

Yleistä mikrobilääkkeistä*

Historiaa ja johdanto

Mikrobilääkkeiden tarpeettomalla jaolla kemoterapia-aineisiin ja antibiootteihin on varsin vanhat juuret. *Kemoterapia*-käsitteen isä on Paul Ehrlich, joka tutki väriaineiden jakautumista kudoksiin ja mikro-organismeihin. Hän huomasi, että joillekin aineille oli ominaista spesifinen kertyminen tiettyihin soluihin tai pieneliöihin. Hän aavisti, että olisi mahdollista löytää synteettisiä aineita, jotka hävittäisivät pieneliöitä aiheuttamatta haittoja isännälle (chemo + therapie = kemiallinen hoito). Ensimmäinen merkittävä askel tällä tiellä oli Salvarsanin keksiminen 1909 syfiliksen hoitoon. Varsinainen kemoterapian läpimurto tapahtui kuitenkin vasta sulfonamidien keksimisen jälkeen 1930-luvulla.

Toisaalta jo Pasteur huomasi 1877, että patogeeniset bakteerit kasvoivat huonosti, jos viljelmässä oli myös muita bakteereita. Vaarattomien bakteerien viljelmiä jopa koe-tettiin 1800-luvulla käyttää eräiden infektioautien hoitoon. Paikallishoitona tällainen on ollut tunnettua ainakin 2 500 vuotta Kiinassa, ja mm. homeita käytettiin siellä paiseiden hoitoon. Homeiden ja bakteerien muita pieneliöitä vastaan valmistamien aineiden aktiivinen tutkimus alkoi penisilliinin keksimisestä, ja nimen *antibiootti* antoi Waksman 1942 aineille, joita toiset mikrobit muodostavat ja jotka estävät toisten mikrobilajien kasvua tai hävittävät niitä.

Useimpien auktoriteettien kielenkäytössä antibiootit ovat kemoterapia-aineiden alaryhmä, ts. ne kemoterapia-aineet, joita mikrobit valmistavat biologisesti. Käsite on kuitenkin hämärtnyt, koska monia antibiootteja voidaan nykyään valmistaa myös synteettisesti. Erittäin monia niistä valmistetaan puolisynteettisesti: mikrobit suorittavat ainoastaan tiettyjä valmistusvaiheita. Koska myös kemoterapiatermi on epäselvä ja siihen voisi sisällyttää lähes kaikki lääkeaineet, tässä kirjassa käytetään pääasiallisesti termiä *mikrobilääke* kaikista niistä aineista, joita annetaan potilaalle mikrobien tuhoamiseksi. Se vastaa lähinnä anglosaksista termiä "antimicrobial drug".

Mikrobilääkkeiden vaikutusmekanismit

Bakteerit ovat solutyypiltään prokaryoottisia; niiden isäntä, esim. ihminen, on sen sijaan eukaryoottinen. Tästä erosta on ollut suurta hyötyä kehitettäessä aineita, jotka ovat mikrobeille myrkyllisiä mutta nisäkkäille suhteellisen vaarattomia. Sieniantibioottien löytäminen on ollut huomattavan vaikeaa, koska sienien solut ovat eukaryoottisia. Viruslääkkeitä on kaikkein vaikein kehittää, koska virukset elävät parasiitteina soluissa. Viruslääkkeiden alueella on tosin tapahtunut huomattavaa edistystä viime vuosien aikana.

Biokemialliset reaktiot, joiden avulla bakteerit rakentavat solun osia ja materiaaleja, voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen. Ensimmäi-

*Tässä luvussa mainitaan esimerkkinä monia mikrobilääkkeitä, jotka esitetään systemaattisesti vasta seuraavissa luvuissa. Siksi tähän lukuun on hyödyllistä palata lukuihin 51–58 perehtymisen jälkeen.

Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

sessä vaiheessa solu käyttää glukoosia energian (ATP) ja synteesiasteiden (esim. asetaatti) muodostamiseen. Toisessa vaiheessa solu käyttää energiaa ja esiasteita välttämättömien pienimolekyylisten aineiden kuten aminohappojen, nukleotidien, fosfolipidien ja hiilihydraattien tekemiseen. Kolmannessa vaiheessa solu valmistaa näistä rakenteeseensa kuuluvia makromolekyylejä kuten proteiineja, nukleiinihappoja, polysakkarideja ja peptidoglykaania.

Periaatteessa bakteerien ja muiden mikro-organismien kasvua ja lisääntymistä voidaan yrittää estää vaikuttamalla mihin tahansa näistä synteesivaiheista. Ratkaisevaa kuitenkin on reaktion selektiivisyys. Ellei reaktio ole tyyppillinen vain mikro-organismille, aiheutetaan samalla toksisuutta myös isännälle. Taulukossa 50-1 ja seuraavien lukujen tietoruuissa on esitetty bakteerilääkkeiden vaikutusmekanismeja.

Ensimmäisen vaiheen reaktiot ovat yleensä yhteisiä kaikille eläville soluille. Siksi ei olekaan löydetty yhtään tähän vaiheeseen vaikuttavaa mikrobilääkettä.

