

Nevrobiologisk forståelse av

kan gi også en medisinsk ramme for forståelsen av rusmiddel

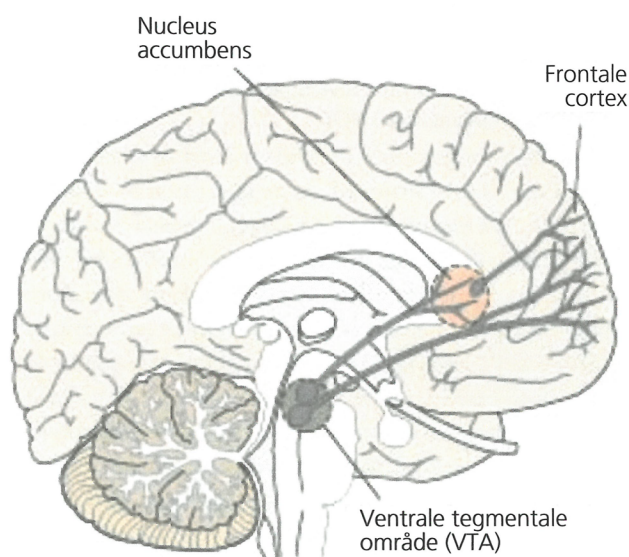
AV JØRGEN G. BRAMNESS

I eldre tider omtalte man de fysiske komponentene av rusmiddelavhengighet (toleranse og abstinens) som den virkelige avhengigheten, mens det andre var «bare psykologi». Som om endret tro eller vilje kunne løse problemet. Nyere forståelse av rusmiddelavhengighet peker imidlertid på at den psykologiske delen av avhengighet kan være den vanskeligste å behandle. Det er nok noe forenklet å prøve å forstå rusmiddelavhengighet som enten et fysisk eller psykisk fenomen. Andre synsvinkler må brukes for å forstå og behandle rusmiddelavhengighet. Rusmiddelavhengighet må forstås innen en biopsykososial modell, der alle de tre vinklingene er like viktig. Moderne nevrobiologisk forståelse av rusmiddelproblemer kan være med på å gi oss en medisinsk/biologisk forståelse av «den psykologiske biten» av rusmiddelavhengighet.

Hjernens belønningssystem

Utviklingen av rusmiddelavhengighet omhandler prosessen fra kontrollert, sosial bruk av et rusmiddel til ukontrollert eller kompulsivt bruk. Som leger og allmennpraktikere

FIGUR 1. Hjernens belønnings- og motivasjonssystem består i en meget forenklet framstilling bl.a. av mesolimbiske dopaminerge nevroner som strekker seg fra det ventrale tegmentale område (VTA) i den forlengede marg mot nucleus accumbens (NAc) og videre mot prefrontal cortex.



Jørgen G. Bramness

Professor Jørgen G. Bramness er forskningsdirektør ved Senter for rus og avhengighetsforskning ved Universitetet i Oslo og innehar en deltidsstilling ved Avdeling for legemiddel-epidemiologi ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Utdannet lege fra Universitetet i Oslo og psykiater fra Diakonhjemmets sykehus. Han har gjort forskning innen områdene psykiatrisk epidemiologi, klinisk farmakologi og rusmiddelmisbruk, og har publisert mer enn 50 vitenskapelige artikler.

