

## Soluseinämää heikentävät bakteerilääkkeet

### Penisilliinit (penaamit)

#### Historia

Penisilliinien kehittäminen on mielenkiintoisimpia lukuja lääkeaineiden historiassa. Se on myös parhaiten tunnettuja, koska työhön osallistuneet päähenkilöt ovat julkaisseet siitä kansantajuisia kirjoja ja artikkeleita. Alkuna keksintö sai 1928 lontoolaisen bakteriologin Alexander Flemingin havainnoista, että hävittämättä jääneissä stafylokokkiviljelmissä oli tuhoutunut bakteereita alueilta, joilla kasvoi epäpuhtautena homeita. Fleming totesi homeen *Penicillium notatumiksi* ja teki sen viljelmillä alustavia kokeita. Hän nimitti homeen tuottaman ja kasvualustansa erittämän aineen penisilliiniksi ja yritti jopa käyttää sitä infektoituneiden haavojen hoitoon. Käytännön tuloksiin ei kuitenkaan päästy, koska ainetta ei pystytty eristämään ja puhdistamaan. Vasta 1939 alkoivat Oxfordissa tutkimukset, jotka johtivat ensin penisilliinin kemiallisten ominaisuuksien luonnehtimiseen ja bakterisidisten ominaisuuksien kartoittamiseen, seuraavana vuonna tehon osoittamiseen eläinten kokeellisten bakteeri-infektioiden hoidossa ja vihdoin 1941 ensimmäisten kliinisten kokeiden suorittamiseen. Tämän vaiheen avainhenkilöt olivat patologi Florey ja hänen työryhmänsä kemisti Chain. Vaikka eristetyt penisilliinimäärät olivat jälkeen päin ajatellen erittäin pieniä, saavutettiin lupaavia tuloksia ja suurimittaiset tutkimukset penisilliinin valmistamiseksi ja eristämiseksi teollisesti aloitettiin Yhdysvalloissa, jonne Florey siirtyi sodan tehtyä suurimittaiset tutkimukset Englannissa mahdottomiksi. Vuoteen 1945 mennessä aineen käännteentekevät ominaisuudet olivat täysin ilmeiset, ja Fleming, Florey ja Chain jakoivat lääketieteen Nobelin palkinnon keksinnöstään. Myöhempi työ on ollut systemaattista johdosten etsimistä ja tutkimusta erityisesti siten, että homesienen muodostamasta penisilliinista on pilkottu 6-aminopenisillaanihappo, jota on sitten käytetty lähtöaineena puolisynteettisiä penisilliinejä valmistettaessa.

#### Penisilliinien rakenne ja valmistus

Penisilliinien perusrunkona on erikoisrakenteinen neli- ja viisirenkaan muodostama 6-aminopenisillaanihappo. Sen 6-aminoryhmään liittyy amidisidoksella aromaattisia happoja, bentsyylipenisilliinissä fenyylitikkahappo (kuva 51-1). Erikoisen perusrakenne syntyy kahdesta aminohaposta, alaniinista ja  $\beta$ -dimetyylikysteiniinistä. Penaamien lähisukulaisia ovat peneemit, mm. imipeneemi. Penisilliinien jaottelu eri ryhmiin on esitetty taulukossa 51-1.

Penisilliiniä pystytään laboratoriossa syntetisoimaan kemiallisesti, mutta menettelmä on liian työläs teolliseen käyttöön. Suuria määriä penisilliinejä voidaan valmistaa vain viljelemällä homeita, joista *Penicillium chrysogenum* on tuottoisin. Kun homeen kasvuliemeen lisätään fenyylitikkahappoa, saadaan bentsyylipenisilliiniä. Se on erittäin herkästi hajoaava happo, joka on stabiilimpi vesiliukoisina natrium- tai kaliumsuoloinaan. Muita penisilliinejä valmistetaan puolisynteettisesti. Tavallisin tapa on ensin pilkkoa amidaasin avulla erityyppisten ei-toivottujen penisilliinien sivuketjut pois ja

Taulukko 51-1. Penisilliinien luokittelu.

#### Kapeakirjainen bentsyylipenisilliini (= G-penisilliini)

- ruiskutettava K-suola
- G-penisilliinin pitkävaikutteiset, parenteraaliset muodot: prokaiinipenisilliini bentsatiinipenisilliini

#### Suun kautta annettava, kapeakirjainen penisilliini

- fenoksimetyylipenisilliini (= V-penisilliini)

#### Kapeakirjainen virtsateiden sauvabakteereihin tehoava penisilliini

- pivmesilliinaami (imeytyvä ester)

#### Penisilliinaasia kestävät penisilliinit (= stafylokokkipenisilliinit)

- metisilliini (historiallinen, parenteraalinen, laboratoriestandardi)
- kloksasilliini
- dikloksasilliini

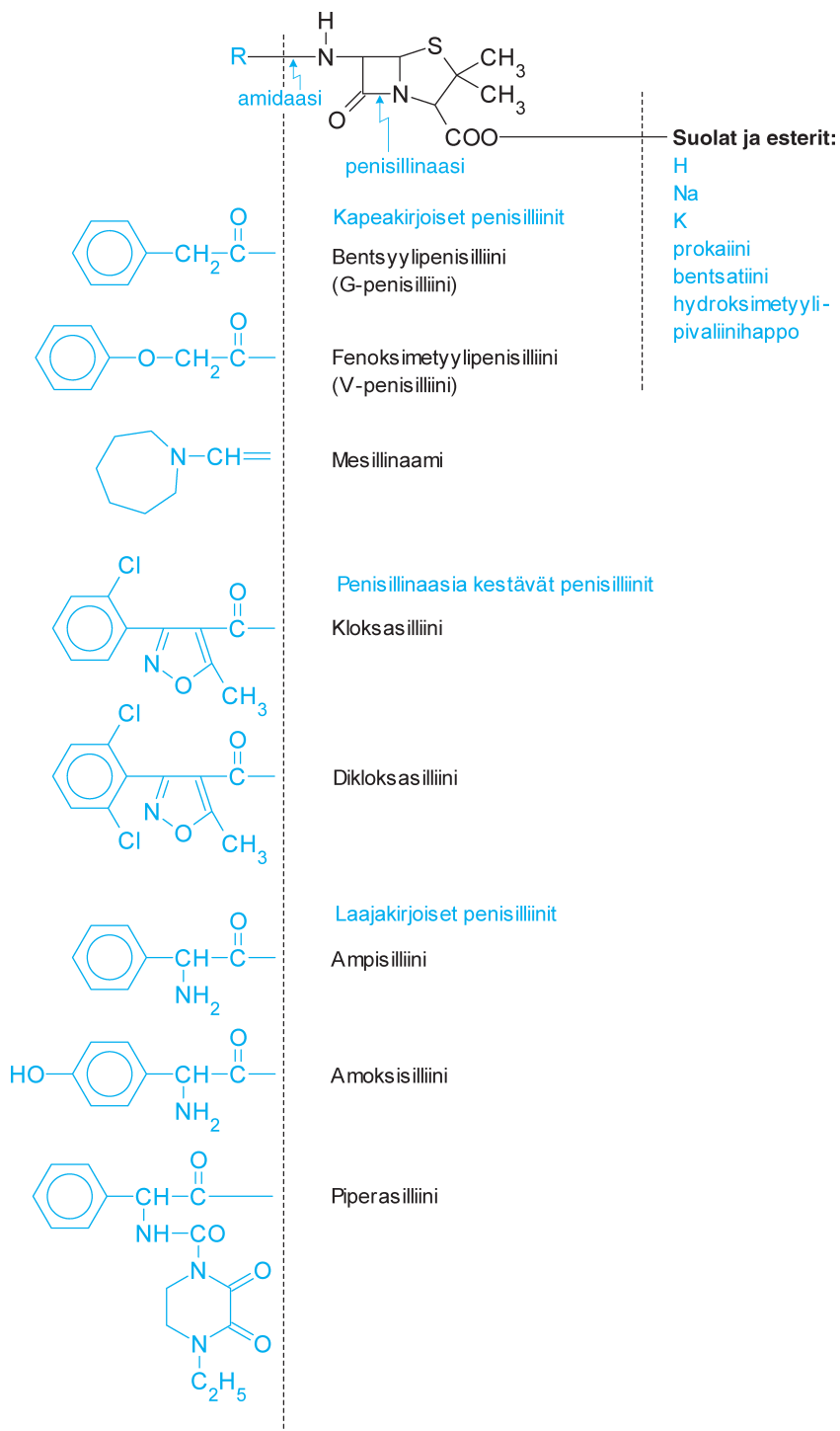
#### Laajakirjoiset penisilliinit (= aminopenisilliinit)

- ampisilliini
- bakampisilliini
- pivampisilliini
- amoksisilliini

#### Pseudomonaspenisilliinit

- piperasilliini

Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet



Kuva 51-1. Eräiden penaaamien rakenteet.

liittää sitten saatuun 6-aminopenisillaanihappoon haluttuja ryhmiä synteettisesti. Näistä on useita esimerkkejä kuvassa 51-1.

Nelirengas, ns. beetalaktaamirengas, on olennainen sekä penisilliinien että kefalosporiinien teholle. Näiden yhteisnimitys onkin beetalaktaamiantibiootit. Eräät bakteerit pystyvät muodostamaan beetalaktamaasientsyymejä (esim. penisillinaasi), jotka pilkkovat laktaamirenkaan (kuva 51-1) ja tekevät siten penisilliinin tehottomaksi (ks. beetalaktamaasit ja beetalaktamaasin estäjät tässä luvussa).

