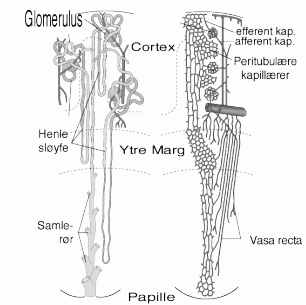
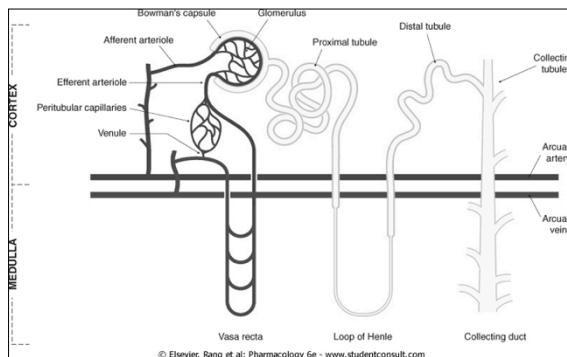


Diuretika og urikosurika

Nefronet

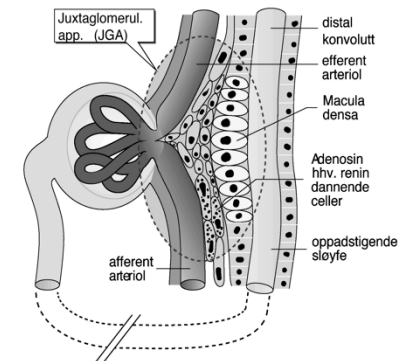


Nefronet

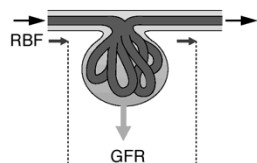


Det juxtaglomerulære apparat

Cellene i macula densa responderer på endringer i blodgjennomstrømning og sammensetning av væsken i distale tubuli, og kontrollerer utslipp av renin fra celler i veggene til de afferente arterioler.

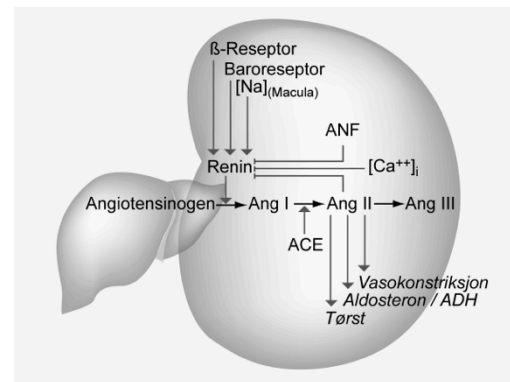


Glomerulær filtrasjon

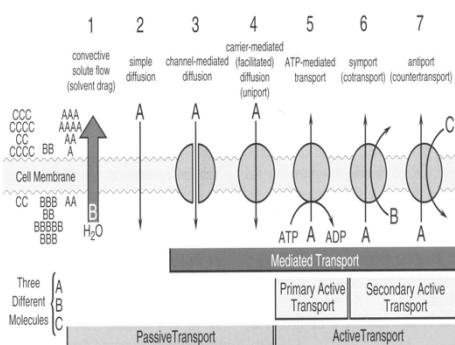


R_{eff}	P_{eff}	R_{total}	P_{glom}	GFR	RBF
normal	normal	normal	normal	normal	normal
↓	normal	↓	↑	↑	↑
↑	normal	↑	↓	↓	↓
normal	↓	↓	↓	↓	↑
normal	↑	↑	↑	↑	↓

Renin-angiotensin systemet



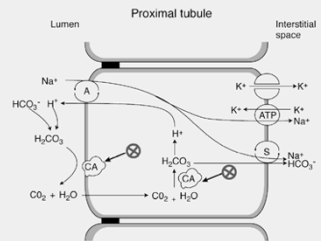
Transportsystemer



Tubulær funksjon: Proksimale tubuli

- Reabsorpsjon av natrium (60-70%) og vann følger passivt
- Karbon anhydrase (CA) katalyserer dannelsen av H^+ (og bikarbonat via karbonsyre) fra karbondioksid og vann i tubulus cellen
- Opptak av bikarbonat fra lumen vha CA
- Na^+/H^+ antiport tar opp Na^+ fra lumen i bytte mot H^+
- Na^+/K^+ antiport overfører Na^+ til interstitium/blod i bytte mot K^+
- Na^+-K^+ aktiv transporter, genererer en Na^+ gradient
- Sekresjon av mange syrer og baser

