

Proteiinisynteesiä estävät mikrobilääkkeet

Tetrasykliinit

Vaikutusmekanismi ja resistenssi

Kaikkien tetrasykliinien vaikutusmekanismi on sama. Ne estävät bakteerien valkuaisainetuotannon kiinnittymällä bakteerien ribosomin 30S-osaseen, jolloin tRNA:n ja siihen liittyneen aminohapon kiinnittyminen ribosomiin estyy (tietoruutu L52). Vaikutus on bakteriostaattinen. Tetrasykliiniresistenssi johtuu yleensä bakteerin seinämän läpäisevyyden heikkenemisestä: tetrasykliini ei pääse vaikutuspaikkaan. Eri tetrasykliinijohdokset tehoavat hieman eri tavoin eri bakteereihin, mikä johtunee juuri niiden erilaisesta kyvystä läpäistä bakteerin seinämä. Osa resistenssistä johtuu ribosomin muuttuneesta rakenteesta. Resistenssi välittyy ja leviää pääasiassa R-tekijän avulla mutta varsin hitaasti. Tetrasykliinit ovat nykyisin käytössä olevista antibiooteista kuitenkin kaikkein voimakkaimmin R-tekijöitä indusoivia.

Kinetiikka

Tetrasykliinit imeytyvät suun kautta otettuina nopeasti mutta epätäydellisesti. Heikkoon imeytymiseen on selvät syynsä. Tetrasykliinit ovat huonosti vesiliukoisia, ja ne saostuvat helposti suolen pH:ssa, vieläpä happamassa mahalaukussa jo liuettuaankin. Lisäksi tetrasykliinit muodostavat helposti kahden- ja kolmenarvoisten metalli-ionien kanssa kelaatteja, jolloin niiden imeytyminen vähenee huomattavasti. Siksi tetrasykliinejä ei saa nauttia maidon (Ca^{2+}), rautavalmisteiden (Fe^{2+} , Fe^{3+}) tai vatsahappoa neutraloivien aineiden (Al^{3+} , Mg^{2+}) kanssa. Tämä koskee myös doksisykliiniä, vaikka se poikkeaa farmakokineettisiltä ominaisuuksiltaan muista tetrasykliineistä (kuva 52-1). Se imeytyy lähes täydellisesti ja kulkeutuu hyvin kaikkiin kudoksiin.

Alkuperä ja rakenne

Ensimmäinen tetrasykliini oli *Streptomyces aureofaciens* -sädesienestä vuonna 1948 eristetty klooritetrasykliini, ja kaksi vuotta myöhemmin otettiin käyttöön oksitetrasykliini. Tetrasykliiniä ja doksisykliiniä valmistetaan puolisynteettisesti. Lymesykliini on tetrasykliinin paremmin imeytyvä johdos. Tetrasykliini, klooritetrasykliini ja oksitetrasykliini muistuttavat paljon toisiaan. Kaikki ovat kellertäviä, kiteisiä aineita, ja kaikkien vesiliukoisuus on huono. Niitä käytetään hydroklorideina, joiden vesiliukoisuus on tyydyttävä. Vesiliukoksena ne ovat lievästi happamia ja hajoavat helposti, etenkin klooritetrasykliini. Doksisykliini on hyvin lipidiliukoinen, ja siksi se poikkeaa ominaisuuksiltaan alkuperäisistä tetrasykliineistä. Suomessa käytössä olevia tetrasykliinejä ovat mm. tetrasykliinihydrokloridi, doksisykliini ja lymesykliini (tetrasykliinin metyleenilysiinijohdos, joka hydrolysoituu elimistössä tetrasykliiniksi).

- imeytyminen

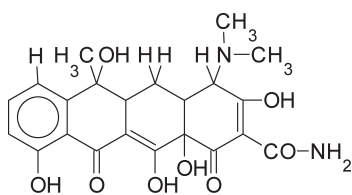
Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

- *jakautuminen*

- *likvori*

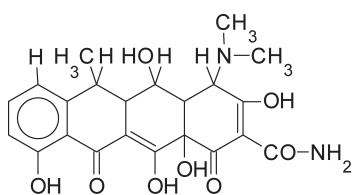
- *eliminaatio*

- *uremia*

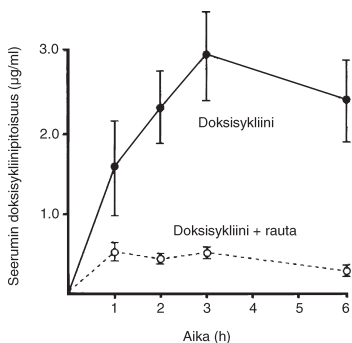


Tetrasykliini

- *doksisykliini*



Doksisykliini



Kuva 52-1. Ferrosulfaatin (40 mg Fe²⁺) vaikutus samanaikaisesti nautitun doksisykliiniin (200 mg) imeytymiseen; keskiarvot ja keskivirhe, n = 5 (Neuvonen ym. 1970).

Tetrasykliinit kulkeutuvat hyvin kudoksiin, ja huomattavan suuria määriä niitä kertyy kasvavaan luuhun ja hammasaiheisiin. Keuhko-kudokseen ja poskionteloiden limaan kehittyvä pitoisuus. Eräät kasvainkudokset ja iholeesiot keräävät itseensä tetrasykliinejä. Tetrasykliinien pääsy likvoriin on heikkoa: pitoisuus on noin 5–10 % seerumin pitoisuudesta. Meningiitissä läpäisevyys paranee hiukan (jopa 15–30 %). Suoraan likvoriin tetrasykliinejä ei saa antaa. Tetrasykliinien sitoutumisesta seerumin proteiiniin on varsin vaihtelevia tietoja. Vapaana olevan lääkeaineen osuus silloin, kun pitoisuus seerumissa on terapeutinen, on tetrasykliinillä suuri (65–75 %).

Tetrasykliinit erittyvät sekä virtsaan että sappeen, mutta eri johdokset erittyvät eri teitä. Tetrasykliini erittyy suureksi osaksi sellaisenaan. Tetrasykliinin antaminen uremiapotilaalle on vaarallista, ellei annosta pienennetä, sillä uremiassa sen puoliintumisaika pitenee 9 tunnista jopa 50–100 tuntiin. Metabolian osuus eliminaatioissa on siis melko vähäinen. Tetrasykliineistä erittyy sappeen 5–10 % annoksesta, ja pitoisuus sapessa on jopa 10–30-kertainen seerumin pitoisuuksiin nähden. Enterohepaattinen kierto pidentää vaikutusaikaa. Äidinmaitoon kehittyvä sama pitoisuus kuin äidin seerumiin. Istukka läpäisee tetrasykliinejä hyvin. Tetrasykliinin puoliintumisaika on noin 8–10 tuntia.

Hyvin lipidiliukoisena doksisykliini kulkeutuu kudoksiin ehkä muita tetrasykliinejä paremmin, ja sen pitoisuus on eräissä kudoksissa jopa suurempi kuin seerumissa. Se sitoutuu kuitenkin enemmän plasman proteiineihin ja vain n. 20 % on vapaana terapeuttisina pitoisuuksina.

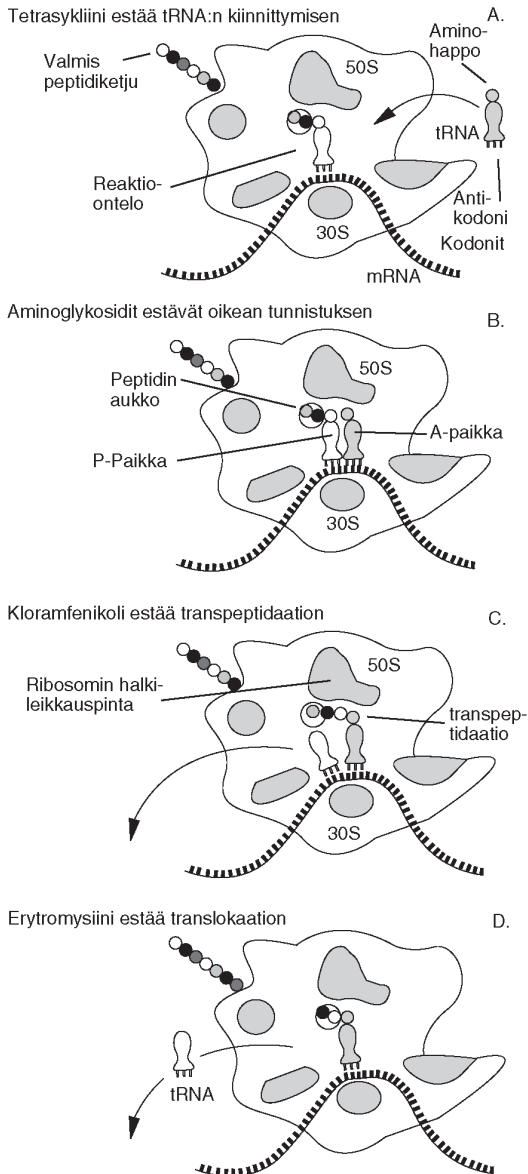
Doksisykliiniä erittyy virtsaan n. 30 % annoksesta. Koska se on lipidiliukoinen, se imeytyy suureksi osaksi takaisin munuaistiehyistä. Munuaisten vajaatoiminnassa doksisykliini ei sanottavasti kumuloitu, eikä sillä ole uremiassakaan katabolista vaikutusta. Doksisykliini on selvästi pitempivaikutteinen kuin muut tetrasykliinit (puoliintumisaika 12–20 tuntia), mutta metaboliaa indusoivat lääkeaineet, kuten epilepsialääkkeet, lyhentävät sen puoliintumisaikaa jopa alle 10 tuntiin. Siksi doksisykliiniä tulisi mieluiten antaa 12 tunnin välein ja muita tetrasykliinejä 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Oksitetrasykliini ja klooritetrasykliini ovat käytössä lähinnä iho- ja silmän sidekalvotulehdusten paikallishoidossa.