- *beetalaktaamiantibiootit*

## **Penisillinejä sitovat proteiinit (PBP)**

Penisilliinien antibakteerista vaikutusmekanismia on kuvattu edellä (luku 50; tietoruutu L51). Penisilliinien keskeinen vaikutus kohdistuu bakteeriseinämän peptidoglykaaniketjujen yhteensitomiseen. Bakteerien seinämässä sijaitsevat penisilliiniä sitovat valkuaisaineet (penicillin binding proteins, PBP). Useimmat PBP:t ovat välttämättömiä bakteerien hyvinvoinnille. Luonteeltaan PBP:t ovat proteolyyttisiä entsyymejä, esim. transpeptidaaseja, karboksipeptidaaseja ja endopeptidaaseja. Tällaista entsyymitoimintaa bakteerit tarvitsevat organisoidessaan monimutkaista soluseinämäänsä voimakkaassa kasvuvaiheessa ollessaan. PBP:t on tapana numeroida 1:stä alkaen pienenevän molekyylipainon mukaan. Karboksipeptidaasien molekyylipaino on pieni, transpeptidaasien suuri.

Yhden bakteerin seinämässä voi olla seitsemänkin erikokoista PBP-proteiinia, joista vain yksi, transpeptidaasi, vastaa peptidoglykaaniketjujen ristiinsidonnasta. Juuri ja vain tässä kohdassa perinteinen beetalaktaamien vaikutusmekanismi ja beetalaktaamien sitoutuminen PBP:iin yhdistyvät, sillä muiden PBP-proteiinien ja beetalaktaamien interaktiot eivät muuta ristiinsidontaa.

PBP:t muodostavat beetalaktaamien kanssa pysyviä komplekseja (kuva 51-2), jolloin entsyymien toiminta lamaantuu ja beetalaktaamien bakteereita tappava ominaisuus ilmenee. Mutaatiot PBP-proteiinien rakenteessa ovat yksi merkittävä mekanismi, jolla bakteerit voivat tulla resistenteiksi beetalaktaameille. Muuttunut PBP ei sido beetalaktaamia, joten se kykenee toimimaan normaalisti eikä hoito tehoa.

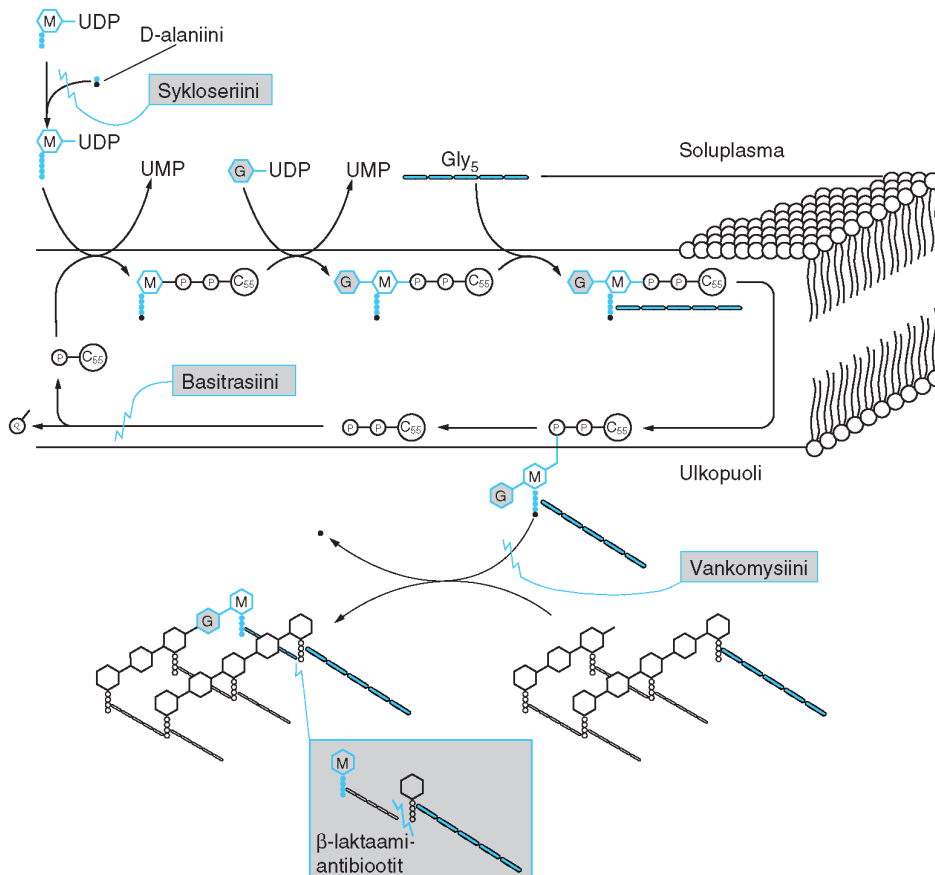
## **Bentsyylipenisilliini (G-penisilliini)**

### **Vaikutus bakteereihin**

Jo erittäin pieni bentsyylipenisilliinipitoisuus (0,006–0,1 g/ml) estää bakteerien lisääntymisen (bakteriostaasi), ja 5–10 kertaa suu-

TIETORUUTU L51

ANTIBIOOTTIEN VAIKUTUS SOLUSEINÄÄN



Bakteerin soluseinämän rakentaminen on monimutkaista, koska se täytyy rakentaa solukalvon ulkopuolelle, ja kaikki entsyymit ovat solussa. Soluseinän peptidoglykaanin rakenneosat ovat kaksi aminosokeria, N-asetyylimuramiinihappo (M) ja N-asetyyliglukosamiini (G), sekä aminohapot. Koska kaikki rakenneosat ovat polaarisia, tarvitaan lipidikantaja, joka hinaa vesiliukoiset komponentit solukalvon ulkopinnalle. Tämä on 55-hiilinen rasvahappo (C55).

Solun sisällä muodostunut N-asetyylimuramiinihappopeptidikompleksi liittyy C55-kantajaan UDP:n avulla fosfaattisillan (P) välityksellä. Seuraavassa vaiheessa tähän kompleksiin liittyy N-asetyyliglukosamiini myös UDP:n avulla, sitten glysiinipentapeptidi. Tässä kompleksissa on nyt kaikki peptidoglykaanin rakenneosat.

Solun ulkopinnalla tämä rakennuselementti liittyy rakenteilla olevaan peptidoglykaanimolekyylisiin kahdessa vaiheessa. Ensin N-asetyyliglukosamiini liittyy peptidoglykaanin reunimmaiseen N-asetyylimuramiinihappoon. Sitten tapahtuu aminosokeriketjujen ristiinsidonta aminohappojen välityksellä. N-asetyylimuramiinirakenteissa oleva kaksi D-alaniinia sisältävä peptidiketju

liittyy seuraavan aminosokeriketjun glysiiniin glykopeptiditranspeptidaasin avulla. Tämä reaktio on merkittävin antibioottien vaikutuskohta: reaktiota estävät kaikki beetalaktaamiantibiootit kuten penisilliinit ja kefalosporiinit.

Penisilliinien ja muiden beetalaktaamien laktaamirengas muistuttaa D-alaniinipeptidiä. Peptidoglykaanin ristiinsidonnassa transpeptidaasi sitoutuu lyhytaikaisesti kovalenttisisidoksella toiseksi viimeiseen D-alaniiniin. Sidos lohkeaa glysiiniin liittyessä D-alaniiniin. Penisilliinin beetalaktaamirengas sitoutuu transpeptidaasiin D-alaniinin sijasta, mutta tämä sidos onkin pysyvä, ja entsyymistä tulee toimintakyvytön ja peptidoglykaanin ristiinsidonta pysähtyy (kuva 51-2).

Useat muut antibiootit vaikuttavat peptidoglykaanin synteesiin eri vaiheissa. Myös sykloseriini muistuttaa D-alaniinia ja se kilpailee D-alaniinin kanssa sitoutumisesta aivan synteesin alussa. Vankomysiini estää elementtien irtoamista kantajasta ja basitrasiiini kantajan palautumista lähtöruutuun estämällä deforylaation

Jouko Tuomisto

## 51. Soluseinämää heikentävät bakteerilääkkeet

remppi pitoisuus aiheuttaa optimaalisesti n. 4 tunnissa herkkien, kasvavien bakteerien kuoleman (bakterisidinen vaikutus). Pitoisuuden suurentaminen lisää tehoa vain erikoistapauksissa. Penisilliini ei vaikuta levossa oleviin bakteereihin. Kaikki penisilliinit (ja kefalosporiinit) estävät bakteerin seinämää koossapitävän verkkomaisen peptidoglykaanin molekyyliketjujen sitoutumisen yhteen, jolloin seinämästä tulee löyhä ja bakteeri hajoaa, koska sen osmoottinen paine on suurempi kuin ympäristön.