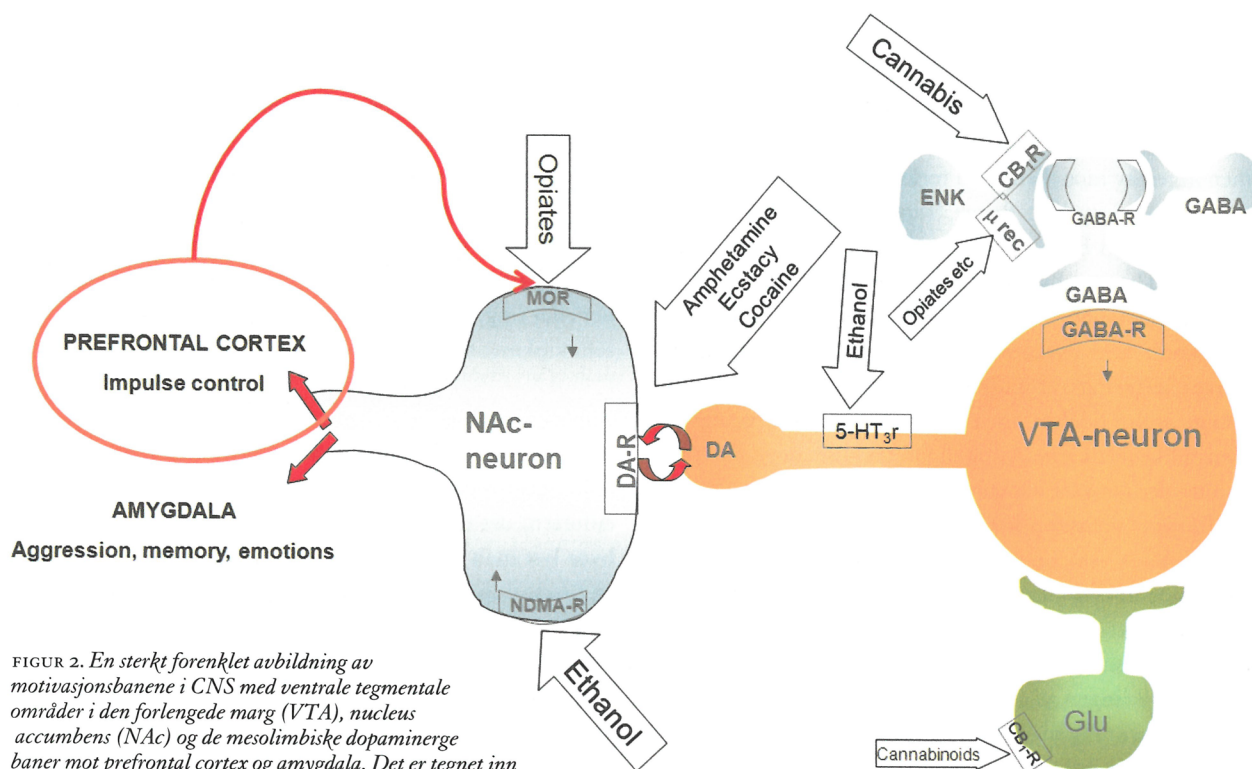
har vi nytte av også den nevrobiologiske forståelsen av hva disse prosessene innebærer. Forståelsen har som hovedfokus endringer i hjernens belønningssystem eller motivasjonsbaner. Sentralt står de mesolimbiske dopaminerge baner som går fra den forlengede marg, spesielt det ventrale tegmentale området (VTA) til nucleus accumbens (NAc) (FIGUR 1). Også områder som prefrontal cortex og amygdala er involvert. Disse deler av hjernen er fra naturens side involvert i hva vi oppfatter som meningsbærende aktivitet og stimuleres av utsikten til å tilfredsstille et behov. Dette gjelder behov som det å spise når man er sulten, drikke når man er tørst, løfte opp et barn som skriker eller å ha sex.

Nyere nevrobiologisk forskning har vist at alle kjente rusmidler, ja, nesten all atferd som har en rus- eller avhengighetskomponent, virker inn på dette systemet. Sterkt forenklet kan vi si at sentralstimulerende midler som amfetamin eller kokain virker direkte i synapsene i NAc ved å øke tilgjengelig dopamin (enten via øket frigjøring eller minket reopptak av dopamin), mens alkohol, opiater eller cannabis virker «oppstrøms» for VTA og stimulerer til øket frisetting av dopamin i NAc ved en serie med stimulerende prosesser (eller hemming av hemmende prosesser) som gir det samme resultatet. Hvordan for eksempel tvangsspising eller spilleavhengighet øker dopaminfrigjøringen i NAc er ikke kjent, men at det gjør det er vist i ulike typer forskning.

Ved bruk av ulike rusmidler blir frisettingen av dopamin i NAc mye sterkere enn når man tilfredsstiller naturlige

rusmiddelp problemer

avhengighet



FIGUR 2. En sterkt forenklet avbildning av motivasjonsbanene i CNS med ventrale tegmentale områder i den forlengede marg (VTA), nucleus accumbens (NAc) og de mesolimbiske dopaminerge baner mot prefrontal cortex og amygdala. Det er tegnet inn hvor de ulike rusmidlene i hovedsak virker og hvilke reseptorer de virker på. CBR er cannabinoidreseptoren, GABA-R en gammaaminosmørsyrereseptorer, μ -rec og mor er opiatreseptorer, glu er glutamaterge nevroner, NDMA-R er en glutamatreseptor, DA-R er dopaminreseptorer og 5-HT-r er en serotoninreseptor (modifisert av forfatteren etter en originaltegning av Bachs og Mørland).

