

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

8. Miller M, Gold GC, Friedlander DA. Physiological changes of ageing affecting salt and water balance. *Rev Clin Gerontol* 1991;1:215-30.
9. Goldstein CS, Braunstein S, Goldfarb S. Idiopathic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion possibly related to advanced age. *Ann Intern Med* 1983;99:185-8.
10. Gross P, Ketteler M, Hausmann C et al. Role of diuretics, hormonal derangements, and clinical setting of hyponatremia in medical patients. *Klin Wochenschr* 1988;66:662-9.
11. Gabow P. Hypo-hyponatremia. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford medical publications 1992:869-94.
12. Gennari FJ. Hypo-hyponatremia: disorders of water balance. I: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P et al, eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 2. udg. England: Oxford University Press, 1998:175-200.
13. Agarwal R, Emmett M. The post-transurethral resection of prostate syndrome: therapeutic proposals. *Am J of Kidney diseases*, 1994;24:108-11.
14. Chin MH, Goldman L. Correlates of major complications or death in patients admitted to the hospital with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1996; 1814-20.
15. Schrier RW, Fassett RG, Ohara M et al. Pathophysiology of renal fluid retention. *Kidney International* 1998;67:S127-32.
16. Schrier RW, Martin PY. Recent advances in the understanding of water metabolism in heart failure. Vasopressin and Oxytocin. Zingg et al, eds. New York: Plenum Press, 1998:415-26.
17. Arroyo V, Rodes J, Gutierrez-Lizarraga MA et al. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21: 249-56.
18. Niederberger M, Gines P, Martin PY et al. *Hepatology* 1995;21:1625-31.
19. Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *New Engl J Med* 1979;301:528-30.
20. Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanism of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *NEJM* 1988; 18:397-403.
21. Fennes AZ, Thomas S, Knochel JP. Beer potomania: two cases and review of the literature. *Clinical nephrology* 1996;45:61-4.
22. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. »Beer-potomania« in non-beer drinkers: Effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1028-31.
23. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *American journal of medicine* 1967;42:790-806.
24. Coenraad MJ, Meinders AE, Taal JC et al. Hyponatremia in intracranial disorders. *Neth J Med* 2001;58:123-7.
25. Kim J, Summer S, Wood W et al. Osmotic and non-osmotic regulation of arginine-vasopressin (AVP) release, mRNA and promoter activity in small cell lung carcinoma (SCLC) cells. *Molec Cell Endocrinol* 1996;123:179-86.
26. Rose BD. Hypoosmolar states - Hyponatremia. I: Rose BD, Post TW eds. *Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders*. New York: McGraw-Hill, 2001:696-745.
27. Barclay TS, Lee AJ. Citalopram-associated SIADH. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1558-63.
28. Booker JA. Severe symptomatic hyponatremia in elderly outpatients: the role of thiazide therapy and stress. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:109-13.
29. Wilcox CS. Metabolic and adverse effects of diuretics. *Semin Nephrol* 1999; 19:557-68.
30. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM et al. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1107-11.
31. Friedman E, Shadel M, Halkin H et al. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose challenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1989;110:25-30.
32. Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR et al. Diuretic-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 1971;75:853-63.
33. Fraser C, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997;102:67-77.
34. Soupart A, Decaux G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol* 1996;46:149-69.
35. Levkoff SE, Ewans DA, Liptzin B et al. Delirium. *Arch Intern Med* 1992;152: 334-40.
36. Adrogue HJ, Madias EN. Hyponatremia. *NEJM* 2000;342:1581-9.
37. Laureno R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126:57-62.
38. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM et al. Neurological Sequela after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1522-30.
39. Booker JA. Severe symptomatic hyponatremia in elderly outpatients: the role of thiazide therapy and stress. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:109-13.
40. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. »Beer potomania« in non-beer drinkers: effect of dietary low solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1028-31.