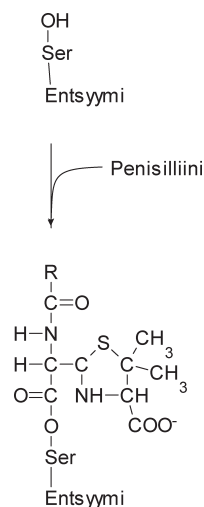
### Farmakokinetiikka

Bentsyylipenisilliini imeytyy lihakseen annettuna erittäin nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus saavutetaan 30 minuutissa. Aine myös erittyy heti ja virtsaan siirtyy 60–80 % annoksesta. Lyhyt puoliintumisaika (vähän yli puoli tuntia) johtuu siitä, että penisilliini erittyy aktiivisesti munuaistiehyissä. Erittymistä voidaan estää orgaanisilla hapoilla kuten probenesidilla, koska penisilliini kilpailee niiden kanssa samasta kuljetusmekanismista. Jos munuaiseritystä ei olisi, riittäisi aikuiselle ihmiselle 2 000 KY:n vuorokausiannos. Anuurisilla potilailla puoliintumisaika on pidentynyt noin 10 tuntiin. Jos halutaan taata plasmaan esim. pitoisuus 0,16 KY/ml koko hoidon ajan, annosta on antovälin pidetessä lisättävä eksponentiaalisesti (taulukko 51-2) eli se on kaksinkertaistettava aina, kun aika pitenee yhden puoliintumisaajan verran.

Vaikutusaikaa voidaan pidentää paitsi probenesidilla myös hidastamalla imeytymistä vaikealiukoisilla penisilliinisuoloilla. Näistä ovat Suomessa käytössä (lähinnä sairaala-aptekeista saatavana) bentsyylipenisilliiniprokaiini ja -bentsatiini. Näin vaikutusaika saadaan pitenemään 12–24 tuntiin (prokaiini) tai useisiin vuorokausiin (bentsatiini). Penisilliinien nopean erityksen huomioon ottaen on ensiarvoista, että uloonjääneet bakteerit ovat lisääntymiskykyisiä vasta 3–4 tunnin kuluttua MIC-arvon alittamisen jälkeen, joten pitoisuus voi annosten välillä laskea jopa nollaan hoitotuloksen silti vaarantumatta.

Suun kautta nautittaessa imeytyminen on heikko, koska bentsyylipenisilliini hajoaa suolahapon vaikutuksesta, happona se imeytyy lähes pelkästään pohjukaissuolesta ja paksusuolen bakteerit hajottavat sinne saakka ehtineen bentsyylipenisilliinin.

Bentsyylipenisilliinistä sitoutuu plasman valkuaiseen 40–50 % terapeuttisesta pitoisuudesta. Useimpiin kudoksiin penetraatio on tyydyttävä (pitoisuudet 10–30 % seerumissa vallitsevasta). Sen sijaan märkään, nivelonteloihin, silmään sekä sydän- ja keuhkopussiin kehittyi niukka pitoisuus, vatsaonteloon hiukan isompi. Veri-aivoesteen bentsyylipenisilliini läpäisee huonosti; normaalisti pitoisuus likvorissa on vain 1–10 % plasman pitoisuudesta, tosin meningiitipotilailla suurempi. Kaikkein huonoimmin bentsyylipenisilliini pääsee hermokudokseen, eräisiin rauhasiin ja poikkijuovaiseen li-



Kuva 51-2. Penisilliini liittyy kovalenttisesti transpeptidaasiin ja estää entsyymin toiminnan.

- vaikutusajan pidentäminen

- imeytyminen per os

Taulukko 51-2. Bentsyylipenisilliiniannos, joka tarvitaan takaamaan pitoisuus 0,16 KY/ml seerumissa antovälin vaihdeltaessa (1 KY bentsyylipenisilliiniä = 0,6 µg).

Antoväli (h)	Annos (KY)
1	20 000
2	50 000
3	140 000
4	235 000
6	600 000
8	1 400 000

## Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

hakseen. Sikiöön penisilliiniä siirtyy riittävästi (20–30 %). Äidinmaidossa pitoisuudesta on 5–10 % plasman pitoisuudesta. Pieniä määriä bentsyylipenisilliiniä erittyy myös sylkeen.

Osa bentsyylipenisilliinistä hajoaa elimistössä (20–40 %), mutta tapahtuman luonnetta ei ole tarkoin selvitetty. Tuhoutuminen tapahtunee pääosin maksassa, osin myös suolessa, jonne vähäisiä määriä ainetta erittyy sapen mukana. Maksan osuus eliminoitumisessa on merkittävä lähinnä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Heillä maksa kykenee hajottamaan tunnissa 7–10 % annetusta bentsyylipenisilliinistä. Konjugaatioreaktioita ei maksassa tapahdu.

### Vaikutuskirjo

Betahemolyyttiset streptokokit, pneumokokit ja meningokokit ovat lähes aina erittäin herkkiä bentsyylipenisilliinille ja melko hyvin myös syfilistä aiheuttava *Treponema pallidum*. Monet anaerobiset bakteerit ovat myös herkkiä, *Bacteroides fragilis* on kuitenkin resistentti. Penisillinaasia tuottavat stafylokokit ja hemofilukset ei-

Taulukko 51-3. Eri penisilliiniryhmien antibakteerinen vaikutuskirjo.

Bakteeri	Bentsyyli- penisilliini	Penisillinaasia kestävät penisilliinit (esim. kloksasilliini)	Ampisilliiniryhmä (esim. amoksisilliini)	Pseudomonasryhmä (esim. piperasilliini)
<i>Staph. aureus</i>				
– ei tuota penisillinaasia	+++	++	+++	+++
– tuottaa penisillinaasia	0	++	0	0
<i>S. pneumoniae</i>	+++	++	+++	+++
<i>S. pyogenes</i>	+++	++	+++	+++
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	0	+++	+++
<i>N. gonorrhoeae</i>	+/0	-	+/0	+/0
<i>N. meningitidis</i>	+++	+	+++	+++
<i>H. influenzae</i>	+	0	+++//++	+++//++
<i>E. coli</i>	0	0	++	++
<i>P. mirabilis</i>	0	0	++	++
<i>Klebsiella</i>	0	0	0	+/0
<i>Enterobacter</i>	0	0	0	++
<i>Ps. aeruginosa</i>	0	0	0	++
<i>B. fragilis</i>	0	0	0	+/0

+++ 90 % kannoista hyvin herkkiä  
++ kannat kohtalaisen herkkiä  
+ herkkyys huono tavanomaisilla annoksilla  
0 ei lainkaan hyötyä

## 51. Soluseinämää heikentävät bakteerilääkkeet

vät ole herkkiä bentsyylipenisilliinille. Myös useimmat gramnegatiiviset sauvat ovat resistenttejä bentsyylipenisilliinin normaalianoksille. Penisilliiniä voidaan pitää tyypillisenä kapeaspektrisenä antibioottina, jolla voidaan toteuttaa suunnattua hoitoa (taulukko 51-3).

### Valmisteita

*Benzylpenicillinum natricum*,  
bentsyylipenisilliinatrium (Geepenil®)  
*Benzylpenicillinum procainum*,  
bentsyylipenisilliiniprokaiini (Procaine  
Penicillin G®)

### Haittavaikutukset

Bentsyylipenisilliini on lähes myrkytön ainutlaatuisen vaikutusmekanisminsa takia. Hyvin suuria annoksia käytettäessä on kuvattu kehittyneen munuaistubulusten kuolioita (nefriittejä) ja hemolyytistä anemiamia. Jättiannokset tai intratekaalinen anto voivat provosoida keskushermostoärsytystä: kouristuksia, tajuttomuutta ja hallusinaatioita. Bentsyylipenisilliinin suolojen aiheuttamat toksiset oireet johtunevat pikemminkin käytetyistä kationeista (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, prokaiini) kuin itse penisilliiniosasta. Ruoansulatuskanavan ärsytysoireita, mm. ripulia, esiintyy 1–3 %:lla potilaista. Varsinainen superinfektio on erittäin harvinainen. Ns. Herxheimerin reaktio johtuu bentsyylipenisilliinin nopeasta tehosta: kuolleiden bakteerien hajotessa vapautuvat toksiinit aiheuttavat kuumereaktion.

Penisilliinien vakavimmat komplikaatiot liittyvät sen aiheuttamiin allergisiin reaktioihin. Allergian aiheuttaja ei ole itse penisilliini, vaan sen saavat aikaan eräät penisilliinin hajoamistuotteet kuten penisilleenihappo johdoksineen. Osa yliherkkyysoireista johtuu valmisteiden epäpuhtauksista tai prokaiinista. Jokainen penisilliini-reaktion saanut on aiemmin ainakin kerran joutunut tekemisiin aineen kanssa joko hoitotilanteessa tai esim. juomalla penisilliinillä lääkityn lehmän maitoa. Kaikkiaan allergisia reaktioita on eri aineistoissa esiintynyt 0,7–10 %:lla. Vaikuttaa siltä, etteivät reaktiot ole vuosien kuluessa yleistyneet. Herkistymistä tapahtuu helpoimmin, jos penisilliiniä käytetään paikallisesti. Siksi paikallinen käyttö esim. voiteissa on vasta-aiheinen.

Yliherkkyysoireiden puhkeaminen ei ole riippuvainen annoksesta. Kaikilla penisilliineillä on täydellinen ristiallergia: jos henkilö on allerginen jollekin penisilliinijohdokselle, hän ei voi käyttää mitään penisilliiniä. Henkilöt, joilla on allergista taipumusta (maitorupi, astma), saavat muita useammin reaktioita. Allergisen reaktion kuva voi olla erittäin monimuotoinen.

