prototyp der ersten Generation der Dihydropyridine, führt zu einer raschen Senkung des Blutdrucks mit folgender Reflextachykardie und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Dihydropyridine der zweiten und dritten Generation fluten langsamer an, haben eine längere Halbwertszeit und somit auch eine geringere sympathische Gegenregulation. Bei Dihydropyridinen setzt ein negativer inotroper Effekt am Herzen erst bei sehr hohen Dosen ein, weshalb die Dihydropyridine oft fälschlicherweise als gefäßselektiv bezeichnet werden. (9)

Phenylalkylamine und Benzothiazepine sind ebenfalls potente Vasodilatoren und somit Antihypertensiva, im Gegensatz zu den Dihydropyridinen haben sie jedoch schon in therapeutischer Dosis verschiedene Wirkungen am Herzen. Sie wirken negativ chronotrop, negativ dromotrop und negativ inotrop, was sie zu passenden Medikamenten für die Behandlung von tachykarden Rhythmusstörungen macht. Die Koronardilatation, Nachlastsenkung und negative Chronotropie senken die Anfallshäufigkeit bei Patienten bzw. Patientinnen mit Angina Pectoris. (9)

#### **4.4.4 Wirkung auf den Kalium-Haushalt**

Calcium-Kanal-Blocker aktivieren auf der einen Hand das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, indem sie einen mehr oder weniger schnellen Blutdruckabfall verursachen, den der Körper reflektorisch versucht auszugleichen. Auf der anderen Hand wird aber auch angenommen, dass Calciumkanäle auf die Gentranskription von Renin Einfluss nehmen und auf die Aldosteronausschüttung wirken. (21)

Ein erhöhter Aldosteronspiegel führt zu einer vermehrten Sekretion von Kalium in den Harn und somit zu einer Senkung des Kaliumspiegels im Blut.

### **4.5 $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten**

#### **4.5.1 Wirkstoffe**

Wirkstoffe unselektiver  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten sind Sotalol, Propranolol, Timolol, Pindolol und Carvedilol. Wirkstoffe kardioselektiver  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten sind Atenolol, Acebutol, Metoprolol, Bisoprolol und Nebivolol. Aufgrund der Vielzahl an heute erhältlichen Wirkstoffen kann diese Aufzählung keinen Anspruch auf Vollständigkeit stellen. (9)

## 4.5.2 Indikationen

$\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten werden bei einer Vielzahl von Krankheiten eingesetzt.  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten senken den myokardialen  $O_2$ -Bedarf, weshalb sie als antianginöse Medikamente Verwendung finden. Ebenso weisen  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten eine antiarrhythmische Wirkung auf. Sie bilden eine Untergruppe der Klasse-II-Antiarrhythmika. Erwähnt sei an dieser Stelle der Wirkstoff Sotalol, der ebenso der Klasse-III-Antiarrhythmika zugeschrieben wird, da er den zellulären Kaliumausstrom verzögert.

Durch Senkung des myokardialen  $O_2$ -Bedarfs und durch ihre antiarrhythmische Wirkung, haben sich  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten zur Behandlung des Myokardinfarkts bewährt. Überdies werden  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt. Durch ihre Wirkung auf die Gefäße und den Sympathikotonus haben sich  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten ebenso als Antihypertensiva bewährt. (9)

## 4.5.3 Pharmakodynamik

Um die Wirkung und Nebenwirkungen der  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten zu erklären, muss zuerst die Funktion aller Adrenozeptoren betrachtet werden. Adrenozeptoren werden in Alpha-Adrenozeptoren und Beta-Adrenozeptoren unterteilt, wobei diese wiederum in  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren,  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren,  $\beta_1$ -Adrenozeptoren und  $\beta_2$ -Adrenozeptoren unterteilt werden. (9) Welche Folgen die Aktivierung dieser Rezeptoren hat, erklärt Tabelle 1.

Rezeptor	Verteilung	Wirkung
$\alpha_1$	Gefäße (Haut, Schleimhaut, Skelettmuskulatur, Niere)	Vasokonstriktion
	Auge	Mydriasis
	Speicheldrüsen	Visköse Sekretion
	Sphinkten (Blase, Gastrointestinaltrakt)	Kontraktion
	Uterusmuskulatur	Kontraktion
$\alpha_2$	Präsynaptisch	Noradrenalinfreisetzung ↓
	Pankreas	Insulinsekretion ↓
$\beta_1$	Herz	Positiv inotrop, chronotrop, dromotrop, bathmotrop

	Niere	Reninsekretion ↑
β <sub>2</sub>	Pankreas	Insulinsekretion ↑
	Leber	Glykogenolyse, Glukoneogenese
	Fettgewebe	Lipolyse
	Skelettmuskulatur	Glykogenolyse, Förderung der Kaliumaufnahme
	Bronchien (glatte Muskulatur)	Relaxation
	Uterus	Relaxation
	Gastrointestinaltrakt	Motilität ↓
	Gefäße (Skelettmuskulatur, Herz)	Vasodilatation
	Auge	Kammerwasserproduktion ↑

Tabelle 1 Adrenozeptoren und ihre Wirkung, in Anlehnung an (20)

#### 4.5.3.1 Wirkung am Herzen

β-Adrenozeptor-Antagonisten wirken am Herzen negativ chronotrop, dromotrop, inotrop und lusitrop. Diese Effekte sind zum Teil erwünschte Wirkungen bei Medikamenten, jedoch auch manchmal unerwünschte Nebenwirkungen. Die negativ dromotrope Wirkung der β-Adrenozeptor-Antagonisten wirkt sich positiv auf Tachyarrhythmien aus. So führt die verlangsamte Reizüberleitung zum Beispiel zur Kammerfrequenzreduktion bei Vorhofflimmern. Die negativ inotrope Wirkung hat eine verminderte Kontraktilität der Herzmuskelzellen zur Folge. Die negativ chronotrope Wirkung führt zur Verlangsamung der Herzfrequenz. Folgen der langsameren Herzfrequenz und der geringeren Kontraktilität sind ein verminderter myokardialer O<sub>2</sub>-Verbrauch. Der geringere O<sub>2</sub>-Verbrauch ist erwünscht bei der Behandlung der Angina Pectoris. Ungünstige Wirkungen der negativen Dromotropie können sich in einer Störung der Reizleitung manifestieren, wie zum Beispiel in der Aggravation eines vorbestehenden AV-Blocks. Die Senkung der Kontraktilität der Herzmuskelzellen kann zur Verschlimmerung einer Herzinsuffizienz führen. Eine negative Beeinflussung der Chronotropie kann eine Bedarfstachykardie verhindern. Überdies wird beobachtet, dass es zu einer verminderten Leistungsfähigkeit kommt. Dies liegt nicht nur an den vorhin genannten Wirkungen der β-Adrenozeptor-Antagonisten auf die β<sub>1</sub>-Rezeptoren, sondern auch an der Hemmung der Glycogenolyse, welche durch β<sub>2</sub>-Rezeptoren vermittelt wird. (9)

### **4.5.3.2 Wirkung auf den Kreislauf**

$\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten verhindern die Vasodilatation durch Blockade der  $\beta$ -Rezeptoren, insbesondere der  $\beta_2$ -Rezeptoren. Gleichzeitig bleibt jedoch die Funktion der  $\alpha$ -Rezeptoren unbeeinflusst. Dies hat eine Vasokonstriktion zur Folge und kann Störungen der Gewebsdurchblutung auslösen. Ihre antihypertensive Wirkung haben  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten mehreren Mechanismen zuzuschreiben. Die in Abschnitt 4.5.3.1 genannte negativ inotrope und chronotrope Wirkung auf das Herz haben eine Abnahme des Herzzeitvolumens zur Folge. Anfangs wird die Abnahme des Herzzeitvolumens vom Körper reflektorisch mit einer Steigerung des Sympathikotonus beantwortet, der zu einer Erhöhung des peripheren Widerstands führt. Dies hat zur Folge, dass zu Beginn einer  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten-Therapie anfangs keine Senkung des Blutdrucks beobachtet werden kann. Erst wenn  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten über mehrere Wochen eingenommen werden, kommt es zur Abnahme des erhöhten peripheren Widerstands und eines niedrigeren arteriellen Blutdrucks. Zusätzlich wird die Reninsekretion aus der Niere durch eine  $\beta_1$ -Rezeptor-Blockade gehemmt. Präsynaptische  $\beta_2$ -Rezeptoren werden ebenfalls blockiert, sodass es zu einer Hemmung der Freisetzung von Noradrenalin aus den postganglionären sympathischen Neuronen kommt. (9)

### **4.5.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt**

Die Natrium-Kalium-ATPase ist abhängig von  $\beta$ -adrenerger Stimulation. (22) Somit führt eine Blockade des  $\beta$ -adrenergen-Systems zu einer Abnahme der Aktivität der Natrium-Kalium-ATPase. Dies resultiert in einem erhöhten extrazellulären Kaliumspiegel. Genauso hemmen  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten die Renin-Freisetzung. (9) Dies erhöht, wie in Abschnitt 3.1 bereits erläutert, ebenfalls den extrazellulären Kaliumspiegel.

## **4.6 Carboanhydrase-Hemmer**

### **4.6.1 Wirkstoffe**

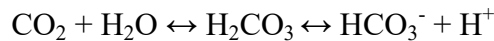
Wirkstoffe, die den Carboanhydrase-Hemmern zuzuordnen sind, sind Acetazolamid, Dorzolamid und Brinzolamid. (9)

### **4.6.2 Indikationen**

Carboanhydrase-Hemmer haben nur eine schwache diuretische Wirkung. Typischerweise werden Carboanhydrase-Hemmer als Augentropfen zur Therapie des Weitwinkelglaukoms eingesetzt. Acetazolamid wird ebenfalls zur Behandlung der Höhenkrankheit und zum Ausgleich einer metabolischen Alkalose verwendet. (9)

### 4.6.3 Pharmakodynamik

Die Carboanhydrase ist ein Enzym, das eine große Rolle bei der Regulierung des pH-Werts im Körper spielt. Es katalysiert die reversible Reaktion von Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) und Wasser (H<sub>2</sub>O) zu Bicarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) und einem Proton (H<sup>+</sup>) unter der Bildung des Zwischenprodukts Kohlensäure (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). (23)



Carboanhydrase-Hemmer wirken hauptsächlich im proximalen Tubulus. Die Carboanhydrase ist in diesem Abschnitt des Nephrons wichtig, um H<sup>+</sup>-Ionen über die im Absatz zuvor erklärte Reaktion zu produzieren. Ohne die Arbeit der Carboanhydrase steht dem hier vorkommenden Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-Antiporter nicht genug H<sup>+</sup> zur Verfügung, um seiner Funktion nachkommen zu können. Der Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-Antiporter transportiert Natrium in das Zellinnere und Protonen in das Lumen des proximalen Tubulus. Die Folgen einer Hemmung der Carboanhydrase sind somit eine verminderte Funktion des Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-Antiporters, eine verminderte Resorption von Natrium aus dem Tubuluslumen in das Zellinnere und eine verminderte Abgabe von H<sup>+</sup>-Ionen in das Tubuluslumen. Dieser Mechanismus erklärt zum einen die diuretische Wirkung und zum anderen die Wirkung auf den pH-Wert der Carboanhydrase-Hemmer. (4)

Die Carboanhydrase sorgt im proximalen Tubulus auch für die Reabsorption von Bicarbonat über verschiedene Mechanismen. (24) Dies ist ein weiterer Angriffspunkt für Carboanhydrase-Hemmer, um den pH-Wert zu beeinflussen.

### 4.6.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt

Unter Therapie mit Carboanhydrase-Hemmern wird als Gegenion für das nicht resorbierte Bicarbonat im Harn primär Kalium zurückgehalten und in Folge auch mitausgeschieden. (9)

Wenn nun Carboanhydrase-Hemmer zur Therapie metabolischer Alkalose eingesetzt werden, muss besondere Acht auf den Kaliumhaushalt gelegt werden. Alkalosen werden zumeist von einer Hypokaliämie begleitet. (4) Diese Hypokaliämie kann durch Carboanhydrase-Hemmer, welche selbst die Kaliumausscheidung mit dem Harn fördern, noch verstärkt werden.