# G-receptor-kinaser

## En familie af »naturlige« receptorblokkere

Læge Juliane E. Theilade, professor Stig Haunsø & afdelingslæge Søren P. Sheikh

H:S Rigshospitalet, Hjertecenteret, Laboratorium for Molekylær Kardiologi og Medicinsk afdeling B

### Resumé

G-protein-koblede receptorer udgør den største familie af celleoverfladereceptorer og aktiveres af en lang række hormoner, neurotransmittere og sensoriske stimuli. Signalering via disse receptorer som f.eks. angiotensin II-receptoren spiller en central rolle for progression af hjertesygdom. En gruppe intracellulære enzymer, G-receptor-kinaser (GRKs) slukker for denne type receptorer. Her diskuteres muligheden for at påvirke sådanne endogene »receptorblokkere« som et nyt behandlingsprincip ved hjertesygdom.

G-protein-koblede receptorer (GPCRs) udgør den største familie af celleoverfladereceptorer og aktiveres af en lang række hormoner, neurotransmittere og sensoriske stimuli. Majoriteten af farmaka (ca. to tredjedele), som anvendes i den kliniske medicin, er specifikt rettet imod disse receptorer, hvilket afspejler deres biologiske betydning. GPCRs forekommer i mange subtyper og varetager eller medvirker ved bl.a. syn, lugt, smag, regulering af perifer vaskulær modstand, hjertefrekvens og åndedræt. Endvidere er GPCRs medvirkende ved udviklingen af en række sygdomme såsom hjertesvigt og inflammatoriske og endokrine lidelser [1]. GPCR-blokkere, som virker ved at binde sig ekstracellulært til specifikke receptorproteiner, har således fået en fast plads i moderne behandling af hjertesvigt. Disse farmaka, som blandt andet  $\beta$ -receptor og angiotensin II-receptorblokkere forbedrer hjertets pumpe-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

funktion bla. ved at blokere effekterne af den ledsagende neurohumorale hyperaktivitet. I **Tabel 1** vises en oversigt over stoffer, som via GPCRs anvendes i behandlingen af patienter med hjertesvigt [3, 4]. Denne artikel omhandler et nyt og spændende perspektiv, receptorblokering »inde fra celleytoplasmaet« ved at intracellulære enzymer påvirkes.

**G-receptor-kinaser genkender og slukker for aktive receptorer**

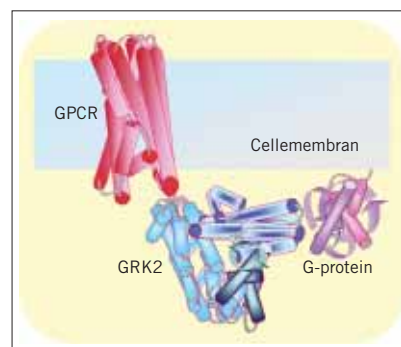
Hormoner virker ved at binde sig til de ekstracellulære dele af receptorerne, som skiftes til en aktiv konformation. Celler har et veludviklet molekylært maskineri til at kontrollere denne receptoraktivitet fra cellens cytoplasma, således at cellen ikke overstimuleres. Således blokeres den aktive konformation, og receptorerne sendes til nedbrydning bl.a. via lysosomer og proteasomet. Denne artikel omhandler de såkaldte G-receptor-kinaser (GRKs), som er blandt de vigtigste enzymer, der slukker for G-protein-koblede receptorer ved fosforylering af receptorernes intracellulære dele [5]. Det er en vigtig pointe, at GRK virker på mange forskellige receptorer som f.eks. adrenerge receptorer og angiotensin II-receptorer. GRKs udgør en familie af receptorkinaser bestående af seks isoformer, hvoraf G-receptor-kinase 2 (GRK2) forekommer i stort set alle celler og derfor er bedst karakteriseret [5-7].

