

## Kihtilääkkeet

### Hyperurikemia ja kihti

Kihti on heterogeeninen ryhmä perittyjä ja hankittuja sairauksia. Niille ovat tunnusomaisia toistuvat akuutit niveltulehdukset, uraattikiteiden esiintyminen nivelnesteessä, plasman uraattipitoisuuden lisääntyminen sekä kihtikyhmyt nivelten ympäristössä, rustossa ja ihon alla. Monilla potilailla on lisäksi krooninen interstitiaalinen munuaissairaus ja virtsatiekiviä.

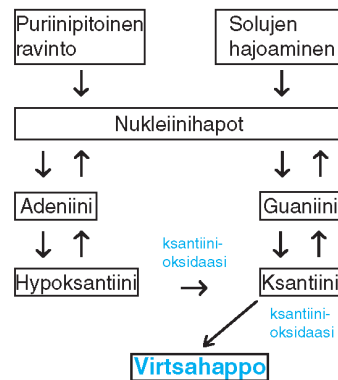
Virtsahappo, 2,6,8-trioksiipuriini, muodostuu ksantiinioksidiaasientsyymin välityksellä puriinien metaboliatuotteista hypoksantiinista ja ksantiinista (kuva 46-1). Elimistön pH:ssa 99 % virtsahaposta on uraattina, happamassa virtsassa suurin osa on huonoliukoisena virtsahappona. Noin kolmasosa uraatista on peräisin puriinipitoisesta dieetistä, kaksi kolmasosaa elimistön omien nukleinihappojen metaboliasta. Normaalisti noin kolmasosa uraatista erittyy suoleen, kaksi kolmasosaa virtsaan. Munuaisten glomeruluksissa uraatti suodattuu primaarivirtsaan ja reabsorboituu lähes kokonaan proksimaalisissa munuaistiehyissä. Virtsaan erittynyt virtsahappo on pääosin peräisin aktiivisesta erityksestä munuaistiehyissä.

Hyperurikemia voi olla primaarinen tai sekundaarinen. Sen syynä on joko uraatin lisääntynyt tuotanto, sen vähentynyt erittyminen munuaisissa tai molemmat. Primaarisessa kihdissä tavallinen syy uraatin kertymiseen on sen vähentynyt erittyminen. Kihtiin liittyvät oireet ja elinvauriot johtuvat uraatin saostumisesta ja kiteiden aiheuttamista reaktioista.

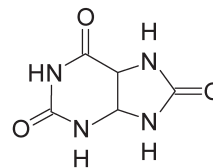
Uraatin muodostumista lisäävät nikotiinihappo, solunsalpaajahoito ja etanoli. Sen erittymistä munuaisissa vähentävät diureetit, salisylaatit, pyratsiiniamidi, nikotiinihappo, etambutoli, levodopa, syklosporiini, etanoli ja lyijy. Diureettien käyttö on tavallisin kohonneen uraattiarvon syy.

Lievän oireita aiheuttamattoman hyperurikemian lääkehoito ei yleensä ole tarpeellista. Kihdin hoidossa on tavoitteena lievittää akuutin niveltulehduksen oireita ja pienentää plasman uraattipitoisuutta niin, että niveltulehdusten toistuminen ja uraatin kertyminen elimiin estyy. Puriininiukka ruokavalio, liikapainon vähentäminen ja alkoholijuomien välttäminen ovat hoidon onnistumisen kannalta tärkeitä.

Akuutin niveltulehduksen hoitoon soveltuvat anti-inflammatoriset analgeetit paitsi asetyylisalisyylihappo, koska se voi lisätä uraattipitoisuutta. Niveleen, suun kautta tai suoneen annettu kortikosteroidi lyhentää artriitin kestoa. Harvoin käytetty kolkisiini voi tulla kyseeseen, jos anti-inflammatoriset lääkkeet ovat vasta-aiheisia. Pitkäaikaishoitoon tarkoitettuja lääkkeitä ei yleensä aleta antaa akuutin kihtikohtauksen aikana.



Kuva 46-1. Virtsahapon aineenvaihdunta.