## **4.7 Schleifendiuretika**

### **4.7.1 Wirkstoffe**

Medikamente mit den Wirkstoffen Furosemid, Bumetanid, Pireranid, Torasemid und Etacrynsäure gehören zur Gruppe der Schleifendiuretika. (9)

### **4.7.2 Indikationen**

Schleifendiuretika sind sehr potente Diuretika. Sie können unter hoher Dosierung dazu führen, dass bis zu 25 % des Glomerulusfiltrats ausgeschieden wird. Diese Eigenschaft gibt ihnen den Beinamen der „High-ceiling-Diuretika“ und eignet sie für die Indikation der forcierten Diurese. So wird diese Gruppe von Medikamenten beispielsweise zur Behandlung von Ödemen eingesetzt. Zusätzlich führen Schleifendiuretika zu einer Verminderung des Drucks im linken Vorhof. Diese Eigenschaft wird zur Behandlung der akuten Linksherzinsuffizienz genutzt. (9, 25)

### **4.7.3 Pharmakodynamik**

Schleifendiuretika beeinflussen den  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -Symporter im dicken aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife. Der Transporter liegt zum einen an der apikalen Membran des dicken aufsteigenden Teils der Henle'schen Schleife und ist für die Reabsorption von Natrium, Kalium und Chlorid zuständig. Zum anderen findet sich der Transporter auch an der Macula densa. Hier steht er im direkten Zusammenhang mit dem tubuloglomerulären Rückkoppelungsmechanismus. (26) Eine Erhöhung der luminalen NaCl-Konzentration an der Macula densa führt über diesen Feedbackmechanismus zu einer Kontraktion der afferenten Arteriole. Wenn die afferente Arteriole kontrahiert, kommt es zu einer langsameren Flussgeschwindigkeit in den Tubuli des Nephrons und Elektrolyte können leichter reabsorbiert werden. (4) Wenn eine niedrige luminal NaCl-Konzentration von den Macula densa Zellen detektiert wird, kommt es zur Renin-Ausschüttung. (27) Somit ist die Wirkung von Schleifendiuretika auf den  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -Symporter der Macula densa als bivalent für den Wasser- und Elektrolyt-Haushalt zu betrachten. Durch die Hemmung des  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -Symporters kommt es zu einem erhöhten NaCl-Gehalt in der luminalen Flüssigkeit. Gleichzeitig wird jedoch der tubuloglomeruläre Rückkoppelungsmechanismus gehemmt. Dementsprechend kommt es zu keiner Verengung der afferenten Arteriole, was eine Erhöhung des glomerulären Filtrationsdrucks nach sich zieht. Dies hat wiederum zur Folge, dass eine große Menge an Elektrolyten und Wasser ausgeschieden wird. Ein hoher renaler Filtrationsdruck und eine hohe

Konzentration von NaCl in der tubulären Flüssigkeit führen zusätzlich zu einer verminderten Renin-Ausschüttung. (26, 27)

Der diuretische Effekt von Schleifendiuretika setzt sehr schnell ein, hält jedoch auch nur für etwa vier bis sechs Stunden an. Danach versucht der Körper die schnelle Abnahme des zirkulierenden Volumens wieder auszugleichen. Dies geschieht durch Aktivierung des sympathoadrenergen Systems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Nach Aktivierung dieser Systeme kommt es zu einer verminderten Harnausscheidung und zur Natriumretention. (9)

#### **4.7.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt**

Schleifendiuretika verursachen einen Kaliumverlust durch vermehrte Ausscheidung von Kalium über den Harn. Dies liegt an der Hemmung des  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -Symporters. Kalium, das normalerweise über den Transporter zurück in das Zellinnere transportiert wird, verbleibt bei Verwendung von Schleifendiuretika in der luminalen Flüssigkeit, die später als Harn ausgeschieden wird. Die Hypokaliämie ist die häufigste unerwünschte Wirkung von Schleifendiuretika. Aufgrund der Häufigkeit und der eventuell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einer Hypokaliämie, wird empfohlen, dass Patienten bzw. Patientinnen, die Schleifendiuretika einnehmen, zusätzlich eine orale Kaliumsupplementation erhalten. (9, 25)

### **4.8 Thiaziddiuretika**

#### **4.8.1 Wirkstoffe**

Zu den Thiaziden bzw. thiazidähnlichen Diuretika zählen Medikamente mit den Wirkstoffen Hydrochlorothiazid, Chlortalidon und Xipamid. (20)

#### **4.8.2 Indikationen**

Thiaziddiuretika finden Anwendung in der Behandlung der arteriellen Hypertonie, der Hyperkalziurie, des nephrogenen Diabetes insipidus und bei chronischen Ödemen. (20)

#### **4.8.3 Pharmakodynamik**

Thiaziddiuretika agieren im frühdistalen Tubulus. Sie hemmen hier den  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ -Symporter. Er transportiert Natrium und Chlorid aus der luminalen Flüssigkeit in das Innere der frühdistalen Tubuluszellen. Mehr NaCl im Tubuluslumen führt zu einer vermehrten Wasserausscheidung und somit zur Blutdrucksenkung. Verglichen mit Schleifendiuretika wirken Thiazide schwächer und langsamer, jedoch besitzen sie eine

längere Plasmahalbwertszeit. Somit sind sie nicht weniger potent als Schleifendiuretika. (9)

Ihre Fähigkeit zur Senkung des Kalziumgehalts im Harn befähigt Thiaziddiuretika zur Behandlung von Hyperkalziurie, welche Kalziumsteine verursachen kann. (20) Der Mechanismus, der Kalzium aus dem Harn entfernt, ist bedingt durch Stimulation von Transportern bzw. Kanälen. Die Aktivität des TRPV5- $\text{Ca}^{2+}$ -Kanals wird durch Thiazide stimuliert. Durch diesen apikal gelegenen Kanal wird Kalzium aus dem Tubuluslumen in den Intrazellularraum aufgenommen. Die Aktivität des basolateral gelegenen  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^{+}$ -Antiporters wird ebenfalls erhöht. Durch diesen Antiporter wird Kalzium aus dem Zellinneren der Tubuluszelle in den Intrazellularraum und damit später auch in das Blut transportiert. Im Gegenzug dazu gelangt Natrium aus dem Extrazellularraum in das Innere der Tubuluszelle. Die Erhöhung des Kalziums kann möglicherweise einer Osteoporose vorbeugen. (9)

#### **4.8.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt**

Die im Abschnitt zuvor beschriebene Wirkung auf den basolateral gelegenen  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^{+}$ -Antiporter wirkt sich indirekt auf den Kaliumhaushalt aus. Die Aktivierung dieses Antiporters hat eine Erhöhung des intrazellulären Natriums zur Folge, welche wiederum die Natrium-Kalium-ATPase stimuliert. Kalium wird vermehrt aus dem Blut in das Zellinnere der Tubuluszelle gepumpt. (9) Dies kann eine Hypokaliämie auslösen.

### **4.9 Kaliumsparende Diuretika, die im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr wirken**

#### **4.9.1 Wirkstoffe**

Hierzu zählen Pharmaka mit den Wirkstoffen Amilorid und Triamteren. (9)

#### **4.9.2 Indikationen**

Diese Wirkstoffe haben keine Bedeutung als Diuretika in der Monotherapie, jedoch werden sie in Kombination mit anderen Diuretika eingesetzt. Sie werden oft mit Schleifen- oder Thiaziddiuretika kombiniert, um eine durch sie ausgelöste Hypokaliämie zu vermeiden. (20)

#### **4.9.3 Pharmakodynamik**

Amilorid und Triamteren sind nicht die einzigen Wirkstoffe der Gruppe der Diuretika, die eine kaliumsparende Wirkung haben. Auch Aldosteron-Antagonisten zählen zur Gruppe

der Diuretika, die die Kaliumausscheidung vermindern. Diese haben jedoch eine andere Pharmakodynamik und werden im Abschnitt 4.10 besprochen.

Amilorid und Triamteren setzen mit ihrer pharmakologischen Wirkung im spätdistalen Tubulus und im Sammelrohr an. Sie wirken hier auf den epithelialen Natriumkanal ENaC. ENaC leitet Natrium und in weiter Folge auch Wasser aus der luminalen Flüssigkeit in das Zellinnere. Die Expression bzw. Regulation dieses Kanals wird durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, das atriale natriuretische Peptid und durch Vasopressin beeinflusst. Im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr finden jedoch nur 5-10 % Prozent der gesamten Natriumresorption der Niere statt. Dies erklärt den nur schwachen natriuretischen Effekt von Amilorid und Triamteren, welche ENaC an dieser Stelle des Nephrons hemmen. (9, 28)

#### **4.9.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt**

Die Aufnahme von Natrium durch ENaC wirkt sich direkt auf den Kaliumhaushalt aus. Wenn positiv geladenes Natrium durch ENaC ins Zellinnere gelangt, entsteht ein elektrochemischer Gradient, der wiederum den Austritt von positiv geladenen Kaliumionen in die luminalen Flüssigkeit fördert. Die Kaliumionen gelangen zum einen über apikal gelegene  $K^+$ -selektive Kaliumkanäle aus dem Zellinneren in das Lumen, zum anderen gelangen sie durch Interzellulargaps aus dem Interstitium in das Lumen. Dementsprechend liegt hier ein funktioneller  $Na^+-K^+$ -Austauschmechanismus vor. (9) Dieser Mechanismus erklärt den Hauptanwendungsgrund von Amilorid und Triamteren. Als alleiniges Pharmakon werden diese Medikamente nicht als Antihypertensiva angewandt, sie werden jedoch mit anderen Diuretika, wie Schleifendiuretika oder Thiaziden kombiniert. Schleifendiuretika und Thiazide weisen beide sowohl eine starke diuretische Wirkung als auch die Nebenwirkung des vermehrten Kaliumverlustes über den Harn auf. Die Kombination dieser Medikamente mit Amilorid oder Triamteren kann die Nebenwirkung des Kaliumverlustes mindern, da die Hemmung des ENaC und somit die dadurch verminderte Abgabe von Kalium an den Harn vermindert wird. (9)

### **4.10 Aldosteron-Antagonisten**

#### **4.10.1 Wirkstoffe**

Pharmaka mit den Wirkstoffen Spironolacton, Kaliumcanrenoat und Eplerenon zählen zu den Aldosteron-Antagonisten.

#### **4.10.2 Indikationen**

Aldosteron-Antagonisten werden bei verschiedenen Erkrankungen eingesetzt. Dazu zählen das Conn-Syndrom, also der primäre Hyperaldosteronismus, Aszites bei Leberinsuffizienz, ausgelöst durch sekundären Hyperaldosteronismus, und die Herzinsuffizienz ab Klasse NYHA III. (20)

#### **4.10.3 Pharmakodynamik**

Die durch Aldosteron ausgelöste Aktivierung von Mineralkortikoidrezeptoren im distalen Tubulus und im Sammelrohr spielt eine essenzielle Rolle in der Regulation von Blutdruck und Elektrolythaushalt. Die Bindung von Aldosteron an den Mineralkortikoidrezeptor führt zur vermehrten Transkription und somit zur Synthese von Natriumkanälen,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Antiportern und Natrium-Kalium-ATPasen. (20, 29)

Aldosteron-Antagonisten wirken auf diesen physiologischen Vorgang ein, indem sie die Bindung von Aldosteron an den Mineralkortikoidrezeptor kompetitiv hemmen. Die Folge der Hemmung ist eine geringere Natriumresorption und eine geringere Kaliumsekretion. Das Einsetzen dieser Wirkung dauert jedoch einige Tage, da die präformierten Aldosteron-induzierten Proteine zunächst eliminiert werden müssen. (9)

Da alle oben genannten physiologischen Vorgänge auf der Aktivierung des Mineralkortikoidrezeptors durch Aldosteron basieren, lässt sich auch ableiten, wieso Aldosteron-Antagonisten wirkungslos bei Patienten bzw. Patientinnen mit keiner oder geringer Aldosteronsekretion sind. Umgekehrt erklärt es die umso stärkere Wirkung bei Patienten bzw. Patientinnen mit einem hohen Aldosteronspiegel, wie es beim pathologischen Hyperaldosteronismus zutrifft. (9, 20)

#### **4.10.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt**

Betreffend den Kaliumhaushalt haben Aldosteron-Antagonisten und kaliumsparende Diuretika, die am spätdistalen Tubulus und Sammelrohr wirken, ähnliche Mechanismen. Beide führen zu einer geringeren Natriumaufnahme aus der luminalen Flüssigkeit. Aldosteron-Antagonisten erreichen diese geringere Natriumaufnahme, indem die Synthese der Natriumkanäle vermindert wird. Durch den dadurch ausgelösten hohen Gehalt an positiv geladenen Natriumionen in der luminalen Flüssigkeit kommt es zu einer geringeren elektrochemischen Triebkraft für die Kaliumsekretion. Dies erklärt auch die häufiger diagnostizierten Hyperkaliämien bei Patienten bzw. Patientinnen, die mit Aldosteron-Antagonisten behandelt werden. (4, 30)

## **4.11 Saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika**

### **4.11.1 Wirkstoffe**

Nicht-Opioidanalgetika teilen sich in drei Untergruppen. Diese sind saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika, nichtsaure antipyretische Analgetika und Analgetika ohne antipyretisch-antiphlogistische Wirkung. Saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika werden synonym auch als nichtsteroidale Antiphlogistika, kurz NSAPs, als nichtsteroidale Antirheumatika, kurz NSARs, oder im Englischen als „non-steroidal-antiinflammatory drugs“, kurz NSAIDs, bezeichnet. Im weiteren Text wird zur einfacheren Lesbarkeit die Abkürzung NSAIDs verwendet. Zu den NSAIDs zählen Pharmaka mit den Wirkstoffen Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Indometacin und Naproxen. (9, 20)