Aktivering af en G-protein-koblet receptor fører til signalering via G-proteinet, som er forankret i cellemembranen (**Figur 1**). Ved binding til G-proteinet translokeres GRK2-enzymet til cellemembranen, hvor dets *target* - receptoren - befinder sig. Receptor-fosforylering hæmmer koblingen til G-proteiner, dvs. receptorerne kan nu ikke aktivere flere G-proteiner og signaleringen ophører [5, 9]. Ultimativt fører receptorfosforylering til endocytose, således at antallet af receptorer på cellens overflade falder [10].

**Farmakologisk receptorblokada vs. G-receptor-kinase-effekter**

Da hormonsignaler er vigtige ved progressionen af hjertesygdom, er det nærliggende at forestille sig, at manipulation af G-receptor-kinaser kan bidrage til behandlingen af patienter med hjertesvigt. Et af de store problemer for patienter med

**Figur 1.** GRK2's virkninger i cellen. Den agonistbundne receptor aktiverer G-proteinet [1]. G-proteinet rekrutterer GRK2 til cellemembranen og dermed til receptoren. Receptorfosforylering efterfølges af receptorinternalisering [8].



hjertesvigt er hjertets nedsatte pumpefunktion, og det er her GRK2-hæmmere virker ved at forbedre den enkelte hjertemuskelcelles kontraktilitet. På det molekylære niveau skyldes denne effekt, at hjertemuskelcellerne bliver bedre til at reagere på receptorstimulering, idet GRK2-hæmmere skaber flere receptormolekyler i »den aktive konformation«. GRK2-manipulation har en teoretisk fordel frem for receptorblokkerne: GRK2 er aktiv over for multiple receptorer såsom både de adrenerge receptorer og angiotensin II-receptorerne [5], hvorimod receptorblokkerne kun påvirker en eller få receptortypen (Tabel 1). Undersøgelser på transgene dyr tyder på, at hæmning af G-receptor-kinaser øger hjertets pumpefunktion og forlænger overlevelsen ved eksperimentelt hjertesvigt mere end påvirkning af en enkelt receptor som f.eks. den adrenerge  $\beta$ -receptor (se nedenfor).

**Paradokset ved  $\beta$ -adrenerg-blokade til hjertesvigt**

Nedsat hjertemuskelcelle-kontraktilitet og følgerne heraf udgør de største problemer for patienter med hypertrofi og hjertesvigt. Det er et paradoks, at mens  $\beta$ -adrenerg stimulering faktisk forbedrer hjertets kontraktilitet ved hjertesvigt, er det  $\beta$ -adrenerg blokade, som reducerer mortaliteten ved hjertehypertrofi. Hjerteforstørrelse er en negativ prognostisk faktor ved hjertesvigt, og flere GPCR-agonister (f.eks. adrenergika) medvirker til hypertrofi udviklingen, idet de også fungerer som vækstfaktorer for myokardiets celler [11, 12]. Således reducerer langvarig behandling med  $\beta$ -blokkere mortalitet og morbiditet ved hjertesvigt, formentlig fordi en reduktion i  $\beta$ -adrenerg receptoraktivitet er kardioprotektiv, sandsynligvis både via hæmning af hjertets iltforbrug og hjertemuskelcelleforstørrelsen [13]. Imidlertid forbedres myokardiefunktionen både ved stimulation af  $\beta_2$ -adrenerge receptorer og ved reduktion af  $\beta$ -adrenerg receptordesensitisering (ved at reducere GRK2-niveauet) [14, 15]. Dette paradoks skyldes formentlig, at kortvarigt øget receptoraktivitet stimulerer hjertet, mens længerevarende receptoraktivitet er belastende for hjertet. Selv om GRK2-hæmning reducerer receptorfosforylering, adskiller GRK2-blokade sig væsentligt fra receptorstimulering. GRK2-hæmning øger således antallet af  $\beta$ -receptorer på cellens overflade, modvirker hjerteforstørrelse og forbed-