behov. Disse sterkere stimuli vil kunne overgå det naturen selv kan tilby av stimulering eller mening. Det har blitt sagt at rusmiddelavhengighet er en slags «maktvertagelse» av de mesolimbiske dopaminerge baner. Rusmiddelet tar over rollen som det mest betydningsfulle. Disse funn fra dyremodeller gir umiddelbar gjenklang i klinikken; dette synes å forklare at rusmiddelbruket fortsetter til tross for mange negative konsekvenser og at rusmiddelet synes å ha forrang framfor mat, drikke, omsorg og kjærlighet for den rusmiddelavhengige.

Nevrobiologi

Ut fra denne nevrobiologiske forståelsen av motivasjonssystemet og hvor rusmidler virker inn har vi fått en utvidet forståelse for hvordan og hvor rusmidler virker (FIGUR 2). Amfetamin virker direkte på frigjøringen av dopamin i NAc ved at presynaptiske vesikler tømmer dopamin inn i de synaptiske spaltene, mens kokain i tillegg til dette også hemmer presynaptisk reopptak (amfetamin har nok også denne virkningen i noen grad). Mange andre rusmidler

påvirker de dopaminerge nevronene fra VTA til NAc. Ved å stimulere disse øker blant annet alkohol den dopaminerge frisettingen i NAc. Opioider, cannabis og benzodiazepiner virker ved å hemme hemmende nevroner som befinner seg «oppstrøms» fra VTA. Gjennom en demping av hemmende nevroner vil aktiviteten i de dopaminerge nevronene i VTA øke.

Bildet er imidlertid mer komplisert enn dette. For eksempel finnes det også opiatreseptorer i NAc. Dette kan forklare at opioidantagonister (for eksempel naltrekson (Revia®)) ikke bare kan motvirke de forsterkende effektene av opiat selv og alkohol (en demping av opiateffekter vil føre til en lavere firing i dopaminerge nevroner som alkohol virker på), men også at det kan ha en effekt på stoffer som virker direkte i NAc. Til slutt kan vår forståelse av det mesolimbiske dopaminerge systemets interaksjoner med rusmidler gi oss en forståelse for hvordan behandling med antipsykotika og blokkering av dopamin D₂-reseptorer kan føre til en øket tilbøyelighet for psykiatriske pasienter til å

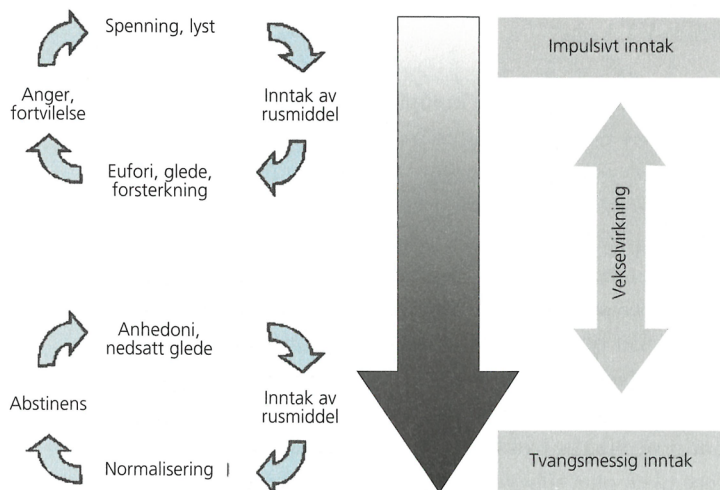
ruse seg. Pasienter på antipsykotika kan oppleve rusmidler som en mulighet til å behandle de anhedoniske bivirkningene D_2 -blokkade kan gi.