### **4.11.2 Indikationen**

Diese Untergruppe der Analgetika wird am häufigsten eingesetzt, um Schmerzen, Fieber und akute oder chronische Entzündungszustände zu therapieren. Weitere Indikationen unterscheiden sich je nach verwendetem Pharmakon. Die in Abschnitt 4.11.1 genannten Wirkstoffe finden Anwendung als Thrombozytenaggregationshemmer, zur Therapie des Bartter-Syndroms und zur Induktion des Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli. (20)

### **4.11.3 Pharmakodynamik**

Die Wirkweise der klassischen NSAIDs beruht auf der Hemmung der Cyclooxygenasen, wobei die Isoenzyme COX-1 und COX-2 gleichermaßen gehemmt werden. COX-1 wird kontinuierlich ausgeschüttet. Die Ausschüttung von COX-2 wird im Gegensatz dazu durch Entzündungsmediatoren induziert. Eine Ausnahme bilden hier jedoch einige Gewebe in Gehirn, Niere und Rückenmark, in denen COX-2 ebenfalls kontinuierlich ausgeschüttet wird. (9, 20)

Die Isoenzyme COX-1 und COX-2 katalysieren die Synthese von verschiedenen Prostaglandinen und Thromboxanen. Grundmaterial für die Synthese ist hierbei Arachidonsäure, welche aus der Zellmembran gewonnen wird. (31)

Die kontinuierliche Ausschüttung von COX-1 in den meisten Geweben führt zu einer stetigen Produktion einer Grundmenge an Prostaglandinen, die der Kontrolle der Plättchenaktivierung dienen und die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts schützen. COX-2 Ausschüttung wird durch Mediatoren induziert, welche bei Infektionen, Verletzungen oder der Bildung von Neoplasien produziert werden. Die COX-2 Ausschüttung führt zu einer vermehrten Produktion von Prostaglandinen, welche die

Nozizeptoren sensibler Neurone gegenüber Schmerzmediatoren, wie Bradykinin, Histamin und Serotonin empfindlicher machen. (9, 32)

Durch die Betrachtung der Produkte, deren Synthese abhängig von Cyclooxygenasen sind, lassen sich einfach die Wirkungsweise, aber auch die Nebenwirkungen der sauren antipyretisch-antiphlogistischen Pharmaka ableiten.

#### **4.11.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt**

Die Hemmung der Cyclooxygenasen führt zur verminderten Bildung von Prostaglandinen.

Um die Wirkung auf den Kaliumhaushalt verstehen zu können, muss hierbei das Prostaglandin I<sub>2</sub>, auch Prostacyclin genannt, genauer betrachtet werden. PGI<sub>2</sub> wirkt vasodilatativ auf Gefäße der Niere. Durch Hemmung der COX kommt es zu einer geringeren Produktion von PGI<sub>2</sub>, folglich zu einer geringeren Vasodilatation der afferenten Arteriole der Niere und somit zu einer verminderten Nierendurchblutung. Eine schlechtere Nierendurchblutung führt wiederum zu einer verminderten Kaliumausscheidung. (9, 33)

### **4.12 Insulin und Insulinanaloge**

#### **4.12.1 Wirkstoffe**

Klare Lösungen von Humaninsulin werden als Normalinsulin oder früher auch als Altinsulin bezeichnet. Um eine schnellere Resorption als bei Normalinsulin aus dem subkutanen Fettgewebe zu erreichen, wurden die Insulin-Analoga Insulin lispro, Insulin aspartat und Insulin glulisin hergestellt. Sie sind kurz wirksam.

Da auch Insuline mit langer Wirkungsdauer benötigt werden, wurden Insulin glargin, Insulin detemir und Insulin degludec entwickelt. (9)

#### **4.12.2 Indikationen**

Insulin wird standardmäßig bei Diabetes mellitus Typ 1 angewandt, bei Diabetes mellitus Typ 2 kommt es zum Einsatz, nachdem die orale Therapie versagt hat oder alleinig nicht ausreicht. Ebenso wird Insulin bei Schwangerschaftsdiabetes eingesetzt.

Insulin wird im Notfallsetting zur Therapie des Coma diabeticum und der schweren Hyperkaliämie herangezogen. (20)

#### **4.12.3 Pharmakodynamik**

Wenn Insulin seinen Rezeptor im Körper aktiviert, kommt es zu mehreren Folgereaktionen. Dazu zählt der Glukosetransport in Skelettmuskelzellen, Herzmuskelzellen und Fettzellen. Des Weiteren werden Zellwachstum und Zelldifferenzierung gefördert und verschiedenen Gene vermehrt transkribiert. (9)

#### 4.12.4 Wirkung auf den Kaliumhaushalt

Wie bereits in Abschnitt 3.2.2.1 besprochen, ist Insulin sehr wichtig für den Kaliumhaushalt. Durch die Wirkung von Insulin werden Natrium-Kalium-ATPasen vermehrt in die Zellmembran der Skelettmuskeln eingebaut und führen somit zu einer Senkung des Blutkaliumspiegels. (9)

## 5 Häufige Erkrankungen in der westlichen Welt

### 5.1 Arterieller Hypertonus

#### 5.1.1 Definition

Arterieller Hypertonus ist definiert als ein Blutdruck, der systolisch über 140 mmHg oder exakt bei 140 mmHg liegt bzw. ein Blutdruck, der diastolisch über 90 mmHg oder exakt bei 90 mmHg liegt. (34)

In weiterer Folge wird der arterielle Hypertonus, je nach Höhe des Blutdrucks, in folgende Unterklassen eingeteilt.

Kategorie	Systolischer Blutdruck		Diastolischer Blutdruck
Optimal	<120	und	<80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hochnormal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	$\geq 180$	und/oder	$\geq 110$
Isolierte systolische Hypertonie	$\geq 140$	und	<90

Tabelle 2 Klassifikation der Grade der Hypertonie, in Anlehnung an (34)

#### 5.1.2 Symptome

Ein nur leicht bis mäßig erhöhter Blutdruck geht oft mit wenigen oder keinen Symptomen einher. Symptome zeigen sich durch Endorganschäden. Diese können, das Gehirn betreffend, von Kopfschmerzen, Schwindel, beeinträchtigter Sicht, bis hin zu kognitiver Beeinträchtigung und Schlaganfällen reichen. Eine hypertensive Schädigung des Herzens kann sich durch Symptome wie Brustschmerzen, Atemnot, Palpitationen, Arrhythmien, Kreislaufkollapse und Zeichen des Herzversagens manifestieren.

Eine Schädigung der Niere kann zu Polyurie, mit damit einhergehendem Durst und Nykturie, Hämaturie und Harnwegsinfektionen führen.

### **5.1.3 Therapie**

#### **5.1.3.1 Positive Effekte der Therapie**

Die Reduktion des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg bzw. die Reduktion des diastolischen Blutdrucks um 5mmHg, führt zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und zu einer Reduktion der Mortalität. Ebenso verringert die Senkung des erhöhten Blutdrucks das Ausbilden bzw. schnellere Voranschreiten einer chronischen Nierenkrankheit. (34)

#### **5.1.3.2 Nicht-medikamentöse Therapie**

Ein gesunder Lebensstil und nicht-medikamentöse Maßnahmen können dafür sorgen, dass Patienten bzw. Patientinnen gar nicht oder zumindest erst zu einem späteren Zeitpunkt auf eine medikamentöse antihypertensive Therapie angewiesen sind.

Lebensstilinterventionen, die sich als blutdrucksenkend herausgestellt haben, sind die Restriktion der Salzaufnahme mit der Nahrung, gar kein oder in Maßen gehaltener Konsum von Alkohol, ein großer Anteil an Obst und Gemüse in der Ernährung, Gewichtsreduktion und das regelmäßige Betreiben von Sport. An dieser Stelle sei auch der Verzicht auf das Rauchen erwähnt, welches mit einer Vielzahl von Gesundheitsschädigungen assoziiert ist. (34)

#### **5.1.3.3 Medikamentöse Therapie**

Früher wurden meist Monotherapien für die Behandlung des arteriellen Hypertonus empfohlen. Wenn der erwünschte Effekt der Blutdrucksenkung nicht erreicht werden konnte, wurde das einzelne Präparat höher dosiert oder es wurde auf ein anderes Monopräparat gewechselt. Die wiederholte Erhöhung der Dosis eines Medikaments geht oft mit der Gefahr von mehreren oder stärkeren unerwünschten Wirkungen und Nebenwirkungen einher. Das ständige Wechseln von einem Monopräparat auf ein anderes führt zu Frustration, ist zeitaufwändig und oft nicht effektiv.

Aus diesen Gründen wird in neueren Guidelines ein schrittweiser Ansatz der medikamentösen Therapie empfohlen. Mit einem oder mehreren Monopräparaten wird die Therapie initiiert und bei Bedarf werden weitere Pharmaka hinzugefügt. (34)

Alle Patienten bzw. Patientinnen mit Grad 2- und Grad 3-Hypertonie sollten neben Lifestyle-Interventionen umgehend eine antihypertensive Therapie erhalten.

Ebenso sollten Patienten bzw. Patientinnen mit arteriellem Hypertonus Grad 1 und einem zusätzlich hohen oder sehr hohen kardiovaskulären Gesamtrisiko eine medikamentöse

Therapie und Lifestyle-Interventionen erhalten. Dies gilt ebenso, wenn bei diesen Patienten bzw. Patientinnen eine Nierenerkrankung oder andere hypertoniebedingte Endorganschäden vorliegen. Ist bei Patienten bzw. Patientinnen mit arteriellem Hypertonus Grad 1 nur ein geringes bis mittelgradiges kardiovaskuläres Gesamtrisiko vorhanden und liegen keine Nierenerkrankung und keine hypertoniebedingten Endorganschäden vor, so ist eine Lifestyle-Intervention vorerst ausreichend. Sollte diese nach drei bis sechs Monaten nicht zur Senkung des arteriellen Blutdrucks führen, ist eine medikamentöse Therapie zu initiieren.

Bei Patienten bzw. Patientinnen mit hochnormalem Blutdruck und einem zusätzlich sehr hohen kardiovaskulären Gesamtrisiko, insbesondere bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, sollte neben der Lifestylemodifikation auch eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden.

Eine Adaptation dieser Richtlinien ist bei Patienten bzw. Patientinnen mit erhöhtem Lebensalter zu beachten. (34)

Eine Monotherapie wird bei Patienten bzw. Patientinnen mit geringem kardiovaskulären Gesamtrisiko und einer arteriellen Hypertonie vom Grad 1 empfohlen. Genauso wird die Monotherapie bei Patienten bzw. Patientinnen empfohlen, die einen hochnormalen Blutdruck und ein sehr hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko haben, oder alt und gebrechlich sind. (34)

Die meisten Patienten bzw. Patientinnen mit unkomplizierter Hypertonie fallen jedoch nicht in die Kategorien, die für eine Monotherapie sprechen. Für sie sollte ein Therapieansatz gewählt werden, der mit zwei Präparaten, idealerweise in einer Tablette verpackt, startet. Hier stehen ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Blocker zur Auswahl, die entweder mit Calcium-Kanal-Blockern oder Diuretika kombiniert werden.

Führt die Kombination aus zwei Präparaten nicht zur gewünschten Blutdrucksenkung, so wird die Anwendung eines Dreifachpräparats empfohlen. Eine Kombination aus einem ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Blocker mit einem Calcium-Kanal-Blocker und einem Diuretikum ist zu wählen.

Zeigt sich keine Besserung der arteriellen Hypertonie mit dem Dreifachpräparat, ist ein zusätzliches Medikament zu verordnen. Hier bietet sich Spironolacton, ein anderes Diuretikum, ein Alpha-Blocker oder ein Beta-Blocker an. Ebenfalls ist eine Überweisung an einen Spezialisten oder eine Spezialistin in Betracht zu ziehen. (34)

Die Patientengruppe mit arterieller Hypertonie und gleichzeitiger koronarer Herzkrankheit hat bei der medikamentösen Behandlung besondere Beachtung zu finden, da es hier Empfehlungsunterschiede zur Patientengruppe mit unkomplizierter Hypertonie gibt. Die Initialtherapie der Patientengruppe mit gleichzeitiger koronarer Herzkrankheit besteht aus einem Zweifachpräparat. Es stehen hier mehrere Kombinationsmöglichkeiten zur Auswahl. Die erste Möglichkeit ist ein ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Blocker in Kombination mit einem Beta-Blocker oder Calcium-Kanal-Blocker. Die zweite Möglichkeit ist ein Calcium-Kanal-Blocker in Kombination mit einem Diuretikum oder Beta-Blocker. Die dritte Möglichkeit ist ein Beta-Blocker in Kombination mit einem Diuretikum.