**Tabel 1.** Sammenligning af antiadrenerge egenskaber ved  $\beta$ -blokkere og ACE-inhibitorer.

Egenskab	Metoprolol	Bucindolol	Carvedilol	ACE-I
$\beta_1$ -blokada	++	++	++	0
$\beta_2$ -blokada	0	+	+	0
$\alpha_1$ -blokada	0	0	+	0
Nedregulerer $\beta_1$ -blokada	-	+	+	-
Reducerer kardiell noradrenalin	0	+	+	+
Reducerer syst. noradrenalin	0	+	0	+
Reducerer angiotensin II	+	+	+	+
Total score	+2	+7	+7	+2

ACE-I = angiotensin II *converting enzyme-inhibitorer*. Syst = systemisk. Modificeret efter Eichhorn et al [2].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

rer arbejdskapaciteten [16, 17]. Desuden dirigeres signaleringen uden om vækststimulerende signalveje, når GRK2 er sat ud af spillet, og GRK2-hæmning kan derfor opfattes som en ny måde at opnå effekten af  $\beta$ -blokade på [16].

**Transgene dyr: GRK2 hæmmer myokardiets funktion**

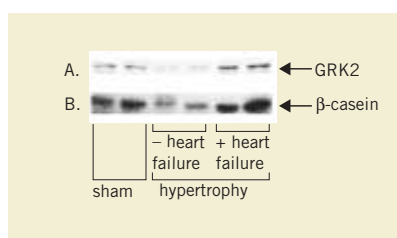
Studier af transgene dyr underbygger ideen om, at GRK2-manipulering kunne blive et nyt princip i fremtidens behandling af hjertesygdomme. Transgene dyr muliggør undersøgelse af et gens funktion ved at eliminere eller øge dets genprodukt, dvs. det protein, som genet koder for. Analyser på transgene dyr, hvor GRK2-niveaue i myokardiet manipuleres, viser, at GRK2 hæmmer myokardiets funktion (Tabel 2) [18-20].

**GRK2 i myokardiet korrelerer til prognosen ved hjertesygdom**

GRK2-mængden og aktiviteten i myokardiet reguleres i forhold til hjertets funktion. Analyser på humant myokardievæv har vist, at GRK2s mængde og aktivitet forøges 2-3 gange hos patienter med hjertesvigt [21]. Endvidere er effekten af  $\beta$ -adrenerge agonister reduceret hos patienter med hjertesvigt, formentlig pga. et forhøjet GRK2-niveau og en reduktion af antallet af adrenerge receptorer i myokardiet [22].

Det er uvist, hvorvidt GRK2 er den præcipiterende faktor for udviklingen af hjertesvigt, selv om øget GRK-aktivitet kan påvises som en af de tidligste forandringer i sekvensen af de biokemiske anomalier, der kendetegner hjertesvigt [23]. GRK2 medvirker ved de fleste former for eksperimentelt udløst hjertesvigt, og især ved hjerteforstørrelse udløst via  $\beta$ -adrenerge receptorer forøges GRK2-mængden i hjertet [1, 8, 24].

Vore undersøgelser på rotter viser, at GRK2 reguleres i forhold til dyrenes kliniske status efter et eksperimentelt hjerteinfarkt (Figur 2) [25, 26], således havde dyr med hjertesvigt et



**Figur 2.** Tre uger efter et hjerteinfarkt er mængden og aktiviteten af GRK2 reduceret hos dyr med hjerteforstørrelse uden anatomiske eller fysiologiske tegn på svigt. Derimod er mængden og aktiviteten af GRK2 øget hos dyr, som er progredieret til hjertesvigt. A. Western blot af myokardievæv fra (venstre mod højre, duplikate bånd) hhv. sham-opererede dyr, dyr med kompenseret hjerteforstørrelse og dyr med dekomenseret hjerteforstørrelse. B. GRK2 aktivitet i myokardievæv analyseret ved  $\beta$ -casein-fosforylering (samme rækkefølge som A).