Penisilliinin sivuvaikutuksina on ilmennyt kaikenlaisia ihottumia. Nokkosrokon, tulirokon, vesirokon tai tuhkarokon näköiset ihottumat ovat yleisempiä kuin selvä purppura. Kontaktidermatiittia esiintyy yleensä vain hoitohenkilökunnalla. Stevens–Johnsonin oireyhtymä on harvinainen. Suun limakalvovauriot ovat yleisiä paikallisen käytön yhteydessä. Kuume liittyy useisiin muihin yliherkkyyden oireisiin, mutta saattaa olla ainoakin oire. Verivirtsaisuus ja albuminuria saattavat myös liittyä yliherkkyyden kuvaan.

- *toksisuus*

- *allergia*

- *ihottuma*

## Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

- *angioneuroottinen turvotus* Vakavimmat penisilliinin aiheuttamat yliherkkyysmuodot ovat angioneuroottinen edeema, seerumitauti ja anafylaktinen sokki. Angioedeemassa huulet, kieli ja kasvot turpoavat ja keuhkoputket supistuvat. Seurauksena voi olla tukehtuminen. Seerumitaudin oireet ilmaantuvat vasta, kun on kulunut vähintään viikko hoidon aloittamisesta. Taudinkuva on hyvin vaihteleva, lievistä kuumeesta ja ihottumasta mahtaviin turvotuksiin ja sydänmuutoksiin. Myös sidekudostauteja muistuttava taudinkuva on mahdollinen. Penisilliinin aiheuttamissa äkkikuolemissa (0,002 %) on yleensä kyseessä anafylaktinen reaktio; niitä esiintyy 0,015–0,04 %:lla potilaista. Reaktioon kuolleista 15 %:lla oli erään tutkimuksen mukaan allergiaa jollekin muullekin aineelle ja 70 % oli todistettusti nauttinut aiemmin penisilliiniä lääkintätarkoituksessa. Suurimmat mahdollisuudet anafylaktiseen reaktioon on silloin, kun penisilliiniä annetaan ruiskeena (etenkin suoneen), ja vaara on pienin, kun lääke nautitaan suun kautta. Jopa ihonsisäisen testauksen yhteydessä on sattunut äkkikuolemia. Dramaattisin reaktio on äkillinen verenpaineen lasku ja tajuttomuus, joka johtaa nopeasti kuolemaan. Muut oireet vaihtelevat keuhkoputkien supistumisesta mahakipuihin ja laajoihin ihoverenvuotoihin (purppura).
- *seerumitauti*
- *anafylaktinen sokki*

Penisilliiniallergiaa ei voida täysin varmasti todeta millään testauksella, vaikka sellaisia on ahkerasti pyritty kehittämään. Varmin tapa välttää tällaiselta reaktiolta on ehdoton penisilliinin välttäminen, jos on vähäisinkin tieto aiemmasta (lievästäkin) reaktiosta. Penisilliiniallergiasta on siis aina kysyttävä jokaiselta potilaalta. Erityinen varovaisuus on tarpeen, kun hoidetaan allergiaan taipuvaisia potilaita. Penisilliini-injektioita on syytä välttää, ja ne tulee aina antaa lääkärin valvonnassa, ja tällöin on käden ulottuvilla oltava ensiaputarjotin, jossa on tarvittavat välineet ja lääkeaineet anafylaktisen reaktion välittömään hoitoon.

## Muut penisilliinit

Ns. puolisynteettisiä penisilliinejä kehitettäessä on pyritty seuraaviin päämääriin: 1) haponkestävyyteen, joka mahdollistaa riittävän imeytymisen suolistosta, 2) penisillinaasin sietoon, jolloin myös resistenttejä stafylokokkeja voidaan tuhota, 3) vaikutuskirjon laajentamiseen myös gramnegatiivisiin bakteereihin ja 4) vaikutuksen kestön pidentämiseen. Tavoitteisiin on päästy varsin hyvin, mutta yhdelläkään penisilliinillä ei ole näitä kaikkia ominaisuuksia. Lisäksi bent-syylipenisilliini tehoaa edelleen paremmin kuin uudet johdokset sen herkkyysalueella oleviin bakteereihin. Puolisynteettisten penisilliinien ryhmittely on esitetty taulukossa 51-1.



### Fenoksimetyylipenisilliini (V-penisilliini)

Fenoksimetyylipenisilliini kestää mahahappoa hyvin, mutta sen imeytyminen ei ole silti täydellistä. Vain 20–30 % annoksesta erittyy virtsaan. Imeytymisvaihtelut ovat jossain määrin pienempiä kuin bentsyylipenisilliinillä. Seerumin valkuaiseen sitoutuu n. 55 %. Erittys on aktiivista ja nopeaa kuten bentsyylipenisilliinillä. Puoliintumisaika on n. 1 tunti.

Vaikutusaluekin on sama kuin bentsyylipenisilliinillä, mutta tehossa on eroja. Bentsyylipenisilliini tehoaa jossain määrin paremmin mm. streptokokkeihin ja hemofiluksiin. Fenoksimetyylipenisilliiniä voidaan pitää edelleen tärkeimpänä antibioottina avohoidossa. Ongelmana on monien suun  $\alpha$ -hemolyyttisten ja mikroaerofiilisten streptokokkien lisääntyvä resistenssi sekä tärkeimmän anaerobisen bakteerin *Bacteroides fragiliksen* resistenssi myös V-penisilliinille.

- *kinetiikka*
  - *imeytyminen*
  - *eliminaatio*
- *vaikutuskirjo*

#### Valmisteita

*Phenoxymethylpenicillinum*, fenoksimetyylipenisilliini (Medicillin<sup>®</sup>, Milcopen<sup>®</sup>, V-Pen<sup>®</sup>)  
*Pivmesillinamum*, pivmesillinaami (Selexid<sup>®</sup>)

### Kapeakirjoiset virtsateiden sauvabakteereihin vaikuttavat penisilliinit

Mesillinaami on kapeakirjoinen penaaami, jonka sivuketjussa on amidinorakenne penisilliinien aminorakenteen sijasta. Vaikutuskirjo painottuu selvästi virtsatieinfektioita aiheuttavien gramnegatiivisten sauvabakteerien (mm. *E. coli*) puolelle, mutta mesillinaami ei tehoa hemofiluksiin, *Pseudomonas aeruginosaan* eikä anaerobisiin bakteereihin. Teho proteuksiin on vaihteleva. Näin ollen mesillinaamin käyttö, joka rajoittuu virtsatieinfektioiden hoitoon, edellyttää resistenssin määrittämistä. Mesillinaami ei imeydy suun kautta nautittaessa, mutta sen pivaliinihappojohdos pivmesillinaami sen sijaan imeytyy hyvin ja vapauttaa mesillinaamia elimistössä.

- *mesillinaami*
- *pivmesillinaami*

### Penisillinaasia kestävät penisilliinit

Penisillinaasin sieto johtunee laajojen substituenttien aiheuttamasta steerisistä esteistä: penisillinaasi ei pääse kiinnittymään penisilliiniin. Penisillinaasia kestävästä penisilliinistä vanhin, metisilliini, ei ole haponkestävä. Sillä on merkitystä vain laboratoriestandardina. Parhaiten imeytyy dikloksasilliini (50–75 % annoksesta erittyy virtsaan), ja sillä on myös paras penisillinaasin sieto. Tehokkaat kloksa- ja dikloksasilliini ovatkin syrjäyttäneet muut penisillinaasia kestävät penisilliinit Suomessa.

Näiden penisilliinien puoliintumisajat seerumissa ovat varsin lähellä toisiaan (30–60 min). Eliminaation ja hajoamisensa suhteen ne muistuttavat bentsyylipenisilliiniä. Erittymisen sappeen on runsaampaa kuin bentsyylipenisilliinin.

- *mekanismi*
- *imeytyminen*
- *eliminaatio*

## Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

- **haittavaikutukset**

### Valmisteita

*Cloxacillinum*, kloksasilliini (Ekvacillin®, Staflocil®)  
*Dicloxacinum*, (Diclocil®)

Haittavaikutukset ovat muiden penisilliinien tapaan vähäiset. Munuaistoksisuus on yhtä harvinainen kuin bentsyylipenisilliinillä.

Tämän ryhmän aineiden käyttö on rajoitettava penisillinaasia tuottaviin *Stafylococcus aureus* -kantoihin. Ryhmässä vallitsee melko täydellinen ristiresistenssi.

### Laajaspektriset penisilliinit (aminopenisilliinit)

- **ampisilliini ja sen johdokset**

- **kinetiikka**

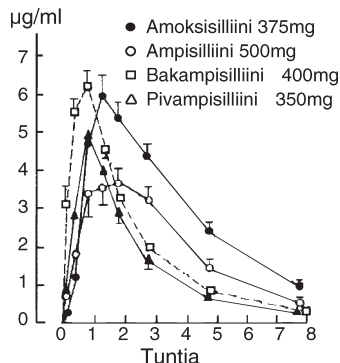
Laajakirjoisiin penisillineihin kuuluvat ampisilliini, sen paremmin imeytyvät esterit pivampisilliini ja bakampisilliini sekä amoksisilliini, jotka kaikki ovat haponkestäviä. Ne eroavat toisistaan lähinnä vain imeytymiseltään. Ampisilliini imeytyy huonosti ja vaihtelevasti. Vain n. 30 % todetaan virtsasta, kun aine on annettu suun kautta (kuva 51-3). Lihakseen annetusta ampisilliinista erittyy virtsaan 60–70 %. Näin paljon erittyy pivampisilliinista, bakampisilliinista ja amoksisilliinista suunkin kautta otettuna. Kaikkia aineita erittyy sappeen, jossa pitoisuus on noin kymmenen kertaa niin suuri kuin seerumissa. Seerumissa ampisilliinista on vapaana n. 90 %, amoksisilliinista 75–85 %. Puoliintumisaika on ½–1½ tuntia, ja kaikki aineet erittyvät nopeasti aktiivisesti virtsaan.