- *antimetaboliavaikutus*

Toisen vaiheen reaktioista voidaan joissakin tapauksissa löytää käyttökelpoisia eroja mikrobien ja nisäkkäiden väliltä. Sulfonamidit kilpailevat p-aminobentsoehapon (PABA) kanssa, jota bakteerit käyttävät itselleen elintärkeän foolihapon synteesiin (taulukko 50-1). Nisäkkäissä tätä synteesiä ei tapahdu, vaan foolihappo on saatava vitamiinina. Trimetopriimi (ja pyrimetamiini) estää dihydrofoolihapon pelkistymistä tetrahydrofoolihapoksi, mikä tapahtuma on myös nisäkkäille tärkeä. Trimetopriimin käyttö voi siten aiheuttaa myös ihmiselle foolihapon metabolian häiriöitä, ja aineen antaminen raskauden aikana on kielletty. Myös tuberkuloosilääkkeenä käytössä ollut aminosalyli (PAS) kilpailee PABA:n kanssa.

- *bakteeriseinämän synteesin esto*

Soveltuvimmat vaikutuskohdat mikrobilääkkeiden vaikutuksille löytyvät kolmannen vaiheen reaktioista, koska syntyvät makromolekyylit ovat usein hyvin erilaisia mikrobeissa ja nisäkkäissä. Useimmissa bakteereissa on jäykähkö, bakteerille muotoa antava seinämä, joka on mikrobille elintärkeä. Ilman sitä bakteeri halkeaa, ellei se ole iso-osmoottisessa ympäristössä. Bakteerin seinämän syntyä estävät mikrobilääkkeet ovat luonteeltaan bakteereita tappavia, bakterisidisiä, mutta ne eivät vaikuta nisäkkäiden soluihin, koska näissä ei ole lainkaan tätä seinämää. Bakteerin seinämän olennaisen rakennekomponentin peptidoglykaanin synteesiä estävät eri vaiheissa mm. basitراسiini, vankomysiini sekä kaikki penisilliinit ja kefalosporiinit (taulukko 50-1, ks. myös tietoruutu L51). Tämän ryhmän antibiootit eivät vaikuta seinättömiin bakteereihin eli ns. L-muotoihin.

- *proteiinisynteesin esto*

Bakteerin ja nisäkkään proteiinisynteesi on huomattavan samanlainen, mutta ribosomien rakenteessa on eroja. Siksi on mahdollista estää selektiivisesti bakteerien valkuaisainesynteesiä. Tähän vaikuttavat bakteerilääkkeet kiinnittyvät vain bakteerien ribosomeihin (taulukko 50-1, ks. myös tietoruutu L52). Ribosomin pienempään kappaleeseen kiinnittyvät tetrasykliinit estävät tRNA-aminohappokompleksin kiinnittymisen ribosomiin ja siten uuden aminohapon

kiinnittymisen valkuaisaineeseen. Aminoglykosidit aiheuttavat koodin väärinlukemisen ja siten väärän aminohappojärjestyksen. Ribosomin isompaan osaan kiinnittyvät kloramfenikoli, klindamysiini ja linkomysiini estävät peptidyyli-transferaasia ja siten peptididoksen muodostumista. Samoin isompaan osaan kiinnittyvät erytromysiini, spektinomysiini ja fusidiinihappo haittaavat translokaatiota. Aminoglykosideja lukuun ottamatta nämä mikrobilääkkeet ovat bakterios-taattisia eli bakteerien lisääntymistä estäviä. Ne vaikuttavat vain lisääntyvään ja valkuaista syntetisoivaan bakteeriin. Nämä aineet voivat häiritä erikoistapauksissa myös nisäkkään proteiinisynteesiä.

Rifamysiini, rifampisiini ja etambutoli estävät RNA-polymeraasia ja siten RNA:n synteesiä. Nalidiksiinihappo ja uudemmat fluorokinolonit puolestaan estävät DNA-gyraasia ja siten DNA:n kahdentumista (taulukko 50-1, ks. myös tietoruutu L53). Griseofulviini ilmeisesti häiritsee mikrotubulusten toimintaa.

Muutamit bakteeri ja sienilääkkeet vaikuttavat solukalvoihin. ”Lipidejä liuottavat aineet” (esim. polymyksiinit ja kolistiini) sekä useat sienilääkkeet (ionoforeina toimivat steroleihin kiinnittyvät polyeenit) tappavat myös levossa olevan mikrobin, mutta ne ovatkin toksisia myös nisäkkäsoluille. Imidatsolit vaikuttavat ilmeisesti sterolien lisäksi solukalvon rasvahapposynteesiin.

Mikrobilääkkeen vaikutuksen ohella elimistön omilla puolustusmekanismeilla on yleensä ratkaiseva osuus infektion paranemisessa. Kun elimistön vastustuskyky on huonontunut (immunosuppressantteja saaneet potilaat, HIV-infektiot), on erityisen tärkeää, että mikrobilääkkeen vaikutus on nopea ja bakterisidinen. Elimistön omien puolustusmekanismien kyvyttömyys on tyyppillistä myös bakteeriendokardiitissa, bakteerimeningiitissä ja eräissä gramnegatiivisten sauvojen, kuten pseudomonaksen, aiheuttamissa sairauksissa. Samoin märkäabsessit ja vierasesineet (esim. sydämen teko-läpät, tekonivelet, verisuoniproteesit) usein huonontavat antimikro-bisen hoidon vastetta.

Resistenssin kehittyminen

Mikrobilääkkeiden tehoa rajoittaa usein resistenssin muodostuminen, ts. alkuaan herkkä bakteeri ”tottuu” lääkkeeseen. Tämä voi tapahtua useiden mekanismien kautta (esim. penisilliiniä pilkkovan entsyymin penisillinaasin muodostus). Ilmiön tuntevat hyvin myös maallikot, mutta usein luullaan virheellisesti uusia mikrobilääkkeitä löytyvän niin tiheästi, ettei resistenssiä tarvitsisi ottaa kovin vakavasti huomioon. Tosi asiassa täysin uusia mikrobilääkkeitä löydetään erittäin harvoin. Uudet ovat harvoin entisiä tehokkaampia, mutta aina silti monin verroin kalliimpia kuin vanhat. Resistenssiä vastaan on taisteltava taitavalla ja harkitsevalla lääkkeiden käytöllä, eikä uusien lääkkeiden tulon pidä luottaa. Rationaalista bakteeri-infektioiden lääkettä on käsitelty tarkemmin luvussa 54.

