

Nukleiinihappoihin vaikuttavat mikrobilääkkeet

Yleistä taustaa

Tässä luvussa käsitellään nukleiinihappojen synteesiin vaikuttavia sulfonamideja ja trimetopriimia sekä DNA-gyraasia estäviä 4-kinoloneja. Tuberkuloosilääke rifampisiini estää RNA-polymeraasia; se on käsitelty luvussa 55. Nitrofurantoiinin farmakologiaa käsitellään tässä luvussa, koska se ainakin osittain vaikuttaa vaurioittamalla bakteerien DNA:ta. Virtsatietulehdukset ovat sulfonamidien, trimetopriimin, kinolonien ja nitrofurantoiinin yhteinen, mutta ei mitenkään ainoa kliininen käyttöalue. Metenamiinihippuraatti on puolestaan lähinnä virtsatieantiseptiksi luokiteltava epäspesifisesti vaikuttava lääkeaine, joka käyttöaiheen vuoksi esitellään tässä luvussa.

Sulfonamidit

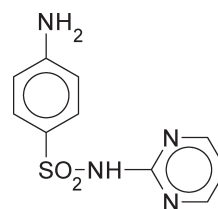
Historiaa

Sulfaniiliamidi, sulfonamidien kanta-aine, syntetisoitiin jo 1908. Vuonna 1932 saksalaisen väritehtaan tieteellinen johtaja Gerhard Domagk huomasi, että väriaineeksi kehitetty prontosiili tehoi hiirien streptokokki-infektioihin. Jo 1933 ainetta annettiin menestyksellisesti ensimmäiselle potilaalle, lapselle, joka muutoin olisi ilmeisesti menettänyt stafylokokkisepsikseen. Prontosiili ei kuitenkaan ollut tehokas *in vitro*, ja nopeasti todettiin, että se pilkkoutuu elimistössä aktiiviseksi sulfaniiliamidiksi.

Sulfadiatsiini, vanhin yhä käytössä oleva sulfonamidi, syntetisoitiin 1940. Kaikkiaan on syntetisoitu useita tuhansia sulfaniiliamidin johdoksia. Kliinisessä käytössä niitä on ollut useita kymmeniä. Domagk sai keksinnöstään lääketieteen Nobelin palkinnon 1939.

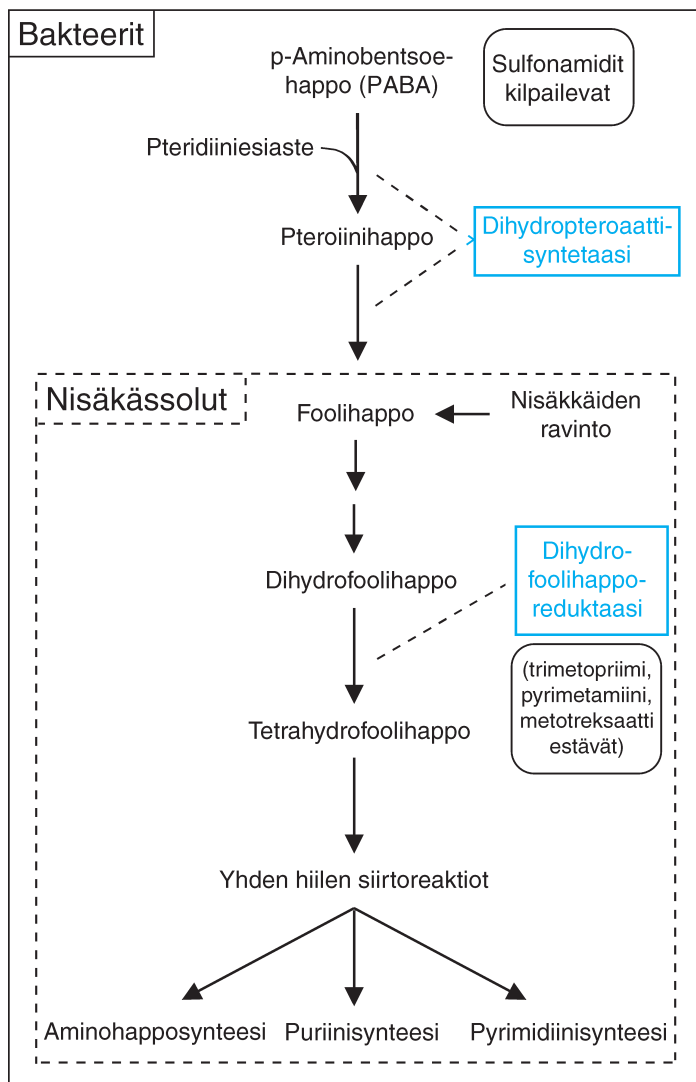
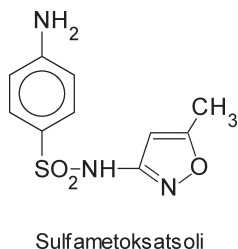
Vaikutusmekanismi