- **vaikutuskirjo**

Ampisilliinin ja amoksisilliinin vaikutuskirjoissa on vain vähäisiä eroja. Nämä aineet ovat n. 10 kertaa potentimpia gramnegatiivisia sauvoja ja nimenomaan hemofilusta vastaan kuin bentsyylipenisilliini. Myös salmonellat, shigellat, *E. coli*, penisillinaasia muodostamattomat proteukset ja listeriat ovat vaikutusalueella. Sen sijaan grampositiivisia bakteereita vastaan ne ovat bentsyylipenisilliiniä heikompia. Mikään näistä aineista ei kestä penisillinaasia. Pseudomonas, klebsiellat ja useimmat proteukset ovat resistenttejä laajakirjoisille penisillineille (taulukko 51-3).

- **haittavaikutukset**

Laajakirjoisilla penisillineillä on enemmän haittavaikutuksia kuin bentsyylipenisilliinillä. Allerginen ihoreaktio on ampisilliinia käytettäessä hyvin yleinen (jopa 10 %:lla potilaista), ja se johtuu ainakin osaksi ampisilliinin biologisista epäpuhtauksista. *Mononucleosis infectiosa* -potilaat saavat miltei säännönmukaisesti ampisilliinista ja amoksisilliinista ihottuman. Suoliston bakteeriflooran muutokset ovat huomattavasti yleisempiä kuin bentsyylipenisilliiniä käytettäessä, ja superinfektioitakin on todettu.



Kuva 51-3. Amoksisilliinin ja ampisilliinin pitoisuuksia plasmassa, kun on annettu kanta-aineita tai ampisilliinin estereitä suun kautta.

### Pseudomonaspenisilliinit

Ureidopenisillineihin kuuluva piperasilliini on varsin laajakirjoisen aine, joka tehoaa kohtuullisesti pseudomonakseen, mutta myös *E. coliin* ja muihin enterobakteereihin ja jossakin määrin klebsiellaan. Aktiivisuus anaerobeihin ja grampositiivisiin kokkeihin ei ole erityisen hyvä (taulukko 51-3). Piperasilliini ei kestä bee-

## 51. Soluseinämää heikentävät bakteerilääkkeet

talaktamaasia, ja siksi sitä myydään vain yhdistettynä tatsobaktaamiin (ks. jäljempänä).

Piperasilliini on annettava ruiskeena, yleensä suoneen, koska tarvittavat annokset (jopa yli 20 g/vrk) ovat lihakseen kovin suuria; paikallinen ärsyttävyys on myös ongelma. Piperasilliinin eliminaatio riippuu annoksesta, koska sekä aktiivinen munuaiseritys että erittyminen sappeen ovat saturoituvia. N. 20 % piperasilliinista kulkeutuu sappeen. Metaboliitteja ei tunneta.

Piperasilliini soveltuu yhteiskäyttöön aminoglykosidien kanssa vakavien infektioiden hoidossa. Piperasilliinilla on penisilliinin tapaan varsin vähäiset haittavaikutukset. Suoria elintoksisia vaikutuksia ei ole todettu suurillakaan annoksilla.

## Beetalaktamaasit ja niiden estäjät

### Beetalaktamaasit

Beetalaktamaasit ovat bakteerien tuottamia entsyymejä, jotka hydrolysoivat penisilliinien ja kefalosporiinien beetalaktonirenkaan ja samalla niiden antimikrobinen teho häviää. Beetalaktamaaseja tuottavat bakteerikannat ovat siis resistenttejä tavallisille beetalaktaamiantibioteille kuten G- ja V-penisilliinille. Beetalaktamaaseja on kymmeniä erilaisia, mutta ne voidaan luokitella kahteen pääluokkaan (I) siirtyvien geenien eli plasmidien ohjaamat beetalaktamaasit ja (II) kromosomaaliset beetalaktamaasit. Erityisesti beetalaktamaasituotannon indusointi aiheuttaa vakavia kliinisiä ongelmia. Beetalaktamaasit voidaan jakaa pääasiallisten tuottajiensa ja toimintansa mukaan viiteen ryhmään.

*Stafylokokkien tuottama penisillinaasi* on plasmidivälitteistä ja se tuhoaa G- ja V-penisilliinin, aminopenisilliinit ja myös piperasilliinin, mutta ei kefalosporiineja. Plasmidit siirtyvät bakteerista toiseen transduktiomekanismilla. Nykyisin lähes kaikki *S. aureus* -kannat ovat penisilliinille resistenttejä. Nämä beetalaktamaasit ovat indusoituvia, eli mitä enemmän antibioottia sitä enemmän bakteerit erittävät penisillinaasia. Toisaalta tämän penisillinaasin toiminta on hyvin estettävissä kaikilla beetalaktamaasin estäjillä. *Gramnegatiivisten bakteerien tuottama kromosomaalinen beetalaktamaasi* on joissain sauvoissa (esim. *Pseudomonas*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morgani*, *Citrobacter freundii* ja *Serratia*) indusoituvaa. Voimakkaimpia induktoreita ovat 3. polven kefalosporiinit ja imipeneemi. Imipeneemi on kuitenkin hyvin resistentti beetalaktamaasien tuhoavalle vaikutukselle ja itse asiassa resistenssi kehittyi kaikille muille beetalaktaameille paitsi juuri imipeneemille. Valitettavasti beetalaktamaasin estäjät tehoavat huonosti näihin beetalaktamaaseihin. *Gramnegatiivisten bakteerien tuottama plasmidivälitteinen beetalaktamaasi* on kliinisesti tärkein mm. *E. coli*n, hemofiiluksien ja gonokokkien resistenssimekanismi. Nämä R-tekijät tuottavat laajakirjoisia beetalaktamaaseja, joista yleisin on TEM-1, ja tuhoavat paitsi penisilliinejä, myös 1. ja 2. polven kefalosporiineja mutta eivät imipeneemiä. Kaikki beetalaktamaasin estäjät tehoavat hyvin näihin beetalaktamaaseihin. *Gramnegatiivisten bakteerien tuottamat erittäin laajakirjoiset plasmidivälitteiset beetalaktamaasit* tuhoavat myös 3. polven kefalosporiineja mutta eivät imipeneemiä. Yleisimmistä käytetään lyhenteitä TEM-3—TEM-26 ja SHV-2 ja SHV-6. Vaikka nämä ovat Suomessa melko harvinaisia, maailmanlaajuisesti ne ovat kasvava ongelma. Beetalaktamaasin estäjät tehoavat varsin hyvin

o *kinetiikka*

o *haittavaikutukset*

#### Valmisteita

*Ampicillinum*, ampisilliini (A-Pen®)  
*Amoxicillinum*, amoksisilliini (Amorion®, Amoxicillin Generics®, Amoxin®, Clamox®, Flemoxin Solutab®, Penalta®)  
amoksisilliini + klavulaanihappo (Augmentin®, Spektramox®)  
*Piperacillinum*, piperasilliini + tatsobaktaami (Tazocin®)

• *penisillinaasi*

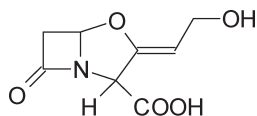
• *kromosomaalinen Gram -*

• *plasmidivälitteinen Gram-*

• *plasmidivälitteiset laajakirjoiset*

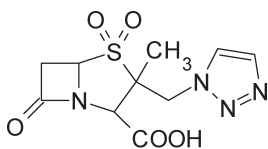
## Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

- *metallobeetalaktamaasit*



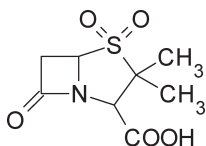
Klavulaanihappo

- *kvalulaanihappo*



Tatsobaktaami

- *tatsobaktaami*



Sulbaktaami

- *imipeneemi*

### Valmisteita

*Imipenemum*, imipeneemi (Tienam®)  
*Aztreonamum*, atstreonaami (Azactam®)

näihin beetalaktamaaseihin. *Metallobeetalaktamaasit* ovat pelottavia, sillä kaikki beetalaktaamit, imipeneemi mukaan lukien, tuhoutuvat. Metallobeetalaktamaaseja tuottavia bakteereja ovat mm. *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ja *Serratia marcescens*. Kaikki beetalaktamaasin estäjät ovat niihin tehottomia.

### Beetalaktamaasien estäjät

Eräät penisilliinirungosta kehitetyt aineet sitoutuvat bakteerien tuottamiin beetalaktamaaseihin ja inaktivoivat ne. Ensimmäisenä käyttöön tuli klavulaanihappo, joka on rakenteeltaan oksapenaami. Sillä on heikko antibakteerinen vaikutus, mutta lääkeyhdistelmissä esim. amoksisilliinin kanssa se laajentaa vaikutuskirjoa merkittävästi, toki vain silloin jos kirjon kapeus johtuu beetalaktamaaseista.