- vaikutus nukleinihappoihin

- vaikutus solukalvoihin

- elimistön omat puolustusmekanismit

Taulukko 50-1. Bakteerilääkkeiden vaikutusmekanismit.

Soluseinämän heikentäminen

- penisilliinit (penaamit)
- kefalosporiinit (kefeemit)
- basitراسiini
- sykloseriini
- fosfomysiini
- glykopeptidit

Haitallinen vaikutus solukalvoon

- polymyksiinit

Estovaikutus foolihapon synteesiin

- sulfonamidit
- trimetopriimi
- pyrimetamiini

Haitallinen vaikutus nukleinihappoihin

- 4-kinolonit
- rifampisiini
- 5-nitroimidatsolit
- nitrofurantoiini
- novobiosiini

Valkuaisainesynteesin häiritseminen

- aminoglykosidit
 - makrolidit
 - kloramfenikoli
 - klindamysiini
 - tetrasykliinit
 - fusidiinihappo
-

Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

Lääkärin on alusta alkaen syytä omaksua melko pidättyvä kanta mikrobilääkkeiden käyttöön. Bakterilääkkeen käyttö esim. virusinfektiossa ”kaiken varalta” jälkitaudin ehkäisemiseksi pikemmin lisää kuin vähentää jälkitautilien esiintymistä. Sama pätee useimmiten käytettäessä mikrobilääkkeitä profylaktisesti. Tämä johtuu siitä, että mikrobilääke hävittää herkkiä bakteereita, myös normaaliflooraan kuuluvia. Jäljelle jäävät joko primaarisesti kyseiselle aineelle resistentit bakteerit tai herkkien bakteerien resistentit mutantit.

Resistenssin kehittyessä tarvitaan yhä suurempia ainemääriä estämään bakteerien kasvua. Resistenssin kehittymisnopeutta tutkitaan altistamalla kasvava bakteeriviljelmä toistuvasti tutkittavalle aineelle. Joskus resistenssi kehittyy yhdellä hyppäyksellä (streptomysiini, nalidiksiinihappo, fusidiinihappo, linkomysiini), mutta useimmiten vaaditaan monta altistusta ja resistenssi kehittyy asteittain (penisilliinit, tetrasykliinit).

- *herkkyyden määrittäminen*

Bakteriologisesta näytteestä (yskös, virtsa, nielun sivelynäyte jne.) tutkitaan yleensä paitsi aiheuttajabakteeri, myös sen herkkyys yleisesti käytetyille kemoterapia-aineille. *In vitro* testauksen ja *in vivo* tehon välinen yhteys on kuitenkin vain suuntaa-antava (ks. tietoruutu L50). Jos bakteerikanta halutaan määrittää, näytteet on otettava aina ennen hoidon aloittamista. Hoito taas joudutaan aloittamaan ennen tulosten saamista. Hoidon aikana otetut näytteet – vaikka hoito olisi tehotonkin – voivat johtaa virheellisiin tuloksiin.

- *luonnollisen herkkyyden määrytyminen*

Mikrobilääkkeen luonnollisen vaikutuskirjon eli spektrin (bakteerit, joihin aine vaikuttaa) määrää ilmeisesti suurelta osin se, miten lääkeaine diffundoituu mikrobien seinämään: jos aine ei pääse bakteerin seinämään tai itse bakteerisolun, se on tehoton. Hoidon aikana syntyvät resistentit mikrobit voivat olla joko lääkeainetta tuhoavia tai sitä sietäviä, joskus jopa lääkeaineesta riippuvaisia. Ensiksi mainittu ilmiö on tunnettu lähinnä stafylokokeista, jotka kykenevät ympäristön antibiootin indusoimina kehittämään beetalaktamaasia (joko penisillinaasia tai kefalosporinaasia). Tämä pilkkoo antibiootin tehottomaksi.

- *mutaatio*

Bakteerien kyky sietää antimikrobisia aineita voi kehittyä neljällä mekanismilla. Spontaani mutaatio voi muodostaa bakteerikannan, jolla on muista poikkeava kyky muodostaa esim. penisillinaasia. Resistentti bakteeri voi siirtää tämän taidon toiseen bakteeriin esim. bakteriofagin välityksellä (transduktio), tai herkkä bakteeri voi saada saman informaation sieppaamalla ympäristöstään irrallisia geenejä (transformaatio). Näin resistenssi leviää nopeasti. Bakteereilla (esim. *E. coli*, *salmonella*, *pseudomonas*, *shigella*, *klebsiella*, *proteus* ym.) on vielä neljäskin keino resistenssin levittämiseksi:

- *konjugaatio*

konjugaatio. Siinä resistentti bakteeri on suorassa yhteydessä toiseen, herkkään bakteeriin, jolloin tähän siirtyy kromosomeista irrallaan oleva ns. R-tekijä. R-tekijän avulla syntyy mm. sulfonamideille, tetrasykliineille, penisilliineille, kloramfenikolille ja streptomysiinille resistenttejä kantoja. Huolestuttavaa on se, että myös nor-

maaliflooran bakteerit voivat siirtää R-tekijää. Turha antibioottihoito edistää tätä siirtoa.