Sulfonamidit ovat *p*-aminobentsoehapon (PABA) rakenneanalogeja ja estävät bakteereiden foolihapon synteesiä kilpailemalla PABA:n kanssa (kuva 53-1). Vaikutusmekanismista seuraa, että suuri PABA-määrä estää niiden vaikutusta; PABA:a on esim. merkäisessä kudoksessa runsaasti. Nisäkäs saa foolihapon vitamiinina eikä synte-



Sulfadiatsiini

Antimikrobiset lääkkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkkeaineet



Kuva 53-1. Sulfonamidien ja trimetopriimin vaikutusmekanismit.

tisoi sitä itse, joten sulfonamidit eivät vaikuta ihmiseen kuten bakteeriin. Sulfonamidien vaikutus on bakteriostaattinen.

Farmakokinetiikka

- imeytyminen*

Useimmat sulfonamidit imeytyvät ruoansulatuskanavasta täydellisesti. Ruoka ei sanottavasti vaikuta imeytymiseen. Suomessa systeemisesti käytettävistä sulfadiatsiinista ja sulfametoksatsolista sitoutuu plasman proteiineihin 50–65 %. Vapaa sulfonamidi jakaantuu suhteellisen tasaisesti elimistön vesifaasiin ja pääsee hyvin kudoksiin, likvoriin ja sikiöönkin. Kudosten ja plasman sulfadiatsiinipitoisuuksien suhde on 0,4–0,8.

53. Nukleiinihappoihin vaikuttavat mikrobilääkkeet

Kaikki sulfonamidit konjugoituvat osittain maksassa. Useimmiten N_4 -tyypeen liittyy asetyyli- tai glukuronidiryhmä. Näin konjugoitunut sulfonamidi on tehotonta, ja se erittyy polaarisempänä nopeammin kuin alkuperäinen aine. Eritys muuttumattomana virtsaan on tärkein sulfonamidien eliminoitumistapa. Sekä sulfadiatsiinin että sulfametoksatsolin eliminaation puoliintumisaika on n. 10 tuntia.

- *eliminaatio*

Vaikutusalue

Sulfonamidien kemoterapeuttinen vaikutus ulottuu sekä grampositiivisiin että gramnegatiivisiin bakteereihin ja muistuttaa trimetopriimin kirjoa. Tärkein käyttöalue sulfonamidin ja trimetopriimin (ks. jäljempää) yhdistelmällä on gramnegatiivisten sauvojen aiheuttama virtsatietulehdus. *E. coli*, klebsiella ja proteus ovat edelleen usein herkkiä sille. Sen sijaan pseudomonas, shigella ja enterokokit ovat käytännössä täysin resistenttejä.

Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyy vajaalla 10 %:lla potilaista. Proteiiniin sitoutunut sulfonamidi saattaa toimia haptteenina, ja siksi allergiset reaktiot ovat melko yleisiä. Ne ilmenevät lähinnä ihottumana tai kuumena. Myös leukopeniaa ja hemolyysiä voi syntyä allergiselta pohjalta, joten verisolujen määrää on seurattava, jos hoito kestää pitkään. Leukopenia ja trombosytopenia korjaantuvat yleensä, kun hoito keskeytetään. Hemolyyttistä anemiaa tavataan vain potilailla, joilla on glukoosi-6-fosfaatti-dehydrogenaasin puutos. Suomen markkinoilta poistuneiden pitkävaikutteisten ja vahvasti proteiiniin sitoutuvien sulfonamidien harvinainen mutta vakava sivuvaikutus on Stevens–Johnsonin oireyhtymä (erythema exudativum multiforme). Joskus voi tulla periarteritis nodosan kaltaisia oireita. Vain harvoin ilmenee maksavaurioita. Herkistymisvaaran vuoksi sulfonamidien paikallista käyttöä olisi rajoitettava tai siitä olisi luovuttava muutoin kuin erityisaiheihin (silmävoiteet).