Tetrasykliinien vaikutuskirjo

Tetrasykliinien vaikutuskirjo on laajempi kuin useimpien muiden käytössä olevien bakteerilääkkeiden. Grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerien lisäksi ne vaikuttavat spirokeettoihin, mykoplasmoihin, riketsioihin ja klamydioihin. Myös eräät alkueläimet ovat herkkiä tetrasykliineille, samoin *Actinomyces*-lajit, mutta varsinaiset sienet ovat resistenttejä. *Proteukset* ja *Pseudomonas* ovat

ANTIBIOOTTIEN VAIKUTUS RIBOSOMEIHIN



Proteiinisynteesissä lähetti-RNA:n (mRNA) informaatio muuttuu aminohappojärjestykseksi siten, että kolme peräkkäistä RNA:n emästä eli kodoni määrää aina yhden aminohapon. mRNA:n kodoneita lukee aminohappospesifinen siirtäjä-RNA (tRNA).

Sekä mekaanisen tuen että tarpeelliset entsyymit tälle translaatiolle antaa ribosomi, jonka läpi mRNA kulkee kuin vetoketju lukossa, yksi kodoni kerrallaan. Ribosomissa on tRNA:lle kaksi paikkaa, A-paikka, johon uutta aminohappoa tuova tRNA kiinnittyy, ja P-paikka, johon tRNA joutuu mRNA:n liikkahdettua eteenpäin.

A-paikkaan tuleva tRNA kiinnittyy luettavana olevaan kodoniin, jos sen lukualueessa (antikodoni) on kodonin emäksille oikeat parit (G-C, C-G, A-U, U-A) (kuvat A ja B). Kun tRNA:t ovat rinnakkain, ribosomin isommassa 50S-osassa oleva transpeptidaasi irrottaa peptidin P-paikassa olevasta tRNA:sta ja liittää sen A-paikassa olevaan tRNA:n aminohappoon (kuva C). Tulos on yhtä aminohappoa pitempi peptidi. mRNA liikahdtaa välittömästi eteenpäin yhden kodonin verran, jolloin A-paikassa ollut tRNA peptidiketjuineen joutuu P-paikkaan, ja edellinen tRNA irtoaa menetettyään ribosomin antaman tuen.

Bakteerin ja eukaryootin ribosomit ovat riittävän erilaisia, jotta antibiootit voivat estää selektiivisesti bakteerin proteiinisynteesiä. **Tetrasykliinit** estävät tRNA:n kiinnittymisen A-paikkaan. Ne estävät tosin nisäkkäänkin proteiinisynteesiä, mutta bakteeri konsentroi niitä omaksi vahingokseen toisin kuin nisäkässolu. **Aminoglykosidit** kiinnittyvät ribosomin pienempään 30S-osaan ja muuttavat ribosomin muotoa, niin että tRNA ei sitoudu täsmällisesti, ja proteiiniin tulee vääriä aminohappoja. Aminoglykosidit häiritsevät myös proteiinisynteesin aloitusta. **Kloramfenikoli** kiinnittyy 50S-osaan ja estää peptidiketjun transpeptidaatiota eli uuden aminohapon liittämistä ketjuun. **Erytromysiini** kiinnittyy myös 50S-osaan ja estää translokaatiota eli mRNA:n liikkahdusta eteenpäin.

Useimpien proteiinisynteesiä estävien antibioottien vaikutus on vain bakteriostaattinen. Aminoglykosidien aiheuttamat virheet proteiinin rakenteessa tekevät kuitenkin niistä bakterisidisiä.

Jouko Tuomisto

useimmiten resistenttejä tetrasykliineille ja ne aiheuttavat *Candida albicansin* ohella varteenotettavan superinfektiouhan.

Eri tetrasykliinijohdosten bakteriostaattinen voimakkuus *in vitro* on erilainen, mutta erot ovat vain 2–3-kertaisia, joten niillä ei ole yleensä merkitystä. Doksisykliini tehoaa paremmin kuin muut tetrasykliinit anaerobisiin bakteereihin.

Tetrasykliinit ovat vain harvoin ensisijaisia lääkeaineita, sillä yleensä on käytettävissä jokin tehokkaampi mikrobilääke. Poikkeuksia ovat *Vibrio cholerae*, borreliat, *Brucella*, riketsiat ja klamydiat, joiden tuhoamiseen kannattaa ensisijaisesti käyttää tetrasykliinejä. Mykoplasmakeuhkokuume on tärkeä tetrasykliinien käyttöaihe.

Huolimatta tetrasykliinien tehokkaasta kyvystä indusoida resistenssiä levittäviä R-tekijöitä resistenssitilanne ei Suomessa ole kovin lohduton. Eräiden tärkeiden bakteerien herkkyys tetrasykliineille on prosentteina seuraava (herkkydet voivat vaihdella merkittävästi) : *Staphylococcus aureus* 70–80 %, pneumokokit 70–90 %, β -hemolyttiset streptokokit 75 %, *E. coli* 70 %, hemofilukset 90 %, ja *Bacteroides fragilis* 50 %.

Tetrasykliinejä ei pidä antaa yhtä aikaa toisen mikrobilääkkeen kanssa, sillä antagonismi on lähes säännönmukaista.

Haittavaikutukset

- *allergia*

Tetrasykliinin aiheuttamat allergiset reaktiot ovat verrattain harvinaisia (n. 1 %), ja anafylaktisia reaktioita on kuvattu vain muutama. Tyypillistä on raajojen ja anaaliseudun kutina, joka voi jatkua viikkoja hoidon lopettamisen jälkeenkin. Paikallinen käyttö aiheuttaa useammin herkistymistä. Limakalvohoito on aiheuttanut jopa joka toiselle potilaalle allergisen reaktion. Tetrasykliinien kesken vallitsee täydellinen ristiallergia.

- *ruoansulatuskanavan ärsytys*

Tetrasykliinit saattavat aiheuttaa ruokatorven syöpymiä, ellei niitä oteta suuren nestemäärän kera. Ruoansulatuskanavan ärsytys on yleistä (jopa 20 %:lla potilaista), ja sitä esiintyy myös ruiskeena annetun hoidon yhteydessä. Oireet vaihtelevat annoksen suuruuden mukaan. Tyhjään mahaan otettuina tetrasykliinit aiheuttavat melkein kaikille pahoinvointia ja oksentelua. Tämä voidaan estää nauttimalla lääke kevyen aterian kanssa, mutta ilman maitotuotteita. Toinen tyyppi-oire on ripuli, joka on luonnollinen seuraus epätäydellisestä imeytymisestä. Onneksi vain suhteellisen harvoin on kysymys superinfektioista, jonka aiheuttajina nimenomaan tetrasykliinit ovat yleisimmät lääkeaineet. Tällöin on kyseessä useimmiten emättimen tai suolen *Candida albicans* -tulehdus. Sen puhkeamista edistää esim. samanaikainen kortisonihoito tai huono yleiskunto. Vaarallisia superinfektioita ovat pseudomonaksen, proteuksien ja etenkin penisillinaasia muodostavan stafylokokin aiheuttamat superinfektiot. Myös anaerobisen *Clostridium difficile*n aiheuttamia superinfektioita esiintyy.

- *superinfektio*

52. Proteiinisynteesiä estävät mikrobilääkkeet

Suoliston normaalin bakteeriflooran tuhoutuessa myös vitamiinitalous saattaa häiriytyä. Pitkäaikaisen tetrasykliinihoidon aikana saattaa B- ja K-vitamiinilisä olla tarpeen.

Suurten tetrasykliiniannosten (2–6 g/vrk) aiheuttamia maksavaurioita on kuvattu, ja kuolemantapauksiakin on sattunut. Yleensä altistamassa on ollut munuaisten vajaatoiminta tai raskaus. Koska maksavaurioita on kuitenkin ilmennyt jo 1 g:n päiväännoksen jälkeen, tätä annosta ei pitäisi parenteraalisesti hoidettaessa tarpeettomasti ylittää.