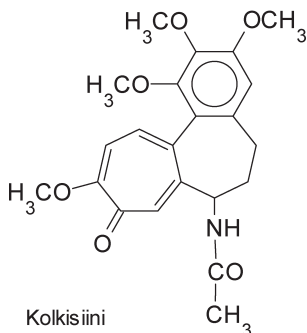


Virtsahappo

- *akuutin niveltulehduksen hoito*

## Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

- *virtсахappopitoisuutta pienentävä hoito*



Pitkäaikaishoidossa käytetään tavallisimmin uraatin muodostumista estävää allopurinolia, joskus uraatin eritystä lisääviä, urikosuurisia lääkkeitä, kuten probenesidia, sulfiinipyratsonia tai bentsbromaronia, joista ainoastaan probenesidi on Suomessa rekisteröitynä valmisteena. Oireisen potilaan hoidon tavoitteena on seerumin uraattipitoisuuden pienentäminen pysyvästi alle tason 360  $\mu\text{mol/l}$ . Urikosuurisia lääkkeitä ei tule käyttää, jos uraatin tuotanto on hyvin suuri (esim. pahanlaatuisten kasvainten hoidon yhteydessä), virtsan erityks on niukkaa, potilaalla on ollut virtsatiekiviä tai hänellä on merkittävä munuaisten vajaatoiminta.

### Kolkisiini

Kolkisiini on *Colchicum autumnale*stä saatava alkaloidi, jota on käytetty satoja vuosia niveltulehdusten hoitoon, mutta uudemmat lääkkeet ovat syrjäyttäneet sen. Kolkisiini ei ole analgeetti, eikä se yleensä lievitä muista syistä kehittyntä niveltulehdusta. Se muodostaa tubuliiniproteiinin kanssa kompleksin ja estää niistä koostuvien mikrotubulusten ja sukkularihmaston muodostumista, jolloin se pysäyttää solunjakautumisen metafaasissa. Tämän vaikutuksen takia sitä käytetään *in vitro* kromosomi- ja muissa solunjakautumistutkimuksissa. Kolkisiini estää neutrofiilien siirtymistä tulehduspaikalle, fagosytoosia ja kemotaktisen faktorin eritystä soluista. Tämän lisäksi leukotrieni B:n tuotanto soluista vähenee. Ainakin osa neutrofiileihin kohdistuvasta vaikutuksesta liittyy kolkisiini-tubuliinikompleksin muodostumiseen.

Kolkisiini imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, ja plasman huippupitoisuus saavutetaan  $\frac{1}{2}$ –2 tunnissa. Kolkisiini erittyy huomattavassa määrin sappi- ja suolinnesteeseen, ja se poistuu elimistöstä pääosin metaboloitumalla useaksi metaboliitiksi.

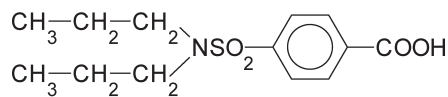
Kolkisiinihoidossa akuutti kihtikohtaus lievittyy suurimmalla osalla potilaista. Alkuannos on yleensä 0,5–0,6 mg, ja hoitoa jatketaan samoin annoksien 1–2 tunnin välein, kunnes kipu helpottuu tai ruoansulatuskanavaperäisiä sivuvaikutuksia ilmaantuu. Tarvittava kokonaisannos on yleensä 5–6 mg eikä se saa ylittää 8 mg:aa. Pitkän puoliintumisaikan takia hoitoa ei yleensä voida toistaa alle kolmen vuorokauden kuluessa. Annosta on pienennettävä maksa- ja munuaissairailta sekä jatkuvaa kolkisiinihoitoa saavilla potilailla. Myös kihtikohtausten profylaktisessa hoidossa voidaan joskus käyttää kolkisiinia pieninä annoksina.

Tavallisin sivuvaikutus on ruoansulatuskanavan ärtyminen: vatsakipu, pahoinvointi ja ripuli. Harvinaisia sivuvaikutuksia jatkuvan annon yhteydessä ovat granulotsytopenia, aplastinen anemia ja hiusten lähtö sekä lihasheikkous. Simetidiini ja erytromysiini hidastavat kolkisiinin metaboliaa, lisäävät sen pitoisuutta ja haittavaikutuksia.

### Probenesidi

- *vaikutus*

Probenesidi on bentsoehapon johdos. Sen vaikutus perustuu kykyyn estää orgaanisten happojen kuljetusta. Proksimaalisissa munuaistiehyissä se estää mm. penisilliinin, nitrofurantoiinin, indomet-



siinin ja metotreksaatin aktiivista eritystä ja lisää niiden pitoisuutta plasmassa. Pieninä pitoisuuksina se voi estää myös uraatin erittymistä munuaistiehyisiin. Kihdin hoidon kannalta on merkityksellistä, että probenesidi estää uraatin reabsorptiota primaarivirtsasta, jolloin sen erittyminen virtsaan lisääntyy. Urikosuurinen vaikutus häviää pienten salisylaattiannosten vaikutuksesta. Probenesidi estää rifampisiinin erittymistä sappeen.

Probenesidi imeytyy täydellisesti ruoansulatuskanavasta. Plasman huippupitoisuudet saavutetaan 2–4 tunnissa. Probenesidi sitoutuu plasman proteiineihin 85–95-prosenttisesti; eliminaation puoliintumisaika on 5–12 tuntia.