- *allergia*
 - *ihottuma*
 - *kuume*
 - *verimuutokset*

 - *Stevens-Johnsonin oireyhtymä*

- *maksavaurio*

Sulfonamidit syrjäyttävät albumiiniin sitoutuessaan siitä muita aineita, mm. bilirubiinia, mikä saattaa vastasyntyneissä aiheuttaa bilirubiinin kertymistä aivoihin (kernikterus). Siksi äidille ei raskauden lopulla saa antaa vahvasti proteiiniin sitoutuvaa sulfonamidia, varsinkaan jos reesusimmunisaatio on mahdollinen. Sulfonamideilla ei ole teratogeenisiä vaikutuksia, joten niitä voi muutoin käyttää turvallisesti raskauden aikana.

- *kernikterus*

Munuaisvauriot voivat johtua sulfonamidien (tai metaboliittien) saostumisesta munuaistubuluksiin. Nykyisin käytössä olevissa sulfonamidin ja trimetopriimin yhdistelmissä sulfonamidin määrä on kuitenkin niin pieni, että saostumisen riski on hyvin vähäinen. Ruoansulatuskanavassa voi ilmetä ärsytysoireita, mutta varsinainen

- *munuaisvauriot*

Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

- *interaktiot*

superinfektio on harvinainen. Fototoksisia reaktioita saattaa esiintyä, joten auringonpaisteessa oleskelua on hoidon aikana vältettävä.

Yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa on. Sulfonamideja ei pidä käyttää yhdessä metenamiinin tai nitrofurantoiinin kanssa, koska näille aineille optimaalinen virtsan pH-arvo on varsin matala, sulfonamideille puolestaan emäksinen. Sulfonamidit saattavat syrjäyttää albumiinista mm. sulfonyyliureoita (hypoglykemiaa) ja oraalisia antikoagulantteja (verenvuotovaara).

Erikoistarkoituksiin käytettävät sulfonamidit

- *salatsosulfapyridiini*

Suolistotulehduksiin käytetään salatsosulfapyridiiniä, joka on tärkeä lääke etenkin haavaisen paksusuolitulehduksen, mutta myös Crohnin taudin hoidossa. Aineesta imeytyy noin 20 % ohutsuoesta. Salatsosulfapyridiini hajoaa paksusuoleessa bakteerien vaikutuksesta sulfapyridiiniksi ja 5-aminosalisyylisäureiksi (5-ASA = mesalatsiini).

Sulfapyridiini, joka on antimikrobisesti aktiivinen sulfonamidi, imeytyy nopeasti ja asetyloituu osittain maksassa inaktiiviseksi asetyylisulfapyridiiniksi. Asetyloitumisnopeus on geneettisäätöistä ja hitailla asetyloijilla vapaan sulfapyridiinin pitoisuudet ovat suuria ja sivuvaikutuksien vaara on lisääntynyt.

5-ASA puolestaan imeytyy vähäisemmässä määrin. 5-ASA:lla on suolen limakalvoilla paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus, joka on hyödyksi etenkin haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa.
- *haittavaikutukset*

Salatsosulfapyridiinillä on kohtalaisen paljon haittavaikutuksia, joka viidennellä hoidetuista potilaista. Niitä ovat mm. ruokahaluttomuus, pahoinvointi, päänsärky, allergiset reaktiot, keuhkoreaktiot (hengenahdistus, fibroottinen alveoliitti) verenkuvan muutokset, neuroiitit ja munuaisvauriot. Suurin osa haitoista liittyy sulfapyridiiniin.