Tetrasykliinien antianabolisesta vaikutuksesta eräät proteiinien hajoamistuotteet saattavat vaurioittaa munuaista, etenkin jos munuaisessa on jo ennalta vikaa. Uremiapotilasta hoidettaessa on kaikkien tetrasykliinien (paitsi ehkä doksisykliinin) annoksia pienennettävä tai harvennettava, ellei tetrasykliinihoidosta kokonaan luovuta.

Antianabolinen vaikutus on haitallinen paitsi munuaisvaurion aiheuttajana myös leikkauspotilaiden ja vanhusten hoidossa, myös parenteraalisen ruokinnan yhteydessä. Haavojen parantuminen hidastuu ja potilaat laihtuvat. Doksisykliinin antianabolinen vaikutus on vähäisempi kuin muiden tetrasykliinien.

Fototoksisia reaktioita on havaittu kaikkien tetrasykliinien käytön yhteydessä. Runsas auringonpaiste aiheuttaa reaktion jopa 90 %:lle potilaista. Suomen oloissa reaktiota ei ole havaittu kuin 2–15 %:lla potilaista (ks. myös tietoruutu L63: Lääkkeet, valo ja iho).

Tetrasykliinien lapsille aiheuttamat hammasvauriot ovat aivan ilmeiset. Tetrasykliinit vaurioittavat sekä maitohampaita että pysyviä hampaita. Pienetkin annokset ja lyhyet hoitajaksot aiheuttavat lasten hampaiden värjäytymistä. Eri tetrasykliinit värjäävät hampaisiin erilaisen sävyn. Pitempiaikainen hoito aiheuttaa kiilteen hypoplasiaa ja suoranaisia hampaiden epämuodostumia. Tetrasykliineillä hoide- tuista jopa 80–90 %:lta voidaan osoittaa tetrasykliinikertymiä ham- paissa. Myös kariesalttius lisääntyy huomattavasti. Äidin raskauden tai imetyksen aikana saama lääkitys johtaa samaan tulokseen lapsel- la. Tetrasykliinit saattavat hidastaa myös luun kasvua. Tetrasykliinejä ei saa ilman erittäin painavaa syytä antaa raskauden tai imetyksen ai- kana eikä alle 12-vuotiaille lapsille. Lastenlääkärien kokemusten mukaan painavia syitä ei Suomessa ole, sillä aina on olemassa jokin korvaava mikrobilääke.

Pikkulapsilla on hoidon aikana kuvattu esiintyneen fontanellin pullistumista (aivopaineen nousua).

Ruiskutettaessa tetrasykliinit ärsyttävät sekä lihasta että laski- moita. Ruiskeiden käyttöön on vain harvoin aihetta. Paikallishoito rajoittuu miltei yksinomaan oftalmologiaan. Normaalisti tetrasyk- liinejä annetaan päällystettyinä tabletteina suun kautta. Alkuannos voi olla kaksi kertaa niin suuri kuin ylläpitoannos.

- *maksa*

- *munuaiset*

- *antianabolinen vaikutus*

- *herkistyminen valolle*

- *hampaat*

Valmisteita

Tetracyclinum, tetrasykliini (Apocyclin[®], Oricyclin[®])

Chlortetracyclinum, klooritetrasykliini (Aureomycin[®])

Doximycinum, doksisykliini (Apodoxin[®], Dositin[®], Doximed[®], Doximycin[®], Doxitin[®])

Lymecyclinum, lymesykliini (Tetralysal[®])

Makrolidiantibiootit

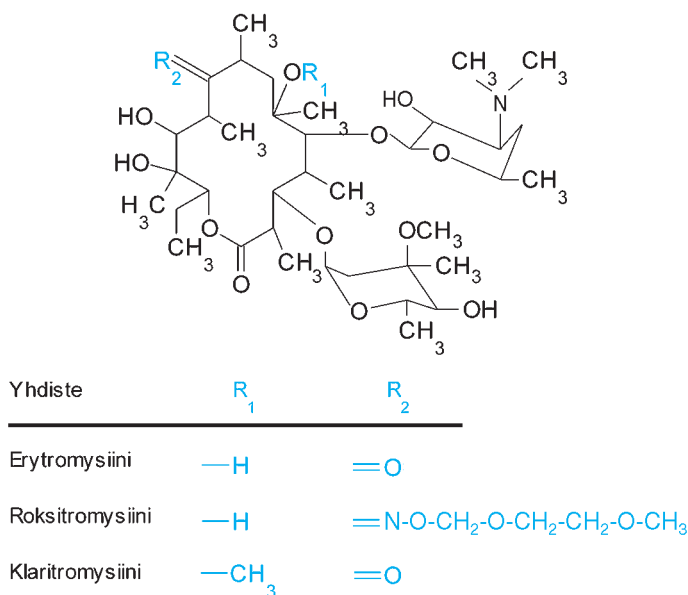
Alkuperä ja kemia

Erytromysiini eristetään *Streptomyces erythreus* -sädesienestä. Puhtaana se on keltävä, kiteinen aine. Vesiliukoisena erytromysiini on varsin stabiili heikko emäs. Erytromysiini on ollut käytössä 1950-luvulta saakka ja on yhä yksi perusantibiooteista. Sen puolisynteettiset johdokset roksitromysiini, atsitromysiini ja klaritromysiini kuuluvat myös makrolidiantibiooteihin, joiden perusrakenteen muodostavat laktonirengas ja siihen liittyvät sokerit. Atsitromysiinin laktonirenkaassa on 14 hiilen lisäksi yksi typpiätomia, minkä takia se voidaan myös luokitella atsialidiksi. Erytromysiinin sukuisia makrolideja ovat mm. josamysiini, oleandomysiini, spiramysiini ja diritromysiini, joita ei ole Suomessa kaupan.

Suomessa käytössä olevia makrolidiantibiootteja ovat erytromysiini (emäksenä, stearaattina ja esterirakenteisena) ja sen puolisynteettiset johdokset roksitromysiini, klaritromysiini ja atsitromysiini (kuva 52-2).

Vaikutusmekanismi

Kaikki makrolidiantibiootit kiinnittyvät niille herkkien bakteerien ribosomien 50S-kappaleeseen ja estävät bakteerien proteiinisynteesiä translokaatiovaiheessa (tietoruutu L52). Makrolidien vaikutus on lähinnä bakteriostaattinen. Makrolidiresistenssi johtuu bakteerien ribosomin rakenteen muutoksesta. Resistenssi voi olla plasmidivälitteistä tai kromosomaalista, s.o. mutaation seurauksena syntyvää. Suomessa vuosina 1988–1990 erytromysiinin käytön kolminkertaistumisen myötä resistenttien A-ryhmän streptokokkien esiintyvyys kasvoi 4 %:sta 24 %:iin. Kaikilla makrolideilla on ristiresistenssiä.



Kuva 52-2. Makrolidien rakenne.

Erytromysiini

Farmakokinetiikka

Erytromysiiniemäs tuhoutuu mahahapon vaikutuksesta. Käytännössä kaikki erytromysiinivalmisteet, lukuun ottamatta erytromysiinietyylisuksinaattimikstuuraa, ovat hapolta suojattuja, suolessa liukenevia valmisteita (ns. enterosolubilis-valmisteita).

Suun kautta otetun erytromysiinin biologinen hyötyosuus on alle 50 %. Huippupitoisuus saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua. Ruoka hidastaa huomattavasti useiden erytromysiinivalmisteiden imeytymistä. Toisaalta mm. antasidit tai mahan hapottomuus saattavat parantaa sitä. Lasten mikstuuroissa käytettävän 2'-etyylisuksinyylierytromysiinin haponsieto on huono; ruoan nauttiminen kuitenkin parantaa mikstuuran imeytymistä olennaisesti.

Erytromysiinietyylisuksinaatti ja erytromysiiniasistraatti hydrolysoituvat (n. 30–40 %) elimistössä antimikrobisesti aktiiviseksi erytromysiiniemäkseksi. Erytromysiini sitoutuu plasmassa orosomukoidiin (hapan α_1 -glykoproteiini). Kun plasmassa on terapeutinen pitoisuus, selvästi alle puolet erytromysiinistä on vapaana. Se pääsee kudoksiin hyvin ja pitoisuudet kudoksissa ovat suuremmat kuin plasmassa.

Suurimmat konsentraatiot saavutetaan keuhkoihin, maksaan ja pernaan. Erytromysiini pääsee likvoriin huonosti (pitoisuus 2–5 % plasman pitoisuudesta). Sikiössä on vain 5–25 %, mutta äidinmaidossa jopa puolet vastaavasta äidin plasman erytromysiinipitoisuudesta. Erytromysiini on turvallinen raskauden aikana käytettäväksi.