Hoidon tehottomuus voi johtua myös muista syistä. Hoito on saatettu aloittaa liian myöhään, tai annos on ollut turhan pieni. Osa bakteereista saattaa olla lepotilassa, jolloin vain harva bakteerilääke on tehokas. Eräät bakteerit voivat myös tuottaa antibioottien mukana ollessa kuorettomia L-muotoja, joihin seinämän synteesiä estävät aineet eivät lainkaan tehoa. Märkä, joka sisältää runsaasti PABA:a, kumooa sulfonamidien vaikutuksia. Toisaalta lääkeaineet eivät yleensä pääse märkäkertymiin, koska niissä ei ole verenkiertoa. Tällöin on tarpeen kirurginen hoito.

Elimistön luonnolliset kalvot (mm. veri-aivoeste) estävät lääkeaineiden pääsyn infektoituneeseen kohtaan. Etenkin bakteriostaattisia aineita käytettäessä on elimistön omien puolustusmekanismien (fagosyytit, valkosolut) oltava kunnossa, koska nämä lääkeaineet eivät tuhoa bakteereita lopullisesti. Jos bakteeriviljely osoittaa, ettei valittu antibiootti ole paras, lääke on syytä vaihtaa. Jos taas tauti osoittautuu virusinfektioksi, johon hoito ei tehoa, lääkkeen anto on syytä lopettaa heti. Tällaisessa tapauksessa ei ole perusteita noudattaa lääkeshoidon suositeltua kestoa.

Farmakokineettisiä periaatteita

Mikrobilääkkeiden vaiheet elimistössä ovat saaneet osakseen niukasti huomiota. Hoidon tulos riippuu kiinteästi aineen pitoisuudesta infektoituneessa kudoksessa. Tehon seuraaminen ei saa olla yksistään kliinisen tilan tarkkailun varassa. Jo ennalta on tiedettävä, voidaanko valitulla aineella edes teoriassa saada tarvittava pitoisuus oikealle alueelle.

Suun kautta annettavan lääkeaineen tulee imeytyä riittävästi ruoansulatuskanavasta, ellei nimenomaan haluta hoitaa suoliston infektiota paikallisesti (esim. suolistosulfonamidit, neomysiini). Lääkeaine ei saa tuhoutua mahassa (erytromysiiniemäs), eikä sen imeytymistä saa estää muilla samaan aikaan annettavilla lääkeaineilla tai ruoalla (metallit ja tetrasykliinit). Imeytymisen epätäydellisyys lisää sivuvaikutuksia suolistossa (ripuli, superinfektio).

Mikrobilääkkeen tulisi jakautua tasaisesti elimistön vesifaasiin. Valkuaiseen sitoutunut lääkeaine ei läpäise kalvoja, ja näin ollen se samoin kuin useimmat sen metaboliitit ovat tehottomia. Erittäin vahva sitoutuminen seerumin valkuaiseen on mikrobilääkkeelle haitta, vaikka se toisaalta saattaa pidentää vaikutusaikaa. Meningiitin hoidossa on tärkeää, että lääkeaine läpäisee veri-aivoesteen, mikä onneksi tapahtuukin meningiitin aikana tavallista helpommin. Osteomyeliitin hoidossa lääkeaineen on päästävä luuhun. Virtsatietulehdusta hoidettaessa on varmistuttava siitä, että virtsaan, munuaistie-

- *imeytyminen*

- *jakautuminen*

Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

hyiden eri osiin ja munuaisparenkyymiin saavutetaan riittävä aktiivisen aineen pitoisuus.

- *metabolia*
 - *erittyminen*
 - *puoliintumisaika*
 - *MIC*
 - *bakteriostaattiset*
 - *bakterisidiset*
- Osa mikrobilääkkeistä metaboloituu huomattavassa määrin maksassa (kloramfenikoli, klindamysiini, makrolidit, tetrasykliinit), joten maksan vajaatoiminta on otettava näitä käytettäessä huomioon, samoin keskosten vajavainen maksan toiminta. Useimmat mikrobilääkkeet erittyvät munuaisten kautta (esim. kaikki penisilliinit, kefalosporiinit ja aminoglykosidit), joten uremiassa näitä aineita saattaa kumuloitua elimistöön. Myös vastasyntyneen munuaistoiminta on varsin huonoa. Poikkeuksellinen aine on doksisykliini, joka ei kumuloidu uremiassa, koska sen erittyminen suoleen lisääntyy kompensatorisesti.
- Mikrobilääkkeet häviävät elimistöstä noudattaen ns. ensimmäisen asteen reaktiokinetiikkaa, ts. aineen pitoisuus seerumissa vähenee aina puoleen määräajassa (puoliintumisaika) riippumatta siitä, kuinka suuri pitoisuus on. Aiemmin ajateltiin, että bakteriostaattisen aineen pitoisuus seerumissa (tai infektoituneessa kudoksessa) ei saisi missään hoidon vaiheessa pienetä alle pienimmän tehokkaan pitoisuuden (MIC). Arveltiin, että jos näin käy, bakteerit alkavat heti lisääntyä ja saattaa kehittyä resistenssi. Mikrobilääkkeiden antotapa on viime vuosina muuttunut. Farmakokineettiset seikat eivät enää ole määrääviä, vaan myös bakteriostaattisten aineiden antoväliä on pidennetty reippaasti yli eliminaation puoliintumisajan. Tämä perustuu pääosin kliiniseen kokemukseen siitä, että annon harventaminen ei ole johtanut hoidon epäonnistumiseen. Kunnollisia vertailevia tutkimuksia on tehty vähän.
- Yksi syy hyviin hoitotuloksiin lienee se, että mikrobilääkkeiden pitoisuudet kudoksissa ja esim. verisoluissa (valkosolut, makrofagit) säilyvät paljon pitempään kuin pitoisuudet plasmassa. Toinen syy on ns. postantibioottinen vaikutus: bakteerit ovat lisääntymiskyvyttömiä vielä useita tunteja sen jälkeen, kun mikrobilääkkeen pitoisuus plasmassa on pienentynyt alle MIC-arvon. Postantibioottisen vaikutuksen kesto vaihtelee bakteereittain ja mikrobilääkkeittäin eikä sitä voida tarkasti määrittää. Eräillä mikrobilääkkeillä on bakteerien kiinnittymistä estävä vaikutus, ja se pidentää niiden tehokasta vaikutusaikaa.
- Mm. doksisykliiniä, roksitromysiiniä ja atsitromysiiniä voidaan antaa kerran vuorokaudessa, samoin ilmeisesti aminoglykosidijakin, jolloin elintoksisuuden vaara pienenee. Tavallisten käyttöaiheiden mukaisessa hoidossa katsotaan kahdesti vuorokaudessa annetun V-penisilliini- ja erytromysiiniannoksen riittävän. Bakterisidisten aineiden käyttötapa on muita liberaalimpi. Vaikka seerumin lääkeainepitoisuus pienenee alle MIC-arvon, bakteerit toipuvat lisääntymiskykyisiksi vasta useiden tuntien kuluttua. Lisäksi esim. penisilliinien annosta voidaan suurentaa huomattavasti vaikutusajan pidentämiseksi.