Kliiniseen käyttöön on tullut myös salatsosulfapyridiinin hajoa- mistuote 5-ASA, jonka sivuvaikutukset ovat ilmeisesti kanta-aineen sivuvaikutuksia vähäisemmät. 5-ASA:sta on edelleen kehitetty analogeja, kuten olsalatsiini, joka muodostuu kahdesta toisiinsa liittyneestä 5-ASA-molekyylisestä.

Trimetopriimi

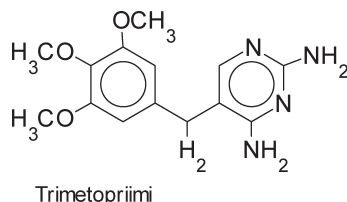
- *vaikutusmekanismi*

Trimetopriimi on heikko emäs (pKa 7,3), joka estää dihydroföolihapporeduktaasin toimintaa estämällä dihydroföolihapon pelkistymistä tetrahydroföolihapoksi ja häiritsee näin bakteereille elintärkeän kofaktorin toimintaa (kuva 53-1). Saman entsyymien toimintaa estävät myös monet muut diaminopyrimidiinit, mm. pyrimetamiini. Ihmisen entsyymi ei ole yhtä herkkä trimetopriimille ja pyrimeta-

53. Nukleiinihappoihin vaikuttavat mikrobilääkkeet

Taulukko 53-1. Dihydrofoolihapporeduktaasin toimintaa 50-prosenttisesti estävät lääkeainepitoisuudet (nM) nisäkkäissä, bakteerissa (*E. coli*) ja Protozoassa.

Solutyyppi	Trimetopriimi	Pyrimetamiini
Nisäkäs	260 000	700
Bakteeri	5	2500
Protozoa	70	0,5



miinille. Alkueläimet, esim. malarian aiheuttaja, ovat herkempiä pyrimetamiinille kuin trimetopriimille (taulukko 53-1). Nisäkkäsolut eivät syntetisoi foolihappoa, ja toisaalta bakteeri tai alkueläin ei pysty käyttämään valmista foolihappoa, vaan ne syntetisoivat sen *p*-aminobentsoehaposta. Näin ollen tätä vitamiinia antamalla voidaan torjua nisäkkään mahdollinen foolihappoantagonismi trimetopriimin tai pyrimetamiinin antimikrobisen tehon heikkenemättä (kuva 53-1).

Trimetopriimin vaikutuskirjo on varsin laaja sekä grampositiivisiin että gramnegatiivisiin bakteereihin. Myös plasmodiat (malaria) ja toksoplasmat ovat herkkiä sille. Neisseriat, pseudomonas, mykobakteerit ja sienet ovat trimetopriimille resistenttejä. Trimetopriimin MIC-arvo on 0,01–4 µg/ml ja vaikutus bakteriostaattinen. Resistenssi trimetopriimille lisääntyy nopeasti, jos sen käyttöä lisätään. Noin 25 % *E. coli*ista on jo resistenttejä. Ainakin 10–20 % tapauksista on siirtyvää, R-tekijäin välittämää resistenssiä.

Trimetopriimi imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti suolistosta, ja virtsaan erittyä n. 90 % annoksesta. Huippupitoisuus kehittyy 2–3 tunnissa. Jakautuminen kudoksiin on tasaista, ja pitoisuus on kudoksissa suurempi kuin plasmassa. Plasman valkuaiseen sitoutuu terapeuttisella pitoisuusalueella 40–60 %. Puoliintumisaika on 10–12 tuntia.

Trimetopriimista metaboloituu vain vähän; n. 8–15 % on virtsassa konjugaattina. Erittyminen virtsaan on riippuvainen virtsan pH:sta: happamaan virtsaan eritys on nopeaa. Munuaispuhdistuma on 20–150 ml/min.

Hoidon aikana esiintyy pahoinvointia ja oksentelua varsin usein. Ihottuma on trimetopriimin ja sulfonamidin yhteiskäytön aikana huomattavan yleistä (noin 10 %). Myös luuydinvauriot ovat mahdollisia. Yhdistelmän vaikutusmekanismin vuoksi saattaa foolihapon metabolia häiriintyä myös ihmisessä, jolloin verenkuvassa voi olla makrosytoosia. Tämä voidaan hoitaa tai estää antamalla foolihappoa. Aseptista meningiittiä on ilmennyt muutamia tapauksia vuodessa.