To modeller for forståelse

Ut fra denne sentrale forståelsen av kjernen i avhengighet har det vokst frem minst to ulike «skoler». Den første fra George F. Koob fra La Jolla i California. Den andre fra Terry Robinson og Kent Berridge fra Ann Arbor i Michigan. Begge modeller bidrar med åpenbart nyttig forståelse, men ingen av modellene kan forklare alt! De har altså sine svakheter og styrker. Begge bygger på et solid teoretisk byggverk med basis i moderne neurobiologi, men det er ikke alltid lett å se hvor evidens slutter og «educated guess» begynner. Mange av funnene kommer fra dyremodeller. Riktignok har dyremodeller for rusmiddelavhengighet større overføringsverdi til mennesker enn dyremodeller for mange andre lidelser, men den nøyaktige overføringsverdien er likevel ukjent. Av og til foretas «pseudogenial translasjon» der man ser «åpenbare kliniske paralleller» uten at det finnes evidens for dette.

Koob sine neurobiologiske teorier om avhengighet tar sitt utgangspunkt i at rusbruk gjerne begynner som ett eller en rekke impulsive inntak, men ender med mer tvangspregt bruk. Utviklingen av avhengighetstilstanden skjer gjerne i en vekselvirkning mellom disse to handlingsmåtene (FIGUR 3). Impulsiv tagging av rusmidler kjennetegnes ved at man opplever en spenning eller en opphisselse ved utsikten til et rusmiddel, tar det mer eller mindre impulsivt for så å oppleve de positive effektene av rusmiddelet. Etterpå vil man kanskje oppleve skyldfølelse eller anger for det man har gjort. Ifølge teorien kan denne skyldfølelsen eller angren i

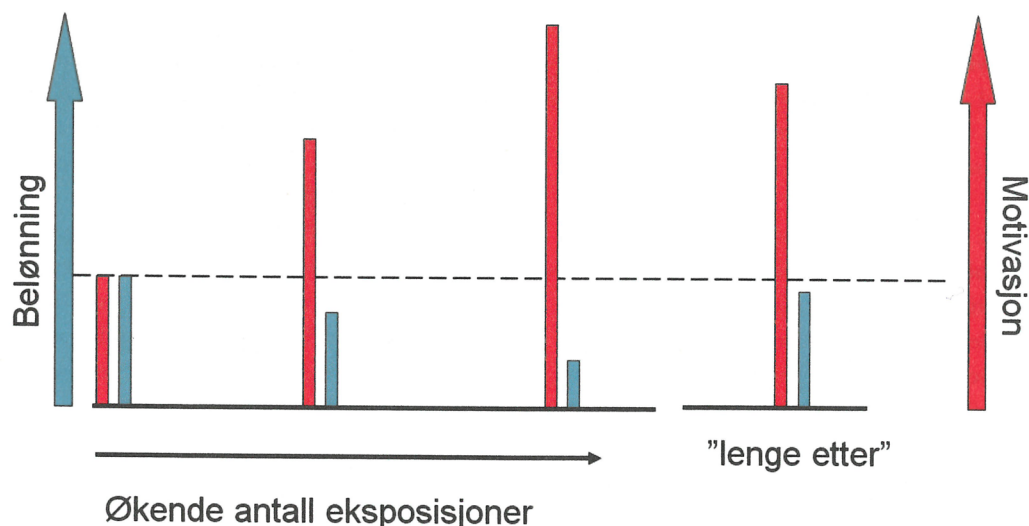
FIGUR 3. George F. Koob ser på rusmiddelavhengighet som en dynamisk utvikling fra impulsdrevet til tvangspregt inntak av rusmidler. Illustrasjonen er sterkt forenklet av forfatteren etter flere av Koobs illustrasjoner.



seg selv gjøre en mer sårbar for å komme i en ny situasjon for inntak. Etter hvert får vi et mer tvangspregt inntak hvor ubehagsfølelsen, angsten og de negative opplevelser heller enn impulsen er det som utløser rusmiddelinntaket. Utsiktene til å innta og det å innta rusmiddelet vil være en lettelse, en tilnærming til normaltilstanden, mens abstinensen oppleves som subnormal. Man beveger seg altså fra en situasjon hvor man inntar rusmiddelet for å oppleve gode ting til en situasjon hvor man inntar rusmiddelet for å unngå negative. Begge disse sidene ved utvikling av avhengighet har klare neurobiologiske korrelater. I tillegg legger Koob vekt på begrepet «craving», som best kan oversettes med det norske «sug» eller lyst til å innta rusmiddelet. Han nevner at både ytre stimuli, som mennesker, situasjoner eller ting, kan utløse dette suget, men også indre stimuli som tanker, assosiasjoner eller følelser.