Mikrobilääkkeiden yhteiskäyttö

Eri bakteerilääkkeitä ei saa – eräitä harvinaisia poikkeuksia lukuun ottamatta – käyttää samanaikaisesti, koska erityyppiset aineet saattavat heikentää toistensa vaikutuksia. Erityisen vakava taitovirhe on antaa samanaikaisesti bakteriostaattista ja bakterisidista ainetta, koska antagonismi on sääntö (esim. penisilliini + tetrasykliinit). Kaksi bakterisidista ainetta voi potensoida toistensa vaikutusta (penisilliini + gentamysiini), mutta kahden bakteriostaattisen aineen yhdistelmä ei yleensä koskaan ole parempi kuin jompikumpi aine kaksinkertaisena annoksena, ja toisinaan vaikutus on selvästi antagonistinen (erytromysiini + linkomysiini tai kloramfenikoli). Poikkeuksia voi tehdä seuraavista syistä:

1) Antimikrobisen tehon lisääminen, jos se on kiistatta osoitettu (esim. eräissä tapauksissa penisilliini + aminoglykosidi; sulfonamidi + trimetopriimi). Usein yhdistelmän teho on kuitenkin huonompi kuin parhaan bakteerilääkkeen yksin annettuna.

2) Antimikrobisen kirjon laajentaminen silloin, kun infektio on hengenvaarallinen eikä sen aiheuttaja ole tiedossa (esim. beetalaktaamiantibiootti + gentamysiini gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamassa sepsiksessä; tällöin tulee tehdä bakteeriviljely ja korjata hoito vastauksen mukaan), sekä silloin, kun kyseessä on sekainfektio (tällöin tulisi yleensä olla bakteriologinen varmistus).

3) Resistenssin kehittymisen estäminen ja hidastaminen tuberkuloosin lääkehoidossa.

4) Eräät harvinaiset tilat, joissa halutaan yhdistää erilaiset farmakokineettiset ominaisuudet, vähentää toksisten aineiden annostusta tai tuhota samanaikaisesti sekä kuorelliset mikrobit että L-muodot.

Yhteiskäytön edellytys on, ettei antagonismia tai ristiresistenssiä kehity eivätkä sivuvaikutukset potensoidu. Aineita tulee käyttää riittävän suurina annoksina, ja lisäksi tulee erityisesti varmistua siitä, että molemmat käytettävät aineet todella pääsevät infektoituneeseen kudokseen. Yhteiskäyttö lisää yleensä haittavaikutuksia. Joskus toksisuus lisääntyy selvästi (esim. vankomysiinin ja tobramysiinin munuaistoksisuus niitä yhdessä annettaessa). Moniresistenttejä bakteerikantoja saattaa ilmaantua. Normaali bakteerifloora lamaantuu, yliherkkyys ja toksiset reaktiot lisääntyvät, ja hoito käy kalliiksi. Kiinteillä bakteerilääkeyhdistelmillä on vähän sijaa nykyaikaisessa lääketieteessä.

Profylaksi

Mikrobilääkkeiden antaminen profylaktisesti on harvoin aiheellista, koska se voi lisätä sairastumisalttiutta ja komplikaatioita. Jos-

Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

Taulukko 50-2. Mikrobilääkkeiden aiheuttamia toksisia hättävää vaikutuksia.