Wenn die erste Therapie mit einem Zweifachpräparat nicht wirkt, wird ein Dreifachpräparat aus Kombination der oben genannten Wirkstoffklassen empfohlen. Erzielt dieses nicht die gewünschte Wirkung wird das Dreifachpräparat mit einem zusätzlichen Medikament kombiniert. Zur Auswahl stehen hier Spironolacton, ein anderes Diuretikum, ein Alpha-Blocker oder ein Beta-Blocker. (34)

Patienten und Patientinnen mit arterieller Hypertonie und gleichzeitig vorliegender chronischer Nierenerkrankung werden wiederum gesondert betrachtet. Für die initiale duale Therapie gibt es zwei Möglichkeiten: entweder wird ein ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Blocker mit einem Calcium-Kanal-Blocker kombiniert oder ein ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Blocker wird mit einem Diuretikum kombiniert.

Bei Versagen dieser Therapie kommt ein Dreifachpräparat aus einem ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Blocker mit einem Calciumkanalblocker und Diuretikum kombiniert zur Anwendung. Wenn die arterielle Hypertonie nach Einnahme des Dreifachpräparats immer noch bestehen bleibt wird, zusätzlich zu dem Dreifachpräparat Spironolacton, ein anderes Diuretikum, ein Alpha-Blocker oder ein Beta-Blocker verschrieben. (34)

## **5.2 Stabile koronare Herzkrankheit**

### **5.2.1 Definition**

Die stabile koronare Herzkrankheit ist definiert durch reproduzierbare Episoden, bei denen es zu einem Ungleichgewicht zwischen myokardialen Energiebedarf und der bereitgestellten Energie kommt. Dies ist meist bedingt durch eine Ischämie oder eine Hypoxie, die durch verschiedene Ursachen wie körperliche Anstrengung, Emotionen oder Stress ausgelöst wird. Ein spontanes Auftreten dieser Episoden ist ebenfalls möglich. Die ischämischen oder hypoxischen Episoden werden im Normalfall von vorübergehenden Brustbeschwerden (Angina Pectoris) begleitet.

Die stabile KHK beinhaltet auch asymptomatische Phasen nach einem akuten Koronarsyndrom, den prä-symptomatischen Zustand der koronaren Arteriosklerose und die in Ruhe auftretende vasospastische Angina Pectoris.

Der Übergang zwischen stabiler und instabiler Angina Pectoris ist schwimmend und nicht klar definierbar. (35)

### **5.2.2 Symptome**

Die durch myokardiale Ischämie ausgelösten Symptome der Angina Pectoris sind klinisch anhand mehrerer Zeichen erkennbar. Die Lokalisation der Schmerzen bzw. des beklemmenden Gefühls tritt typischerweise im Brustbereich in der Nähe des Sternums auf. Ein Verspüren des Schmerzes ist jedoch auch im Bereich zwischen Epigastrium und den Zähnen, in einem Arm oder zwischen den Schulterblättern möglich. Die Schmerzqualität wird oft als Druck, Engegefühl oder Brennen beschrieben. Bei dem Erheben der Schmerzanamnese sollte beachtet werden, dass Patienten bzw. Patientinnen die Angina Pectoris manchmal nur als Unwohlsein im Bereich der Brust wahrnehmen und nicht unbedingt als Schmerz oder Druckgefühl. Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Mattheit, Übelkeit, Unruhe und Todesangst können ebenfalls begleitend auftreten. Die Dauer der Symptome beträgt im Normalfall nicht mehr als zehn Minuten und ist oft assoziiert mit körperlicher Anstrengung oder Stress. Bei Entfernung der auslösenden Faktoren klingen die Symptome der Angina Pectoris rasch ab. Die Symptome können sich manchmal jedoch auch bessern, wenn die körperliche Anstrengung weiter besteht (walk-through angina). Eine Therapie mit sublingualen Nitraten verbessert die Symptomatik rapide.

Abhängig davon, welche Symptome unter welchen Umständen auftreten, kann zwischen einer typischen Angina Pectoris, einer atypischen Angina Pectoris und einem nicht-anginösen Brustschmerz unterschieden werden. Die typische Angina Pectoris ist durch das Vorliegen von drei Faktoren gekennzeichnet. Diese sind ein charakteristischer Brustschmerz bzw. ein charakteristisches Unwohlsein im Brustbereich mit typischer Dauer von wenigen Minuten, das Vorhandensein eines typischen Auslösers wie körperlicher Anstrengung oder Stress und die Besserung der Symptome unter Nitratgabe innerhalb von Minuten. Treffen nur zwei dieser drei Faktoren zu, liegt eine atypische Angina Pectoris vor. Trifft nur ein oder kein Faktor zu, so liegt ein nicht-anginöser Brustschmerz vor. (35)

Der Schweregrad der Angina Pectoris wird laut der Canadian Cardiovascular Society in vier Klassen gegliedert.

In Klasse I tritt die Angina Pectoris nicht bei normalen Aktivitäten, wie Gehen oder Treppensteigen auf. Es kommt jedoch zur Angina Pectoris bei sehr anstrengenden, lange andauernden oder plötzlich einsetzenden Belastungen.

In Klasse II kommt es zu leichten Einschränkungen von normalen Aktivitäten. Angina tritt bei schnellem Gehen oder Treppensteigen auf. Ebenso kann sie beim Gehen oder Treppensteigen nach Mahlzeiten, unter emotionaler Belastung oder in den Morgenstunden nach dem Aufwachen auftreten. Das Gehen der Strecke von zwei Häuserblocks auf einer Ebene und das Erklimmen von einer Treppenetage unter normalen Umständen und in einem normalen Tempo ist ohne Auslösen einer Angina möglich.

In Klasse III kommt es zu deutlichen Einschränkungen normaler Aktivitäten durch die Angina Pectoris. Angina tritt bereits ab der Gehstrecke von einem Häuserblock in der Ebene, oder bei Erklimmen von einer Treppenetage unter normalen Umständen und bei normalem Tempo auf.

In Klasse IV tritt Angina bei jeder Form der körperlichen Aktivität auf. Ein Auftreten der Angina im Ruhezustand ist ebenfalls möglich. (35)

### **5.2.3 Therapie**

#### **5.2.3.1 Positive Effekte der Therapie**

Ziel der Therapie der koronaren Herzkrankheit ist zum einen die Symptome zu lindern und zum anderen die Prognose des Patienten bzw. der Patientin bezüglich unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse zu verbessern. Dieses Ziel wird erreicht, indem Patienten bzw. Patientinnen über die koronare Herzkrankheit aufgeklärt werden, Lebensstilanpassungen durchgeführt werden, kardiovaskuläre Risikofaktoren reduziert werden und eine passende pharmakologische Therapie initiiert wird. (35)

#### **5.2.3.2 Nicht-medikamentöse Therapie**

Sowohl Rauchen als auch Passiv-Rauchen sind ein Risikofaktor für das Entwickeln einer kardiovaskulären Erkrankung und sollen daher vermieden werden. Rauchen ist eine körperlich und psychisch stark abhängig machende Tätigkeit. Für den Entzug soll Rauchern Hilfe angeboten werden, sei es durch Beratung oder auch durch den Einsatz von Pharmaka. Eine gesunde, ausgewogene Ernährung senkt das Risiko für Herzkreislauferkrankungen. Sie dient dazu, dem Körper nur so viel Energie zuzuführen, wie er benötigt, um dadurch einen BMI unter  $25 \text{ kg/m}^2$  zu erhalten. Abnehmen wird bei Übergewicht oder Fettleibigkeit empfohlen, da dies einen positiven Effekt auf den Glukosestoffwechsel, die Dyslipidämie und den Blutdruck hat. Körperliche Aktivität sollte

in den Alltag integriert werden und an die körperliche Gesundheit des Patienten bzw. der Patientin angepasst werden. Patienten bzw. Patientinnen, die unter psychischem Stress, Angst oder Depressionen leiden, sollten eine entsprechende Therapie erhalten. (35)

### **5.2.3.3 Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Therapie dient zum einen der Behandlung der pectanginösen Beschwerden, zum anderen der Vorbeugung von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen. Mehrere Medikamente stehen zur Verfügung, um dieses Ziel zu erreichen. (35)

Nitrate führen zur Vasodilatation in den Koronararterien und in den Venen. Dies führt zu einer Reduktion der Vorlast bei gleichzeitiger besserer Durchblutung der Koronararterien. Schnellwirksame Nitrate dienen der Behandlung von akuten Phasen der Angina Pectoris, um deren Symptome zu lindern. Wenn der Patient bzw. die Patientin pectanginöse Beschwerden bemerkt, soll er in einer sitzenden Position Nitroglycerin sublingual einnehmen. Dies kann alle fünf Minuten wiederholt werden, bis es zur Schmerzlinderung kommt oder die Maximaldosis erreicht worden ist. Eine sitzende Position ist deshalb einzunehmen, um einem Kollaps vorzubeugen. Nitroglycerin kann auch prophylaktisch eingenommen werden, wenn eine Angina erwartet wird, wie zum Beispiel nach der Nahrungsaufnahme, bei emotionalem Stress, bei kaltem Wetter oder vor sexueller Aktivität. Alternativ zu Nitroglycerin kann Isosorbiddinitrat verwendet werden, welches zwar einen etwas verzögerten Wirkungseintritt hat, jedoch länger in seiner Wirkung andauert. Ein anti-anginöser Effekt kann für mehrere Stunden beobachtet werden. Langwirksame Nitrate werden nur additiv und als Medikamente zweiter Wahl empfohlen, da sie weniger effektiv sind, wenn sie kontinuierlich über einen langen Zeitraum eingenommen werden. (35)

Zusätzlich zu kurzwirksamen Nitraten werden weitere Medikamente, wie Beta-Blocker oder Calcium-Kanal-Blocker empfohlen. Beta-Blocker wirken direkt am Herzen und reduzieren die Herzfrequenz, die Kontraktilität, die atrioventrikuläre Überleitung und die ektopische Aktivität. Zusätzlich können sie die Reperfusion ischämischer Areale durch die Verlängerung der Diastole verbessern. (35)

Anstelle von Beta-Blockern können auch Calcium-Kanal-Blocker mit herzfrequenzsenkender Wirkung verwendet werden. Wenn eine Senkung der Herzfrequenz

aufgrund von Kontraindikationen nicht erwünscht ist, soll ein Calcium-Kanal-Blocker aus der Klasse der Dihydropyridine verwendet werden. Gleiches gilt auch, wenn Calcium-Kanal-Blocker gleichzeitig mit Beta-Blockern angewandt werden. Calcium-Kanal-Blocker wirken sich aufgrund der durch sie erzielten Vasodilatation und Senkung des peripheren Widerstands positiv auf das Krankheitsbild der Angina Pectoris aus. Weitere Medikamente, die zusätzlich oder als zweite Wahl anstelle der Beta-Blockern und Calcium-Kanal-Blockern verwendet werden können, sind Ivabradin, Nicorandil, Trimetazidin und Ranolazin. (35)

Zur Prävention unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse stehen Plättchenaggregationshemmer, Statine und ACE-Hemmer zur Verfügung. Plättchenaggregationshemmer können die Bildung von koronaren Thromben verhindern. Aufgrund des guten Verhältnisses des Risikoprofils und des Preises hat sich Acetylsalicylsäure als Medikament erster Wahl durchgesetzt. Durch die niedrige Dosierung der Acetylsalicylsäure kommt es zu einer Hemmung der COX-1 und so zu einer irreversiblen Hemmung der Blutplättchenaggregation. Der P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor Clopidogrel sollte jedoch besonders bei Patienten bzw. Patientinnen mit Acetylsalicylsäureintoleranz als Alternative zu Acetylsalicylsäure bedacht werden. Bei jeder Form der Therapie mit Plättchenaggregationshemmern muss berücksichtigt werden, dass das Blutungsrisiko des Patienten bzw. der Patientin steigt. Statine werden bei allen Patienten und Patientinnen mit stabiler KHK empfohlen, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren. ACE-Hemmer werden bei Patienten bzw. Patientinnen mit stabiler KHK empfohlen, wenn Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Hypertonie oder Diabetes mellitus vorliegen. Bei Vorliegen einer Unverträglichkeit von ACE-Hemmern kann die Therapie auf AT<sub>1</sub>-Blocker umgestellt werden. (35)

## **5.3 Herzinsuffizienz**

### **5.3.1 Definition**

Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, das sich durch typische Symptome wie Atemnot, Knöchelödeme und Müdigkeit zeigt. Auf Herzinsuffizienz können zusätzliche Zeichen wie ein erhöhter Jugularvenendruck, Rasselgeräusche über der Lunge oder periphere Ödeme hinweisen. Ursache der Herzinsuffizienz sind strukturelle oder funktionelle kardiale Abnormitäten, die zu einer erniedrigten Auswurfleistung des Herzens bzw. zu einem erhöhten intrakardialen Druck führen. Dieser Zustand kann in Ruhe oder unter

Anstrengung auftreten. Die derzeitige Definition der Herzinsuffizienz beschränkt sich auf Stadien, in denen sich bereits Symptome manifestieren. Kardiale Strukturdefekte oder Funktionsstörungen, die Vorstufen der Herzinsuffizienz entsprechen, können auch bei asymptomatischen Patienten bzw. Patientinnen vorliegen. Das Erkennen dieser Vorstufen der Herzinsuffizienz ist wichtig, da diese mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet sind. Demzufolge ist ein sofortiges Therapieren dieser Vorstufen indiziert. Wesentlich für die Therapie der Herzinsuffizienz ist das Erkennen der Ursache derselben, denn diese determiniert die Form der Therapie. Im Normalfall ist eine myokardiale Abnormität die Ursache einer Herzinsuffizienz. Weitere mögliche Auslöser sind Veränderungen der Herzklappen, des Pericards, des Endocards, des Herzrhythmus oder der elektrischen Überleitung der Herzaktion.

