

Hyponatriæmi

Overlæge Ellen Astrid Holm, overlæge Jens Oscar Faber & overlæge Bente Jespersen

Resumé

Hyponatriæmi er en hyppig elektrolytforstyrrelse. Symptomerne er neurologiske, idet de kan tilskrives intracellulært hjerneødem, som opstår, når væske bevæger sig fra ekstracellulærfasen til intracellulærfasen. Hyponatriæmi er udtryk for ubalance mellem salt- og vandindhold i plasma, men kan ledsages af normalt, for lille eller for stort totalt natriumindhold i kroppen. Behandlingen afhænger dels af årsagen, dels af om der er tale om akut eller kronisk hyponatriæmi. Kronisk hyponatriæmi skal korrigeres langsomt, med højst 8 mmol pr. l pr. døgn, mens akut hyponatriæmi afhængigt af symptomatologien eventuelt skal korrigeres hastigere. Patienter, som har haft hyponatriæmi, har høj risiko for at få det igen, hvorfor man kun med stor forsigtighed skal anvende et af de mange medikamenter, som kan forårsage hyponatriæmi. Patienter, som har haft hyponatriæmi i forbindelse med behandling med thiazid, bør opfattes som cave thiazid.

Hyponatriæmi er definatorisk til stede når plasmanatrium (P-Na) er på under 136 mmol/l. Det er en almindeligt forekommende elektrolytforstyrrelse. Hyppigheden er 2-25%, afhængigt af den undersøgte population og af den valgte grænseværdi [1-3]. Højeste frekvens af hyponatriæmi finder man i geriatriske populationer [4-9].

Patofysiologi

Hyponatriæmi er udtryk for ubalance mellem vandindholdet og natriumindholdet i ekstracellulærvæsken. Hyponatriæmi er i de fleste tilfælde ensbetydende med hypotonicitet i plasma. Den effektive plasmaosmolalitet (plasmaticitet) kan i de fleste situationer groft beregnes som $P-Na \times 2$ (undtagelsen er de tilfælde, hvor der er et andet osmotisk aktivt stof til stede i plasma f.eks. glukose eller mannitol). Flere forudsætninger er nødvendige for at opretholde en normal plasmaosmolalitet. De væsentligste er:

- Normal nyrefunktion. Den normale nyre er i stand til at udskille store mængder fri væske (urinen bliver hypoton ned til 60 mosmol pr. kg) eller tilbageholde væske (urinen bliver koncentreret op til maks. 1.200 mosmol pr. kg). Disse vide grænser forudsætter imidlertid, at både den glomerulære og den tubulære funktion er normal.
- Normal produktion af antidiuretisk hormon (ADH) også kaldet argininvasopressin eller blot vasopressin. ADH udøver sin effekt i nyrernes samlerør, som bliver permeable for vand, når der er ADH til stede. ADH-produktionen reguleres af osmoreceptorer i anteriore hypothalamus (os-

motisk regulering) og af volumenreceptorer i de store centrale kar (volumenregulering). Den osmotiske regulering er meget følsom og hurtig (sætter ind, så snart plasmaosmolaliteten overstiger 280 mosmol/kg), mens den volumenstimulerede regulering er mindre sensitiv - der kræves en 10% ændring i volumen, før reguleringen sætter ind. Volumenreguleringen kan imidlertid mængdemæssigt overstige den osmotiske regulering. Man kan sige, at kroppen prioriterer volumen over osmolalitet. Nonosmotisk stimulation af ADH-produktionen er en del af baggrunden for mere end 90% af hyponatriæmiepisoderne i en hospitalspopulation [10].

- Tørst opstår normalt ved en plasmaosmolalitet på over 290 mosmo pr./kg. Det vil sige, at tørsten normalt først sætter ind, når urinen er maksimalt koncentreret via ADH-effekten [11]. Tørstfølelsen synes at blive mindre med stigende alder og kan i nogle situationer være patologisk forøget (psykose).

Forstyrrelser i en hvilken som helst af ovennævnte funktioner kan give anledning til hyponatriæmi.

Årsager

Lav P-Na kan være et artefakt, som hænger sammen med målemetoden. Hvis målemetoden er indirekte, og natrium bestemmes ud fra en antagelse om, at plasma indholder 93% vand, fås en falsk lav P-Na (pseudohyponatriæmi), hvis denne antagelse ikke holder stik, fordi der i plasma er en stor mængde protein (paraproteinæmi) eller et højt indhold af lipider (hyperlipidæmi). Da man på de fleste laboratorier nu måler P-Na ved hjælp af en direkte metode (ion selektiv elektrode), er dette artefakt formentlig kun sjældent forekommende.