Tubulær funksjon: Proksimale tubuli

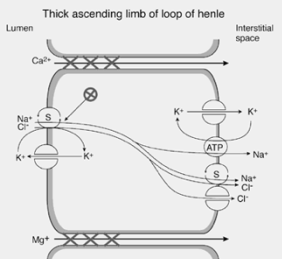


Kryss angir virkningssted for karbonhydrasehemmere

Tubulær funksjon: Henles sløyfe

- Den (tykke) descenderende gren er permeable for vann men ikke Na^+
- Vann føres passivt ut fra lumen i medulla der osmolariteten er 1200 – 1500 mosmol/kg
- Den tykke ascenderende gren er impermeabel for vann og transporterer Na^+ (20 % av filtrert) vha $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2 \text{Cl}^-$ symporter
- Væsken i lumen er her hypoton (diluting segment)

Tubulær funksjon: Henles sløyfe

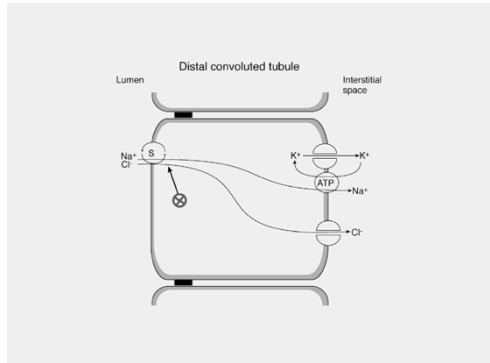


Kryss angir virkningssted for styngediuretika

Tubulær funksjon: Distale tubuli

- 5 % av filtrert Na^+ blir reabsorbert
- Overveiende impermeabelt for vann
- Væsken i lumen fortynnes ytterligere
- Ca^{++} utskillelse, reguleres av parathormon og calcitriol

Tubulær funksjon: Distale tubuli

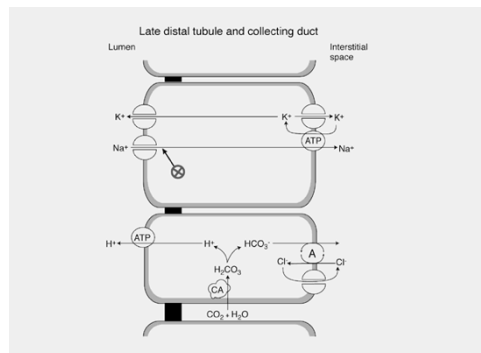


Kryss angir virkningssted for tiaziddiuretika

Tubulær funksjon: Samlerørene

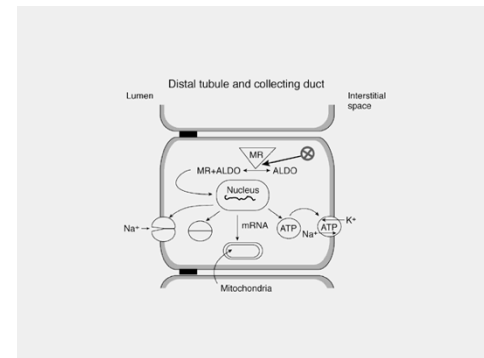
- Principal-celler reabsorberer Na^+ og utskiller K^+
- Intercalerte celler utskiller syrer og baser
- Impermeable for vann og joner
- Permeabilitet for vann reguleres av ADH
- Absorpsjon av NaCl (2-3%) reguleres av aldosteron
- Aldosteron øker Na^+ reabsorpsjon og K^+ utskillelse
Via aldosteron receptor
Via nuklær receptor (forsinket effekt)
Langtidseffekt ved økning av antall Na^+ pumper