Erytromysiinin eliminaation puoliintumisaika on alle 2 tuntia. Pääosa erytromysiinistä metaboloituu elimistössä (demetylaatio, sytokromi P450, CYP3A4, ks. jäljempää). Suun kautta otetusta annoksesta vain 2–8 % erittyy virtsaan, sappeen sen sijaan 20–30 %. Tästä määrästä puolet imeytyy suolesta takaisin, sillä ulosteeseen erittyy vain 6–18 % annoksesta. Parenteraalisen annonkaan jälkeen virtsaan ei kulkeudu kuin 12–15 % annoksesta. Munuaisten vähäistä osuutta eliminaatioissa kuvastaa myös se, että anuurisilla potilailla puoliintumisaika pitenee vain nelinkertaiseksi. Erytromysiinin pitoisuus sapessa on riittävä, mutta virtsassa pitoisuuden riittävyys on epävarma.

Lääkeaineinteraktiot

Erytromysiini estää tehokkaasti maksan mikrosomaalisen CYP3A4:n toimintaa. Tämän takia erytromysiini lisää mm. astemitsolin ja terfenadiinin (H_1 -reseptorin salpaajia), midatsolaamin ja triatsolaamin (bentsodiatsepiineja) ja teofylliinin pitoisuuksia ja voimistaa niiden vaikutuksia. Erityisesti yhteisvaikutuksesta mainit-

- *imeytyminen*

- *vaiheet elimistössä*

- *eliminaatio*

tujen antihistamiiniaineiden kanssa on aina syytä muistuttaa potilasta, koska niiden ja erytromysiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen. Terfenadiinin pitoisuuksien kasvaessa suuriksi voi seurauksena olla vakava sydämen rytmihäiriö (ks. luku 17).

Vaikutuskirjo

Erytromysiinin vaikutuskirjo on hiukan laajempi kuin penisilliiniin, mutta silti varsin suppea. Beetahemolyttiset streptokokit, pneumokokit ja enterokokit ovat useimmiten herkkiä. Beetahemolyttisten streptokokkien herkkyydessä on kuitenkin käytön runsaudesta johtuvaa vaihtelua, ja herkkyytilanne on huonontunut 1990-luvun lopulla (1997–98 erytromysiinille resistenttejä kantoja 15–20 %). Myös *Staphylococcus aureus* kannoista on yhä yli 90 % herkkiä erytromysiinille. Ennen varsinaisia stafylokokkiantibiootteja erytromysiini olikin tärkein lääke penisillinaasia muodostavia stafylokokkeja vastaan. Gramnegatiivisista sauvoista mm. hemofiilukset ja borreliat ovat kohtalaisen herkkiä erytromysiinille. Useimpiin gramnegatiivisiin sauvoihin erytromysiini on kuitenkin tehoton.

Toisin kuin penisilliini erytromysiini on tehokas mykoplasmoihin, eräisiin riketsioihin ja klamydioihin.

Resistentit bakteerikannat eivät hajota erytromysiiniä, vaan aineen tehotomuus perustuu bakteerin ribosomin rakenteen muutokseen. Makrolidien käytön lisääntyessä resistentit kannat ovat yleistyneet.

Haittavaikutukset

- *allergia*
- *ruoansulatuskanavan oireet*

Erytromysiiniä pidetään varsin turvallisena antibioottina. Allergisia reaktioita (kuume, ihottuma, eosinofilia) on esiintynyt vain noin 0,5 %:lla hoidetuista. Yleisimmin oireita esiintyy ruoansulatuskanavassa: pahoinvointia, vatsakipuja ja ripulia. Superinfektiot ovat harvinaisia, mutta erytromysiinille aina resistentit pseudomonas ja proteukset voivat niitä aiheuttaa. Yksittäisiä raportteja erytromysiinin ototoksisuudesta on julkaistu. Luuydinvaurioita ei ole havaittu. Ohimeneviä maksavaurioita aiheuttanut erytromysiiniestolaatti ei ole Suomessa markkinoilla, mutta myös erytromysiini voi aiheuttaa ohimenevää maksaentsyymien nousua.

Kliininen käyttö

Erytromysiiniä käytetään ensisijaislääkkeenä avohoidossa keuhkokuumeen hoidossa, ja mm. raskaudenaikaisten infektioiden kuten mastiitin hoidossa. Sitä käytetään myös penisilliiniin korvikkeena penisilliinille allergisten potilaiden hoidossa. Erytromysiiniä voi turvallisesti antaa myös lapsille, ja heille se on tärkeä erityisesti

Valmisteita

Erythromycinum, erytromysiini
(Abbotcin[®], Erasis[®], Ermysin[®])
Roxithromycinum, roksitromysiini
(Roxibion[®], Surlid[®])
Azithromycinum, atsitromysiini
(Zithromax[®])
Clarithromycinum, klaritromysiini
(Klacid[®], Zeclar[®])

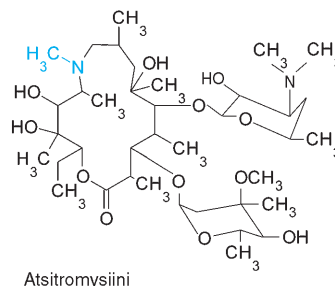
52. Proteiinisynteesiä estävät mikrobilääkkeet

mykoplasmainfektioissa, koska tetrasykliinejä ei voi käyttää. Makrolidien yhteisiä käyttöaiheita on esitetty taulukossa 52-1.

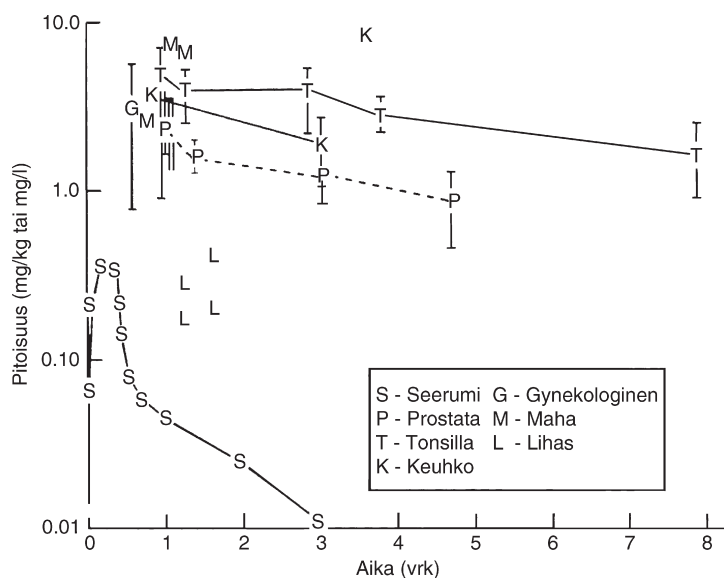
Atsitromysiini, klaritromysiini ja roksitromysiini

Erytromysiinin puolisynteettisistä johdoksista roksitromysiini kestää kohtalaisen hyvin hapanta ja atsitromysiini ja klaritromysiini ovat hapolle resistenttejä eivätkä tuhoudu mahalaukussa. Tämä johtuu siitä, että laktonirenkaan substituentit estävät anhydromuotojen syntymisen (eli veden lohkeaminen laktonirenkaasta estyy) (kuva 52-2).

Puolisyntheettiset makrolidit imeytyvät hyvin, mutta atsitromysiinin pitoisuudet plasmassa ovat pienet. Klaritromysiinillä on suuri alkureitin metabolia, mutta hyötyosuus on kuitenkin noin 55 %. Alkureitin metaboliassa syntyvä klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitti on antimikrobisesti aktiivinen. Atsitromysiini siirtyy parhaiten kudoksiin ja kertyy erityisesti valkosoluihin. Pitoisuudet saattavat olla jopa satakertaisia seerumin pitoisuuksiin verrattuna. Onkin ilmeistä, että atsitromysiinin pitoisuus plasmassa on pieni juuri huomattavan kudoshakuisuuden takia (kuva 52-3). Sama koskee myös muita makrolideja, erityisesti klaritromysiiniä. Roksitromysiinin (12 tuntia) ja atsitromysiinin (n. 2 vrk) puoliintumisajat ovat huomattavasti pidemmät kuin erytromysiinin ja klaritromysiinin (2–4 tuntia). Raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kokemuksia.



- *kinetiikka*



Kuva 52-3. Atsitromysiinin (500 mg kerta-annos suun kautta) pitoisuuksia ajan funktiona seerumissa ja eri kudoksissa. Foulds ym. 1990.

Lääkeaineinteraktiot

Erytromysiinin puolisynteettiset johdokset aiheuttavat vähemmän CYP3A4:n estosta johtuvia lääkeaineyhteisvaikutuksia kuin erytromysiini. Siitä huolimatta niiden käytössä on noudatettava suurta varovaisuutta, eikä samanaikaista käyttöä astemitsolin ja terfenadiinin, midatsolaamin ja triatsolaamin kanssa suositella. Klaritromysiini ja roksitromysiini suurentavat teofylliinin ja karbamatsepiinin pitoisuuksia. Atsitromysiinillä on vähiten CYP3A4:n estosta johtuvia lääkeaineyhteisvaikutuksia. Erityinen yhteisvaikutus liittyy ergotaloidien käyttöön, makrolidit saattavat aiheuttaa ergotismia.