Translokationshyponatriæmi skyldes i langt de fleste tilfælde forhøjet blodsukker. En stigning i blodsukkeret på 5,6 mmol pr. l giver et fald i P-Na på ca. 1,7 mmol pr. l [12]. Den resulterende hypertonicitet kan forværres af osmotisk diurese, og hyponatriæmien kan aftage evt. udvikle sig til hypernatriæmi, som det kan ses ved hyperosmolært diabetisk koma. Absorption af skyllevæske (ved transuretral resektion af prostata eller ved hysteroskopi), som ikke indeholder natrium, kan føre til svær hyponatriæmi, som afhængigt af den anvendte skyllevæske kan være hypoton eller isoton [13]. Når ovennævnte årsager til hyponatriæmi kan udelukkes, er hyponatriæmi udtryk for hypotonicitet. Dette gælder for mere end 90% af alle hyponatriæmitilfælde [10]. For at lette den praktiske, kliniske vurdering er det en fordel at inddele patienter med hypoton hyponatriæmi i følgende kategorier: 1) øget indhold af natrium i kroppen, 2) nedsat indhold af natrium i kroppen og 3) normalt indhold af natrium i kroppen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Øget natriumindhold

Tilstande, hvor kroppens natriumindhold er forøget, erkendes klinisk let, idet der er tegn på væskeophobning i form af ødemer og/eller lungestase eller ascites.

Hyponatriæmi ved hjerteinsufficiens er et dårligt prognostisk tegn [14]. Hyponatriæmien er markør for aktivering af forskellige neurohumorale systemer, som direkte eller indirekte er årsag til den abnorme vandudskillelse. Baroreceptorer i venstre ventrikel, aortabuen, a. carotis og i nyrens afferente arterioler reagerer på lavt *cardiac output* med stimulation af ADH-produktion. Aktivering af det sympatiske nervesystem og renin-angiotensin-aldosteron-systemet virker også stimulerende på ADH-produktionen [15, 16]. Samlet er der altså en nonosmotisk stimulation af ADH, således at der trods hyponatriæmi og hypoosmolalitet er målelige mængder af ADH i blodet. Kroppens totale vand- og natriumindhold er forøget.

Ved leversygdom med cirrose og ascites ses hyponatriæmi hos ca. en tredjedel af patienterne [17]. Den mest gængse teori er, at arteriel vasodilatation medfører central underfyldning, hvilket stimulerer ADH-produktionen [18]. Hyponatriæmi ved nyreinsufficiens skyldes den nedsatte glomerulære filtration, som kan give anledning til kompromitteret vandudskillelse [11].

Nedsat natriumindhold

Et fald i ekstracellulær volumen (ekstracellulær dehydrering) fører til volumenstimuleret ADH-produktion og tørst. Samtidig stimuleres renin-angiotensin-aldosteron-systemet og det sympatiske nervesystem via baroreceptorer. Angiotensin er en potent stimulator af både tørst og ADH-produktion og bevirker desuden en ændring i den renale hæmodynamik i retning af nedsat salt- og vandudskillelse [11]. ADH bevirker en øget tilbageabsorption af vand i nyrenes samlerør, og hvis tørsten stilles uden samtidig saltindtag, vil slutresultatet være hyponatriæmi.

De kliniske tegn på dehydrering (vægttab, nedsat hudturgor, tørre slimhinder, lavt blodtryk, ortostatisk blodtryksfald og dårlig venefylde) er alle uspecifikke. Paraklinisk taler en kreatinin-karbamid-ratio <12 (hvor karbamid måles i mmol pr. l og kreatinin i $\mu\text{mol/l}$), forhøjet P-urat samt u-natrium <30 mmol/l for dehydrering [11, 19]. Ofte vil der anamnesticke være holdepunkt for dehydrering f.eks. gastroenterit eller diuretikaforbrug. Da renale og ekstrarenale væsketab er hypotone, vil uerstattede tab medføre hypernatriæmi. Kun hos patienter, som har været i stand til at erstatte et væsketab med væskeindtagelse (eller har fået infusion af hypoton væske) vil der opstå hyponatriæmi.

Normalt natriumindhold

Ved tilstande med bevaret normalt natriumindhold skyldes hyponatriæmien vandretention. Diagnosen er klinisk vanskelig at stille, fordi universel overhydrering (dvs. både intra- og

ekstracellulær) først medfører erkendelige ødemer ved kraftig væskeophobning i modsætning til tilstande med isoleret ekstracellulær overhydrering. Den almindeligste årsag til hyponatriæmi med normalt natriumindhold er *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone* (SIADH). Inden denne diagnose kan stilles, skal binyrebarkinsufficiens, myksødem og polydipsi udelukkes. Binyrebarkinsufficiens kan give hyponatriæmi, betinget af ændret renal hæmodynamik samt øget vasopressinproduktion.