højt GRK2, mens dyr med hjertehypertrofi uden svigt havde et nedsat GRK2-niveau. I dette studie fulgtes dyr med store transmural infarkter (ved EKKO-kardiografi) i 3-9 uger, hvor myokardiet remodeleredes og forstørredes, og ca. halvdelen af dyrene fik dekomenseret hjertesvigt defineret ved forøget lungevægt. Hos dyr med kompenseret hjerteforstørrelse, var GRK2's mængde og aktivitet reduceret, mens GRK2 var forhøjet hos dyr med dekomenseret hjertesvigt. Årsagerne til korrelationen mellem GRK2 og dyrenes kliniske præsentation kan være flere. Den mest simple udledning er, at forøget GRK2 er en af de molekylære årsager til hjertesvigt, hvilket også stemmer overens med de data fra transgene dyr, som viser, at GRK2-hæmning forbedrer hjertets funktion [18]. Ligeledes er det muligt, at  $\beta$ -blokkeres molekylære effekt i virkeligheden beror på en reduktion af myokardiets GRK2, men dette spørgsmål kan kun afklares ved yderligere undersøgelser.

**GRK2 som potentielt »drug target«**

GRK2's rolle for hjertets funktion belyses i forsøg, hvor man anvender GRK2-manipulationer til »behandling« af eksperimentel hjertesygdom. Et elegant eksperiment belyser dette: eksperimentel aorta ascendens-forsnævring (en aortastenosemodel) udløser hjerteforstørrelse, tredoblet GRK2-aktivitet og reduceret inotropisk respons. Det er særdeles interessant, at GRK2-hæmning af disse dyr normaliserer deres respons på pressorstoffer [1]. Til hæmning af GRK2 anvendtes en genterapeutisk strategi; en transgen mus, hvor GRK2 er hæmmet ved overekspression af et COOH-terminalt fragment af GRK2, kaldet GRK2ct (Figur 3 og Tabel 2). GRK2ct konkurrerer med endogent GRK2 om fysisk adgang til receptoren og forhindrer det naturlige enzym i at fosforylere og hæmme receptorer [19]. Disse studier af transgene mus med fragmentet (GRK2ct+/+mus) viser en interessant ny måde at forbedre hjertets kontraktilitet på, nemlig ved GRK2-hæmning. GRK2ct beskytter ligeledes mod iskæmiske hjertelæsioner, når genet introduceres i hjertemuskulaturen ved brug af virale vektorer [27].

Atter andre data identificerer GRK2 og det adrenerge system som helt centrale ved udvikling og behandling af hjerte-

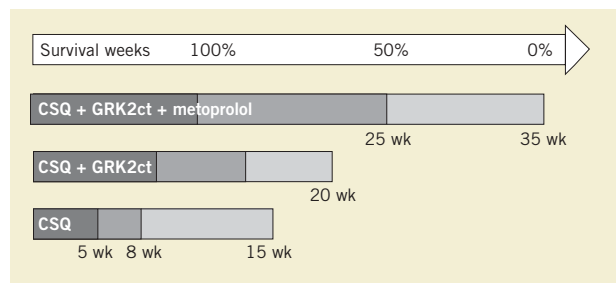
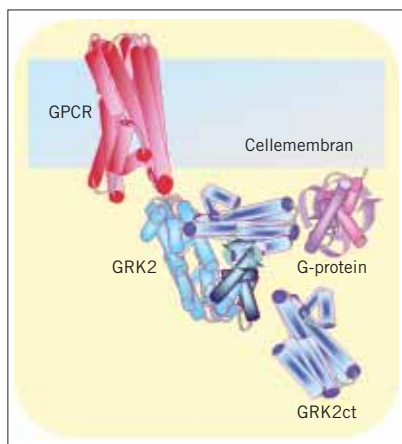
**Tabel 2.** Effekt af transgen modifikation af GRK2-funktion i mus.