Suuret annokset ovat aiheuttaneet rotille epämuodostumia, jotka estyvät foolihapolla. Raskauden aikana trimetopriimin käyttö on vasta-aiheinen. Myöskään pitkäaikaiskäytöstä lapsia hoidettaessa ei ole riittävästi kokemuksia.

Trimetopriimia on Suomessa käytetty runsaasti ainoana lääkkeenä sekä akuutin virtsatietulehdusten hoitoon että jatkohoitoon.

- vaikutus

- kinetiikka

- haittavaikutukset

Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet

Valmisteita

Sulfadiazinum, sulfadiatsiini (Irgamid®)
Sulfametboxazolium, sulfametoksatsoli
Trimetoprimum, trimetopriimi (Trimex®, Trimopan®, Trimetin®)
trimetopriimi + sulfadioksiini (Ditrim®, Trimetin®)
trimetopriimi + sulfametoksatsoli (Cotrim®)

Sulfonamidin ja trimetopriimin yhdistelmä

Suomessa ei enää käytetä pelkkiä sulfonamideja virtsatieinfektioiden tai systeemisten infektioiden hoitoon. Niitä käytetään kuitenkin laajasti trimetopriimin kanssa. Sulfonamidit ja trimetopriimi ovat yhteisvaikutukseltaan *in vitro* synergistisiä: aktiivisuus lisääntyy noin kymmenkertaiseksi. Vaikutus muuttuu lisäksi bakterisidiseksi. Tämä johtuu peräkkäisistä vaikutuskohdista foolihapon synteesissä ja metaboliassa. Paras potensoituminen saavutetaan, kun aineita annetaan niiden MIC-arvojen suhteessa, joka yleensä on 1:20–1:40 (trimetopriimi:sulfonamidi). Synergistisen vaikutuksen vuoksi useat sulfonamideille resistentit bakteerit ovat herkkiä tälle yhdistelmävalmisteelle.

Yhdistelmävalmisteisiin on pyritty valitsemaan trimetopriimia kinetiikaltaan muistuttava aine. Suomessa on saatavilla valmisteita, joissa trimetopriimin kanssa on yhdistetty joko sulfadiatsiini tai sulfametoksatsoli.

Sulfonamidiosan aiheuttamiksi katsottujen sivuvaikutusten yleisyys vähentänee kuitenkin sulfonamidin käyttöä sekä ainoana lääkkeenä että yhdistelmissä. Trimetopriimin ja sulfonamidin yhdistelmää voidaan käyttää laajakirjoisten antibioottien asemesta myös yleisinfektioissa mm. lapsille, joille ei voi antaa tetrasykliinejä.

Fluorokinolonit

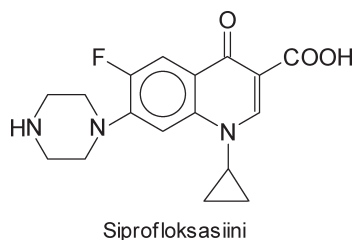
Kaikki fluorokinolonit on kehitetty nalidiksiinihapposta. Nalidiksiinihappoa ja sen johdoksia, kuten fluorokinoloneja, kutsutaan yhteisellä nimellä kinolonit (myös 4-kinolonit). Nalidiksiinihappo ei ole enää Suomessa kaupan. Ensimmäinen laajaan käyttöön tullut, ja edelleen käytössä oleva fluorokinoloni on siprofloksasiini.