Die Herzinsuffizienz wird in drei Untergruppen eingeteilt, die durch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF, definiert ist. Die erste Untergruppe ist die Herzinsuffizienz mit normaler LVEF, auch HFpEF genannt. Die zweite Untergruppe ist die Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF, auch HFrEF genannt. Bei dieser Untergruppe liegt die LVEF unter 40 %. Die dritte Untergruppe ist die Herzinsuffizienz mit einer LVEF von 40-49 %. Sie stellt eine Grauzone bezüglich der LVEF dar und wird somit auch als HFmrEF bezeichnet. Weitere terminologische Einteilungen der Herzinsuffizienz nach zeitlichem Auftreten oder Schweregrad sind möglich. (36)

### **5.3.2 Symptome**

Die Symptome einer Herzinsuffizienz können manchmal schwer zu erkennen oder schwer zuzuordnen sein, da sie oft unspezifisch sind. Anzeichen von Flüssigkeitsretention können durch Diuretikatherapie verschleiert werden. Zeichen eines erhöhten Jugularvenendruckes sind besonders bei übergewichtigen Patienten bzw. Patientinnen oder bei Patienten bzw. Patientinnen mit chronischer Lungenerkrankung oft schwer zu erkennen. Im Gegensatz zu älteren Patienten bzw. Patientinnen liegt bei jungen Patienten bzw. Patientinnen meist eine andere Ursache der Herzinsuffizienz vor und somit auch häufiger untypische Symptome. (36)

### **5.3.3 Therapie**

#### **5.3.3.1 Positive Effekte der Therapie**

Durch das Reduzieren von Risikofaktoren oder eine passende Therapie lässt sich das Ausbilden einer Herzinsuffizienz verhindern oder ein weiteres Voranschreiten der Herzinsuffizienz verlangsamen.

Wenn eine Herzinsuffizienz bereits vorhanden ist, versucht man mit einer geeigneten Therapie, den klinischen Status und die Lebensqualität des Patienten bzw. der Patientin zu verbessern, klinische Aufenthalte zu verhindern und die Mortalität zu reduzieren. (36)

### **5.3.3.2 Nicht-medikamentöse Therapie**

Viele Studien haben gezeigt, dass das Kontrollieren von arterieller Hypertonie das Auftreten einer Herzinsuffizienz verzögern und somit das Leben des Patienten bzw. der Patientin verlängern kann. Somit zählen auch nicht-medikamentöse Maßnahmen, um eine arterielle Hypertonie zu verhindern, zu den Maßnahmen, die sich positiv auf eine mögliche Herzinsuffizienz auswirken. Raucherentwöhnung konnte bis jetzt nicht in Verbindung mit einer Risikoreduktion bezüglich der Herzinsuffizienz gebracht werden, jedoch lässt die epidemiologische Assoziation des Rauchens mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen darauf schließen, dass eine Raucherentwöhnung auch die Herzinsuffizienz betreffend vorteilhaft wäre. Übermäßiger Alkoholkonsum kann zu toxischer Kardiomyopathie führen, daher wird Alkoholabstinenz empfohlen. (36)

### **5.3.3.3 Medikamentöse Therapie**

Medikamentöse präventive Maßnahmen haben mehrere Ansatzpunkte. Die Behandlung einer arteriellen Hypertonie soll erfolgen, um das Auftreten von Herzinsuffizienz zu verhindern oder um den weiteren Verlauf zu optimieren. ACE-Hemmer werden besonders bei Patienten bzw. Patientinnen mit asymptomatischer systolischer linksventrikulärer Dysfunktion empfohlen. Dies gilt sowohl für Patienten bzw. Patientinnen mit als auch ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Ebenso werden ACE-Hemmer bei Patienten bzw. Patientinnen mit stabiler KHK empfohlen, selbst wenn sie noch keine Einschränkung der linksventrikulären Funktion aufweisen. Beta-Blocker werden bei Patienten bzw. Patientinnen mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und Myokardinfarkt in der Vorgeschichte empfohlen. (36)

Die Behandlung von Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion besteht aus einem Therapieansatz mit mehreren Medikamenten. Aldosteron-Antagonisten, ACE-Hemmer und Beta-Blocker haben sich bei HFrEF, das Patientenüberleben betreffend, als positiv herausgestellt und werden daher bei allen Patienten bzw. Patientinnen mit HFrEF empfohlen, solange keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten vorliegen. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass ein Kombinationspräparat aus dem AT<sub>1</sub>-Blocker Valsartan und dem Neprilysin-Inhibitor Sacubitril gegenüber dem ACE-Inhibitor

Enalapril bezüglich Senkung der Sterblichkeit und Hospitalisierungsrate überlegen ist. Da bei AT<sub>1</sub>-Blockern die Senkung der Sterblichkeit nicht konsistent belegt ist, sollten AT<sub>1</sub>-Blockern nur bei Patienten bzw. Patientinnen angewandt werden, die keine ACE-Hemmer tolerieren bzw. einen ACE-Hemmer erhalten, aber keine Aldosteron-Antagonisten vertragen. Ivabradin zeigte eine Reduktion der oft bei Herzinsuffizienz erhöhten Herzfrequenz und führte zu einer Verbesserung des Patientenoutcomes. Ivabradin sollte für geeignete Patienten bzw. Patientinnen in Betracht gezogen werden. Sind Stauungssymptome bei Patienten bzw. Patientinnen vorhanden, sollten zur oben genannten Medikation Diuretika hinzugefügt werden. Mögliche Diuretika sind Schleifendiuretika, Thiazide und kaliumsparende Diuretika. Weitere Medikamente, die für gewisse Patienten bzw. Patientinnen unter gesonderten Umständen verwendet werden können, sind Hydralazin, Isosorbitdinitrat, Digoxin und n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren. (36)

Die Therapie von Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion oder mäßig-gradig eingeschränkter Ejektionsfraktion unterscheidet sich von der Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Patienten bzw. Patientinnen mit HFpEF und HFmrEF sollten auf kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht und entsprechend behandelt werden. Wenn Stauungszeichen vorliegen, sollen Diuretika angewandt werden, um Symptome zu lindern. (36)

## **5.4 Diabetes mellitus Typ II**

### **5.4.1 Definition**

Diabetes ist eine Gruppe heterogener Erkrankungen mit dem gemeinsamen Merkmal der chronischen Hyperglykämie. Ursächlich ist entweder eine Störung der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder eine Kombination dieser beiden. Dem Diabetes mellitus Typ II liegen eine Insulinresistenz, ein sekretorischer Defekt der  $\alpha$ - als auch der  $\beta$ -Zellen, und ein fortschreitender Untergang der  $\beta$ -Zellen zugrunde. Meist entwickelt sich der Diabetes mellitus Typ II auf dem Boden eines metabolischen Syndroms. Durch den vermehrten Wohlstand in der westlichen Welt tritt dieser Typ des Diabetes hier am häufigsten auf. (37)

### **5.4.2 Symptome**

Die Manifestation des Diabetes mellitus Typ II verläuft meist schleichend und unbemerkt. Es können unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit und Leistungsminderung auftreten. Weitere Symptome sind Folgen der Hyperglykämie. Dazu zählen Glukosurie, Polyurie, Durst, Polydipsie und Gewichtsverlust. Nächtliche Wadenkrämpfe und

Sehstörungen können durch Elektrolytentgleisungen ausgelöst werden. An der Haut können Infektionen, Rubeosis diabetica und Necrobiosis lipoidica auftreten. Juckreiz, oft in genito-analer Region, ist ein weiteres Symptom. (37)

### **5.4.3 Therapie**

#### **5.4.3.1 Positive Effekte der Therapie**

Diabetes mellitus Typ II geht mit einer Vielzahl von Komorbiditäten einher und wirkt schädlich auf diverse Bereiche des Körpers. Eine Therapie des Diabetes mit korrekter Blutzuckereinstellung wirkt sich somit auch positiv auf das kardiovaskuläre Risiko aus. (37)

#### **5.4.3.2 Nicht-medikamentöse Therapie**

Um Gefäßkomplikationen zu verhindern, muss die Therapie des Diabetes schon im Stadium der Glukosetoleranzstörung beginnen. Eine ausgewogene Ernährung und körperliche Aktivität bzw. Sport sollen angestrebt werden, um Übergewicht zu reduzieren und einen BMI unter  $25 \text{ kg/m}^2$  zu erreichen. Es ist durchaus möglich, mit einer reinen Lebensstiländerung eine medikamentöse Therapie zu vermeiden. Jedoch muss diese Lebensstiländerung von anhaltender Dauer sein. Um diese Ziele zu erreichen, sollte der Patient bzw. die Patientin beratend begleitet werden und eine Diabetesschulung besuchen. (37)

#### **5.4.3.3 Medikamentöse Therapie**

Wenn körperliche Aktivität, Ernährungsumstellung und Gewichtsreduktion nicht den gewünschten Erfolg erzielen, muss eine medikamentöse Therapie initiiert werden. Dies geschieht im Rahmen einer Stufentherapie. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, wird die Therapie initial mit dem oralen Antidiabetikum Metformin aus der Gruppe der Biguanide gestartet. Bei unzureichender Wirkung wird ein GLP1-Rezeptor-Agonist oder ein anderes orales Antidiabetikum hinzugefügt. Sollten immer noch keine adäquaten Blutzuckerwerte erreicht werden, kommt es zur Umstellung auf eine Kombinationstherapie aus oralem Antidiabetikum und Insulin. Orale Antidiabetika, die für die Therapie des Diabetes zur Verfügung stehen, kommen aus den Gruppen der Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Biguanide,  $\alpha$ -Glukosidase-Hemmer und SGLT-2-Hemmer. (37)

## **6 Medikamentenkombinationen und ihre Wirkung auf den Kaliumhaushalt**

Zur Behandlung der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt stehen Ärzten und Ärztinnen eine Vielzahl an Medikamenten zur Verfügung. Welche einem einzelnen Patienten bzw. einer einzelnen Patientin verschrieben werden sollen, ist eine Entscheidung, die individuell angepasst werden muss. Kontraindikationen, Allergien und Unverträglichkeiten sind zu beachten, das Nebenwirkungsspektrum soll möglichst gering und für den Patienten bzw. die Patientin gut ertragbar sein. Daneben muss noch auf eine Vielzahl an Interaktionen mit anderen Medikamenten geachtet werden. Auf diese Interaktionen wird teilweise in Fachinformationen hingewiesen, jedoch ist es schier unmöglich, jede einzelne aufzuzählen.

Gewisse unerwünschte Wirkungen von Medikamenten äußern sich für den Patienten bzw. die Patientin gut erkennbar. Beispielsweise sei hier der durch ACE-Hemmer ausgelöste trockene Husten erwähnt, der bei 2-20 % Prozent der Patienten bzw. Patientinnen vorkommt. Diese Nebenwirkung veranlasst viele Patienten bzw. Patientinnen, das ärztliche Personal, das den ACE-Hemmer verschrieben hat, erneut zu konsultieren. Ein Wechsel zu einem anderen Medikament, wie zum Beispiel einem AT<sub>1</sub>-Blocker, ist meist die Folge. (9)

Störungen des Kaliumhaushalts lassen sich als Nebenwirkung oft weniger leicht erkennen. Die Symptome einer Hyperkaliämie oder einer Hypokaliämie können nur sehr gering ausfallen, einige Patienten bzw. Patientinnen zeigen sich sogar asymptomatisch. Dies kommt besonders oft vor, wenn es sich nur um eine geringe Abweichung des Kaliumspiegels vom Normalwert handelt. Diese anfänglich geringen Symptome führen dazu, dass Störungen des Kaliumhaushalts oft erst erkannt werden, wenn es zu massiven Elektrolytentgleisungen kommt. Starke Abweichungen des Kaliumspiegels, sowohl nach unten als auch nach oben, können mit lebensbedrohlichen Krankheitszuständen einhergehen. (38–40)

### **6.1 Empfohlene Medikamente, die auf den Kaliumhaushalt Einfluss nehmen**

Im herausgegebenen Therapieschema der European Society of Cardiology aus dem Jahr 2018, welches der Guideline für die Behandlung der arteriellen Hypertonie entspricht, werden viele Medikamente empfohlen, die auf den Kaliumhaushalt Einfluss nehmen.

ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Blocker, Aldosteron-Antagonisten und Beta-Blocker erhöhen den Kaliumspiegel im Blut. Calcium-Kanal-Blocker senken den Kaliumspiegel. Diuretika können, je nachdem, welche Klasse gewählt wird, den Kaliumspiegel im Blut entweder senken oder erhöhen. (9, 34)

Das Therapieschema der European Society of Cardiology für die stabile koronare Herzkrankheit enthält ebenfalls viele Medikamente, die auf den Kaliumhaushalt Einfluss nehmen. Diese sind Beta-Blocker, Calcium-Kanal-Blocker, ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Blocker und Acetylsalicylsäure. (35)

Die leitliniengerechte Behandlung der Herzinsuffizienz geht auch mit einer Vielzahl an Medikamenten einher, die sich auf den Kaliumhaushalt auswirken. Neben ACE-Hemmern, AT<sub>1</sub>-Blockern, Beta-Blockern und Aldosteron-Antagonisten können auch Schleifendiuretika, Thiazide und kaliumsparende Diuretika in der Therapie inbegriffen sein. (36)

Beim Diabetes mellitus Typ II kommt, im Gegensatz zu den vorher genannten Erkrankungen, nur ein Medikament vor, das auf den Kaliumhaushalt wirkt. Dieses ist Insulin, welches den Kaliumspiegel im Blut senkt. Aufgrund der Häufigkeit des Auftretens von Diabetes mellitus und den damit assoziierten Erkrankungen soll es an dieser Stelle trotzdem genannt sein.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über häufige Erkrankungen mit entsprechender Therapie und wie diese auf den Kaliumhaushalt wirkt:

Erkrankung	Medikamentengruppe	Veränderung des Blutkaliumgehalts
Arterieller Hypertonus	ACE-Hemmer	↑
	AT <sub>1</sub> -Blocker	↑
	Aldosteron-Antagonisten	↑
	Beta-Blocker	↑
	Kaliumsparende Diuretika	↑
	Kalziumkanal-Blocker	↓
	Schleifendiuretika	↓
	Thiazid-Diuretika	↓
Stabile KHK	ACE-Hemmer	↑
	Acetylsalicylsäure	↑
	AT <sub>1</sub> -Blocker	↑
	Beta-Blocker	↑

	Kalziumkanal-Blocker	↓
Herzinsuffizienz	ACE-Hemmer	↑
	AT1-Blocker	↑
	Aldosteron-Antagonisten	↑
	Beta-Blocker	↑
	Kaliumsparende Diuretika	↑
	Schleifendiuretika	↓
	Thiazid-Diuretika	↓
DM Typ II	Insulin	↓

**Tabelle 3 Wirkung von Medikamenten auf den Kaliumspiegel, eigene Darstellung**

Wie in der obigen Tabelle feststellbar ist, sind bei einzelnen Erkrankungen, insbesondere aber bei Kombination mehrerer Erkrankungen, Medikamentenkombinationen möglich, die den Kaliumhaushalt stark beeinflussen können, wenn die Wirkung einzelner Medikamente nicht beachtet wird. Die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder ähnlichen Präparaten, die der Patient bzw. die Patientin ohne Konsultation eines Arztes bzw. einer Ärztin erhält, sind ebenfalls zu berücksichtigen. Bei Verschreibung von mehreren dieser Medikamente sollten Kombinationen bevorzugt werden, die eine ausgleichende Wirkung auf den Kaliumhaushalt haben. Werden diese Medikamenteninteraktionen ignoriert, können lebensbedrohliche Hyper- oder Hypokaliämien entstehen.

## 7 Hyperkaliämie

Ein zu hoher Kaliumspiegel geht mit erhöhter Mortalität einher. Dies gilt schon für einen Kaliumspiegel, der höher als 5 mmol/l ist, verglichen mit einem Kaliumspiegel von 4,0 bis 4,4 mmol/l. Die meisten Individuen, die eine Hyperkaliämie erleiden, sind Patienten bzw. Patientinnen mit akutem oder chronischem Nierenversagen. Neuere Studien zeigen, dass aber auch Patienten bzw. Patientinnen mit normaler Nierenfunktion und nur milder Hyperkaliämie einer höheren Mortalität ausgesetzt sind. Hyperkaliämien sind durch mäßige Reduktionen der Nierenfunktion und den häufigen Einsatz von NSAIDs sowie Medikamenten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, häufig geworden. Dies wird oft toleriert, da angenommen wird, dass die Vorteile der Medikation die Nachteile der leichten Hyperkaliämie überwiegen. (41)

### 7.1 Ursachen der Hyperkaliämie

Neben den oben genannten Medikamenten und Medikamenteninteraktionen gibt es noch weitere den Kaliumhaushalt beeinflussende Faktoren. Eine erhöhte Kaliumaufnahme durch

die Nahrung ist möglich, wenn große Mengen an Bananen, Kartoffeln, Melonen, Zitrusfrüchten oder Avocados zu sich genommen werden. Ein Insulinmangel unterschiedlicher Genese führt nach Nahrungsaufnahme nicht nur zu erhöhten Blutzuckerspiegeln, sondern auch zu erhöhten Kaliumspiegeln. Insulin ist für die Umverteilung des Kaliums, das mit der Nahrung aufgenommen wird, in die Zelle zuständig. Bei körperlicher Anstrengung wird Kalium aus dem Muskel ausgeschüttet, um vor Ort als Vasodilatator zu wirken. Gleichzeitig werden bei körperlicher Anstrengung Katecholamine ausgeschüttet, die das Kalium durch Beta-Rezeptor-Stimulation wieder zurück in die Muskelzellen leiten. Dieser Mechanismus wird bei Patienten bzw. Patientinnen durch die Einnahme von Beta-Blockern gestört. Eine Azidose kann zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels führen. Dies gilt vor allem für Patienten bzw. Patientinnen mit diabetischer Ketoazidose, da gleichzeitig auch ein Insulinmangel vorliegt. Ein weiterer Faktor, der Hyperkaliämien begünstigen kann, ist der zu hypertone Zustand des Blutes. Ein solcher kann sich zum Beispiel durch eine Hyperglykämie ausbilden. Die hypertone Zusammensetzung des Blutes führt zum Strom von Wasser aus dem Zellinneren in das extrazelluläre Kompartiment. Dadurch erhöht sich die Kaliumkonzentration im Zellinneren und der Fluss von Kalium in den Extrazellularraum wird begünstigt. Einer der wohl häufigsten Gründe für Hyperkaliämien bleibt jedoch nach wie vor das akute oder chronische Nierenversagen. (40)

## **7.2 Symptome der Hyperkaliämie**

Eine leichte Hyperkaliämie ist oft asymptomatisch. Scherwiegende Hyperkaliämien zeigen sich vor allem durch neuromuskuläre und kardiale Symptome. Neuromuskuläre Manifestationen sind meist Parästhesien und Faszikulationen der Arme und Beine. In schweren Fällen mit stark erhöhten Kaliumspiegeln kann es zur aufsteigenden Lähmung bis hin zur Paraplegie kommen. Normalerweise bleiben jedoch der Stamm, der Kopf und die Atemmuskulatur von der Lähmung verschont. Eine Hyperkaliämie kann zu tödlichen Arrhythmien führen und wird deswegen in den folgenden Abschnitten noch genauer besprochen. (40)

## **7.3 Pathophysiologie der Hyperkaliämie**

Das Ruhemembranpotential der Zellmembran wird durch die Arbeit der Natrium-Kalium-ATPase aufrechterhalten. Sie erzeugt extrazellulär einen niedrigen Kaliumgehalt und hohen Natriumgehalt und umgekehrt intrazellulär einen hohen Kaliumgehalt und niedrigen Natriumgehalt. Das erzeugte Ruhemembranpotential liegt bei ca. -90 mV. Um die Wirkung

der Hyperkaliämie zu verstehen, muss eine genauere Betrachtung des Aktionspotenzials im Arbeitsmyokard erfolgen. (4)

### **7.3.1 Das Aktionspotenzial der Arbeitsmyokardzelle**

Das physiologische Aktionspotenzial beginnt mit der Depolarisation, die auch als Phase 0 bezeichnet wird. Hier sind spannungsabhängige Natriumkanäle geöffnet und Natrium fließt entlang des elektrochemischen Gradienten in die Arbeitsmyokardzelle. Die Anstiegssteilheit der Phase 0 in Abbildung 8 entspricht der Geschwindigkeit des Natriumeinstroms. Diese Geschwindigkeit ist abhängig von der Höhe des Ruhemembranpotentials, da die Höhe des Ruhemembranpotentials die Offenwahrscheinlichkeit der Natriumkanäle beeinflusst. Bei zu hohem Ruhemembranpotential nimmt die Geschwindigkeit und somit die Anstiegssteilheit in der Grafik ab, da weniger Natriumkanäle geöffnet sind und somit weniger Natrium in gleicher Zeit in die Zelle fließen kann. Der normalerweise lawinenartige Natriumeinstrom, der geschieht, sobald Natrium sein Schwellenpotential erreicht hat, führt zu einer Umpolarisierung der Zelle mit Anstieg des Membranpotenzials auf +40 mV. Dieses Phänomen wird auch als Overshoot bezeichnet. (4, 42, 43)

Dieser Overshoot fällt innerhalb kurzer Zeit auf das Niveau der Plateauphase ab. Diese frühe kurzzeitige Repolarisation wird Phase 1 genannt. Grundlage dieses Phänomens ist das Zusammenspiel mehrerer Ionenkanäle. Nach dem Overshoot sind die Natriumkanäle inaktiviert und können erst wieder geöffnet werden, wenn das Membranpotenzial auf einen negativeren Wert als -50 mV absinkt. Gleichzeitig kommt es durch spannungsabhängige Kaliumkanäle zum Ausstrom von Kalium aus dem Zellinneren. (42)

Nach Phase 1 folgt die Plateauphase, auch Phase 2 genannt. In dieser Phase kommt es zu einem Gleichgewicht zwischen zwei Ionenströmen. Zum einen fließt Kalium aus der Zelle, zum anderen fließt Kalzium durch spannungsabhängige Kalziumkanäle in die Zelle. Dieser Kalziumeinstrom aktiviert Ryanodin-Rezeptoren. Ryanodin-Rezeptoren sind Kalziumkanäle, die Kalzium im Rahmen einer kalziumabhängigen Kalzium-Freisetzung aus dem Sarkoplasmatischem Reticulum in das Zytosol leiten. Durch den hohen Gehalt an Kalzium im Zytosol wird die Muskelkontraktion getriggert. Phase 2 wird beendet durch das Schließen der spannungsabhängigen Kalziumkanäle und das Öffnen weiterer Kaliumkanäle. (42)

Nach der Plateauphase folgt die als Phase 3 bezeichnete Repolarisation. In dieser Phase nimmt die Leitfähigkeit verschiedener Kaliumkanäle stark zu und es kommt zum Kaliumauswärtsstrom aus der Zelle und zur zunehmenden Negativierung des Aktionspotenzials. Nach Phase 3 folgt Phase 4, die wieder das Ruhemembranpotential darstellt. (4, 42)

Im folgenden Abschnitt wird in Abbildung 8 mit der durchgängigen Linie ein Aktionspotenzial unter Normalbedingungen dargestellt. Die unterbrochene Linie zeigt das Aktionspotenzial bei Hyperkaliämie.

### **7.3.2 Das Aktionspotenzial der Arbeitsmyokardzelle bei Hyperkaliämie**

Hyperkaliämie führt zu einem weniger negativen Ruhemembranpotential. Diese Veränderung hat elektrophysiologisch mehrere Folgen. Die Depolarisation läuft in langsamerer Geschwindigkeit ab, da weniger Natriumkanäle am Beginn des Aktionspotenzials geöffnet sind. Dies ist in Abbildung 8 erkennbar an dem weniger steilen Aufstrich in Phase 0 des Aktionspotenzials. Neben der Beeinflussung der Phase 0 kommt es auch zur Beeinflussung der anderen Phasen, da Kaliumkanäle hier eine tragende Rolle spielen. Zu erwähnen ist, dass im Ablauf eines Aktionspotenzials viele verschiedene Kaliumkanäle eine Rolle spielen. Diese Kaliumkanäle haben zum Teil unterschiedliche Eigenschaften und reagieren auch unterschiedlich auf Veränderungen des Kaliumhaushalts. So kommt es bei Hyperkaliämie durch den allosterischen Effekt des Kaliums zu einer erhöhten Leitfähigkeit einiger Kanäle, obwohl die elektrochemische Triebkraft eigentlich einen verringerten Durchfluss von Kalium durch die Kaliumkanäle verursachen müsste. Die Repolarisation erfolgt somit schneller. Dieses Phänomen ist der Grund, wieso es zu einer verkürzten Dauer des Aktionspotenzials kommt. Ersichtlich ist dies auch an der Verkürzung des Aktionspotenzials in der untenstehenden Abbildung 8. (42, 43)