Transgen	Promoter	x overeksp.	Effekt	Ref.
GRK2 <sup>-/-</sup>	-	-	intrauterin død, hypoplastisk myokardie	(15)
GRK2ct <sup>+/+</sup>	$\alpha$ MHC	-	↑ basal myokardiekontraktilitet, ↑ LV kontraktilitet ved iso stim	(16)
GRK2 <sup>-/+</sup>	-	-	↑ kontraktilitet ved iso stim, ↑ dL/dt i isolerede ♥-muskelceller	(17)
GRK2 <sup>-/+</sup> xGRK2ct	- x $\alpha$ MHC	-	↑ kontraktilitet ved iso stim, ↑↑ dL/dt i isol. ♥-muskelceller	(17)
GRK2 <sup>+/+</sup>	$\alpha$ MHC	x 3	↓ $\beta_2$ AR kobling, ↓ AC-aktivitet, ↓ kontraktilitet	(16)

GRK2ct = COOH-terminale fragment af GRK2  
 $\alpha$ MHC =  $\alpha$ -myosin heavy chain promoter  
 LV = venstre ventrikel  
 iso stim = isoproterenol stimulation  
 dL/dt = forkortningshastighed  
 $\beta_2$ AR =  $\beta_2$ -adrenerge receptor  
 AC = adenylat cyclase

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Figur 3.** GRK2ct, et COOH-terminalt fragment af GRK2, konkurrerer med endogent GRK2 om adgang til receptoren. Herved hæmmes GRK2's mulighed for at slukke for receptorer.



**Figur 4.** Modificeret efter *Harding et al* [29]. Calsequestrin-mus udvikler svær hjertesygdom og har en meget dårlig overlevelse. »Behandling« med GRK2ct forlænger overlevelsen, og denne effekt kan yderligere forbedres ved samtidig behandling med metoprolol ( $\beta_1$ -adrenerg antagonist).

sygdom. Således har man ved brug af en særlig genetisk hjertesvigtmodel bestående i knockout af et strukturelt muskelprotein analogt til flere allerede karakteriserede former for hypertrofisk kardiomyopati hos menneskervist, at GRK2-blokade markant forbedrer prognosen [28].

I en lignende dyremodel udløses svær hjertesygdom ved affektion af et signalprotein, som ikke normalt indgår i  $\beta$ -adrenerg signalering. Imidlertid kan påvirkning af  $\beta$ -adrenerg signalering (ved krydsning med GRK2ct mus eller  $\beta$ -receptor-blokade) også i dette tilfælde væsentligt forbedre prognosen (Figur 4) [29].

### Konklusion og perspektiver

Der foreligger på nuværende tidspunkt data, som peger på, at G-receptor-kinase 2 spiller en særlig vigtig rolle for hjertets funktion, idet GRK2 regulerer kraft og frekvens af myokardiets kontraktioner ved at fosforylere bla.  $\beta$ -adrenerge og muskarinerge receptorer [16].

Trods GRK2's benefielle roller har biokemiske analyser og undersøgelser på transgene dyr vist, at en GRK2-stigning i myokardiet lader til at være stærkt involveret i progressionen af kardiovaskulær sygdom. Hæmning af GRK2 er derfor en potentiel mulighed ved fremtidig udvikling af behandlinger rettet imod hjertesvigt.

Idet genterapi af menneskehjertet endnu kun er en teoretisk mulighed, afventes den pågående udvikling af farmakolo-

giske GRK2-hæmmere i den store udenlandske medicinalindustri med stor interesse.

Korrespondance: *Søren Paludan Sheikh*, Laboratorium for Molekylær Kardiologi, Hjertecenteret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: sheikh@dadlnet.dk

Antaget: 12. maj 2004.