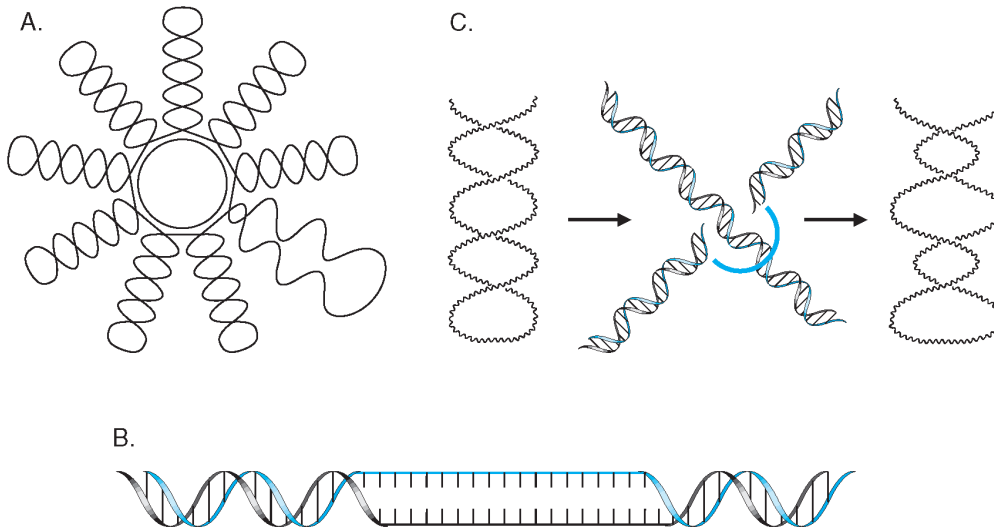
• vaikutusmekanismi

Fluorokinoloneja ovat norfloksasiini, ofloksasiini ja sen aktiivinen isomeeri levofloksasiini sekä siprofloksasiini. Fluorokinolonit estävät DNA-gyraasia (topoisomeraasi II), jolloin bakteerien DNA:n kahdentuminen estyy (ks. tietoruutu L53). Fluorokinolonit ovat vaikutukseltaan bakterisidisiä.

Resistenssi fluorokinoloneille kehittyä ainakin kahdella mekanismilla: 1) mutaatio DNA-gyraasin kinoloneille herkässä kohdassa tai 2) muutokset poriinien rakenteessa niin, että kinolonien pääsy bakteerien sisälle estyy. Myös aktiivista kuljetusta bakteerista ulos on havaittu. Plasmidivälitteistä resistenssiä ei ole todettu. Fluorokinolonien välillä on ristiresistenssiä. Siprofloksasiinin laaja käyttö salmonelloosin hoidossa on johtanut resistenttien kantojen lisääntymiseen. Suomessa tämä ei vielä ole ongelma.

Kaikki kinoloniryhmän mikrobilääkkeet ovat synteettisiä aineita, ja sen vuoksi niiden rakenne-vaikutussuhteet tunnetaan varsin hyvin. Kaikkien kinolonien rakenteessa karboksyyli-ryhmä asemassa 3 ja ketoryhmä asemassa 4 ovat antimikrobiselle vai-





4-KINOLONIEN VAIKUTUSMEKANISMI

Bakteerien DNA on solulimassa kierteisenä kaksoisjuosteena, joka muodostaa punoksen (supercoil) 40–100 erillisenä lenkinä RNA:sta ja proteiinista muodostuneen ytimen ympärille (kuva A). Punoksen muodostumisen voit kokeilla kiertämällä puhelimen luuria kädessä, niin että johdon kierre tiukkenee. Yhtäkkiä syntyy kiusaksesi punos, jonka kiertosuunta on päinvastainen kuin alkuperäisen kierteen. Punokselle meneminen päästää alkuperäistä kierrettä löystymään, mikä antaa sen syntymiselle energian.

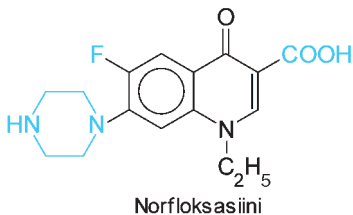
Sekä kahdentumista että RNA:n transkriptiota varten DNA:n juosteiden on irrottava toisistaan (kuva B). Tämä voi tapahtua vain, jos kierre purkautuu, mikä taas pakottaa viereiset kierteen kiertymään entistä tiukempaan. Kierteisyyden lisäämistä ja vähentämistä varten bakteereissa on DNA-gyraasia, joka kuuluu topoisomeraasi II-entsyymeihin. Se katkaisee DNA-kaksoisjuosteen molemmat juosteet, ja laskee toisen kaksoisjuosteen katkaistun kaksoisjuosteen poikki (kuva C). Sitten gyraasi liittää DNA-juosteiden päät uudelleen yhteen. Entsyymi pystyy sekä lisäämään että vähentämään kierteisyyttä samalla

mekanismeilla. Kierteisyyden vähentämiseen ei kulu energiaa, mutta lisäämiseen kuluu, ja sen luovuttaa ATP.