Tubulær funksjon: Samlerørene



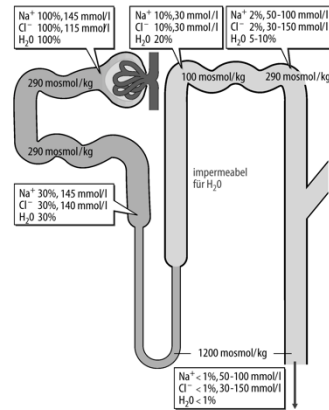
Kryss angir virkningssted for amilorid og triamteren, kalium-sparende diuretika

Tubulær funksjon: Samlerørene



Kryss angir virkningssted for spironolakton, kalium-sparende diuretikum

Tubulær transport av elektrolytter



Diuretika, generelt

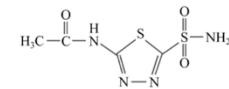
- De fleste (unntatt spironolakton) virker fra lumen
- Senker primært reabsorpsjonen av filtrert Na⁺
 - Direkte cellulær effekt
 - Indirekte ved å modifisere filtratets sammensetning (osmotiske diuretika)
- Interferer med funksjonen andre steder i nefronet
- Tap av vann er sekundært til natriuresen
- Økt flow og Na⁺ til distale del av nefronet stimulerer K⁺ (og H⁺) utskillelsen
- En liten senkning av Na⁺-reabsorpsjonen har stor effekt på Na⁺-utskillelsen
- Diuretika som virker på forskjellige steder i nefronet kan ha synergistisk effekt

Diuretika

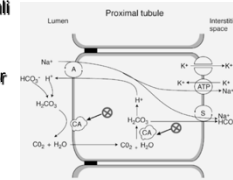
- Karbonhydrase-hemmere
Acetazolamid
- Low-ceiling diuretika
 - Tiazider
bendroflumetiazid, hydroklortiazid
 - Sulfonamider
kloralidon, mefrusid
- High-ceiling
 - furosemid, bumetanid
- Kaliumsparende midler
 - Aldosteronantagonister
spironolakton, kanrenoat, eplerenon
 - Amilorid
- Osmotiske
Mannitol

Karbonhydrasehemmere

- Kjemil og legemidler
 - Sulfonamidgruppe (SO₂NH₂) forutsetning for aktivitet
 - Acetazolamid, metazolamid, brinzolamid, dorzolamid
- Virkningsmekanisme
 - Ikke-kompetitive, reversibel hemmer av karbonhydrase i proksimale tubuli
- Farmakokinetikk
 - Gis oral eller som injeksjon (A, M) eller lokalt (B, D).
 - Maksimal effekt innen 2-4 timer; varighet 4-6 timer (A)
 - 90 % utskilles uforandret i urinen innen 24 timer (A)



Acetazolamide

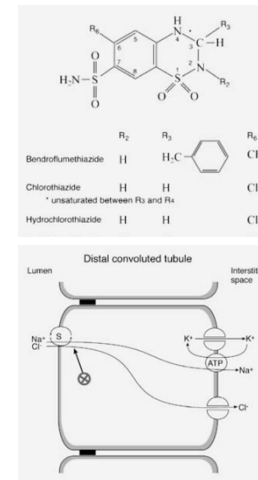


Karbonanhydrasehemmere (forts)

- Effekter (A)
 - Hemmer reabsorpsjon av bikarbonat, Na⁺ og K⁺
 - Moderat diuretisk effekt
 - Alkalisik urin; tenderer mot å gi metabolsk acidose
- Bivirkninger (A)
 - Parestesier, tretthet, søvnløshet, gastrointestinale bivirkninger, elektrolyttforstyrrelser, metabolsk acidose
- Bruk
 - Behandling av glaukom