Myksødem medfører nedsat *cardiac output* og nedsat glomerulær filtrationshastighed, så både vasopressinmedierede og intrarenale mekanismer er formentlig implicerede [11].

Akut psykose kan ledsages af hyponatriæmi, som opstår dels på grund af øget tørstfølelse (og deraf følgende polydipsi) dels på grund af en forstyrrelse i osmoreguleringen, som betyder, at ADH stimuleres ved en lavere plasmaosmolalitet, og endelig kan der også være en højere ADH-følsomhed i samlerørene [10].

En særlig variant af polydipsi er øldrikkersyndromet, som ses hos personer, der har et stort dagligt væskeindtag i form af øl, og som samtidig har et ringe proteinindtag. Da proteinindtagelsen er den væsentligste faktor for osmotisk *load*, er muligheden for udskillelse af frit vand reduceret, hvilket ved excessiv væskeindtagelse kan resultere i hyponatriæmi. Hyponatriæmi via denne mekanisme kan også ses hos småtspisende individer med stort væskeindtag, selv om der ikke er tale om øl [11, 12].

De diagnostiske kriterier for SIADH er: 1) hyponatriæmi med hypotonicitet, 2) ingen ødemer eller klinisk dehydrering, 3) urinosmolalitet >100 mosmol pr. kg, 4) urinnatrium >20 mmol pr. l (kan være mindre hos en patient med meget lavt saltindtag, ideelt skal der måles døgnurinnatrium, men dette er i praksis vanskeligt) og 5) normal nyre-, binyre- og thyroidea-funktion.

At urinen ikke er maksimalt fortyndet, er udtryk for, at ADH-produktionen er høj set i forhold til den lave plasmaosmolalitet. Den vedvarende høje saltudskillelse skyldes hæmning af den tubulære natriumreabsorption som svar på det let øgede intravaskulære volumen, der igen skyldes det høje ADH. I de fleste tilfælde opnås ved en lavere plasma-natriumkoncentration en ny ligevægtstilstand, hvor saltudskillelse er lig saltindtag. Derfor kan saltudskillelsen hos personer med et meget ringe saltindtag være mindre end 20 mmol pr. l [13]. Der er mange mulige årsager til SIADH. Malign sygdom, lungesygdom og sygdomme i centralnervesystemet er de store årsagsgrupper. Apopleksi, intrakranial blødning eller infektion kan bevirke øget ADH-afgivelse fra hypofysen [14], og tumorer kan give en ektopisk produktion af ADH [15]. SIADH forekommer hyppigt i den postoperative fase. Det skyldes kombinationen af det neurohumorale og metaboliske stressrespons (som blandt andet indebærer øget ADH-produktion), kvalme (som stimulerer ADH-produktionen) og indgift af elektrolytfri væske [3].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Medicinuøst hyponatriæmi

Mange medikamenter forårsager hyponatriæmi via en SIADH-mekanisme (øgning af AVP-produktion eller øgning af følsomheden herfor). Det drejer sig bl.a. om tricykliske antidepressiva, serotoningenoptagelseshæmmere (»lykkepiller«), oxacarbamazepin m.fl. [26, 27].

Thiazider er kendte for at kunne give endog meget svær hyponatriæmi [28]. Thiazider virker i den distale del af nefronet (fortyndingssegmentet) og nedsætter herved nefronets evne til vandudskillelse [29]. Patienter, som behandles med thiazid, bør derfor advares mod at indtage store væskemængder [30]. Patienter, som engang har haft hyponatriæmi i forbindelse med thiazidbehandling, synes i særlig grad at være udsatte for at opleve det igen, og skal informeres om, at de ikke tåler thiazider [31].

Diuretika (hyppigst thiazider) kan desuden forårsage kaliumdepletering, hvilket kan give anledning til hyponatriæmi, formentlig fordi depletering af intracellulærvæskens dominerende osmotiske ion medfører skift af natrium og vand over cellemembranen som led i bevarelse af den osmotiske ligevægt [32].