Robbison og Berridge legger i sin teori vekt på at rusmiddelavhengighet er kjennetegnet av to ledsagende, men ulike fenomener. For det første hvor godt et rusmiddel oppleves; euforien, det de kaller «liking». Det andre fenomenet er hvor lyst man har på stoffet, hvilken betydning det får for en («wanting»). Disse to fenomenene henger sammen. Det er vanskelig å tenke seg at man får lyst på et stoff hvis man ikke har noen positive opplevelser ved det. Det er, i følge teorien, likevel viktig å oppfatte dette som to separate fenomener. Grunnen til at det er nyttig å skille dem, er at de to fenomenene utvikler seg forskjellig gjennom en rusmisbrukskarriere. Mens «liking» vil minke ved repetert bruk, vil «wanting» øke (FIGUR 4). Det positive utbyttet synker fordi man oppnår en toleranse for rusmiddeleffektene. Likevel øker betydningen rusmiddelet får i ens liv, også etter at rusmiddelet tilsynelatende har sluttet å gi positive effekter. Mange rusmiddelbrukere bruker rusmiddelet nesten tvangsmessig til tross for at det ikke lenger kan oppleves noen positivt ved dette, av og til ikke en gang frihet fra abstinens. Rusmiddelet overtar en nesten bisart stor plass i personens liv til tross for at det stort sett også oppleves som negativt av personen selv. Forsøkene til Robbison og Berridge har også vist at selv etter lang tids avholdenhet og en tilnærmet normalisering av rusmiddelvirkningen («liking») vil betydningen av rusmiddelet og sug («wanting») bruke ytterligere tid på å normalisere seg. Kanskje går det aldri tilbake til det normale. Dette kan forklare hvorfor mange får tilbakefall selv etter lang tids avholdenhet. Dette går godt sammen med en forståelse av rusmiddelavhengighet som en sykdom. Også Robbison og Berridge legger vekt på at cravingen kan utløses av mange stimuli på samme måte som Koob.

Disse teoriene har gitt innsikt i en rekke sider ved rusmiddelavhengighet. De har pekt på likheten mellom alle de



FIGUR 4. Robinson og Berridge skiller klart mellom belønning (blå søyler: «liking») og motivasjon (røde søyler: «wanting») i utviklingen av rusmiddelavhengighet. Mens belønningen ved gjentatte inntak synker grunnet toleranseutvikling og nesten når normalnivå etter lang tids abstinens vil motivasjonen sensiteres («incentive sensitization») eller øke og ikke vende tilbake til normaltilstanden selv etter lang tids avhold. (Illustrasjon ved Mørland, modifisert etter Robinson og Berridge)

ulike rusmidlene og annen avhengighetslignende atferd. De har gitt oss en forståelse for hvordan faktorer som omsorgssvikt og andre risikofaktorer gir en øket sannsynlighet for å utvikle avhengighetsproblemer. De har pekt på ulike elementer i avhengigheten og godtgjort at avhengighet er noe som varer lenger enn den farmakologiske virkning eller ettervirkning de ulike rusmidlene har. Og ikke minst har de gitt oss en dypere forståelse for hvordan de ulike rusmidlene virker alene eller sammen og gitt en forståelse av hvordan substitusjonsbehandling kan virke og hvordan vi kan utvikle medisiner mot ulike aspekter av rusmiddelavhengigheten. De mest lovende medikamentelle intervensjonene for å dempe bruk og sug etter bruk har hittil vært opioidantagonisten naltrekson (Revia®) og cannabinoidreseptorantagonisten rimonabant (Acomplia®). Nevrobiologisk rusmiddelforskning har gitt oss forståelsen av hvordan disse tilsynelatende spesifikke antagonistene kan brukes til å dempe sug og motvirke bruk av en rekke rusmidler; også andre enn dem midlene er direkte antagonister til.

Vi mangler fortsatt kunnskap

Men det er også mange ting som ikke forklares ut fra teoriene. Til tross for at vi vet noe om sårbarhetsfaktorer mangler vi mye kunnskap om hvorfor noen kan bruke samme rusmiddel i samme mengde over samme tid, men likevel ikke bli avhengig. Vi vet for lite om hva som predikerer overgangen fra sporadisk bruk til misbruk og deretter til avhengighet. Vi vet enda mindre om hvordan man kan gå den andre veien; fra avhengighet til å kvitte seg med problemet. Den nevrobiologiske forståelsen av rusmiddelproblemet har enda gitt lite på behandlingssiden.