Klavulaanihappo imeytyy kohtuullisesti suun kautta, sen puoliintumisaika on n. 1 tunti. Se pääsee kudoksiin hiukan paremmin kuin beetalaktaamit ja selkäydinnesteessäkin saavutetaan n. 8 % plasman pitoisuuksista. Klavulaanihappo metaboloituu ja vain 25–40 % aineesta löydetään virtsasta. Suomessa klavulaanihappo on markkinoilla vain yhdistettynä amoksisilliiniin. Yhdistelmän ruoansulatuskanavaan painottuvat haittavaikutukset ovat yllättävänkin runsaat.

Tatsobaktaami ja sulbaktaami ovat uudempia sukulaisaineita, rakenteeltaan penisillaanin sulfoneita. Molemmilla on klavulaanihappoakin heikompi antibakteerinen vaikutus. Vain tatsobaktaami on Suomessa markkinoilla yhdistettynä piperasilliiniin suhteessa 1:8.

Tatsobaktaamin beetalaktamaaseja estävä vaikutus on huomattavasti laajempi kuin klavulaanin. Siitä huolimatta se ei lisää esim. piperasilliinin aktiivisuutta pseudomonasta vastaan. Tatsobaktaami ei indusoi beetalaktamaasien tuotantoa. Se on farmakokineettisesti paljolti klavulaanin kaltainen. Yhdistäminen piperasilliiniin suurentaa tatsobaktaamin pitoisuudet plasmassa kaksinkertaisiksi. Vaikka munuaispuhdistuma vähenee selvästi, eliminaation puoliintumisaika ei pitene. Yhdistelmävalmisteen haitat ovat yleensä piperasilliinin aiheuttamia, ja niitä näyttäisi olevan vähemmän kuin klavulaanihappoyhdistelmällä. Ripulia, allergisia ihoreaktioita ja maksan toimintahäiriöitä on havaittu.

### Muut beetalaktaamit

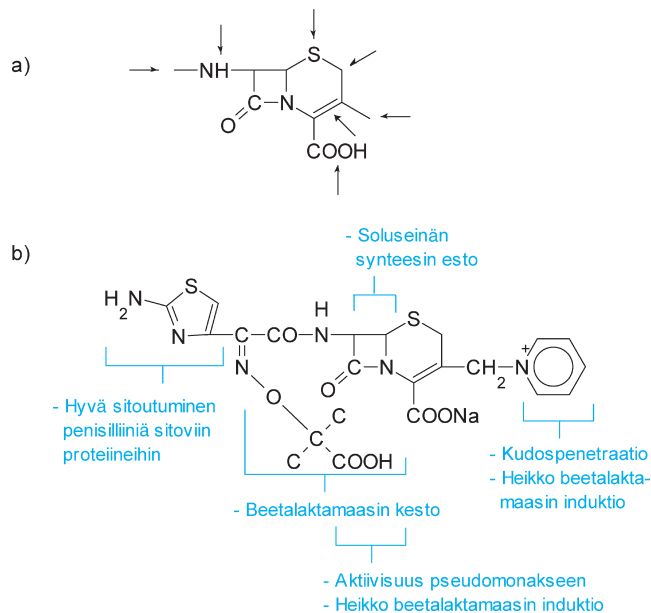
Eräät alun perin beetalaktamaasin estäjiksi tarkoitetut aineet ovat sittemmin osoittautuneet uudentyyppisiksi tehokkaiksi antibiooteiksi. Tyypiesimerkki on imipeneemi, jonka vaikutuskirjo on ehkä laajin kaikista tunnetuista bakteerilääkkeistä. Sitä on annettava yhdessä silastatiinin kanssa, sillä tämä estää imipeneemin nopean metabolian ja munuaistoksisuuden.







## Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet



Kuva 51-4. a) Kefalosporiinirunko. Nuolilla on merkitty paikat, joihin on usein tehty muutoksia ja liitetty erilaisia lisäryhmiä. b) Esimerkkiaine keftatsidiimi, jonka molekyylin eri osien merkitystä on havainnollistettu.

proteiineihin. Kefalosporiineihin kuuluu niin suuri joukko aineita, että niiden ryhmittely on käynyt välttämättömäksi. Perusteena on käytetty antotapaa, beetalaktamaasin sietoa ja yleensä metaboliakestävyyttä, antibakteerista kirjoa sekä keksimisajankohtaa. Seuraavassa kefalosporiineja käsitellään kolmena sukupolvena.

### 1. sukupolvi

Ensimmäisen polven kefalosporiineihin kuuluvat vanhimmat ruiskutettavat kefalosporiinit, kefalotiini ja kefaloridiini (ei kaupan) sekä useita suun kautta annettavia aineita (kuva 51-5).

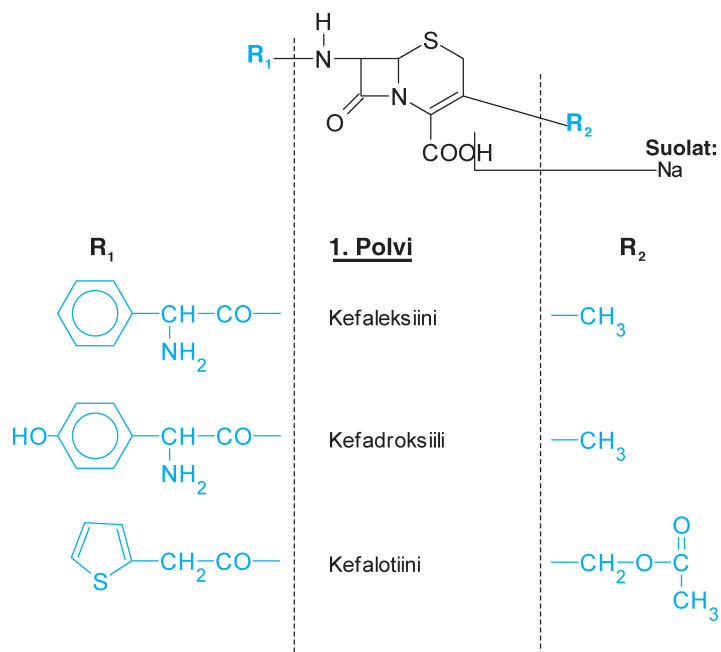
- *kinetiikka*

Johdosten välillä on vain vähän eroja. Suun kautta otettuina imeytyvät kefaleksiini ja kefadroksiini. Ruiskutettavista aineista on käytössä vain kefalotiini. Kaikkien eliminaation puoliintumisaika on 1 tunnin luokkaa. Kefalosporiinit erittyvät aktiivisesti munuaistiehyissä kuten penisilliinitkin, ja probenesidi estää tätä eritystä. Proteiiniin sitoutuminen vaihtelee aineittain, mutta se ylittää harvoin 50 %. Pääsy likvoriin on huonoa, mikä rajoittaa näiden kefalosporiinien käyttöä meningiitissä. Sappeen useimmat tämän ryhmän kefalosporiinit erittyvät hyvin. Uremiassa kefalotiinin eliminaatio hidastuu vähiten, koska siitä metaboloituu jopa 50 %, muut erittyvät sellaisenaan lähes kokonaan virtsaan.

Suun kautta annettavien kefalosporiinien teho on huonompi kuin kefalotiinin, eikä näitä aineita voi suositella vakavien infektioiden hoitoon. Kefaleksiini osin suodattuu glomeruluksista, osin eritty



## 51. Soluseinämää heikentävät bakteerilääkkeet



Kuva 51-5. Ensimmäisen polven kefalosporiinin rakenteita.

aktiivisesti munuaistiehyissä. Kefadroksiilin etuna on kefaleksiinin verrattuna noin kaksinkertainen vaikutusaika.

Ensimmäisen polven kefalosporiinit ovat varsin laajakirjoisia ja erityisen tehokkaita grampositiivisiin bakteereihin, mutta ne eivät kestä riittävästi gramnegatiivisten bakteerien tuottamia beetalaktamaaseja (taulukko 51-5). Resistenttejä 1. sukupolven kefalosporiineille ovat pseudomonakset, *Bacterioides fragilis*, *Streptococcus faecalis* ja metisilliinille resistentti stafylokokki. Myös useimmat proteukset (kaikki ns. indolipositiiviset) ja *Aerobacter*-lajit ovat näille lääkeaineille resistenttejä.

- [vaikutuskirjo](#)

**Valmisteita**

*Cefalexinum*, kefaleksiini (Cefalexin Generics®, Kefalex®, Kefexin®, Orakef®)  
*Cefadroxilum*, kefadroksiili (Duracef®)  
*Cefalotinum*, kefalotiini (Keflin®)

## 2. sukupolvi

Suun kautta imeytyvät kefaklori, joka tehoaa hyvin *H. influenzae* -bakteeriin, myös beetalaktamaasia tuottaviin kantoihin, kefuroksiimiaksetiili (kefuroksiimin esteri) ja uusimpana tulokkaana kefprotsiili luetaan 2. polven kefalosporiineihin. Kefuroksiimiaksetiilin aiheuttamat ruoansulatuskanavan häiritsevät vaikutukset (mm. superinfektio) ovat vähentäneet sen suosiota. Kokemukset kefprotsiilista ovat vähäiset.