Symptomer

Når den effektive plasmaosmolalitet falder, trækkes der væske fra ekstracellulær fase til intracellulær fase. Som led heri kan der opstå et intracellulært hjerneødem. Hjernen er i stand til at kompensere herfor ved afgift af elektrolytter og intracellulære osmotisk aktive aminosyrer. Symptomerne skyldes disse osmotiske forandringer i hjernen. Hvis hyponatriæmien udvikles akut (over mindre end 48 timer), når de kompenserende mekanismer ikke at få fuld effekt, og symptomerne kan være alvorlige: koma, kramper, respirationsstop. Når hyponatriæmien udvikles langsomt, kan symptomerne mangle eller være beskedne: anoreksi, kvalme, hovedpine og koncentrationsbesvær, men kan udvikle sig til egentligt akut delir med hallucinationer og forvirring [33, 34]. Symptomerne er principielt reversible, men akut delir kan have langvarige og alvorlige følger [35].

Behandling

Behandlingen sigter mod at normalisere plasmanatrium ved tilførsel af nødvendig salt eller fjernelse af overflødig væske.

Behandlingen afhænger af, om hyponatriæmien er opstået akut eller er kronisk samt af symptomatologien. I praksis er hyponatriæmi, som ikke er opstået under hospitalsindlæggelse, af kronisk karakter. Hyponatriæmi med alvorlige, livstruende symptomer (koma og kramper) behandles uanset årsag med infusion af hypertont saltvand og loopdiuretika. Der findes formler til beregning af, hvor meget salt, der skal tilføres, eller vand, der skal fjernes. Disse bør anvendes samtidig med en grundig klinisk vurdering og hyppig kontrol af elektrolytter, idet de ikke tager højde for den dynamiske situation, der opstår under væskeindgift [36]. Ved lettere symptomer

(hovedpine, kvalme og forvirring) afhænger behandlingen af grundsygdommen. Ekstracellulær dehydrering behandles med peroral rehydrering (væske og salttabletter) eller intravenøs isoton natriumklorid. Ved hjerteinsufficiens optimeres behandlingen (inkl. evt. væskerestriktion), thiazid seponeres og erstattes med loopdiuretikum. SIADH behandles med væskerestriktion og – hvis dette ikke er tilstrækkeligt – med NaCl-tabletter og furosemid [34]. Medikamenter, som kan forårsage hyponatriæmi, seponeres så vidt muligt. En kronisk hyponatriæmi må ikke korrigeres for hurtigt. Risikoen herved er cerebral pontinmyelinolyse (CPM), som kan føre til irreversibel hjerneskade eller død. CPM skyldes osmotisk demyelinisering oprindelig beskrevet i pons – deraf navnet – som dog ikke er begrænset til pons [36-38]. Korrektionen bør derfor ikke overstige 8-10 mmol pr. l pr. døgn. Ved alvorlige livstruende symptomer kan korrektionen initialt være 1-3 mmol pr. time, når blot den maksimale døgnkorrektion respekteres [36].

Forebyggelse

Op mod halvdelen af de patienter, som indlægges med hyponatriæmi, har haft hyponatriæmi tidligere, men ikke nødvendigvis med samme årsag. Det indikerer, at disse patienter er sårbare over for forskellige påvirkninger, som har betydning for vandudskillelsen [16]. Patienter, som tidligere har haft hyponatriæmi, behøver derfor særlig kontrol, hvis man finder behov for at starte behandling med et af de mange medikamenter, som kan påvirke vandudskillelsen [39].

Patienter, som har haft hyponatriæmi i forbindelse med thiazid, bør opfattes som *cave thiazid*. Anbefalinger om væskeindtag til gamle mennesker skal gives med omtanke, f.eks. tåler småtspisende gamle, som er i diuretikabehandling måske ikke store væskemængder [40]. Indikation for diuretikabehandling og dosering skal jævnlig revurderes. Infusion af hypotone væsker (isotonglukose bliver hypoton, når glukose forbrændes), specielt per- og postoperativt, bør kun ske under løbende elektrolytkontrol.

Korrespondance: *Ellen Holm*, Langagervej 10 A, DK-4000 Roskilde.
E-mail: ellenholm@dadlnet.dk

Antaget: 7. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. *JAGS* 2001;49:788-92.
2. Andersson RJ, Chung H, Kluge R et al. Hyponatriæmi: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985;102:164-8.
3. Chung H, Kluge R, Schrier RW et al. Postoperative hyponatriæmi. *Arch Intern Med* 1986;146:333-6.
4. Miller M, Morley JE, Rubenstein LZ. Hyponatremia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1410-3.
5. Sunderam SG, Mankikar GD. Hyponatremia in the elderly. *Age Ageing* 1983; 12:77-80.
6. Kleinfeld M, Casimir M, Borra S. Hyponatremia as observed in a chronic disease facility. *J Am Geriatr Soc* 1979;27:156-61.
7. Miller M. Fluid and electrolyte balance in the elderly. *Geriatrics* 1987;42: 65-76.

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 β -receptor og angiotensin II-receptorblokkere forbedrer hjertets pumpe-