Tiazider

- **Kjemi**
 - Sulfonamider
- **Legemidler**
 - Bendroflumetiazid
 - Hydroklorotiazid
- **Virkningsmekanisme**
 - Bindes til Cl⁻-setet, og hemmer Na⁺-Cl⁻-symport fra den lumenale siden i distale tubuli
- **Effekter**
 - "Low-ceiling" diuretikum
 - Salturetisk virkning som furosemid
 - Øker utskillelsen til 5 % av filtrert mengde
 - Øker prinsipielt utskillelse av Na⁺, Cl⁻, K⁺, Mg⁺⁺ og fosfat



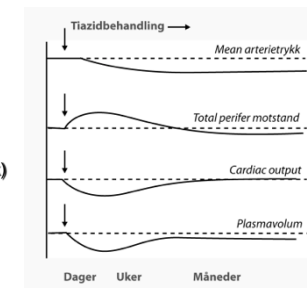
Tiazider

- Effekter (forts)
 - Svekker evnen til å utskille fortynnet urin
 - Reduserer Ca⁺⁺ utskillelsen (motsetning til loop diuretika)
 - Tap av Na⁺ gir kontraksjon av blodvolum, som stimulerer sekresjon av renin, angiotensin og aldosteron
 - Vasodilaterende effekt direkte på arteriolene
 - Senker perifer motstand
 - Kan senke nyrens blodgjennomstrømning
 - Synergistsikk effekt med sløyfediuretika

Farmakokinetikk	Hydroklorotiazid	Bendroflumetiazid
Relati v potens	1	10
Biotilgj.	70%	100%
Proteinbind.	64%	
V _D	0.8 l/kg	
Eliminasjon	R	M 70 (R 30)
T _{1/2}	2,5 (10) t	3,5 t
Virkning, start	2 t	2h
Virkning, varig.	12 t	15h

Tiazider

- Farmakokinetikk (forts)
 - Sekreres i proksimale tubuli vha systemet for svake syrer;
 - konkurrerer med urinsyre
 - Alle kan administreres oralt
- Bruk
 - Hypertensjon
 - Vasodilatasjon sekundært til den diuretiske effekt
 - Reduserer blodtrykk
 - Førstevalg
 - Ødem (kardialt, renalt, hepatisk)
 - Idiopatisk hypercalciuri
 - Nefrogen diabetes incipidus
 - Ikke effektiv ved GFR < 30 mL/min

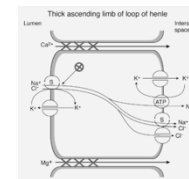
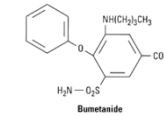
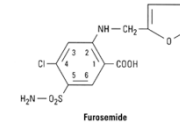


Tiazider

- Bivirkninger
 - Hypokalemi
3.0 mEq/L
 - Hyponatremi (eldre)
 - Hyperurikemi → urinsyreigikt
 - Hypomagnesemi
 - Hyperkalsemi
stimulerer tubulær kalsiumabsorpsjon
 - Hyperglykemi
 - Redusert glukose-toleranse
 - Ugunstig lipidprofil, lett økning i TG og LDL
 - Hyperparathyroidisme
- Pankreatitt
- Trombocytopeni
- Erekttil dysfunksjon
- Allergi
- Kontraindikasjoner
 - Nyreinsuffisiens / oliguri
 - Hypokalemi
 - Allergi mot sulfonamider
 - Diabetes, relativ
 - Hyperurikemi
 - Graviditet

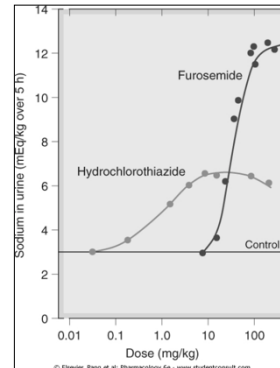
Slyngediuretika

- Kjemi
 - Sulfonamidderivater
- Legemidler
 - Furosemid
 - Bumetanid
- Virkningsmekanisme
 - Bindes til Cl⁻-setet, og hemmer Na⁺-2Cl⁻-K⁺-symport fra den luminala siden i den oppadstigende del av Henles sløyfe
- Effekter
 - High-ceiling[™] diuretikum
 - Salturetisk virkning som tiazider
 - Øker Na⁺ utskillelsen til 25 % av filtrert mengde