Ruiskutettavia 2. polven kefalosporiineja ovat kefuroksiimi ja kefamandoli sekä niiden lähisukuinen kefamysiini johdos kefoksitiini, jotka kestävät jo huomattavan hyvin beetalaktamaaseja. Kaikkien molekyylistä löytyy steerinen este (esim. -OCH<sub>3</sub>-ryhmä), joka estää tai häiritsee beetalaktamaasin kiinnittymistä antibioottiin (kuva 51-

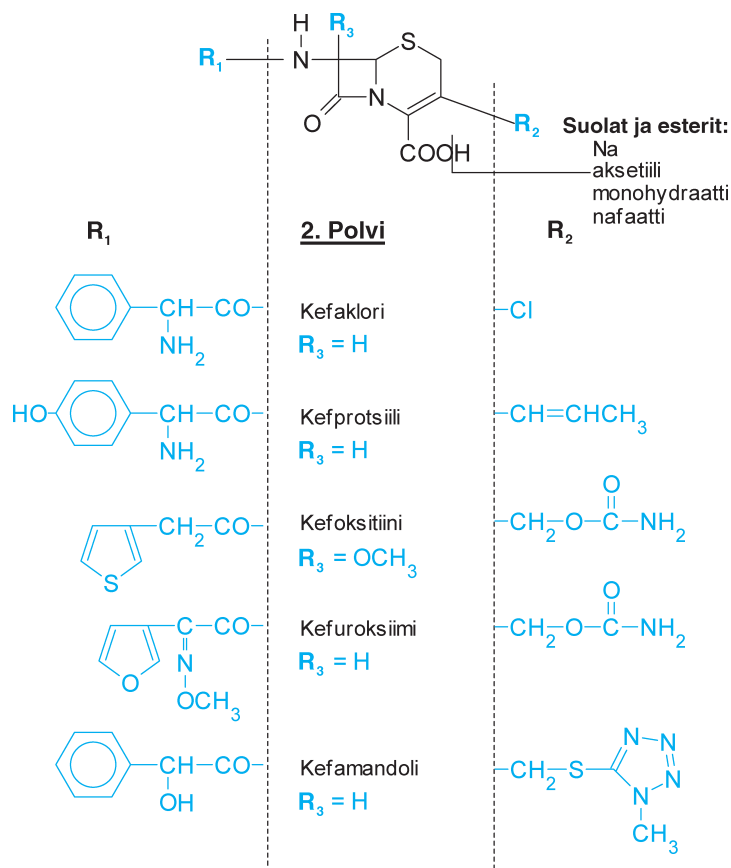
- [vaikutuskirjo](#)

## Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

Taulukko 51-5. Suun kautta annettavien kefalosporiinien vaikutuskirjon vertailua. Herkkyysluokittelu kuten taulukossa 51-3.

	<i>Hemophilus influenzae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Kefaleksiini	±	+	+++	++
Kefadroksiili	±	+	+++	++
Keprotsiili	+	+	+++	++
Kefaklori	+	+	+++	++
Kefuroksiimiaksetiili	++	++	+++	++
Kefiksiimi	+++	+++	+++	0
Kefpodoksiimiproksetiili	+++	+++	+++	+
Keftibuteeni	+++	+++	+++	0

6). Vaikutuskirjo on näin ollen laajempi kuin 1. polven aineilla (ks. taulukot 51-5 ja 51-6). Indoliposiitiviset proteukset, enterobakteerit ja myös *Bacteroides fragilis* ovat vaikutusalueella. Kefoksiitiini tehoaa erityisen hyvin *Bacteroides fragilikseen*, ja Suomessa aineen käyttö on rajattu lähinnä anaerobisten organismien aiheuttamien vaikeiden infektioiden hoitoon (esim. vatsan ja lantion alueen



Kuva 51-6. Toisen polven kefalosporiinien rakenteita.

## 51. Soluseinämää heikentävät bakteerilääkkeet

Taulukko 51-6. Ruiskutettavien kefalosporiinin vaikutuskirjon vertailua. Herkkyyssuokittelua kuten taulukossa 51-3.

	<i>Escherichia coli</i>	Enterobakteerien derepressiokannat	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Kefalotiini	+	0	0	0	+++
Kefuroksiimi	++	0	0	0	++
Kefotaksiimi	+++	0	0	0	+
Keftriaksoni	+++	0	0	0	+
Keftatsidiimi	+++	0	++	0	±
Kefpiromi	+++	+	+	+	++
Kefepiimi	+++	++	++	0	+

sekainfektioit). *Neisseria gonorrhoeae* ja *H. influenzae* ovat varsin herkkiä 2. polven kefalosporiineille. *Pseudomonas* on resistentti, koska 2. polvenkaan aineet eivät kykene läpäisemään sen solukalvoa. Metisilliinille resistenttiin stafylokokkiin eivät tämänkään ryhmän aineet tehoa.

2. polven kefalosporiinit penetroituvat kudoksiin ja aivoihin ehkä hiukan paremmin kuin 1. polven aineet. Kaikkien 2. polven kefalosporiinin puoliintumisaika plasmassa on lyhyt (0,6–1,7 h), niitä sitoutuu niukasti plasman valkuaiseen ja ne erittyvät pääosin munuaisten kautta muuttumattomina (taulukko 51-7).

### • kinetiikka

### 3. sukupolvi

Suun kautta otettuina imeytyviä 3. polven johdoksia on tullut markkinoille useita: kefiksiimi, keftibuteeni ja kefpodoksiimiproksetiili. Niiden tärkein käyttöaihe lienee ruiskutettavilla johdoksilla aloitetun hoidon jatkaminen avohoidossa tai hankalien virtsatiebakteerien häätö tarkasti valituissa tapauksissa. Kefiksiimiä voi antaa kerran vuorokaudessa, muita kahdesti vuorokaudessa. Näiden aineiden bakteeriflooraa selekoivat vaikutukset ovat ilmeiset, eikä näiden tehokkaiden aineiden käytön yleistymisen liene odotettavissa.

Suomessa 3. polven kefalosporiineista ovat markkinoilla ruiskutettavat, pseudomonaslääkkeiksi nimetyt keftatsidiimi ja kefepiimi, mm. enterokokkeihin tehoava kefpiromi, ja yleiskäyttöisemmät kefotaksiimi, keftitsoksiimi ja pitkävaikutteinen keftriaksoni (kuva 51-7). 3. polven kefalosporiinit ovat vielä jonkin verran aktiivisempia gramnegatiivisia bakteereja vastaan kuin 2. polven aineet. Ne ovat rasvaliukoisia ja penetroituvat hyvin sekä bakteereihin – monet pseudomonakseenkin – että kudoksiin, myös aivokalvoihin.

Kineettisesti 3. polven kefalosporiinit eivät paljon poikkea 2. polven aineista, paitsi keftriaksoni, jonka puoliintumisaika on peräti 8–9 tuntia. Kefalosporiinin farmakokineettisiä tietoja on koottu taulukkoon 51-7. Tietoja muutamien aineiden vaikutus- kirjoista on taulukossa 51-6.

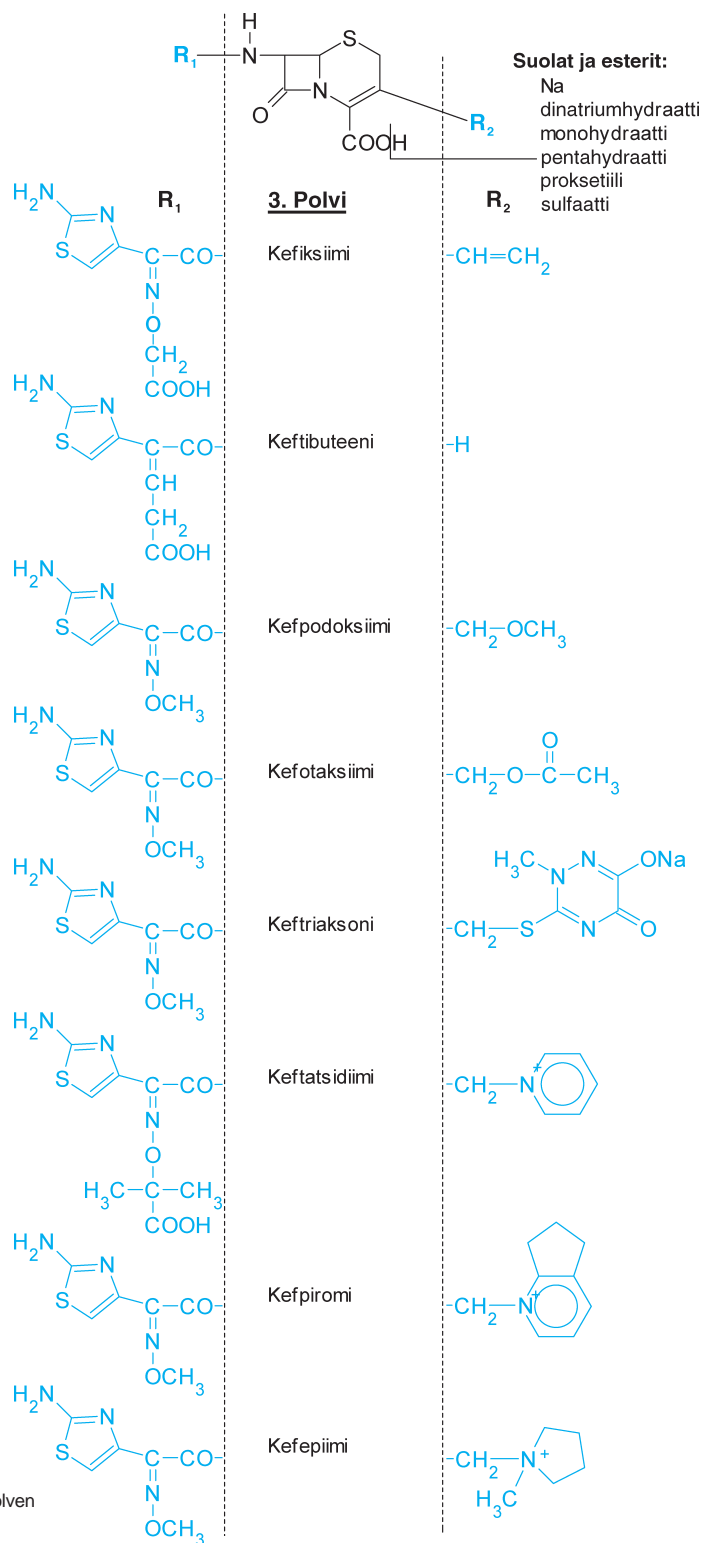
3. polven kefalosporiinin affiniteetti penisilliinejä sitoviin bakteeriproteiineihin on erinomainen. Näiden aineiden teho gramnegatiivisiin bakteereihin on hyvin verrattavissa aminoglykosidien tehoon. Tämän ohella 3. polven aineilla on hyvinkin yksilöllisiä ominaisuuksia ja joukossa on varsin kapeakirjoisia aineita. Tyypillistä on myös, että teho grampositiivisiin bakteereihin on heikompi kuin 1. ja 2. polven kefalosporiineilla. Kolmannen polven aineiden vaikutus anaerobisiin bakteereihin on yleisesti huonompi kuin kefoksitiiniin (ks. taulukot 51-5 ja 51-6).