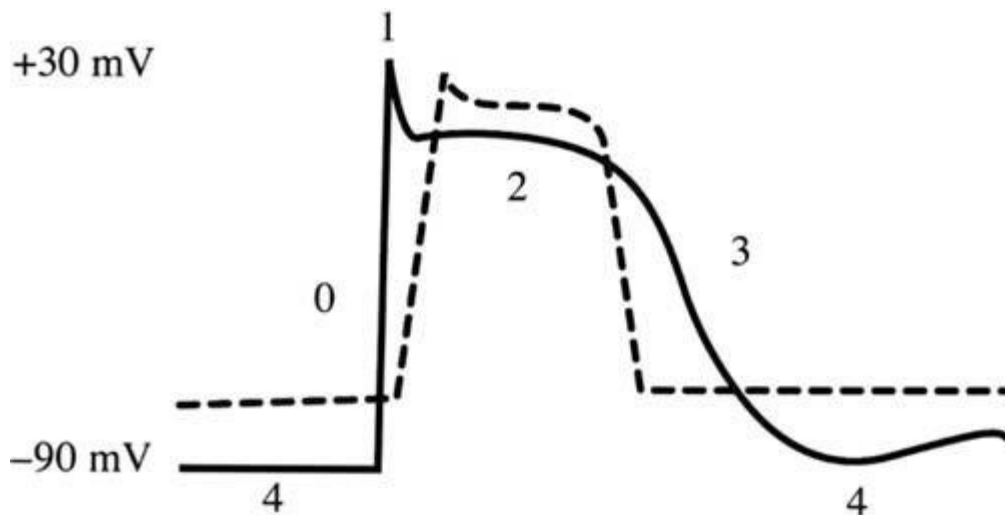


Abbildung 8 Veränderungen des Aktionspotenzials bei Hyperkaliämie (44)

Rhythmusstörungen und EKG-Veränderungen bei Hyperkaliämie lassen sich ableiten, wenn man die elektrophysiologischen Veränderungen in Abhängigkeit zur Kaliumkonzentration im Blut betrachtet. Bei einem Kaliumgehalt von bis zu 8 mmol/l erhöht sich das Ruhemembranpotential, sodass es näher am Schwellenpotential für Natrium liegt. Das Schwellenpotential kann so schneller erreicht werden und die Überleitungsgeschwindigkeit steigt an. Gleichzeitig liegt eine beschleunigte Repolarisation vor. Bei Kaliumkonzentrationen über 8 mmol/l im Blut kommt jedoch ein anderer vorhin genannter Mechanismus stärker zu tragen. Das Ruhemembranpotential ist so weit angehoben, dass nur mehr wenige Natriumkanäle für die Depolarisation zur Verfügung stehen. Ein verlangsamter Natriumeinstrom ist die Folge, welcher mit einer Verlangsamung der Überleitungsgeschwindigkeit einhergeht. Wenn ein Kaliumspiegel von über 30 mmol/l erreicht wird, hat das Ruhemembranpotential das Natrium-Schwellenpotential überschritten. Das Herz kann so nicht mehr erregt werden und auch keine Kontraktionen mehr ausüben. Dieses Prinzip der kardioplenen Lösung wird in der Herzchirurgie angewandt, um am stillstehenden Herzen operieren zu können. (4, 43)

Im EKG zeigen sich die Veränderungen durch Ausbildung hoher, spitzer T-Wellen. Diese können mit den T-Wellen-Veränderungen des akuten Myokardinfarkts verwechselt werden. Die veränderten T-Wellen beim akuten Myokardinfarkt sind jedoch meist breitbasiger und von asymmetrischer Form. Senkungen der ST-Strecke können bei Hyperkaliämie ebenfalls vorkommen. Bei einer weiteren Erhöhung des Kaliumspiegels kommt es zur Verbreiterung des QRS-Komplexes und des PR-Intervalls. Es kann zu einer Abflachung und zu einem Verlust der P-Welle kommen. Bei einem sehr hohen

Kaliumspiegel kann es zur Ausbildung einer Sinuswelle, zu Kammerflimmern und zur Asystolie kommen. (40)

#### **7.4 Therapie der Hyperkaliämie**

Ziel der Therapie der Hyperkaliämie ist das Verhindern von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen und Störungen der neuromuskulären Übertragung. Dieses Ziel wird erreicht, indem Kalium in die Zelle transferiert wird, überschüssiges Kalium ausgeschieden wird und die Ursache der Hyperkaliämie behoben wird. Hyperkaliämien sollten mit Vorsicht behoben werden, um eine therapiebedingte Hypokaliämie zu vermeiden. Eine prompte Intervention sollte erfolgen, wenn die Hyperkaliämie größer als 6,5 mmol/l ist, wenn Symptome der Hyperkaliämie vorliegen, wenn die Hyperkaliämie akut eingesetzt hat und wenn Herz- oder Nierenerkrankungen vorliegen. Die akute Therapie der Hyperkaliämie hat mehrere Ansatzpunkte. Mit intravenösem Kalzium wird das Ruhemembranpotential der Herzmuskelzelle stabilisiert. Dies verringert zwar effektiv nicht den Serumkaliumgehalt, schützt jedoch vor lebensbedrohlichen Arrhythmien. Insulin und Glukose werden verabreicht, um Kalium in das Zellinnere zu bewegen. Die Glukose dient hierbei nur der Prävention der Hypoglykämie. Eine weitere Möglichkeit, um Kalium in das Zellinnere zu befördern, ist die inhalative Gabe von Beta<sub>2</sub>-Agonisten. Für Patienten bzw. Patientinnen mit metabolischer Azidose empfiehlt sich zusätzlich die Gabe von Natrium-Bicarbonat. Eine Veränderung des pH-Werts in den alkalischen Bereich hat eine Senkung des Serumkaliums zufolge. Um Kalium im Notfallsetting aus dem Körper zu schleusen, sollte die Hämodialyse gewählt werden. Kalium mittels Diuretika über die Niere oder mittels Calcium-Resonium über den Darm aus zu schleusen bietet sich bei Patienten bzw. Patientinnen mit milder Hyperkaliämie an. (1)

### **8 Hypokaliämie**

Als Hypokaliämie gelten Kaliumspiegel, die niedriger als 3,6 mmol/l sind. Dieses Krankheitsbild kommt bei bis zu 21 % der hospitalisierten Patienten bzw. Patientinnen und bei 2 % - 3 % der nicht-hospitalisierten Patienten bzw. Patientinnen vor. Meist tritt die Hypokaliämie bei Patienten bzw. Patientinnen auf, die eine Diuretikatherapie aufgrund von Hypertonie, Herzinsuffizienz oder einer Nierenerkrankung erhalten. Hypokaliämien können, gleich wie Hyperkaliämien, asymptomatisch verlaufen oder auch zu schweren Krankheitsverläufen mit Herzrhythmusstörungen führen. Eine erhöhte Rate von Herzstillständen außerhalb des Krankenhauses konnte bei bestimmten Patientengruppen, die unter Hypo- oder Hyperkaliämien litten, festgestellt werden. (1, 43, 45)

## **8.1 Ursachen der Hypokaliämie**

Ursächlich für eine Hypokaliämie können ein vermehrter Kaliumverlust, Kaliumumverteilung in das Zellinnere oder zu geringe Kaliumaufnahme über die Nahrung sein. Der vermehrte Verlust ist die häufigste Ursache der Hypokaliämie. Die zu geringe Aufnahme von Kalium mit der Nahrung ist normalerweise nicht die Ursache einer Hypokaliämie, da die Niere die Kaliumausscheidung exakt regulieren kann und bei Bedarf sehr stark reduziert. Möglich ist jedoch, dass ein Verlust von Kalium über einen anderen Mechanismus durch verminderte Nahrungsaufnahme von Kalium aggraviert werden kann. Kaliumverluste über die Niere werden meist durch die Einnahme von Diuretika ausgelöst. Diese Verluste führen selten alleinig zu schweren Hypokaliämien, sie können sich jedoch auch mit Verlusten über andere Wege potenzieren. Gastrointestinale Verluste kommen oftmalig vor. Sie werden unterschieden in Verluste über den unteren Gastrointestinaltrakt und Verluste über den oberen Gastrointestinaltrakt. Letztere sind per se keine klassischen Verluste, sondern eine Antwort des Körpers auf die durch Erbrechen ausgelöste Alkalose. Durch den unteren Gastrointestinaltrakt kann Kalium im Rahmen von Diarrhoe oder abführenden Maßnahmen verloren werden. (1)

## **8.2 Symptome der Hypokaliämie**

Die Symptome der Hypokaliämie und ihre Ausprägung können stark variieren. Generell gilt, dass je schneller die Hypokaliämie auftritt, desto ausgeprägter die Symptome sind. Chronische Hypokaliämien sind meist symptomlose Zufallsbefunde, die im Rahmen einer Laboruntersuchung festgestellt werden. Eine symptomatische Hypokaliämie kann sich durch Schwäche bis hin zu Paresen, Obstipation bis hin zum paralytischen Ileus, Reflexabschwächung, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen äußern. Bei chronischer Hypokaliämie kann es zur interstitiellen Nephritis kommen. (1, 37)

## **8.3 Pathophysiologie der Hypokaliämie**

Die Hypokaliämie verursacht einer Hyperpolarisation des Ruhemembranpotentials. Die Leitfähigkeit der Kaliumkanäle wird gehemmt, obwohl der elektrochemische Gradient den Ausfluss von Kalium aus der Zelle eigentlich fördern müsste. Dies beruht auf der Downregulation von Kaliumkanälen und der Verlangsamung der Reaktivierung von Kaliumkanälen, die paradoxerweise im Rahmen der Hypokaliämie passiert. Eine vermehrte Ansammlung von Kalium im Zellinneren und eine Verlängerung der Dauer des Aktionspotenzials ist die Folge. Gleichzeitig erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für Early-After-Depolarizations, Delayed-After-Depolarizations und ektope Automatismen. Als

After-Depolarizations werden zeitlich ungünstig auftretende Phasen der Depolarisation bezeichnet, obwohl sich das eigentliche Aktionspotenzial gerade in der Repolarisationsphase befindet. Je nach Zeitpunkt des Auftretens werden sie in Early-After-Depolarizations, kurz EADs, oder Delayed-After-Depolarizations, kurz DADs, unterteilt. Die Grundlage für das Entstehen dieser Phasen der unerwünschten Depolarisation ist entweder ein reduzierter Auswärtsstrom oder ein vermehrter Einwärtsstrom unterschiedlicher Ionen. EADs und DADs werden assoziiert mit Herzrhythmusstörungen, wie ventrikulären Tachykardien, Torsade-de-Pointes-Tachykardien und Kammerflimmern. Ein weiterer pathophysiologischer Vorgang, der bei Hypokaliämie auftritt, ist die Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase. Die Transportgeschwindigkeit der Natrium-Kalium-ATPase ist abhängig von der Menge an für sie passender Ionen auf intrazellulärer und extrazellulärer Seite. Ein Mangel an Kalium auf extrazellulärer Membranseite führt dazu, dass der aktive Ionentransporter nicht gesättigt ist und nur in langsamer Geschwindigkeit arbeiten kann. Folge dieses Problems ist ein niedrigerer Natriumspiegel im Inneren der Zelle. Dies stört wiederum die Arbeit des Natrium-Kalzium-Austauschers. Kalzium kann nur in geringem Maß aus der Zelle transportiert werden. Der hohe intrazelluläre Kalziumgehalt fördert wieder diastolische Kalziumwellen, die DADs auslösen können. (43, 46, 47)

#### **8.4 Therapie der Hypokaliämie**

Die Therapie einer Hypokaliämie sollte sofort erfolgen, um möglicherweise lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Störungen der neuromuskulären Übertragung zu verhindern. Die Therapie mit Steigerung des Serumkaliums sollte immer überwacht werden, da eine Überdosierung und somit Auslösung einer Hyperkaliämie leicht möglich ist. Patienten bzw. Patientinnen, die nur an einer leichten bis mäßigen Hypokaliämie leiden, wird eine orale Therapie empfohlen. Bei Patienten bzw. Patientinnen, die eine Hypokaliämie aufgrund von Diuretikaeneinnahme erleiden, ist es auch möglich, das Diuretikum abzusetzen, die Dosis des Diuretikums zu reduzieren oder eine andere Erkrankung des Patienten bzw. der Patientin mit einem Medikament zu behandeln, das den Kaliumspiegel erhöht. Hier bieten sich ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Blocker oder kaliumsparende Diuretika an. Die intravenöse Gabe von Kalium sollte aufgrund der Gefahr von Hyperkaliämie, Injektionsschmerz und Phlebitis nur bestimmten Patientengruppen vorbehalten bleiben. Zu diesen zählen jene, die an einer schweren Hypokaliämie leiden, EKG-Veränderungen zeigen, klinische Symptome einer Hypokaliämie haben oder nicht fähig sind, Kalium oral einzunehmen. Bei der Therapie der Hypokaliämie sollte

gleichzeitig immer auch eine Hypomagnesiämie mitbehandelt werden, da ein Mangel an Magnesium die Symptome der Hypokaliämie verstärken kann. (1)