Slyngediuretika

- Effekter (forts)
 - Øker utskillelse av Na⁺, Cl⁻, K⁺, Mg⁺⁺ og Ca⁺⁺
 - Reduserer den osmotiske gradient i medulla og derved countercurrent utvekslingen
 - Svekker evnen til å utskille fortynnet og konsentrert urin
 - Reduserer blodtrykket
 - Øker nyrens prostaglandinsyntese
 - Renal vasodilasjon øker nyrens blodgjennomstrømning og derved GFR
 - Reduserer sentralt venøst trykk og øker venøs capacitance (PG effekt)
 - Reduserer pulmonal stuvning og vaskulær motstand
 - Reduserer ende-diastolisk trykk i venstre ventrikel (uavhengig av den diuretiske effekt; PG effekt)
 - Høye doser hemmer elektrolytttransport i indre øret → ototoksitet



Slyngediuretika

- Farmakokinetikk

	Furosemid	Bumetanid
Biotilgj.	60-70%	100%
Proteinbind.	98%	
Eliminasjon	M+R(65%)	M+R (60%)
T1/2	1,5 t	1,5 t
Virkning, start (p.o)	0,5-1 t	0,5-1
Virkning, varigh.	4-6 t	4-6 t

- Sekreres i proksimale tubuli vha systemet for svake syrer
- Rask peroral absorpsjon, F= 65-100%
- Administreres peroralt eller iv/im
- Bruk
 - Effektivt ved lav GFR (i motsetning til tiazidene)
 - Ødem, forårsaket av hjertsvikt, nevrologisk syndrom eller leversvikt

Slyngediuretika

- Bruk (forts)
 - Akutt hjertesvikt og lungeødem
 - Hyperkalsemi
 - (Lite brukt ved hypertensjon, bortsett ved nyresvikt)
- Bivirkninger
 - Kraftig tap av kloridioner
 - Metabolsk alkalose
 - Hypokalemi
 - Hypokalsemi
 - Hypomagnesemi
 - Hyperurikemi
 - Hyperglykemi
 - Ugunstig virkning på lipidstatus
 - Ototoksisitet
 - Svimmelhet, hodepine
 - Kvalme, oppkast, diare
 - Agranulocytose
 - Neutropeni
 - Trombocytopeni

Slyngediuretika

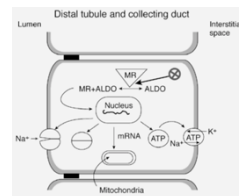
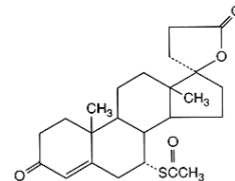
- Interaksjoner
 - **Hypokalemi** øker effekt og toksisitet til digitalis og type III antiarytmika
 - Warfarin, displacement interaksjon
 - Senker Li⁺ clearance
 - Øker nefrotoksisitet ved cefalosporin-behandling
 - NSAIDs, probenecid (hemmere av organisk anion transporter) motvirker effekten

Kaliumsparende diuretika: Aldosteronantagonister

- Kjemi
 - Syntetiske steroider

- Legemidler
 - Spironolakton
 - Eplerenon
 - Kanrenoat

- Virkningsmekanisme
 - Kompetitiv hemmer av aldosteron receptor
 - Hemmer dannelse av aldosterone-induced proteins (AIPs) -> hemmer aktivering av silent Na⁺ kanaler
 - (Hemmer dannelse av aktiv aldosteron metabolitt)



Kaliumsparende diuretika: Aldosteronantagonister

- Effekt
 - (Hemmer dannelse av aktiv aldosteron metabolitt)
 - Virker (sterkest) ved høyt aldosteronnivå
 - Antall åpne Na⁺ kanaler reduseres
 - Økt utskillelse av Na⁺, HCO₃ og Cl⁻ (og vann)
 - Redusert utskillelse av K⁺, H⁺ (NH₄)
 - Begrenset diuretisk effekt fordi den distale Na⁺/K⁺ utveksling utgjør kun 2 % av filtrert Na⁺
 - Antihypertensiv effekt
 - Hindrer hypokalemi ved tiazid-/slyngediuretika