#### Valmisteita

*Cefaclorum*, kefaklori (Kefolor®)  
*Cefuroximum*, kefuroksiimi; aksetiili (Zinnat®); natrium (Cefuroxim Generics®, Kefurion®, Lifurox®, Zinacef®)  
*Cefprozilum*, kefprotsiili (Procef®)  
*Cefoxitinum*, kefoksitiimi (Mefoxin®)

*Cefiximum*, kefiksiimi (Supracef®)  
*Ceftibutenum*, keftibuteeni (Cedax®)  
*Cefotaximum*, kefotaksiimi (Claforan®)  
*Ceftriaxonum*, keftriaksoni (Rocephalin®)  
*Ceftizoxinum*, keftitsoksiimi (Epocelin®)  
*Ceftazidimum*, keftatsidiimi (Glazidim®)  
*Cefpiromum*, kefpiromi (Cefrom®)  
*Cefepimum*, kefepiimi (Maxipime®)

Antimikrobiset lääkkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkkeaineet



Kuva 51-7. Kolmannen polven kefalosporiinien rakenteita.

Taulukko 51-7. Eräiden kefeemien likimääräisiä farmakokineettisiä ominaisuuksia.

	T <sub>½</sub> (h)	Proteiiniin sitoutuminen (%)	Eritys sellaisenaan virtsaan (% annoksesta)	Munuaispuhdistuma (ml/min)	Näennäinen jakautumistilavuus (l)
<b>1. Polvi</b>					
Suun kautta annettavat:					
Kefaleksiini	0,9	10–15	90		
Kefadroksiili	1,5–2	15–20	90		
Ruiskutettavat:					
Kefalotiini	0,5–0,7	70	50	250	10–15
<b>2. Polvi</b>					
Suun kautta annettavat:					
Kefaklori	0,8	20	60–65		
Kefuroksiimi-aksetiili	1–2	30–35	20–40		
Ruiskutettavat:					
Kefuroksiimi	1–2	30–35	90	130	15
Kefamandoli	0,6–0,8	75	80	250	10–15
Kefoksiitiini	0,7–0,9	70	80–90	250	10
<b>3. Polvi</b>					
Suun kautta annettavat:					
Kefiksiimi	3–4	70	40		
Keftibuteeni	2–4	60–64	70		
Kefpodoksiimi-proksetiili	2–3	40	40–50		
Ruiskutettavat:					
Kefotaksiimi	1,1–1,3	35–40	60–65	150	20–25
Keftatsidiimi	1–2	15–30	80–90	100	15
Keftriaksoni	8–9	95	60	10	10–15



## 51. Soluseinämää heikentävät bakteerilääkkeet

Vankomysiini estää bakteerin soluseinämän muodostumista, eikä resistenssin kehittyminen ole muodostunut ongelmaksi. Vankomysiinillä on kaksi käyttöaihetta: muulle hoidolle resistentit stafylokokit ja *Clostridium difficile* -superinfektio, johon vankomysiiniä annetaan suun kautta. Systemisen hoidon aikana pitoisuutta on seurattava.

Vankomysiinin sivuvaikutuksina on ilmennyt kuuroutta ja allergiaa, joka ilmenee yleensä kuumereaktioina. Ruiskeet aiheuttavat helposti tromboflebiittejä. Vankomysiinin vapauttaa histamiinia, ja tämän seurauksena on ilmennyt ns. red-man-oireyhtymää.

Teikoplaniini on vankomysiinin sukulaisaine, jonka käyttö on sama kuin vankomysiinin. Teikoplaniini on kuitenkin vankomysiiniä paljon pitkävaikutteisempi (puoliintumisaika 30–190 h) ja vähemmän maksa- ja munuaistoksinen. Korvatoksisuus on vähäistä eikä teikoplaniini vapauta histamiinia.

### Fosfomysiini

Orgaaniset fosfonaatit häiritsevät bakteeriseinämän synteesiä varhaisessa vaiheessa estämällä fosfoenolipyruvaattitransferaasia. Ne pääsevät bakteeriseinämään orgaanisten fosfaattien kuljetusmekanismilla. Glukoosi-6-fosfaatin paikallaolo tehostaa fosfomysiinin antibakteerista vaikutusta. Synergiaa on myös beetalaktaamiantibioottien kanssa.

Fosfomysiiniä käytetään trometamolisuolana, joka imeytyy hyvin suun kautta. Ruoka heikentää imeytymistä. Fosfomysiini ei sitoudu plasman valkuaiseen, ei juuri metaboloitu ja jakautuu kohtuullisesti kudoksiin. Fosfomysiinin vaikutus on suhteellisen heikko ja suuresti riippuvainen ympäristöstä. Mm. glukoosi, fosfaatit, emäksinen pH ja NaCl heikentävät sen vaikutusta.

Paras teho fosfomysiinillä on virtsatieinfektioita aiheuttaviin sauvabakteereihin, mutta mm. *Pseudomonas* on yleisesti resistentti. Haittavaikutukset ovat vähäisiä ja tulevat yleensä ruoansulatuskanavasta. Aineella on käyttöä lievissä virtsatieinfektioissa ja niiden estohoidossa.

### Basitراسии

Basitراسии on polypeptidiantibiootti: se koostuu useiden aminohappojen muodostamista ketjuista tai renkaista, joihin liittyy myös muita rakenneosia. Se estää bakteerin seinämän synteesiä varhaisvaiheessa. Polypeptidinä basitراسии ei imeydy ruoansulatuskanavasta. Huomattavan myrkyllisyytensä takia sitä käytetään nykyään vain paikallisesti. Paikallishoidon ainoa sivuvaikutus on allergia, jota polypeptidien laajan käytön takia esiintyy usein.

o *vaikutus*

o *haittavaikutukset*

• *teikoplaniini*

#### Valmisteita

*Vancomycinum*, vankomysiini (Orivan, Vancocin, Vancomycin Abbott, Vancomycin Dumex)  
*Teicoplaninum*, teikoplaniini (Targocid)  
*Fosfomycinum*, fosfomysiini (Monurol)  
*Polymyxinum B*, polymysiini B (Maxitrol, Polysporin, Terra-Cortril-P)

• *vaikutus*

• *kinetiikka*

• *käyttö*

## Solukalvoa heikentävät bakteerilääkkeet

### Polymyksiini

Polypeptidiantibiootit koostuvat useiden aminohappojen muodostamista ketjuista tai renkaista, joihin liittyy myös muita rakenneosia. Kaikkien vaikutusmekanismi on sama: ne estävät bakteerin seinämän synteesiä varhaisvaiheessa. Sitä paitsi aineet lisäävät bakteerin solukalvon läpäisevyyttä myös muille mikrobilääkkeille.

- *polymyksiini*

Suomessa markkinoilla on polymyksiini, joka heikentää solukalvoa tunkeutumalla osittain sen lipidikerrosten sisään. Polypeptidit eivät imeydy ruoansulatuskanavasta. Ennen varsinaisten pseudomonasantibioottien kehittämistä polymyksiinejä käytettiin parenteraalisesti vakavien pseudomonastulehduksien hoitoon. Huomattavan myrkyllisyytensä takia polypeptidejä käytetään nykyään lähes yksinomaan paikallisesti, erityisesti silmätipoissa.

- *haittavaikutukset*

Polymyksiini B tehoaa vain gramnegatiivisiin sauvabakteereihin, ei kuitenkaan proteukseen. Paikallishoidon ainoa sivuvaikutus on allergia, jota polypeptidien laajan käytön takia esiintyy usein. Parenteraalisesti annettaessa munuaisvaurion syntyminen olisi miltei varma. Maksan toiminnanhäiriöt, neuriitit ja allergiset reaktiot ovat harvinaisempia. Polypeptideille on myös ominaista, että ne salpaavat hermo-lihasliitosta kuraren tavoin.

*Pekka T. Männistö ja Raimo K. Tuominen.*