Toksisuuden kohde	Mikrobilääke tai -ryhmä
Munuainen	Aminoglykosidit Vankomysiini Amfoterisiini B
Maksa	Monet tuberkuloosilääkkeet INH, rifampisiini, pyratsiiniamiidi Eräät sienilääkkeet amfoterisiini B griseofulviini flusytosiini Nitrofurantoiini Tetrasykliinit Erytromysiini Klindamysiini
Hermosto	
Sisäkorvatoksisuus	Aminoglykosidit Vankomysiini
Silmähermotoksisuus	Etambutoli Kloramfenikoli INH
Perifeeriset neuropatiat	INH Nitrofurantoiini
Hermo-lihasliitoksen salpaus	Aminoglykosidit
Aivotoksisuus	INH Kaikki kinolonit
Keuhko	
Alveoliitti	Nitrofurantoiini INH Sulfonamidit
Luuydin	
	Kloramfenikoli Sulfonamidit Trimetopriimi
Luu ja hammas	Tetrasykliinit
Rusto	Kaikki kinolonit

kus se on tarpeen, kuten endokardiitin ja toistuvien virtsatieinfektioiden estämiseksi ja preoperatiivisesti, jos leikkausalueetta ei ole voitu puhdistaa (ns. likainen kirurgia).

Mikrobilääkkeiden hättävää vaikutukset

Yliherkkyysoireet

Mikä tahansa mikrobilääke voi aiheuttaa allergisen yliherkkyysoireen. Ne ovat mm. penisilliinien tärkeimpiä hättävää vaikutuksia. Penisilliiniallergiaa esiintyy 3–10 %:lla potilaista; useimmiten kysymys on lievästä iho-oireista tavallisen suun kautta otetun kuurin yhteydessä. Potilaat pitävät monesti penisilliinien aiheuttamia maha-vaivoja allergian oireina, vaikka ne eivät sitä yleensä ole. Penisilliiniallergia kehittyy tavallisen viivästyneen yliherkkyysoireen tapaan. Ihottuma alkaa noin viikon kuluttua hoidon aloittamisesta tai jopa viikon kuluttua hoidon lopettamisesta. Jos potilas saa uudelleen penisilliiniä, oireet ilmenevät nopeammin ja voimakkaampina. Vakavan anafylaksian esiintyvyyden on noin 0,004–0,015 % ja sitä ilmenee lähes yksinomaan parenteraalisen käytön yhteydessä. Noin 4–15 % penisilliinille allergisista on myös kefalosporiineille allergisia. Jos penisilliini on aiheuttanut anafylaktisen reaktion, ei kefalosporiinia saa antaa lainkaan. Tilanne on toinen silloin, kun potilas on saanut lievän ihoreaktion.

Seerumitauti on oireyhtymä, johon liittyy kuumetta, ihottumaa (urtikaria) ja nivelkipuja. Kefaklori aiheuttaa tätä oireyhtymää jopa yhdelle 5 000 hoidetusta potilaasta. Myös penisilliinit ja sulfonamidit voivat aiheuttaa seerumitautia.

Sulfonamidit provosoivat makulopapulaarista ihottumaa, lääkekuumetta ja *erythema nodosumia*. Jotkut reaktioista voivat olla henkeä uhkaavia, kuten anafylaksia, eksfoliatiivinen dermatiitti ja Stevens–Johnsonin ja Lyellin oireyhtymät sekä luuydintoksisuus. Myös pelkän trimetopriimin käyttöön voi liittyä tällaisia oireita.

Valoyliherkkyysoireet

Auringon valo (tai ultraviolettilohoito) voi provosoida toksisia ihoreaktioita (fotosensitisaatio) erityisesti tetrasykliini- tai fluorokinolonikuurin aikana. Myös malarian estolääke klorokiini voi aiheuttaa valoyliherkkyyttä. UV-valon ja lääkeaineiden yhteisvaikutuksia on kuvattu tietoruuksissa L63.

MIKROBIEN HERKKYYDEN MÄÄRITTÄMINEN

Bakteerin herkkyys ja resistenssi bakteerilääkkeelle voidaan määrittää *in vitro* niin, että bakteeriviljelmään lisätään eri määriä tutkittavaa ainetta. Kullekin bakteerille voidaan näin määrittää pienin estävä lääkeainepitoisuus eli MIC. Joskus puhutaan myös MBC:stä eli pienimmästä bakteerit tappavasta (bakterisidisestä) pitoisuudesta, joka on aina suurempi kuin MIC. MBC on lääkepitoisuus, joka tappaa 99,9% bakteereista. Jos aine ei vähennä bakteerien määrää, voidaan bakteerilääkettä pitää bakteriostaattisena (esim. tetrasykliini). Toiset bakteerilääkkeet ovat pieninä pitoisuuksina (lähellä MIC-arvoa) bakteriostaattisia mutta hyvin suurina pitoisuuksina bakterisidisiä (esim. erytromysiini). Käytännössä bakteerien herkkyys eri mikrobilääkkeille ilmoitetaan SIR-merkinnöillä (S = herkkä, I = kohtalaisen herkkä, R = resistentti).

Resistenssin kehittyessä tarvitaan yhä suurempia ainemääriä estämään bakteerien kasvua. Resistenssin kehittymisnopeutta tutkitaan altistamalla kasvava bakteeriviljelelmä toistuvasti tutkitavalle aineelle. Joskus resistenssi kehittyy yhdellä hyppäyksellä (streptomysiini, nalidiksiinihappo, fusidiinihappo, linkomysiini), mutta useimmiten vaaditaan monta altistusta ja resistenssi kehittyy asteittain (penisilliinit, tetrasykliinit).