- Farmakokinetikk

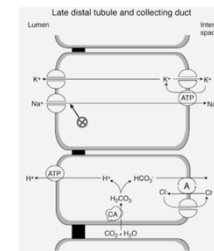
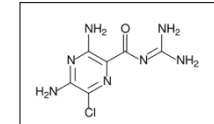
	Spironolakton	Eplerenon	Kanrenoat
Biotilgj.	70%	> 70%	100 % (I v)
Proteinbind.	99 %	50 % (AGP)	98 %
Eliminasjon	M	M	M+(R)
T 1/2	10 min	5 t	0.5 -> 16 t
Virkning, start	ca 24 t	?	2-3 t (I v)
Virkning, varigh.	ca 72 t	> 24 t	38-72 t

Kaliumsparende diuretika: Aldosteronantagonister

- Farmakokinetikk (forts)
 - Kanrenen er aktiv metabolitt av spironolakton
- Bruk
 - Hindrer K⁺ tap ved behandling av
 - hypertensjon,
 - ødem og
 - hjertesvikt
 - med diuretika
 - Primær hyperaldosteronisme
- Bivirkninger
 - Hyperkalemi (obs kalium-supplementering, ACE hemmere)
 - Androgenliknende effekter (hirsutisme, hudreaksjoner) (S)
 - Gynekomasti, impotens (S)
 - Gastrointestinale bivirkninger
 - CNS effekter, sedasjon
- Interaksjoner
 - Salisylater hemmer tubular sekresjon av K⁺ -> hemmet diuretisk effekt
 - Endret metabolisme av digitalisglykosider
 - Hemmere av P-450 -> økt effekt av E

Kaliumsparende diuretika: Amilorid

- Kjemi
 - Et pyrazinoylguanidin-derivat
- Legemidler
 - Amilorid
- Virkningsmekanisme
 - Blokkerer Na⁺-kanal (ENaC) fra luminal side i distale nefron
 - Hemmer K⁺ utskillelse koblet til Na⁺ opptak
 - Effekten uavhengig av aldosteron
- Effekt
 - Økt utskillelse av Na⁺, Cl⁻ og vann
 - Redusert utskillelse av K⁺, H⁺, NH₄⁺ og Mg²⁺.
 - Acidosevendens
 - Begrenset diuretisk effekt

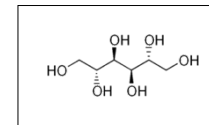


Kaliumsparende diuretika: Amilorid

- Farmakokinetikk
 - Biologisk tilgjengelighet: 30-90 %
 - Ingen/liten proteinbinding
 - Eliminasjon: Renal, ved den proksimale kation transporter
 - T_{1/2}: 20 t
 - Virkning, start: 2 t
 - Virkningstid: 18 t
- Bruk
 - Markedsføres kun i kombinasjon med hydroklortiazid
 - Hindrer K⁺ tap ved behandling av
 - hypertensjon,
 - ødem og
 - hjertesvikt
 - med diuretika
 - Kontraindikasjoner: nyresvikt og graviditet
- Bivirkninger og interaksjoner
 - Hyperkalemi
 - Unngå bruk sammen med spironolakton
 - ACE hemmere -> hyperkalemi

Osmotiske diuretika

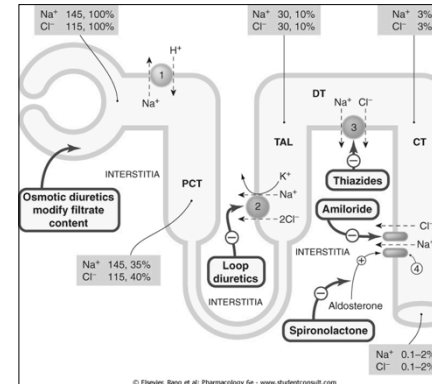
- Kjemi
 - Sukkeralkohol
- Legemidler
 - Mannitol
- Virkningsmekanisme
 - Filtreres glomerulært, sekreses, ingen tilbakediffusjon
 - Osmotisk aktiv
 - Kryser ikke biologiske membraner
- Effekter
 - Økt utskillelse av vann, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Cl⁻, HCO₃⁻
- Farmakokinetikk
 - Absorberes dårlig, gis iv
 - Metaboliseres ikke, utskilles renalt
 - T_{1/2} = 1 t