## **9 Polypharmazie**

In der heutigen Zeit ist die Verschreibung multipler Medikamente bei der mittelalten und älteren Bevölkerung sehr gebräuchlich. Zu erkennen, wann viele Medikamente zu viele Medikamente sind, ist eine große Herausforderung. Der Terminus Polypharmazie ist nicht genau definiert und von Quelle zu Quelle unterschiedlich. In mancher Literatur ist der Terminus Polypharmazie negativ behaftet, da er mit unerwünschten Medikamenteninteraktionen und Nebenwirkungen assoziiert wird. Diese negative Behaftung kann jedoch auch dazu führen, dass Ärzte und Ärztinnen aus Angst vor Polypharmazie eine für den Patienten bzw. die Patientin nötige Medikation nicht verschreiben und der Patient bzw. die Patientin dadurch Schaden nimmt. Polypharmazie mit dem Zustand zu vieler Medikamente gleichzusetzen, sodass der Patient bzw. die Patientin Schaden nimmt, ist daher nicht zielführend. Ein Patient bzw. eine Patientin sollte so viele Medikamente erhalten, wie er bzw. sie benötigt. Dies kann bei Patienten, bzw. Patientinnen, mit mehreren chronischen Erkrankungen auch eine Vielzahl an Medikamenten sein. Diese Medikamente müssen jedoch unter genauer Betrachtung der einzelnen Interaktionen und Nebenwirkungen verschrieben werden, um das Risiko für unerwünschte Ereignisse zu reduzieren. Polypharmazie durch eine numerische Grenze an einzelnen Medikamenten zu definieren ist somit nicht hilfreich. Eine solche Klassifikation spräche gegen die individuelle Betrachtung des Patienten bzw. der Patientin und seiner bzw. ihrer Bedürfnisse. Die Wahrscheinlichkeit für die zu geringe Verschreibung von Medikamenten kann durch eine solche numerische Grenze erhöht werden. Heutiges Ziel sollte eine angemessene Polypharmazie sein. Sie ist gekennzeichnet durch die Verschreibung mehrerer Medikamente, wenn der Patient bzw. die Patientin davon profitiert, wenn die Therapie evidenzbasiert ist, mögliche Medikamenteninteraktionen miteinberechnet werden und der klinische Zustand des Patienten bzw. der Patientin reflektiert wird. (48, 49)

## **10 Diskussion**

Medikamente und deren Interaktionen können über eine Vielzahl von Mechanismen in den Kaliumhaushalt eingreifen. Viele dieser Mechanismen sind aus wissenschaftlicher Sicht bereits gut erfasst und werden in dieser Diplomarbeit dargelegt. Die Vielzahl an heutzutage verfügbaren Medikamenten macht es für Ärzte und Ärztinnen jedoch schwierig, jeden

einzelnen Mechanismus und jede mögliche Interaktion im Gedächtnis zu behalten. Dieses Problem kommt häufig bei älteren Patienten bzw. Patientinnen zu tragen. Diese sind bei Vorliegen einer Polypharmazie meist multimorbid. Möglichkeiten, um bei dieser Patientengruppe Medikamenteninteraktionen, Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik besser vorhersagen zu können, sollte Thema weiterer Forschung sein. Ein früheres Erkennen von möglichen sich negativ auswirkenden Medikamenteninteraktionen kann die Verschreibung suboptimaler Medikamentenkombinationen vorzeitig verhindern. Dies würde mit der Verbesserung der Prävention von unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergehen.

In dieser Diplomarbeit wurde nur auf eine Auswahl von Medikamenten eingegangen, die auf den Kaliumhaushalt wirken. Ebenso wurde nur eine Auswahl von Krankheiten behandelt, an denen beispielhaft Medikamentenwirkungen und Interaktionen, die den Kaliumhaushalt beeinflussen, erklärt wurden. In der klinischen Realität treffen Mediziner bzw. Medizinerinnen auf Patienten bzw. Patientinnen, die häufig sowohl mehrere Vorerkrankungen haben und entsprechend auch meist mehr Medikation bekommen. Die in der Diplomarbeit genannten Symptome, die durch Entgleisungen des Kaliumhaushalts ausgelöst werden, erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Ebenso sind die in der Diplomarbeit genannten Medikamente nicht die einzigen Medikamente, die auf den Kaliumhaushalt Einfluss nehmen. Die Verantwortung über die Einholung genauer Informationen über Wechselwirkungen, unerwünschte Wirkungen und Nebenwirkungen eines Medikaments obliegt immer dem verschreibendem Arzt bzw. der verschreibenden Ärztin.

## 11 Literatur

1. Viera AJ, Wouk N. Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2015; 92(6):487–95.
2. Payne RA. The epidemiology of polypharmacy. *Clin Med (Lond)* 2016; 16(5):465–9. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-465.
3. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ* 2016; 40(4):480–90. doi: 10.1152/advan.00121.2016.
4. Baumann R. *Physiologie: 68 Tabellen. 6., vollst. überarb. Aufl.* Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2010, c 2010.
5. Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(6):1050–60. doi: 10.2215/CJN.08580813.
6. Pirkmajer S, Chibalin AV. Na,K-ATPase regulation in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 311(1):E1-E31. doi: 10.1152/ajpendo.00539.2015.
7. Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: new explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(11):1981–9. doi: 10.1681/ASN.2011040414.
8. Uzdevinys P, Coinçon M, Nji E, Ndi M, Winkelmann I, Ballmoos C von et al. Dissecting the proton transport pathway in electrogenic Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(7):E1101-E1110. doi: 10.1073/pnas.1614521114.
9. Studio G&T, Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet Von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel.* 12th ed. Philadelphia: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2017.
10. Terker AS, Ellison DH. Renal mineralocorticoid receptor and electrolyte homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; 309(9):R1068-70. doi: 10.1152/ajpregu.00135.2015.
11. Bilal A, Sadiq MA, Haider N. Frequency of hyponatraemia and hypokalaemia in malnourished children with acute diarrhoea. *J Pak Med Assoc* 2016; 66(9):1077–80.
12. Kristensen SL, Mogensen UM, Tarnesby G, Gimpelewicz CR, Ali MA, Shao Q et al. Aliskiren alone or in combination with enalapril vs. enalapril among patients with chronic heart failure with and without diabetes: a subgroup analysis from the ATMOSPHERE trial. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(1):136–47. doi: 10.1002/ejhf.896.
13. Niewiarowska-Sendo A, Kozik A, Guevara-Lora I. Kinin Peptides Enhance Inflammatory and Oxidative Responses Promoting Apoptosis in a Parkinson's Disease Cellular Model. *Mediators Inflamm* 2016; 2016:4567343. doi: 10.1155/2016/4567343.
14. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126(1-2):76–85.
15. Chaumont M, Pourcelet A, van Nuffelen M, Racapé J, Leeman M, Hougardy J-M. Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease: Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Carry a Risk? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18(6):514–21. doi: 10.1111/jch.12795.

16. Takezako T, Unal H, Karnik SS, Node K. Current topics in angiotensin II type 1 receptor research: Focus on inverse agonism, receptor dimerization and biased agonism. *Pharmacol Res* 2017; 123:40–50. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.013.
17. Majumder K, Wu J. Molecular targets of antihypertensive peptides: understanding the mechanisms of action based on the pathophysiology of hypertension. *Int J Mol Sci* 2014; 16(1):256–83. doi: 10.3390/ijms16010256.
18. Carey RM. Blood Pressure and the Renal Actions of AT2 Receptors. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(3):21. doi: 10.1007/s11906-017-0720-7.
19. Tazkarji B, Ganeshamoorthy A, Auten B. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors vs. Angiotensin Receptor Blockers. *Am Fam Physician* 2015; 91(3):193–4.
20. Dellas C. Crashkurs Pharmakologie: Repetitorium mit Einarbeitung der wichtigsten Prüfungsfakten. 3., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2011. (Klinik).
21. Konoshita T, Kaeriyama S, Urabe M, Nakaya T, Yamada M, Ichikawa M et al. On the top of ARB N/L type Ca channel blocker leads to less elevation of aldosterone. *Biosci Rep* 2016; 36(5). doi: 10.1042/BSR20160129.
22. Song D, Xu J, Du T, Yan E, Hertz L, Walz W et al. Inhibition of brain swelling after ischemia-reperfusion by  $\beta$ -adrenergic antagonists: correlation with increased  $K^+$  and decreased  $Ca^{2+}$  concentrations in extracellular fluid. *Biomed Res Int* 2014; 2014:873590. doi: 10.1155/2014/873590.
23. Arabaci B, Gulcin I, Alwasel S. Capsaicin: a potent inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Molecules* 2014; 19(7):10103–14. doi: 10.3390/molecules190710103.
24. Felder RA, Jose PA, Xu P, Gildea JJ. The Renal Sodium Bicarbonate Cotransporter NBCe2: Is It a Major Contributor to Sodium and pH Homeostasis? *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(9):71. doi: 10.1007/s11906-016-0679-9.
25. Leonard CE, Razzaghi H, Freeman CP, Roy JA, Newcomb CW, Hennessy S. Empiric potassium supplementation and increased survival in users of loop diuretics. *PLoS ONE* 2014; 9(7):e102279. doi: 10.1371/journal.pone.0102279.
26. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017; 377(20):1964–75. doi: 10.1056/NEJMra1703100.
27. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(7):1093–6. doi: 10.1681/ASN.2009070759.
28. Pavlov TS, Staruschenko A. Involvement of ENaC in the development of salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313(2):F135-F140. doi: 10.1152/ajprenal.00427.2016.
29. Bamberg K, Johansson U, Edman K, William-Olsson L, Myhre S, Gunnarsson A et al. Preclinical pharmacology of AZD9977: A novel mineralocorticoid receptor modulator separating organ protection from effects on electrolyte excretion. *PLoS ONE* 2018; 13(2):e0193380. doi: 10.1371/journal.pone.0193380.
30. Wang TY, Vora AN, Peng SA, Fonarow GC, Das S, Lemos JA de et al. Effectiveness and Safety of Aldosterone Antagonist Therapy Use Among Older Patients With Reduced Ejection Fraction After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1). doi: 10.1161/JAHA.115.002612.
31. Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol* 2014; 61(4):639–49.

32. Ornelas A, Zacharias-Millward N, Menter DG, Davis JS, Lichtenberger L, Hawke D et al. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36(2):289–303. doi: 10.1007/s10555-017-9675-z.
33. Bucsa C, Moga DC, Farcas A, Mogosan C, Dumitrascu DL. An investigation of the concomitant use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(15):2938–44.
34. Zanchetti A, Dominiczak A, Coca A, Tsioufis C, Clement DL, Agabiti Rosei E et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018; 39(33):3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
35. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2013; 34(38):2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehy296.
36. Coats AJS, Pieske B, Linde C, Jankowska EA, Ruschitzka F, Rutten FH et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016; 37(27):2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
37. Herold G. *Innere Medizin* 2017. Köln: Herold, Gerd; 2016.
38. Greco A, Rabito G, Pironi M, Bissig M, Parlato S, Andreocchi L et al. Hypokalaemia in hospitalised patients. *Swiss Med Wkly* 2016; 146:w14320. doi: 10.4414/smw.2016.14320.
39. Saito Y, Yamamoto H, Nakajima H, Takahashi O, Komatsu Y. Incidence of and risk factors for newly diagnosed hyperkalemia after hospital discharge in non-dialysis-dependent CKD patients treated with RAS inhibitors. *PLoS ONE* 2017; 12(9):e0184402. doi: 10.1371/journal.pone.0184402.
40. Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med* 2017; 84(12):934–42. doi: 10.3949/ccjm.84a.17056.
41. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, Katz R, Sarnak MJ, Deo R et al. The Relation of Serum Potassium Concentration with Cardiovascular Events and Mortality in Community-Living Individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(2):245–52. doi: 10.2215/CJN.06290616.
42. Schmitt N, Grunnet M, Olesen S-P. Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia. *Physiol Rev* 2014; 94(2):609–53. doi: 10.1152/physrev.00022.2013.
43. Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K. Electrophysiology of Hypokalemia and Hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10(3). doi: 10.1161/CIRCEP.116.004667.
44. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, Fredman CS. Hyperkalemia revisited. *Tex Heart Inst J* 2006; 33(1):40–7.
45. Alharbi FF, Souverein PC, de Groot, Mark C H, Blom MT, Boer A de, Klungel OH et al. The impact of serum potassium-influencing antihypertensive drugs on the risk of out-of-hospital cardiac arrest: A case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(11):2541–8. doi: 10.1111/bcp.13356.

46. Qu Z, Xie L-H, Olcese R, Karagueuzian HS, Chen P-S, Garfinkel A et al. Early afterdepolarizations in cardiac myocytes: beyond reduced repolarization reserve. *Cardiovasc Res* 2013; 99(1):6–15. doi: 10.1093/cvr/cvt104.
47. Fink M, Noble PJ, Noble D.  $\text{Ca}^{2+}$ -induced delayed afterdepolarizations are triggered by dyadic subspace  $\text{Ca}^{2+}$  affirming that increasing SERCA reduces aftercontractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301(3):H921-35. doi: 10.1152/ajpheart.01055.2010.
48. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017; 17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
49. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many. *Drug Saf* 2016; 39(2):109–16. doi: 10.1007/s40264-015-0378-5.