Vaikutuskirjo

Puolisynteettisten makrolidien vaikutusalue on pääosin sama kuin erytromysiinin, roksitromysiinillä se on lähes identtinen. Atsitromysiini ja klaritromysiinin vaikutuskirjo on kuitenkin laajempi ja niillä on hyvä teho eräisiin gramnegatiivisiin bakteereihin, erityisesti hemofilukseen. Myös klaritromysiinin 14-OH-metaboliitti tehoaa hemofilukseen. Klaritromysiini näyttäisi olevan aktiivisin *Legionella pneumophilaan* ja klamydiaan ja sitä käytetään nyt myös tietyissä tapauksissa *Helicobacter pylorin* häätöön ulkustaudin hoidossa.

Taulukko 52-1. Makrolidien yhteisiä käyttöalueita.

Alempien ja ylempien hengitysteiden infektiot

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumoniae
Branhamella catarrhalis
Streptococcus pneumoniae ja *pyogenes*
Staphylococcus aureus
Haemophilus influenzae

Bakteerien kantajuus nielussa
A-ryhmän streptokokki

Jotkin maha- ja suolistoinfektiot
Helicobacter pylori (ulkustauti)
Campylobacter jejuni

Jotkin urogenitaali-infektiot
Chlamydia; *Ureaplasma*
Neisseria gonorrhoeae (tippuri)

Penisilliinille allergisten kokkilääke

Raskauden ja imetyksen aikana
ainakin erytromysiini on turvallinen

Haittavaikutukset

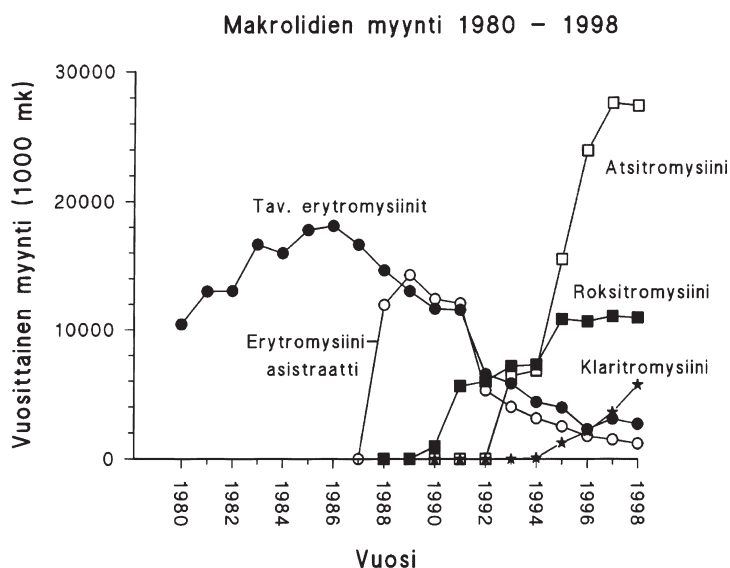
Uudemmissa makrolideilla on vähemmän maha-suolikanavan haittavaikutuksia kuin erytromysiinillä. Muuten uudet makrolidit aiheuttavat samoja haittavaikutuksia kuin erytromysiini. Näitä ovat mm. maksaentsyymien nousu, kuulovauriot ja keskushermosto-oireet.

Kliininen käyttö

Erytromysiinin puolisynteettisiä johdoksia atsitromysiiniä ja klaritromysiiniä käytetään varsin laajasti lasten ylähengitystieinfektioiden hoidossa. Näitä ovat erityisesti otiitti, bronkiitti ja pneumonia. Klaritromysiiniä käytetään joissain tapauksissa myös *H. pylorin* häätöhoidossa.

Makrolidien myyntiä Suomessa on esitetty kuvassa 52-4, josta käy ilmi erityisesti uusien makrolidien myynnin voimakas lisäys viime vuosien aikana.

52. Proteiinisynteesiä estävät mikrobilääkkeet



Kuva 52-4. Makrolidiantibioottien myynti Suomessa eri vuosina.

Klindamysiini

Klindamysiini on 7-deoksi-7-kloorilinkomysiini. Sitä valmistetaan puolisynteettisesti linkomysiinistä, jota eristetään *Streptomyces lincolnensis* -sädesienestä.

Kinetiikka

Klindamysiini imeytyy suun kautta otettaessa lähes täysin. Plasman proteiiniin sitoutuu noin 90 %. Kudoksiin kehittyy yli puolet vastaavasta plasman pitoisuudesta. Luuhun ja mm. poskionteloiden limaan kehittyy riittävä pitoisuus. Likvorissa pitoisuus on 1–18 % plasman pitoisuudesta, mutta meningiitissä jopa 35 %. Klindamysiini läpäisee hyvin istukan. Klindamysiinin puoliintumisaika seerumissa on 2–3 tuntia.

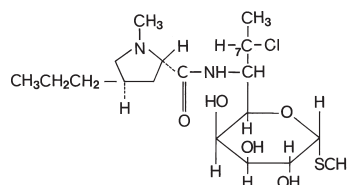
Valtaosa klindamysiinistä (60–90 %) metaboloituu elimistössä. Virtsaan erittyy noin 10 % annoksesta. Munuaisten vajaatoiminta pidentää vain vähän vaikutusaikaa. Maksasairauksissa puoliintumisaika vähintään kaksinkertaistuu. Sapessa voi olla jopa sata kertaa niin suuri pitoisuus kuin seerumissa.

Vaikutukset

Klindamysiinin vaikutus on bakteriostaattinen. Vaikutusmekanismi perustuu bakteerien proteiinisynteesin estoon, ja aine kiinnittyy

- imeytyminen

- metaboli



Klindamysiini

Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

Valmisteita

Clindamycinum, klindamysiini
(Dalacin®)

erittäin lähelle erytromysiinin kiinnittymispaikkaa. Ilmeisesti tästä syystä esiintyy ristiresistenssiä erytromysiinin kanssa. Samoin on havaittu antagonismia aineita samanaikaisesti annettaessa.

Klindamysiini vaikuttaa lähinnä grampositiivisiin bakteereihin. Anaerobiset bakteerit ovat hyvin herkkiä sille.

Haittavaikutukset

Ripulia esiintyy n. 10 %:lla klindamysiinillä hoidetuista potilaista. Lisäksi on kuvattu veriripuleita. Kuolemantapauksiakin on sattunut, vaikka tila on periaatteessa ohimenevä, jos hoito heti lopetetaan. Tilan aiheuttaa *Clostridium difficile*-superinfektio. Hoidoksi sopii ensi sijassa metronidatsoli. Luuydinvauriot ovat olleet vain satunnaisia. Ihottumia on usealla prosentilla hoidetuista potilaista.

Käyttö

Klindamysiini on syrjäyttänyt esiaasteensa linkomysiinin, koska se imeytyy paremmin ja on tehokkaampi. Aine on käyttökelpoinen anaerobisten bakteerien (etenkin *Bacteroides fragilis*) aiheuttamissa tulehduksissa. Klindamysiiniä käytetään myös *Staphylococcus aureuksen* aiheuttamien luuinfektioiden hoitoon.

Kloramfenikoli

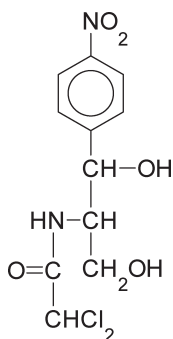
Vaikutusmekanismi

Kloramfenikoli kiinnittyy bakteeriribosomin suurempaan osaan ja estää valkuaisainesynteesiä. Sen vaikutus on bakteriostaattinen.

Kinetiikka

Kloramfenikoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti ruoansulatuskanavasta. Aine diffundoituu hyvin kudoksiin; esim. likvoriin, äidinmaitoon ja sikiöön kertyy 30–50 % vastaavasta plasman pitoisuudesta. Puoliintumisaika on 2–4 tuntia. Suurin osa erittyy metaboliitteina. Virtsaan siirtyy aktiivista ainetta vain 10 % annoksesta, mutta pitoisuus on kuitenkin suurempi kuin plasmassa. Vain noin 3 % annoksesta erittyy sappeen.

Pääasiallisin metaboliatuote on glukuronidi, mutta myös hydrolyysi ja pelkistysreaktioita tapahtuu. Kaikki metaboliatuotteet ovat inaktiivisia. Maksavaurio pidentää huomattavasti kloramfenikolin vaikutusaikaa. Myös vastasyntyneellä maksan toiminta on vajavaista, joten kloramfenikolin puoliintumisaika on lähes 30 tuntia.



Kloramfenikoli

52. Proteiinisynteesiä estävät mikrobilääkkeet

Vaikutuskirjo ja käyttö

Kloramfenikoli vastaa vaikutuskirjoltaan tetrasykliiniä. Kloramfenikoli tehoaa hyvin anaeroobeihin, klamydioihin ja mykoplasmoihin. Vakavien sivuvaikutustensa takia sitä käytetään Suomessa vain paikallishoitona esim. silmätipoissa. Se on kuitenkin laajemmassa käytössä monissa maissa, ja turistit saattavat saada sitä lääkitykseksi ulkomailla.