Det nødvendige biopsykososiale perspektivet

På et mer overordnet nivå har imidlertid denne tenkningen bidratt med en rekke «bivirkninger». Rusmiddelbruk og problemer bør forstås innen en biopsykososial modell. Lenge har den biologiske forståelsen vært svakt representert og den nevrobiologiske kunnskapen på feltet har nok vært med på å styrke den medisinske sfære innen rus og avhengighet. Rus og avhengighet skal på ingen måte bare tilhøre medisinen, men det er et viktig framskritt at medisinen også interesserer seg for dette feltet. I noen grad har denne typen forståelse bidratt til at opioidavhengige kan substitueres, at dobbeltdiagnosepasienter får behandling for sin psykiske lidelse til tross for den forvanskende rusen og kanskje at den somatiske omsorgen for ruspasienten økes. Antagelig er det nå også slik at man kan gi en bedre psykiatrisk diagnostikk og behandling til de mange rusmisbrukere som sliter med psykiske problemer som angst og depresjon ved siden av sin ruslidelse.

Mange har imidlertid advart mot uheldige bivirkninger av den nevrobiologiske forståelsen av rusmiddelavhengighet. Ved å kalle rusmiddelbruk «en kronisk tilbakevendende hjernesykdom» og ha et for mekanistisk syn på rusmiddelavhengighet kan man ta bort håpet om bedring fra den enkelte pasient. Men det er ikke slik at den nevrobiologiske forståelsen tar bort verken pasientens vilje eller ansvar. Den rusavhengige har på godt (og vondt) fremdeles muligheten (og plikten) til å velge. Men den rusmiddelavhengige vil oppleve at friheten i valgene kanskje er annerledes og mer begrenset, i hvert fall i en periode. Nevrobiologisk rusmiddelforskning har forklart noe om hvorfor det er slik. At forståelsen av rusmiddellidelser svinger mellom moral og

sykdom er intet nytt. Det er et håp at nevrobiologisk forståelse ikke bidrar til å fjerne viljen og for så vidt moralen fra området selv om en medisinsk forståelse (en sykdomsmodell) introduseres.

For det kan være mange farer forbundet med ha et for enkelt «sykdomsbilde» av rusmiddelproblemer. Man har tidligere sett at dette har åpnet veien for lettvinne «medisinske» løsninger. Her kan nevnes «ultra-rapid» detoksifisering under narkose, i ekstreme tilfeller (og ikke bare i eldre tid) stereotaktisk (hjerne-) kirurgi, genetisk testing og en overdreven tro på medikamentell behandling, inkludert en overdreven tro på at subsitusjon kan løse alle problemer for den opiatavhengige.

Den ovenstående presentasjon av nyere nevrobiologisk forsknings bidrag til forståelsen av rusmiddelavhengighet er sterkt forenklet. Dette for å prøve å formidle noen av de sentrale elementene på en nokså forståelig måte. Virkeligheten er selvsagt mer kompleks. Hvor mye mer kompleks vet vi ikke, for selv om denne forskningen har kommet langt i forhold til det som er presentert her, er det en nokså bred enighet om at man bare så vidt har begynt å forstå hvordan hjernen er involvert i avhengighet og hvordan man eventuelt kan påvirke hjernen for å hindre utvikling av rusmiddelavhengighet eller hjelpe folk ut av en slik situasjon.

Noen har hevdet at forståelsen av denne siden ved rusmiddelavhengighet er kommet så kort og gitt så få resultater at det ikke er brukbart til noen ting. «Det finnes alltid et nevrobiologisk korrelat» har det vært sagt – implisitt at dette ikke kan brukes til noe annet enn forvirrende hjernetrim eller å pakke rusmiddelfeltet inn i en moderne innpakning for å selge det med fargerike hjernebilder og kompliserte figurer til de som bevilger penger til forskning. Det er en viktig oppgave å skaffe penger til rusmiddelforskning, men hvis dette var den eneste hensikten var det kanskje en dyr, komplisert og unødvendig omvei å gå.

Jeg mener at vi som leger trenger å sette oss inn i, forstå og forholde oss til nyere hjerneforskning for bedre å forstå og hjelpe våre rusmiddelavhengige pasienter. Vi må ikke ha overdreven tro på hva dette kan forklare eller hjelpe til med i behandlingen, men samtidig må vi se at denne forståelsen har bidratt til mye positivt og gir håp om muligheter i framtida.