DNA-gyraasi on neljän proteiinin tetrameeri, kaksi A-alayksikköä ja kaksi B-alayksikköä. Nalidiksiinihappo ja muut 4-kinoliinit kiinnittyvät A-alayksikköön ja estävät entsyymin toiminnan. Nisäkkäät eivät ole herkkiä 4-kinoliineille, koska niillä ei ole DNA-gyraasia, vaan siitä rakenteeltaan poikkeavia topoisomeraasi II-entsyymejä.

Jouko Tuomisto

Antimikrobiset lääkeaineet. Loisten häätöön tarkoitetut lääkeaineet



- imeytyminen
- vaiheet elimistössä
- eliminaatio

kuutukselle välttämättömät. Fluorokinolonien asemassa 6 oleva fluori lisää yli kymmen-kertaisesti DNA-gyraasia estävää vaikutusta ja pienentää MIC-arvoja jopa sadas-osaan. Asemassa 7 oleva rengasrakenne (useimmiten piperatsiini) parantaa tehoa gramnegatiivisia taudinaiheuttajia vastaan ja myös aineiden farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Kinetiikka

Fluorokinolonit imeytyvät suolistosta nopeasti, huippupitoisuus kehittyy plasmassa 1–2 tunnissa. Niiden hyötyosuus on hyvä, useimilla yli 80 % (taulukko 53-3). Niiden sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä, yleensä alle 40 % on sitoutuneena. Kinolonit metaboloituvat maksassa osittain CYP1A2:n kautta, yksilölliset vaihtelut metaboliassa ovat suuria.

Fluorokinolonien eliminaation puoliintumisaika vaihtelee noin 5 tunnista jopa 10 tuntiin. Fluorokinolonit tunkeutuvat erittäin hyvin kudoksiin, ja eturauhasessakin saavutetaan suuria pitoisuuksia. Lisäksi ne kertyvät valkosoluihin, millä saattaa olla merkitystä solunsisäisiä patogeeneja tuhottaessa. Fluorokinolonit erittyvät suurelta osin muuttumattomina munuaisten kautta (yleensä yli 60 % annoksesta). Niiden annosta tulee pienentää, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa.

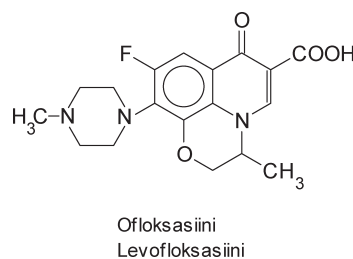
Vaikutuskirjo

Fluorokinolonit tehoavat hyvin suurimpaan osaan gramnegatiivisista taudinaiheuttajista. Niillä on hyvä teho myös *Pseudomonas aeruginosaan*, mutta resistenttejä kantoja on löytynyt, erityisesti sairaaloissa, joissa fluorokinoloneja on käytetty runsaasti.

Fluorokinoloneilla on hyvä teho *Neisseria gonorrhoeaan*, ja ne ovatkin syrjäyttäneet penisilliinin tippurin hoidossa. Fluorokinolonit tehoavat hyvin myös salmonellaan ja muihin suolistotulehduksiin aiheuttaviin sauvoihin ja jossain määrin myös mykobakteereihin.

Fluorokinoloneja käytetäänkin pääasiassa virtsatie- ja suolistoinfektioiden sekä tippurin ja osteomyeliitin hoitoon (ks. taulukko 53-4). Perinteisillä fluorokinoloneilla on varsin heikko teho streptokokkeihin ja pneumokokkiin, eikä niitä suositella ylähengitystieinfektioiden hoitoon.