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Choi DJ, Koch WJ, Hunter JJ, et al. Mechanism of beta-adrenergic receptor desensitization in cardiac hypertrophy is increased beta-adrenergic receptor kinase. *J Biol Chem* 1997;272:17223-9.
- Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:794-8.
- Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.
- Shelley AH, Cigarroa CG, Marcoux L et al. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *JACC* 1995;25:1154-61.
- Pitcher JA, Freedman NJ, Lefkowitz R J. G protein-coupled receptor kinases. *Annu Rev Biochem* 1998;67:653-92.
- Inglese J, Freedman NJ, Koch WJ et al. Structure and mechanism of the G protein-coupled receptor kinases. *J Biol Chem* 1993;268:23735-8.
- Pitcher JA, Hall RA, Daaka Y et al. The G protein-coupled receptor kinase 2 is a microtubule-associated protein kinase that phosphorylates tubulin. *J Biol Chem* 1998;273:12316-24.
- Iaccarino G, Lefkowitz RJ, Koch WJ. Myocardial G protein-coupled receptor kinases: implications for heart failure therapy. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:399-405.
- Krupnick JG, Benovic JL. The role of receptor kinases and arrestins in G protein-coupled receptor regulation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:289-319.
- Claing A, Laporte SA, Caron MG et al. Endocytosis of G protein-coupled receptors: roles of G protein-coupled receptor kinases and beta-arrestin proteins. *Prog Neurobiol* 2002;66:61-79.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- Ponick K, Heinroth-Hoffmann I, Becker K et al. Gq/11-coupled receptors and protein synthesis in rat cardiomyocytes: role of Gi-proteins and protein kinase C-isozymes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999;360:301-8.
- Lechat P, Packer M, Chalou S et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998;98:1184-91.
- Akhter SA, Milano CA, Shotwell KF et al. Transgenic mice with cardiac overexpression of alpha1B-adrenergic receptors. *J Biol Chem* 1997;272:21253-9.
- Iaccarino G, Barbato E, Cipolletta E et al. Cardiac betaARK1 upregulation induced by chronic salt deprivation in rats. *Hypertension* 2001;38:255-60.
- Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature* 2002;415:206-12.
- Tohgo A, Pierce KL, Choy EW et al. Beta-arrestin scaffolding of the ERK cascade enhances cytosolic ERK activity but inhibits ERK-mediated transcription following angiotensin AT1a receptor stimulation. *J Biol Chem* 2002;277:9429-36.
- Jaber M, Koch WJ, Rockman H et al. Essential role of beta-adrenergic receptor kinase 1 in cardiac development and function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:12974-9.
- Koch WJ, Rockman HA, Samama P et al. Cardiac function in mice overexpressing the beta-adrenergic receptor kinase or a beta ARK inhibitor. *Science* 1995;268:1350-3.
- Rockman HA, Choi DJ, Akhter SA et al. Control of myocardial contractile function by the level of beta-adrenergic receptor kinase 1 in gene-targeted mice. *J Biol Chem* 1998;273:18180-4.
- Ungerer M, Parruti G, Bohm M et al. Expression of beta-arrestins and beta-adrenergic receptor kinases in the failing human heart. *Circ Res* 1994;74:206-13.
- Ungerer M, Bohm M, Elce JS et al. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation* 1993;87:454-63.

23. Ping P, Anzai T, Gao M et al. Adenylyl cyclase and G protein receptor kinase expression during development of heart failure. *Am J Physiol* 1997;273:H707-17.
24. Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA. Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. *Annu Rev Physiol* 2000;62:237-60.
25. Theilade J, Strøm CC, Christiansen T et al. G protein receptor kinase 2 is differentially regulated in hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Basic Res Cardiol* 2003;98:97-103.
26. Theilade J, Haunso S, Sheikh SP. G protein-coupled receptor kinase 2 – a feedback regulator of Gq pathway signalling. *Current Drug Targets – Immune, Endocrine & Metabolic Disorders* 2001;1:139-51.
27. White DC, Hata JA, Shah AS et al. Preservation of myocardial beta-adrenergic receptor signaling delays the development of heart failure after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:5428-33.
28. Rockman HA, Chien KR, Choi DJ et al. Expression of a beta-adrenergic receptor kinase 1 inhibitor prevents the development of myocardial failure in gene-targeted mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:7000-5.
29. Harding VB, Jones LR, Lefkowitz RJ et al. Cardiac beta ARK1 inhibition prolongs survival and augments beta blocker therapy in a mouse model of severe heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:5809-14.