Forslag til videre lesing

1. Koob GF, Le Moal M. *Neurobiology of Addiction*. Academic Press, London 2006.
2. Erickson CK. *The Science of Addiction: From Neurobiology to Treatment*. W.W. Norton & Co, New York 2007.
3. Robinson TE, Berridge KC. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363: 3137–46.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til: j.g.bramness@medisin.uio.no

C Burinex «LEO» Diuretikum.

ATC-nr.: C03C A02

T INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 0,5 mg/ml: 1 ml inneholder: Bumetanid 0,5 mg, dinatriumfosfatdihydrat 0,9 mg, natriumdihydrogenfosfatdihydrat 0,27 mg, xylitol 45 mg, vann til injeksjon til 1 ml. C03C A02

T TABLETTER 1 mg, 2 mg og 5 mg: Hver tablett inneholder: Bumetanid 1 mg, resp. 2 mg og 5 mg, laktose, hjelpestoffer. Tabletter 1 mg og 5 mg: Med delestrek. C03C A02

Indikasjoner: Injeksjonsvæske og tabletter 1 mg og 2 mg: Alle former for ødemer, også ved nedsatt nyrefunksjon. Sterkt nedsatt nyrefunksjon (glomerulusfiltrasjon < ca. 20 ml/minutt). Nyresvikt, nefrotisk syndrom. Kronisk lungeødem, refraktære ødemer med hjertesvikt. **Dosering:** Det er av betydning at doseringen individualiseres og tilpasses pasientens kliniske status. **Injeksjonsvæske:** Hvor øyeblikkelig virkning ønskes eller der peroral behandling ikke kan gjennomføres, brukes bumetanid intravenøst eller intramuskulært. **Akutt lungeødem:** 2 mg (4 ml) i.v., ev. gjentatt med 10-15 minutters intervall. Alvorligere tilfeller inntil 6,25 mg (12,5 ml) i.v., ev. gjentatt. **Akutt nyreinsuffisiens:** 6,25-12,5 mg (12,5-25 ml) langsomt i.v. eller i 500 ml infusjonsvæske gitt over 1-2 timer, ev. gjentatt. **Forsert diurese ved urologiske operasjoner:** 1 mg (2 ml) i.v. ved operasjonens avslutning, ev. gjentatt. **Legemiddelforgiftninger:** Initialt 2 mg (4 ml) i.v., deretter avpasses dose og intervall etter ønsket timediurese. **Hypertensive kriser:** 2 mg (4 ml) i.v., ev. gjentatt. **Tabletter: 1 mg og 2 mg:** 0,5-2 mg daglig avhengig av alvorlighetsgraden. Dosen kan økes gradvis med intervaller på minst 6 timer inntil den ønskede virkning er oppnådd. I alvorlige tilfeller 2-4 mg daglig. Døgndosen kan med fordel gis som flere daglige doser. **5 mg:** Hos pasienter med nyreinsuffisiens forekommer store individuelle forskjeller i diuretisk respons. Dosen bør innstilles gradvis til ønsket effekt er oppnådd. Høyeste enkelt dosering bør begrenses til 10 mg. I litteraturen er det rapportert doseringer på inntil 60 mg pr. døgn. **Kontraindikasjoner:** Truende eller manifest leversvikt og leverkoma. Anuri som ikke har respondert på furosemid, bumetanid eller torasemid. Dehydrering eller hypovolemi. Allergi mot sulfonamider eller bumetanid. Hypertensjon under graviditet. **Forsiktighetsregler:** Forsiktighet utvises ved behandling av pasienter med stor risiko for utvikling av elektrolyttforstyrrelser eller ved hypovolemi. Serumkalium bør bestemmes før behandling startes og bør kontrolleres regelmessig, særlig ved høy dosering. Hypokalemi sees særlig hos eldre pasienter med hjertesvikt, nedsatt leverfunksjon og ensidig ernæring. En må spesielt være oppmerksom på hypokalemi hos digitaliserte pasienter. Forsiktighet utvises ved behandling av pasienter med diabetes mellitus og urinsyreigitt, da loop-diuretika kan forverre disse tilstandene. Hos pasienter disponert for urinsyreigitt må urinsyrekonentrasjonen i serum kontrolleres. Pasienter på adekvat diuretikabehandling skal ikke stå på streng saltfattig kost, da behandling med loop-diuretika kan gi