Haittavaikutukset

Kloramfenikolilla on laajakirjoisten mikrobilääkkeiden tavalliset haittavaikutukset (pahoinvointi, ripuli, superinfektio), mutta ne jäävät kahden vakavamman haitan varjoon. Kloramfenikoli on kiistattomasti luuydinmyrky. Vuonna 1963 Yhdysvalloissa todetuista 674:stä luuytimen aplasiatapauksesta kloramfenikoli oli vaikuttamassa 299:ssä eli lähes joka toisessa. Eräissä toisessa tutkimuksessa vastaavan vaurion esiintymistiheys oli 3/1 200 kloramfenikolilla hoidettua potilasta. Vielä vuosina 1966–70 kloramfenikoli oli Ruotsissa tärkein yksittäinen kuolemantapauksia aiheuttanut lääkeaine. Luuytimen vaurioon on kaksi syytä: suora toksinen vaikutus ja allerginen reaktio. Hengenvaarallinen reaktio ilmenee vain 20 %:lla hoidon kuluessa, lopuille se ilmaantuu vasta jopa kuukausien kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen. Tila on useimmiten tappava, paitsi jos lääkitys on lopetettu ennako-oireiden ilmaantuessa. Hoidon aikana olisi seurattava verenkuva. Minkä tahansa solutyypin väheneminen on hälyttävä merkki.

Vastasyntyneiden maksan glukuronidaatiovajavuus on aikoinaan aiheuttanut monen lapsen kuoleman, kun seerumin kloramfenikolipitoisuus on noussut toksiselle tasolle. Kuolemansyytä kutsutaan kliinisten oireiden perusteella ”harmaa”-oireyhtymäksi: oireita ovat tuhkanharmaa ihonväri, alilämpö, oksentelu, maksan turpoaminen ja verenpaineen lasku.

Aminoglykosidit

Historia

Waksman tutki työtovereineen 1940-luvun alussa systemaattisesti maaperän sädesieniä ja löysi useita toksisia antibiootteja. 1943 eristetystä *Streptomyces griseus* -kannasta löytyi potenti antimikrobinen aine streptomysiini, jonka vuodesta 1944 alkaen osoitettiin estävän sekä monien grampositiivisten ja -negatiivisten bakteerien että myös tuberkuloosibasillin kasvua. Se oli yleisessä käytössä mm. penisilliinin kanssa yhdistettynä 1960-luvulle saakka. Lähinnä tuberkuloosin hoitomahdollisuuksien ansiosta Waksman sai 1952 Nobelin palkinnon. Samantyyppisiä antibiootteja on myöhemmin löydetty muista mikro-organismeista, kuten *Streptomyces kanamyceticus* (kanamysiini 1957, josta tehtiin puolisyntheettinen johdos amikasiini 1972),

Valmisteita

Chloramphenicolum, kloramfenikoli (Chloromycetin[®], Iruxol[®], Minims Chloramphenicol[®], Oftan Akvakol[®], Oftan Chloral[®], Oftan Kloramfenikol[®])

- *luuydinvaurio*

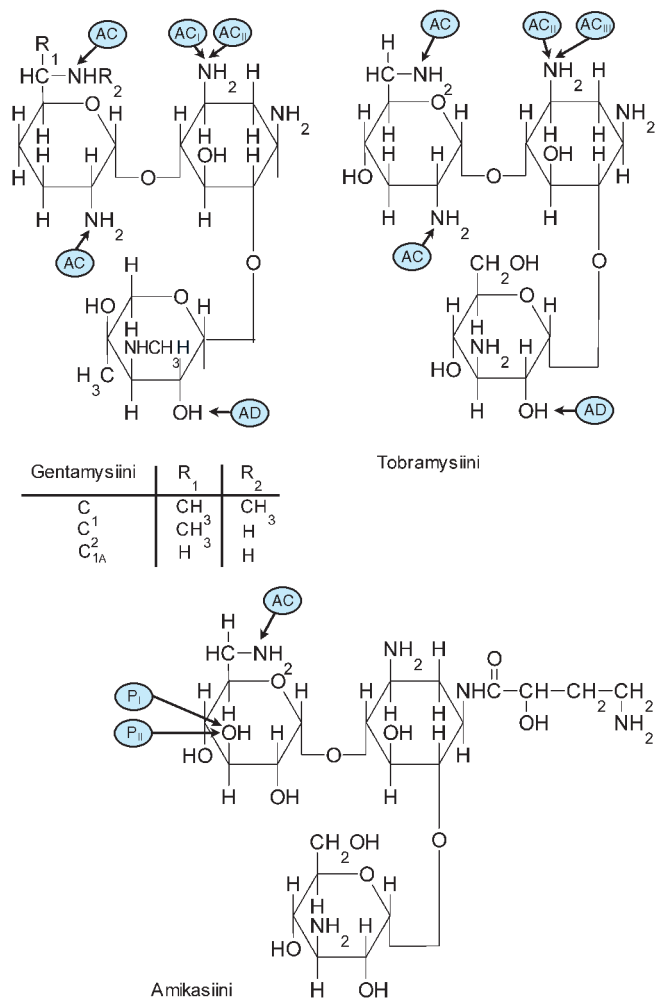
- *harmaa oireyhtymä*

Antimikrobiset lääkkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkkeaineet

Micromonospora purpurea (gentamysiini 1963) ja *Streptomyces tenebrarius* (tobramysiini 1967).

Rakenne

Aminoglykosideissa on aminosykliin liittyneenä kaksi tai useampia aminosokereita (kuva 52-5). Kaikki aminoglykosidit ovat polaaraisia vesiliukoisia kationeja, jotka läpäisevät huonosti lipidikalvoja. Niiden vaikutus heikkenee pH:n laskiessa.



Kuva 52-5. Aminoglykosidit ja niiden inaktivaatio bakteerientsyymien vaikutuksesta (AC = asetylaasi, AD = adenyylaasi). Gentamysiinejä on useita ja netilmysiini on niiden lähijohdos.

Vaikutukset

Aminoglykosidit häiritsevät bakteerien proteiinisynteesiä sitoutumalla pysyvästi ribosomien 30S-alayksikön valkuaisiin. Tämä johtaa bakteerien proteiinituotannon harhautumiseen ja nonsense-valkuaisien muodostumiseen. Vaikutus on bakterisidinen. Aminoglykosidit vie bakteerien sisään pääosin aktiivinen kuljetus, joka pystyy yläläpitämään bakteerissa ympäristöön nähden jopa 250-kertaisia pitoisuuksia. Solun seinämän rakennetta muuttavat antibiootit, kuten penisilliinit, saattavat helpottaa aminoglykosidien pääsyä soluun, mistä seuraa synergistinen vaikutus etenkin muutoin resistentteihin bakteereihin.

Aminoglykosidit vaikuttavat ensi sijassa aerobisiin gramnegatiivisiin bakteereihin. Herkkiä ovat mm. enterobakteerit (*E. coli*, klebsiella ym.), *Pseudomonas*, neisseriat, stafylokokit ja *Mycobacterium tuberculosis*. Vaikutus streptokokkeihin, pneumokokkeihin ja enterokokkeihin on yleensä heikko. Useimmat anaerobiset bakteerit ovat resistenttejä aminoglykosideille (mm. *Bacteroides fragilis*, *Clostridium*-suku ja anaerobiset kokit). Vaikutus proteuksiin vaihtelee.

Eri aminoglykosidien kesken on pieniä eroja vaikutuksissa eri bakteereihin. Yleensä tobramysiini on muita tehokkaampi pseudomonaksiin. Huomattavimmin muista eroaa amikasiini, joka tehoaa moniin muille aminoglykosideille resistentteihin bakteereihin. Perustan tälle vaikutukselle luo amikasiinin erityinen suojautuminen hajoitavilta entsyymeiltä: vain pari entsyymiä inaktivoi amikasiinia, kun gentamysiiniä ja tobramysiiniä inaktivoi ainakin 6 erilaista entsyymiä (kuva 52-5). Herkkyyttärytykset ovat joka tapauksessa tarpeellisia hoidon valinnassa.

Resistenssi aminoglykosideille voi perustua kolmeen mekanismiin. Joidenkin bakteerien ribosomeihin aineet eivät kykene sitoutumaan tai ne eivät pääse niiden soluseinämän läpi, jolloin riittävää pitoisuutta bakteerin sisällä ei saavuteta. Mm. anaerobiset bakteerit ovat resistenttejä, koska kuljetus soluun edellyttää oksidatiivista fosforylaatiota. Kolmas, ilmeisesti merkittävin hankinnaisen resistenssin mekanismi on bakteerien kyky syntetisoida aminoglykosideja inaktiivisia entsyymejä (mm. adenylaatio, asetylaatio, fosforylaatio), joista ainakin yhdeksän on hyvin karakterisoitu. Resistenssin kehittyminen aminoglykosideille on hyvin tavallista. Kykyä tuottaa inaktiivisia entsyymejä ja todennäköisesti myös permeabiliteetin vähenemiseen johtavaa ominaisuutta voivat bakteerit myös siirtää toisilleen R-tekijän avulla. Myös muut mikrobilääkkeet voivat indusoida bakteerit tuottamaan ja siirtämään R-tekijään liittyvää resistenssiä.