Bakteriologisesta näytteestä (yskös, virtsa, nielun sivelynäyte jne.) tutkitaan yleensä paitsi aiheuttajabakteeri myös sen herkkyys yleisesti käytetyille mikrobilääkkeille. *In vitro* -testauksen ja *in vivo* -tehon välinen korrelaatio on kuitenkin vain suuntaa antava. Kuvassa A on estorenkaita petrimaljalla kaupallisesti saatavien mikrobilääkettä sisältävien kiekkojen ympärillä. Jos kiek-

B.

koon lisätään samaa ainetta eri määriä, on renkaan läpimitta suhteessa mikrobilääkkeen määrään. Useimmiten tyydytään puolikvantitatiiviseen analyysiin: käytetään yhtä pitoisuutta ja päätellään herkkyys renkaan läpimitasta. Kuvassa B on tutkittu beetalaktamaasin estoa käyttämällä kahta eri bakteerikantaa. Penisilliinille herkkä kanta ympätään tasaisesti koko agarmaljalle. Tutkittavaa kantaa vedetään säteittäinen raita agariin (oikeanpuoleinen malja). Jos se tuottaa penisillinaasia, se pienentää estorengasta omassa sektorissaan. Kuva C osoittaa, että jopa metalleista (kupari, nikkeli, hopea) liukenee riittäviä määriä bakteerikasvun estämiseen (alumiiniko-likko ei ole toksinen); tällä havainnolla on merkitystä sekä metallien antiseptisen vaikutuksen (luku 59) että metallien toksisuuden ja ihoherkistävyyden kannalta (luku 74).

Jouko Tuomisto

A.

C.

Toksiset häirtavaikutukset

Mikrobilääkkeiden toksisia häirtavaikutuksia on esitetty taulukossa 50-2. Varsinaisten elintoksisten reaktioiden esiintyvyys on yleisintä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Heillä mikrobilääkepitoisuudet saattavat kohota jopa 10-kertaisiksi, ellei annosta pienennetä. Pitkäaikainen hoito lisää toksisuuden riskiä (esim. tuberkuloosin hoito). Hoito pitää lopettaa välittömästi, jos oireet viittaavat hermo-, munuais- tai luuydintoksisuuteen.

Mikrobilääkkeiden aiheuttamat vakavat munuaisvauriot ovat harvinaisia. Ohimeneviä vauriota aiheuttavat aminoglykosidit (erityisesti samanaikaisesti annetun kefalosporiinin kanssa) ja vankomysiini. Harvinainen häirtavaikutus on allerginen nefriitti, jota mm. beetalaktaamirakenteiset mikrobilääkkeet voivat aiheuttaa.

Luuydintoksisuuden mahdollisuus on muistettava, jos hoidon aikana ilmenee veren kuvan muutoksia. Pitkäaikainen trimetopriimikuuri voi aiheuttaa anemiaa, joka on korjattavissa antamalla foolihappokorvaushoitoa. Systeemisesti käytetty kloramfenikoli on aiheuttanut luuydintoksisuutta. Jopa silmän sidekalvotulehdusten paikallishoitoon on epäilty liittyneen veren kuvan muutoksia.

Neurologisia häirtavaikutuksia aiheuttavat joskus metronidatsoli, fluorokinolonit ja sinoksasiini. Ne ovat yleensä lieviä, kuten huimausta, päänsärkyä, levottomuutta, unettomuutta ja painajaisunia. Metronidatsoli voi myös provosoida kouristuksia. Malarialääke meflokiini voi aiheuttaa sekavuutta, psykooseja ja muita keskushermosto-oireita. Kouristelu ja psykoosin puhkeaminen ovat kuitenkin hyvin harvinaisia mikrobilääkkeiden sivuvaikutuksia. Perifeerinen neuropatia (kirvely, kutina tai raajojen puutuminen) voi ilmetä pitkäkestoisen metronidatsoli- tai nitrofurantoiinihoidon aikana ja erityisesti tuberkuloosihoidon aikana, kun isoniatsidia ja rifampisiinia käytetään samanaikaisesti. Hitailta asetyloijilla isoniatsidin aiheuttaman neuropatian vaara on suurempi kuin nopeilla asetyloijilla, mutta sitä voidaan pienentää antamalla B₆-vitamiinia. Nitrofurantoiini ja etambutoli voivat aiheuttaa retrobulbaarisen neuriitin ja johtaa näön heikkenemiseen. Riski on suurin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Hyvänlaatuinen aivopaineen kohoaminen on tetrasykliinien harvinainen häirtavaikutus.

Maha-suolikanavan häirtavaikutuksia aiheuttavat kaikki mikrobilääkkeet joko ärsyttävän vaikutuksensa tai suoliston bakteeriflooran muutoksen kautta. Vakavin mikrobiflooran häiriö on *Clostridium difficile*n aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti, joka voi olla hengenvaarallinen. Erityisesti klindamysiini ja laajakirjoiset kefalosporiinit aiheuttavat sitä. Avohoidossa käytetyistä mikrobilääkkeistä eniten mahavaivoja aiheuttavat doksisykliini ja tavallinen erytromysiini. Erytromysiini lisää motiliinin välityksellä suolen motoriikkaa. Laajakirjoiset antibiootit aiheuttavat limakalvoilla usein hiivan liikakasvun, joista yleisin lienee emättimen hiivatulehdus.