hyponatremi. Urinmengden skal kontrolleres. Pasienter med partiell obstruksjon av urinstrømmen krever nøye overvåkning, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Pasienter bør informeres om at Burinex kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-/galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. **Interaksjoner:** Bumetanid kan forsterke ototoksisiteten av aminoglykosider og andre ototoksiske legemidler. Pga. faren for irreversibel skade, må disse legemidlene bare gis samtidig dersom sterke medisinske grunner foreligger. Høye doser av visse cefalosporiner og bumetanid kan gi økt nefrotoksisk effekt og nedsatt nyrefunksjon. Samtidig bruk av litium kan øke litiumkonentrasjonen i plasma. Serumlitium må kontrolleres regelmessig. Ved oppstart eller doseøkning med ACE-hemmer kan alvorlig hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon oppstå. Bumetanid bør da enten midlertidig seponeres eller bumetaniddosen reduseres 3 dager før behandling med ACE-hemmer påbegynnes/dosen økes. Samtidig bruk av legemidler som gjennomgår tubulær sekresjon kan redusere effekten av bumetanid. **Graviditet/Amning:** **Overgang i placenta:** Skal ikke brukes ved preeklampi. Farmakodynamiske effekter som elektrolyttforstyrrelser, redusert plasmavolum og neonatal trombocytopeni kan være skadelig for fosteret. Behandling av gravide må bare skje på streng indikasjon. **Overgang i morsmelk:** Går over i morsmelk og kan hemme laktasjonen. Det er sannsynlig at barn som ammes påvirkes ved terapeutiske doser. Skal derfor ikke brukes ved amming. **Bivirkninger:** **Hypoglykemi:** Hypokalemi, hypokloremisk alkalose, hyponatremi, hypovolemi, hyperurikemi og hypomagnesemi. **Mindre hyppige:** Muskelkramper. **Sjeldne (<1/1000):** Blod: Leukopeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Gastrointestinalt besvær. Hørsel: Reversibel nedsatt hørsel. Metabolske: Hyperglykemi. Øvrige: Allergiske reaksjoner, vaskulitt, svimmelhet. **Andre opplysninger:** Bumetanid kan gi utslag på prøver ved dopingkontroll. **Injeksjonsvæske:** Væsken er nøytral og kan blandes med de fleste infusjonsvæsker, unntatt de sterkt sure. **Rekvireringsregler:** **Tabletter 5 mg:** Behandlingen skal være instituert av sykehus eller spesialist i indremedisin. **Pakninger og priser:** **Injeksjonsvæske:** Amp: 5 x 4 ml kr 91,80, **Tabletter: 1 mg:** Enpac: 100 stk. kr 146,20, **2 mg:** Enpac: 100 stk. kr 265,50, **5 mg:** Enpac: 100 stk. kr 506,40 **T:** 12b(2), 27a(2). Refusjon: 12b(2): Ved oppstart av behandling for ukomplisert hypertensjon (ikke hypertensiv organskade, urinsyreigitt, nedsatt glukosetoleranse eller ubehandlet diabetes) skal tiazid eller tiazid i fast kombinasjon med kaliumtilskudd eller kaliumsparende legemiddel prøves først. Andre legemidler mot hypertensjon kan anvendes som første valg dersom tiazid av medisinske årsaker ikke kan brukes. Årsaken til at tiazid ikke kan brukes skal angis i journalen. Sist endret: 13.10.2008. **Refusjonsberettiget bruk:** Ved alle former for ødemer, også ved nedsatt nyrefunksjon. Sterkt nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt. Ved resistens overfor andre diuretika. **Refusjonskode:** ICPC, D97 Leversykdom IKA, K07 Hovne anklr/ødem, K77 Hjertesvikt, K82 Pulmonal hjertesykdom, U99 Nyresvikt kronisk, ICD, I27 Andre pulmonale hjertesykdommer, I50 Hjertesvikt, K70 Alkoholisk leversykdom, K72 Leversvikt, ikke klassifisert annet sted, K74 Fibrose og cirrhose i lever, N18 Kronisk nyresvikt, R60 Ødem, ikke klassifisert annet sted. Vilkår: Ingen spesifisert