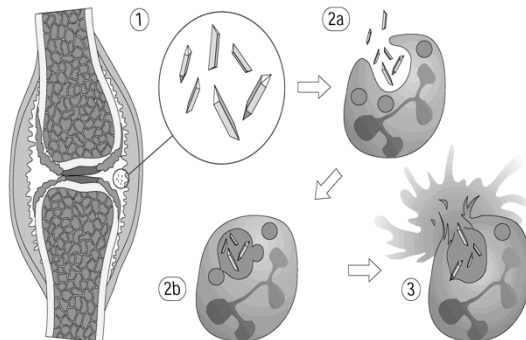
Osmotiske diuretika

- Bruk
 - Hjerneødem
 - Økt intraokulært trykk
 - Forsert diurese, forgiftninger
 - Oligouri ved nyresvikt (øker GFR)
- Forsiktig ved
 - Dehydrerte pasienter
 - Hypervolumemi
 - Hjertesvikt, lungeødem
 - Intrakranielle blødninger

Virkningsted for diuretika



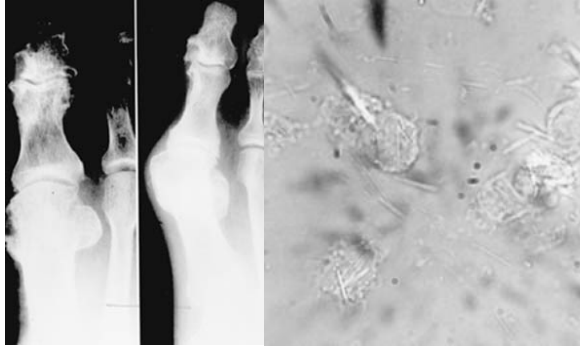
Urinsyregikt



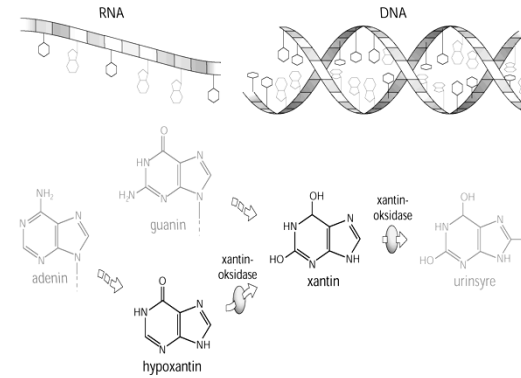
Urinsyregikt



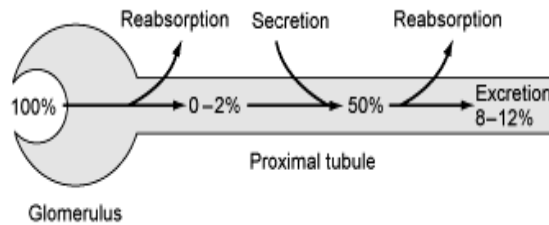
Urinsyregikt



Dannelse av urinsyre



Utskillelse av urinsyre

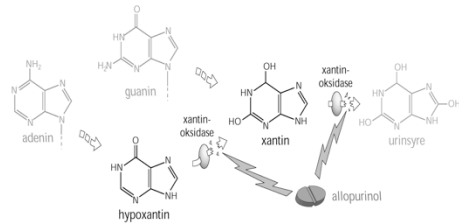
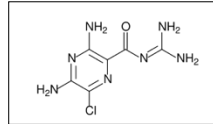


Behandlingsstrategier

- Redusert dannelse av urinsyre
– allopurinol
- Økt utskillelse av urinsyre
– probenecid
- Red. migrasjonsevne av fagociterende celler
– kolkisin
- Damping av inflammasjon
– NSAIDs