- *munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

- *munuaisvauriot*

- *luuydintoksisuus*

- *hermosto*

- *maha-suolikanava*

Antimikrobiset lääkkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkkeaineet

Taulukko 50-3. Mikrobilääkkeiden yhteisvaikutuksia muiden lääkkeaineiden kanssa.

a) Mikrobilääkkeen vaikutus muuhun lääkehoitoon

Mikrobilääke	Muu lääke	Vaikutus	Mekanismi
Aminoglykosidi Amfoterisiini B	Loop-diureetit Siklosporiini	Korva- ja munuaistoksisuus	Sama toksinen kohde
Makrolidit Kinolonit Atsolisienilääkkeet Metronidatsoli Sulfa-trimetopriimi	Teofylliini Siklosporiini Oraaliset antikoagulantit Sulfonyyliureat Fenytoiini Karbamatsepiini Midatsolaami Triatsolaami Terfenadiini/Astemitsoli	Vaikutus tehostuu ja pitkittyy	Metabolia estyy
Rifampisiini Griseofulviini	Oraaliset antikoagulantit Oraaliset kontraseptiivit Glukokortikoidit Siklosporiini Tsidovudiini (AZT) Terbinafiini	Vaikutus heikentyy	Metabolia kiihtyy
Metronidatsoli	Alkoholi Oraaliset antikoagulantit	Antabusreaktio Vuotovaara	

b) Muun lääkehoidon vaikutus mikrobilääkehoitoon

Muu lääke	Mikrobilääke	Vaikutus	Mekanismi
Rautahoito (Fe ²⁺ , Fe ³⁺) Antasidit (Al ³⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺) Sukralfaatti	Tetrasykliinit Fluorokinolonit	Teho heikkenee	Imeytyminen estyy
Antasidit, H ₂ -salpaajat, Omepratsoli	Ketokonatsoli Itrakonatsoli	Teho heikkenee	Dissoluutio huononee
Epilepsialääkkeet Spironolaktoni Omepratsoli	Doksisykliini Makrolidit Rifampisiini	Teho heikkenee	Metabolia nopeutuu
Simetidiini Greippimehu	Terbinafiini	Toksisuus kasvaa	Metabolia estyy
Tavalliset särkylääkkeet	Beetalaktaamit Kaikki kinolonit	Pitoisuus kasvaa	Heikentynyt erittyminen munuaisissa
Probenesidi	Beetalaktaamit Dapsoni Kaikki kinolonit	Pitoisuus kasvaa ja vaikutus pitkittyy	Kilpailu erittymisessä munuaisissa
Lihasselaksantit	Aminoglykosidit	Pitkittynyt relaksaatio ja toipuminen	Lisääntynyt vaikutus

Muita haittavaikutuksia

Keuhkot voivat olla toksisuuden kohde-elin. Nitrofurantoiini aiheuttaa eosinofiilistä infiltraatiota yhdessä 500 hoidetusta potilaasta. Oireina ovat hengitysvaikeudet ja yskä sekä kuumeilu. Nitrofurantoiini voi harvoin aiheuttaa myös keuhkofibroosia.

Luu- ja rustovaurioita voi syntyä, jos kasvuikäisille lapsille annetaan tetrasykliinejä tai fluorokinoloneja. Tetrasykliinit kelatoituvat luuston kalsiumin vaikutuksesta ja jäävät luuhun. Tetrasykliinit aiheuttavat hammaskiilteen värjäytymisen keltaiseksi, ja fluorokinolonit voivat heikentää rustoa ja altistaa mm. akillesjänteen repeämille. Alle 12-vuotiaille lapsille ei pidä antaa tetrasykliinejä ja fluorokinolonejakin vain tarkan harkinnan jälkeen.

Sisäkorvavaurioita aiheuttavat erityisesti aminoglykosidit. Ne aiheuttavat sekä tasapaino- että kuulovaurioita. Myös kaikki makrolidiantibiootit voivat suurina anoksina käytettyinä aiheuttaa ohimenevän kuulovaurion.

Erityisesti anestesia- ja analgeettien tulee pitää mielessä neuromuskulaarisen salpauksen mahdollisuus, jos potilaalle annetaan aminoglykosideja. Siitä johtuva hengityspysähdys voi olla kohtalokas.

- *keuhkot*
- *luu, rusto*
- *sisäkorva*
- *hermo-lihasliitos*

Mikrobilääkkeiden interaktiot

Käytettäessä mikrobilääkkeitä yhtäaikaaisesti eräiden muiden lääkeaineiden kanssa on syytä ottaa huomioon lääkkeiden ristireaktiot. Taulukkoon 50-3 on kerätty eräitä tärkeimpiä interaktioita.

Maksan metabolian muuttuminen on tärkeä interaktiomekanismi. Maksan mikrosomaalisia metaboliaentsyymejä indusoivat merkittävästi mm. rifampisiini ja griseofulviini. Entsyymien estäjinä toimivat mikrobilääkkeistä mm. kloramfenikoli, useat makrolidit (ei atsitromysiini), sienilääkkeistä mm. ketokonatsoli, itrakonatsoli ja flukonatsoli (mutta ei terbinafiini), siprofloksasiini ja enoksasiini (mutta vähemmän muut kinolonit), sulfa-trimetopriimi ja isoniatsidi. Eri lääkeaineet metaboloituvat eri sytokromi P450 -isoentsyymien avulla, ja tämä isoentsyymi tulisi aina selvittää uutta lääkeainetta kehitettäessä. Eräät lääkeaineet metaboloituvat useista kohdista ja eri isoentsyymien avulla. Tästä johtuu interaktioiden monimutkaisuus, ja niinpä taulukossa ei ole voitu ottaa kantaa siihen, ovatko kaikki väitetyt interaktiot kliinisesti merkittäviä.

Alkoholin runsas nauttiminen mikrobilääkityksen aikana ei ole suotavaa. Se voi vaikuttaa lääkkeen imeytymiseen, metaboliaan ja erityykseen. Alkoholi saattaa aiheuttaa antabusreaktioita nitrofurantoiinin, metronidatsolin ja kefamandolin kanssa sekä aiheuttaa ylenmääräistä sedaatiota isoniatsidin kanssa nautittuna.

- *metabolia*