Streptomysiini on tuberkuloosin hoitoon tarkoitettu lääkeaine, jota käsitellään toisaalla. Muista parenteraalisesti annettavista aminoglykosideista ovat Suomessa kaupan amikasiini, gentamysiini, tobramysiini ja netilmysiini. Neomysiini ja sen läheinen sukulainen framysetiini (soframysiini) ovat vain paikalliskäytössä. Niillä voidaan myös steriloida suoli ennen leikkausta ja hoitaa suoliston bakteeritulehduksia, sillä aineet eivät sanottavasti hajoa suolessa. Myös maksakoomaa hoidettaessa neomysiiniä on annettu suun kautta estämään suolistobakteerien aiheuttamaa valkuaisaineiden pilkkoutumista. Käytöstä pois on jäänyt Suomessa kanamysiini. Muissa maisa ovat kaupan mm. dibekasiini ja sisomysiini.

- vaikutuskirjo

- resistenssi

- käyttö

Valmisteita

Amikacinum, amikasiini (Biklin®)
Netilmicinum, netilmisiini (Netilyn®)
Gentamicinum, gentamisiini
(Gensumycin®, Gentacoll®, Septopal®)
Tobramycinum, tobramysiini (Nebcina®, Tobrex®, Tomylin®)
Framycetinum, framysetiini
(Proctosedyl®, Sofra-Tulle®, Sofradex®)
Neomycinum, neomysiini (Bacibact®, Maxitrol®, Otomize®, Polysporin®)

Farmakokinetiikka

- *imeytyminen* Aminoglykosideja on annettava parenteraalisesti, sillä niistä imeytyy suun kautta annettaessa alle 1 %. Lihakseen ruiskutettaessa imeytyminen on nopea ja huippupitoisuus saavutetaan 30–90 minuutin kuluttua. Tavanomaisella hoitoannoksella riittävä pitoisuus plasmassa säilyy noin 8 tuntia. Tästä huolimatta aminoglykosideja on alettu antaa kerran vuorokaudessa tehon kärsimättä. Optimaalinen huippupitoisuus on 5–10 µg/ml, paitsi amikasiinilla 20–30 µg/ml, sillä sen MIC-arvot ovat 3–5 kertaa suuremmat kuin muiden aminoglykosidien. Kaikkien puoliintumisaika on 2–3 tuntia, netilmysiinin mahdollisesti hiukan pitempi.
- *jakautuminen* Aminoglykosidit pysyvät solujen ulkopuolella suuren polaarisuutensa takia, ja jakaantumistilavuudeksi on kaikille saatu 0,2–0,3 l/kg eli 14–20 l. Ne kertyvät huomattavasti vain munuaisen proksimaalitiehyen epiteelisoluihin. Muissa kudoksissa aminoglykosidit saavuttavat aluksi noin puolet plasman vastaavista pitoisuuksista, jatkuvassa hoidossa hiukan enemmän. Keskushermostoon aminoglykosidit eivät pääse riittävässä määrin. Aminoglykosidien sitoutuminen plasman proteiineihin on merkityksetöntä.
- *eliminaatio* Aminoglykosidit metaboloituvat niukasti, jos ollenkaan. Valtaosa aineista suodattuu munuaisten glomeruluksissa aktiivisessa muodossa ja pitoisuudet virtsassa ovat 50–200 µg/ml tavanomaisten annosten jälkeen. Munuaispuhdistuma on noin 70–90 ml/min eli noin 2/3 kreatiniinin puhdistumasta, streptomysiinillä hiukan vähemmän. Huomattavasta kertymisestä munuaisen tiehytsoluihin ja hitaasta vapautumisesta kudoksista johtuu se, että aminoglykosidien erittyminen jatkuu useita vuorokausia lääkityksen loputtua. Munuaisen vajaatoiminnassa puoliintumisaika pitenee 2–3 tunnista jopa 50–100 tuntiin. Näin ollen oikea annostelu on mahdollista vain plasmamääritysten avulla.

Haittavaikutukset

- *yliherkkyys* Yliherkkyys aminoglykosideille on parhaiten osoitettu streptomysiinin käytössä, ja sitä voidaan tavata myös hoitohenkilökunnalta (ihottumat). Anafylaktisia reaktioita on kuvattu äärimmäisen harvoin. Hermo-lihasliitoksen osittainen salpautuminen on kaikille aminoglykosideille tyypillinen vaikutus, josta koituu hankaluuksia mm. kuraren kaltaisten lihasrelaksanttien käytön yhteydessä ja *myasthenia gravis* -potilailla. Maksaentsyymien lisääntymistä on joskus havaittu. Laajakirjoisesta vaikutuksesta seuraa superinfektion vaara.
- *toksisuus* Aminoglykosidien tärkeimmät haittavaikutukset ovat kuitenkin munuais- ja sisäkorvatoksisuus. Muita hermovaurioita on kuvattu harvemmin. Suora elintoksisuus on yhteydessä liika-antoon, sillä aminoglykosidien terapeuttinen indeksi on pieni. Erityisen suuri

52. Proteiinisynteesiä estävät mikrobilääkkeet

munuais- ja ototoksisuuden vaara liittyy munuaisen vajaatoimintaan, joka aiheuttaa aminoglykosidien kumulaation toksiselle tasolle. Siksi annoksia on silloin aina pienennettävä (tai antoa harvennettava).

Kaikki aminoglykosidit voivat aiheuttaa akuutin tubulussolunekroosin. Ne kertyvät aktiivisesti munuaiskuoren proksimaalitiehyen epiteelisoluihin. Pitoisuudet epiteelisoluissa ylittävät monikymmenkertaisesti plasman vastaavan pitoisuuden. Vaikutukset solujen mitokondrioihin voivat olla avainasemassa. Kertymisasteen on ajateltu olevan suorassa yhteydessä eri aminoglykosidijohdosten munuaistoksisuuteen, mutta kiistatonta eroa gentamysiiniin, tobramysiiniin, sisomysiiniin, dibekasiiniin ja amikasiiniin toksisuudessa ei potilasaineistoissa ole voitu osoittaa. Eri tutkimuksissa on munuaistoksisuutta havaittu jopa 10 %:lla potilaista, joskin luvut ovat käyttötottumusten vakiintuessa selvästi pienentyneet (kuva 52-6). Vakavia ja varmuudella aminoglykosidien aiheuttamia munuaisvaurioita esiintyy alle 5 %:lla potilaista.

o munuainen

Munuaisvaurioita on kahta tyyppiä. Lievässä muodossa tapahtuu asteittaista munuaistoiminnan heikentymistä (glomerulusfiltraatio vähenee, konsentroimiskyky heikkenee). Solujen lysosomeihin kertyy myeloidia ja lisäksi solujen fosfolipaasi C:n toiminta estyy. Fosfolipaasi C:n toiminta tuottaa normaalisti arakidonihappoa, joka on tärkeä prostaglandiinin esiaste. Prostaglandiinit taas laajentavat verisuonia ja niiden puuttuessa angiotensiini II:n vaikutus korostuu. Tämän seurauksena voi glomerulusfiltraatio vähentyä.

Pitkäaikaisessa liika-annossa voivat munuaisten proksimaalitiehyen epiteelisolut nekrotisoitua. Glomerulukset ja medulla säilyvät vaurioitta. Vakavampi ja harvinaisempi vauriotyyppi on äkillinen munuaistoiminnan pettäminen, joka ilmenee heti alussa anuriana ja toipumisvaiheessa voimakkaana diureesina. Loop-diureetit ja kefalosporiinit potensoivat tätä vauriotyyppiä. Myös dehydraatio ja toistuva aminoglykosidien käyttö lisäävät munuaistoksisuuden mahdollisuutta.

Aminoglykosidien aiheuttama sisäkorvavaurio on munuaistoksisuutta harvinaisempi. Oireena on yleensä kuulon heikentyminen tai huimaus tai molemmat. Ensimmäisenä heikkenee kyky aistia korkeita ääniä (yli 4 000 Hz). Audiogrammi paljastaa alkavan korvavaurion herkimmin. Vaikka kaikki aminoglykosidit voivat vaurioittaa sekä kuuloa että tasapainoelintä, katsotaan kanamysiiniin, amikasiiniin ja tobramysiiniin herkimmin vaurioittavan simpukkaa, streptomysiiniin, gentamysiiniin ja sisomysiiniin taas sisäkorvan eteistä. Mikään käytössä olevista aminoglykosideista ei ole muita merkittävästi vähemmän ototoksinen.

o sisäkorva

Aminoglykosidit konsentroituminen sisäkorvan endo- ja perilymfaan alkaa pienistä annoksista. Näiden nesteiden keskimääräinen puoliintumisaika on 10–12 tuntia eli jonkinasteista retentiota tapahtuu. Korvavaurion mekanismina voi olla sisäkorvan ionihomeostaasin häiriö tai aminoglykosidien suora toksinen vaikutus karvasolujen mitokondrioiden ribosomeihin. Ne ovat rakenteellisesti lähempänä bakteerien ribosomeja. Erityisesti henkilöt, joilla on mitokondrioiden ribosomien 12S-osan kohdassa 1555 adenosiinin tilalla guanosiini, ovat hypersensitiivisiä ototoksiselle vaikutukselle. Diagnoitu vaurio on yleensä pysyvä, sillä leesio ehtii pitkälle, ennen kuin potilas huomaa oireita. Audiogrammista tai elektrofysiologisin menetelmin todettavia muutoksia syntyy jo hyvin lyhyen aminoglykosidialtistuksen jälkeen. Tällöin muutokset ovat

Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

ohimeneviä. Korvaa vaurioittavat mm. muut ototoksiset lääkeaineet (kefaloridiini, loop-diureetit), toistuva aminoglykosidihoito ja mahdollisesti korvainfektiot.