Allopurinol

- **Kjemi**
 - Hypoxantinanalag
- **Virkningsmekanisme**
 - Hemmer xanthinoksidase
 - Reduserer produksjonen av urinsyre
 - Xanthin/hypoxantin utskilles

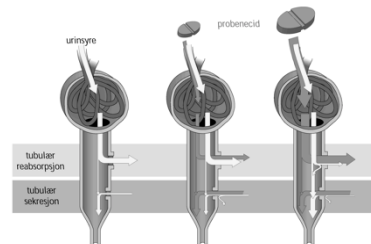
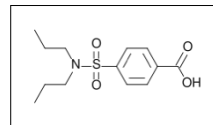


Allopurinol

- **Effekter**
 - Fall i plasma ureat
 - Løser opp tophi
 - Hindrer dannelsen av nyrestein (ureat)
 - Anfallshyppigheten kan øke tidlig i behandlingen pga mobilisering av ureat
- **Farmakokinetikk**
 - God biologisk tilgjengelighet (80-90%)
 - T_{1/2} = 2 t (akt. metabolitt 24 t)
 - 20 % utskilles renalt -> dosereduksjon v/nyreinsuff. som regel ikke nødvendig
- **Bruk**
 - Tofes urinsyregikt
 - Profylakse ved hyppige urinsyregiktanfoll
 - Urinsyregikt ved nyresvikt
 - Konkrementdannelse i nyrerer/urinveger
 - Sekundær urinsyregikt
- **Bivirkninger og interaksjoner**
 - Utslett og leverpåvirkning
 - Hemmer nedbrytning av 6MP

Probenecid

- **Kjemi**
 - Benzosyrederivat
- **Virkningsmekanisme**
 - Små doser hemmer tubulær sekresjon men ikke reabsorpsjon av urinsyre
 - Store doser hemmer tubulær sekresjon og reabsorpsjon av urinsyre

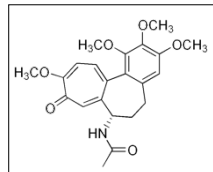
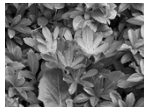


Probenecid

- **Effekter**
 - Sur urin
 - Hemmer tubulær sekresjon av en rekke eksogene substanser
 - MTX, penicillin, glukoronider av NSAIDs mm
- **Farmakokinetikk**
 - Biologisk tilgjengelighet nær 100 %
 - T_{1/2} doseavhengig; 4 - 12 t
 - Proteinbinding 90 %; ubundet undergår glomerulær filtrasjon
 - Aktiv sekresjon i proximale tubuli, liten tilbakeresorpsjon ved sur urin
- **Bruk**
 - Urinsyregikt, uten renale komplikasjoner eller konkrement
 - (Sammen med penicillin for å øke doseringsintervallet)
- **Bivirkninger**
 - Gastrointestinale
 - Hematologiske (sjelden)
- **Interaksjoner**
 - Øker serumkonsentrasjon av en rekke legemidler -> Aciklovir, analapril, rifampicin m. fl.

Kolkisin

- **Kjemi**
 - Alkaloid isolert fra *Colchicum autumnale*



- **Virkningsmekanisme**
 - Bindes til tubulin, hemmer polymerisering og mitose
 - Hemmer leukocytmigration og fagocytose
 - Hemmer sekresjon av kjemotaktiske faktorer og histamin (mastceller)
- **Effekter**
 - Virker antiinflammatorisk (kun) ved krystallsynovitt
- **Farmakokinetikk**
 - Biologisk tilgjengelighet: 25 - 50 %.
 - T_{1/2} = 5 t

Kolkisin

- **Bruk**
 - Akutt anfall av urinsyreigigt
 - Profylaktisk ved gjentatte anfall og ved behandlingsoppstart
 - Må ikke brukes under graviditet og ved gastritt
- **Bivirkninger**
 - Gastrointestinale: Kvalme, brekninger og diare
 - Bloddyskrasier ved langvarig behandling
- **Interaksjoner**
 - Øker konsentrasjonen av ciklosporin
 - Erytromycin øker konsentrasjonen av K