## Klinisk farmakologisk rådgivning i Odense 1997-2003

Farmaceut Ulla Hedegaard & overlæge Per Damkier

Odense Universitetshospital, Afdeling KKA, Klinisk Farmakologi

Klinisk farmakologisk rådgivning er en service, der tilbydes til alle klinisk arbejdende læger i såvel hospitals- som primærsektoren. Målet med artiklen er at udbrede kendskabet til dette tilbud, og i det følgende beskrives klinisk farmakologisk rådgivning generelt sammen med en specifik opgørelse af aktiviteterne ved Lægemiddelinformationscentralen i Odense i perioden 1997-2003.

Ved klinisk farmakologisk rådgivning forstås en konsultativ service til klinisk arbejdende læger og andet sundhedspersonale med lægemiddelansvar. Rådgivningen tager udgangspunkt i en klinisk specifik problemstilling. I Danmark blev denne form for patientrelateret lægemiddelinformation sat i faste rammer i forbindelse med, at klinisk farmakologi blev indført som lægeligt speciale i 1996 [1]. Klinisk farmakologisk rådgivning udføres ofte i et tværfagligt samarbejde med farmaceuter og er udbredt i Europa, bl.a. i Sverige, hvor et netværk af klinisk farmakologiske lægemiddelrådgivninger har eksisteret i mange år [2]. I dag er der i Danmark fem enheder for klinisk farmakologisk rådgivning. I Århus og Odense er enhederne placeret ved klinisk farmakologiske centre, som er baseret på et samarbejde mellem universitet og universitetshospital. København er repræsenteret med tre enheder på henholdsvis Rigshospitalet, Bispebjerg Hospital og Amtssygehuset i Gentofte. Formålet er vederlagsfrit at forsyne læger med patientrelateret lægemiddelinformation, som er producentuafhængig og evidensbaseret. I lighed med i Sverige indgår de fem enheder i et netværk med registrering af (udvalgte) besvarelser i en fælles database, hvorved alle kan

drage nytte af de akkumulerede svar. Telefonnumre og e-mailadresser til de fem enheder er angivet i boksen.

### Lægemiddelinformationscentralen (LI) i Odense

På Lægemiddelinformationscentralen (LI) i Odense påbegyndte man rådgivningen den 1. juni 1997. LI er tilknyttet Afdeling KKA, Klinisk Farmakologi ved Odense Universitetshospital og fungerer i praksis i et tæt samarbejde med Afdeling for Klinisk Farmakologi ved Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet. Enheden er for tiden bemanded med en læge i uddannelsesstilling, to kliniske farmakologer og to farmaceuter. LI er åben for henvendelse alle hverdage, hvor spørgsmål modtages telefonisk af den vagthavende læge eller farmaceut. Skriftlig henvendelse pr. brev, fax, e-mail eller via LI's hjemmeside er også mulig. Kriterium for behandling er, at problemstillingen ikke kan belyses tilstrækkeligt ved opslag i almindeligt tilgængelige opslagsbøger, såsom Lægemiddelkataloget eller Medicinfortegnelsen. LI bestræber sig på, at svaret i videst mulig omfang er evidensbaseret, og farmaceuten foretager en grundig standardiseret litteratursøgning, der omfatter søgning i en række lægemiddel- og litteraturlitidbaser, standardmonografier, lærebøger og relevante internetlinks. Kontakt til eksterne eksperter og lægemiddelinindustrien anvendes også. Ud fra den foreliggende litteratur udarbejder den vagthavende et skriftligt svar under supervision af en klinisk farmakolog. Den kliniske situation kræver ofte et hurtigt svar, og som oftest afgives et kort, telefonisk præliminært svar i løbet af få timer til dage. Andre problemstillinger kræver mere grundige og gennearbejdede svar og er ofte tidkrævende, da originallitteratur skal fremskaffes. De seneste års øgede antal onlinetidsskrifter har dog fremmet sagsbehandlingen, og i 2002 var mediansvartiden på 36 dage. Udvalgte svar sendes til Drugline, som er en interna-