Kihdissä hoito aloitetaan kahdesti vuorokaudessa annettavalla 250 mg:n annoksella, ja annosta lisätään viikoittain tarpeen mukaan. Tavallinen ylläpitoannos on 500 mg kahdesti vuorokaudessa, mutta jotkut potilaat tarvitsevat 500 mg neljästi vuorokaudessa. Hoidon aikana virtsahapon erityks lisääntyy noin kaksinkertaiseksi. Munuaisten vajaatoiminnassa probenesidin urikosuurinen teho heikkenee, eikä sitä tule käyttää, jos kreatiniinin puhdistuma on alle  $0,50 \text{ mls}^{-1}$  ( $1,73 \text{ m}^2$ )<sup>-1</sup>.

Kun uraatin pitoisuus virtsassa lisääntyy, voi muodostua virtsatiekiviä. Liukoisuuden parantamiseksi runsas nesteen nauttiminen ja virtsan alkalointi suun kautta otettavan natriumbikarbonaatin tai asetatsoliamidin avulla on tarpeen hoidon ensi viikkoina. Uraatin mobilisoiduessa kyhmyistä kihtikohtaukset voivat aluksi tihentyä. Muita sivuvaikutuksia esiintyy muutamalla prosentilla potilaista. Tavallisia ovat vatsakipu, pahoinvointi ja ihottuma. Intoksikaatioissa voi esiintyä kouristuksia.

## Sulfiinipyratsoni

Sulfiinipyratsoni on fenyylilbutatsonin johdos, jonka vaikutus perustuu uraatin reabsorption estoon munuaistiehyissä. Pienet salisylaattiannokset estävät sulfiinipyratsonin urikosuurisen vaikutuksen. Probenesidin tavoin se estää myös orgaanisten happojen eritystä proksimaalisissa munuaistiehyissä. Lisäksi sulfiinipyratsoni estää monia trombosyyttien toimintoja: adheesiota verisuonen endoteeliin, prostaglandiinisynteesiä ja veren hyytymisessä aktiivisten aineiden vapautumista.

Sulfiinipyratsoni imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, ja plasman huippupitoisuus saavutetaan kahdessa tunnissa. Plasmassa sulfiinipyratsoni on 98-prosenttisesti sitoutuneena proteiineihin ja voi syrjäyttää anionisia lääkeaineita proteiinidoksesta. Puolet annetusta annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Eliminaation puoliintumisaika on neljä tuntia.

Kihdissä hoito aloitetaan 50–100 mg:n annoksella kahdesti päivässä ja annosta lisätään viikoittain tarpeen mukaan. Ylläpitoannos on tavallisesti 200–400 mg päivässä kahteen annokseen jaettuna. Runsa nesteen nauttiminen ja virtsan alkalointi ovat tarpeellisia, kuten probenesidihoidossakin. Munuaisten vajaatoiminnassa sulfiinipyratsonin urikosuurinen teho on heikko.

Tavallisimpia sivuvaikutuksia ovat ruoansulatuskanavan ärsytysoireet. Allergisia sivuvaikutuksia ja luuytimen lamaa esiintyy harvoin. Hoidon alussa kihtikohtausten ja virtsatiekivien riski on lisääntynyt. Sulfiinipyratsoni saattaa voimistaa suun kautta otettavien sokeritautilääkkeiden vaikutusta.

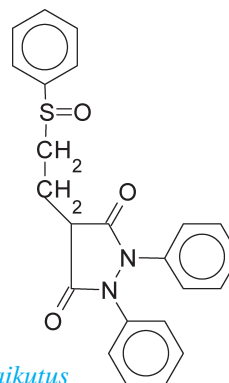
- *kinetiikka*

- *käyttö*

**Valmisteita**

*Probenecidum*, probenesidi (Probecid®)

- *haittavaikutukset*



Sulfiinipyratsoni

- *vaikutus*

- *kinetiikka*

- *käyttö*

- *haittavaikutukset*

## Allopurinoli

- *vaikutus*

Allopurinoli on puriiniaineenvaihdunnan tuotteen hypoksantiinin analogi. Se estää ksantiinioksidiaasientsyymiä muuttamasta hypoksantiinia ksantiiniksi ja ksantiinia uraattiksi (kuva 46-1). Tällöin plasman ja virtsan virtsahappopitoisuus pienenee ja merkittävä osa puriini-metabolian lopputuotteista erittyy virtsaan hypoksantiinina ja ksantiinina. Uraattikiteiden ja -kertymien sekä virtsahappokivien muodostumisriski vähenee, ja kihtikyhmyt alkavat pienentyä.