- *seuranta*

Aminoglykosidien pitoisuuksia potilaiden seerumissa tulisi aina seurata. Pitoisuusmittauksiin on käytettävissä lukuisia nopeita menetelmiä. Viime aikoina on usein siirrytty antamaan kaikkia aminoglykosideja kerran päivässä. Tämä on mahdollista voimakkaan postantibioottiefektin takia ja myös sen vuoksi, että aminoglykosidin ohella aina käytetään toista antibioottia. Kerran päivässä annettaessa saavutetaan aluksi varmasti riittävä pitoisuus ja munuais- ja sisäkorvatoksisuuden vaara vähenee. Tämä johtuu siitä, että konsentroituminen munuaissoluihin on saturoituvaa ja näin ollen jatkuvat pienet pitoisuudet ovat toksisempia kuin kerran vuorokaudessa annettaessa saavutettavat pitoisuudet.

Yhteiskäyttö

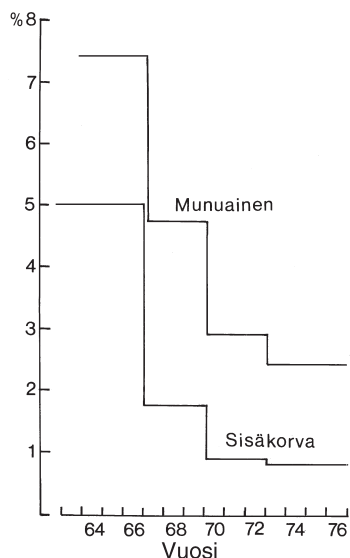
Piperasilliinin ja aminoglykosidien synergistinen vaikutus *Pseudomonas aeruginosaan* on kliinisesti tärkeä. Myös kefalosporiinit (mm. klebsiellainfektiot) ja penisillinaasia sietävät penisilliinit (mm. *Staphylococcus aureus* -infektiot) soveltuvat käytettäväksi aminoglykosidien kanssa. Eniten kokemuksia on gentamysiinin yhdistämisestä muihin antibiootteihin. Munuaistoksista kefaloridiinia tulisi välttää aminoglykosidien kanssa. Aminoglykosidien kanssa samaan ruiskuun ei saa sekoittaa kefalosporiineja tai penisillinejä, sillä seurauksena on kemiallinen inaktivaatio. Aineet on siis saatettava elimistöön eri teitä, esimerkiksi eri lihaksiin ruiskuttaen.

Spektinomysiini

Spektinomysiini on aminosykliitoli, jota muodostaa *Streptomyces spectabilis*. Se sitoutuu ribosomin 30S-osaseen ja estää proteiinisynteesiä. Spektinomysiini estää useiden gramnegatiivisten bakteerien kasvua, mutta se on riittävästi tehokas vain *Neisseria gonorrhoeae* vastaan, joten sillä on ollut paikkansa tippurin hoidossa penisilliinille allergisilla potilailla tai resistenssitapauksissa. Muut lääkkeet ovat korvanneet spektinomysiinin tässäkin käytössä. Aine ei metaboloitu vaan erittyy sellaisenaan virtsaan. Haittavaikutuksia on vähän.

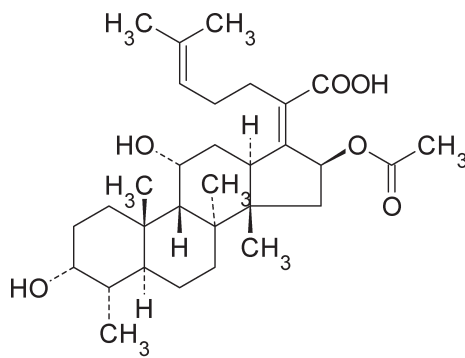
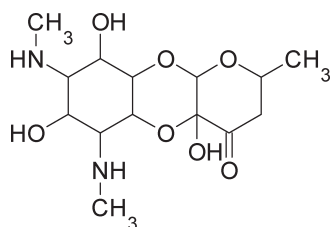
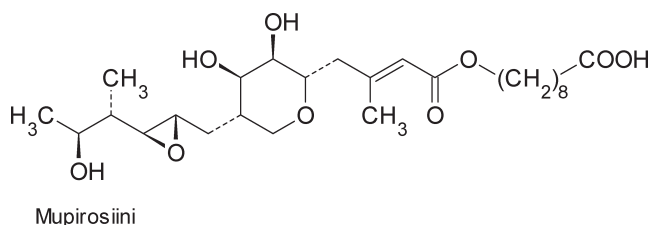
Fusidiinihappo

Fusidiinihappo on rakenteeltaan steroidi ja se estää bakteerien proteiinisynteesiä. Se imeytyy suun kautta annettuna 20–40-prosenttisesti. Valtaosa aineesta hajoaa elimistössä, niin että virtsaan menee vain n. 0,1 % annoksesta. Myös parenteraalinen anto on mahdollinen. Sapessa pitoisuus on suuri.



Kuva 52-6. Gentamysiinin käyttöön liittyneiden munuaisvaurioiden ja sisäkorvavaurioiden esiintymistiheys eri vuosina Yhdysvaltojen terveysviranomaisille (FDA) annettujen ilmoitusten perusteella. Luvuissa otettu huomioon kaikki ilmoitetut tapaukset. Koko potilasmäärä on munuaistutkimuksessa 4 094 ja sisäkorva-aineistossa 4 369.

52. Proteiinisynteesiä estävät mikrobilääkkeet



Fusidiinihapon kudoshakuisuus on suhteellisen hyvä, mutta likvoriin aine ei kulkeudu lainkaan. Plasman proteiineihin sitoutuu noin 95 %, ja aineen puoliintumisaika on 4–6 tuntia.

Fusidiinihappo häiritsee bakteerin valkuaisainesynteesiä estämällä translokaatiota. Resistenssi kehittyi erittäin nopeasti. Vaikutuskirjo on suppea: aine tuhoaa lähinnä vain grampositiivisia kokkeja, mutta se vaikuttaa myös mykobakteereihin.

Ainoa käyttö on penisillinaasia muodostavien stafylokokkien aiheuttamien infektioiden hoidossa. Sivuvaikutukset ovat vähäisiä. Eniten esiintyy suoliston ärsytystä (epätäydellinen imeytyminen ja erityis sappeen). Allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Fusidiinihapon katabolinen vaikutus on pienempi kuin tetrasykliinien.

Mupirosiini (ent. pseudomonikkihappo)

Mupirosiini on rakenteeltaan ja vaikutusmekanismiltaan uniikki proteiinisynteesin estäjä, joka kiinnittyy isoleusiinin tRNA-syntaasiin estäen ohimenevästi sen toiminnan. Erikoisen vaikutustavan takia ristiresistenssiä muiden mikrobilääkkeiden kanssa ei ole esiintynyt.

Mupirosiini vaikuttaa useimpiin ihotulehduksia aiheuttaviin mikrobeihin, mm. *Staphylococcus aureukseen*, mukaan lukien penisillinaasia tuottavat ja jopa metisilliinille resistentit kannat. Streptokokit, *Bacillus subtilis*, listeriat, hemofilukset, neisseriat, *E. coli*, klebisellat ja proteukset sekä *Clostridium difficile*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Bacteroides fragilis* ovat yleisesti resistenttejä, vaikka paikallishoidossa saavutetaan hyvinkin suuria pitoisuuksia. Jatkuvassa käytössä *Staphylococcus aureus* kehittyy resistenssiä mupirosiinia kohtaan.

Valmisteita

Acidum fusidicum, fusidiinihappo

(Fucidin®, Fucithalmic®)

Mupirocinum, mupirosiini (Bactroban®)

Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

Suun kautta mupirosiinia ei kannata antaa, sillä se hajoaa. Tavallista voidetta käytetään märkäruven ja tulehtuneiden ihottumien hoitoon. Nenän *Staphylococcus aureuksen* saneeraukseen käytössä on erityinen, vähemmän ärsyttävä nenävoide.

Raimo K. Tuominen ja Pekka T. Männistö