- *käyttö*

Hyvän tehonsa ja helppokäyttöisyytensä takia allopurinoli on suureksi osaksi syrjäyttänyt urikosuuriset lääkkeet kihdin hoidossa. Koska muodostuvan uraatin määrä ja erittyminen virtsaan vähenee, allopurinoli on urikosuurisia lääkkeitä parempi sellaisille potilaille, joille on muodostunut uraattikiviä virtsateihin. Allopurinolia käytetään myös sekundaarisen, esimerkiksi polycythaemia veran aiheuttaman hyperurikemian hoidossa sekä pahanlaatuisten tautien solunsalpaaja- ja sädehoidon yhteydessä estämään uraatin muodostumista tuhoutuvien kasvainsolujen nukleiinihapoista. Eräissä tutkimuksissa allopurinoli on vähentänyt hypoksian jälkeistä reperfuusion yhteydessä syntyvää kudolvauriota, minkä on arveltu johtuvan vapaiden superoksidiradikaalien muodostumisen estosta, mutta vaikutusmekanismi on epäselvä. Lisäksi allopurinoli voi olla tehokas leishmaniaasissa ja trypanosomiaasissa.

- *kinetiikka*

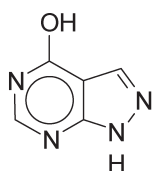
Allopurinoli imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, ja plasman huippupitoisuus saavutetaan 30–60 minuutissa. Eliminaation puoliintumisaika on lyhyt, 1–3 tuntia. Suurin osa allopurinolista metaboloituu oksipurinoliksi (alloksantiiniksi), joka myös estää ksantiinioksidiaasia. Merkittävä osa allopurinolin tehosta perustuukin tähän metaboliittiin, joka erittyy virtsaan ja jonka puoliintumisaika on 16–30 tuntia. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville allopurinolin annosta on pienennettävä (taulukko 46-1).

- *annos*

Kihdin hoito aloitetaan yleensä 100 mg:n päiväannoksella ja annosta lisätään viikoittain tarpeen mukaan. Ylläpito-hoidossa annos on 200–600 mg päivässä tai 300 mg kolmesti viikossa. Päivittäinen annos voidaan antaa kerralla.

- *yhteisvaikutukset*

Allopurinolin kanssa voidaan tarvittaessa käyttää anti-inflammatorisia analgeetteja, kolkisiinia tai urikosuurisia lääkkeitä. Probenesidin puoliintumisaika kaksinkertaistuu, jos allopurinolia ja probenesidia käytetään samanaikaisesti. Toisaalta urikosuuriset lääkkeet nopeuttavat oksipurinolin poistumista, minkä vuoksi allopurino-



Allopurinoli

Taulukko 46-1. Allopurinolin annostelu munuaisten vajaatoimintaa sairastaville.

Kreatiniinin puhdistuma, ml/s	Allopurinolin annos, mg
> 1,33	300
0,68–1,33	250
0,33–0,67	150
< 0,33	100

## 46. Kihtilälääkkeet

liannoksen suurentaminen voi yhdistelmähoidossa olla tarpeen. Merkaptopuriini ja atsatiopriini metaboloituvat ksantiinioksideasin välityksellä, ja jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti allopurinolin kanssa, niiden annos on pienennettävä neljäsosaan tavanomaisesta. Varfariinin metabolianopeus hidastuu allopurinolihoitoa aikana, mikä vuoksi antikoagulanttisen vaikutuksen voimakkuutta on kontrolloitava tavanomaista tarkemmin. Myös teofylliinin pitoisuus plasmassa lisääntyy. Ampisilliinin aiheuttamien ihottumien riski on suurentunut allopurinolihoitoa aikana.

Allergisia sivuvaikutuksia esiintyy allopurinolihoitoa aikana 3 %:lla potilaista: kutinaa, eryteemaa, makulopapulaarista ihottumaa, kuumetta ja lihaskipuja. Kihdin hoidon alkuvaikeuksina nivelulehduksia voi esiintyä tavallista useammin ja tulehduskipulääkkeitä käytetään usein ehkäisemään niitä. Päänsärky, väsymys, pahoinvointi, trombositopenia ja leukopenia ovat harvinaisia haittavaikutuksia. Harvinaisia ovat myös vaikea ihottuma ja vaskuliitti, joihin liittyy usein kuume, eosinofilia, maksavaurio ja interstitiaalinen munuaisvaurio. Niiden ilmetessä allopurinolihoito on aina lopetettava.

### Valmisteita

*Allopurinolum*, allopurinoli (Allono<sup>®</sup>, Apurin, Arturic, Zyloric)

- *haittavaikutukset*

*Erkki Elonen*