Uusia ns. hengitystiekinoloneja on myös kehitetty. Tällä hetkellä Suomessa kaupan ovat moksifloksasiini ja levofloksasiini, ofloksasiinin aktiivinen isomeeri. Niillä on tehoa useimpiin ylähengitystieinfektioiden aiheuttajiin kuten pneumokokkiin, hemofilukseen, klamydiaan ja mykoplasmaan. Moksifloksasiinin vaikutuksia eräisiin perinteisiin fluorokinoloni-indikaatioihin, kuten virtsatietulehduksiin ja suolistotulehduksiin, ei ole kunnolla selvitetty eivätkä ne myöskään ole sen käyttöaiheita.



Taulukko 53-2. Fluorokinolonien käytössä ilmenneitä ongelmia. Markkinoilta poistettuja valmisteita ja poistoon liittyneet haittavaikutukset.

Pefloksasiini: akillesjänteen repeämät
Sparfloksasiini: valoyliherkkyys
Temafloraksiini: hemolyysi
Trovafloraksiini: maksavauriot
Grepafloksasiini: suolistohaitat, makuuain häiriöt (15 %), oksentelu (8 %), sydämen johtumishäiriöt

53. Nukleiinihappoihin vaikuttavat mikrobilääkkeet

Taulukko 53-3. Fluorokinolonien ominaisuuksia.

Fluorokinoloni	Käypä annos p.o. (mg)	Hyötyosuus p.o. (%)	C _{max} (mg/l)	Puoliintumisaika (h)
Moksifloksasiini	400	85–90	3–5	12
Norfloksasiini	400	35–70	1,5	4
Ofloksasiini	400	>95	5,5	7
Levofloksasiini	500	99	6	7
Siprofloksasiini	500	60–85	2,5	4

Monet kliiniseen käyttöön tulleet hengitystiekinolonit on jouduttu eri syistä vetämään pois markkinoilta (ks. taulukko 53-2). Moksifloksasiinilla esiintyy vähäisessä määrin samoja haittavaikutuksia kuin muillakin fluorokinoloneilla, joten sen turvallisuus varmistuu vasta ajan myötä. Resistenssitilanteen vaikeutuessa hengitystiepatogeeneihin vaikuttavilla uusilla aineilla on kasvavaa merkitystä, koska fluorokinoloneilla ei ole ristiresistenssiä muiden bakteerilääkkeiden kanssa. On kuitenkin muistettava, että mikäli käyttö yleisty liikaa fluorokinolonien hyvä teho virtsatie- ja suolistoinfektioissa menetetään lisääntyvän resistenssin takia.

Haittavaikutukset

Kinolonit ovat yleensä hyvin siedettyjä, mutta haittavaikutusten kirjo on laaja. Haittavaikutuksia esiintyy normaaliannoksia käytettäessä 5–10 %:lla potilaista. Tavallisimpia ovat erilaiset vatsavaivat, keskushermosto-oireet ja allergiset reaktiot. Maha-suolikanavan vaivat ovat yleensä lieviä, esim. ripuli, pahoinvointi ja ruokahaluttomuus. Aivojen GABA-reseptorin salpauksesta johtuen saattaa ilmetä kiihottuneisuutta, huimausta ja jopa kouristuksia. Myös painajaisunia, masentuneisuutta, psykooseja ja muita psyykkisiä häiriöitä on esiintynyt. Näkö, maku ja kuulohäiriöitä voi ilmetä myös. Pikkulapsilla aivopaineen nousu on hyvin tunnettu sivuvaikutus.

Kaikki fluorokinolonit ovat aiheuttaneet kasvaville koe-eläimille nivelrustovaurioita, joten niiden antamiseen kasvuikäisille suhtaudutaan varovaisesti ja antaminen raskauden aikana on kielletty. Aikuisilla on esiintynyt akillesjänteen tulehdustiloja ja repeämiä joidenkin fluorokinolonien käytön yhteydessä. Fototoksisia reaktioita esiintyy harvoin. Myös allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Kinolonien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on epilepsia tai munuaisten ja maksan vajaatoimintaa.

Kahden ja kolmenarvoiset ionit (kuten Al³⁺, Mg²⁺ ja Fe²⁺) kelaatuvat kinoloneja ja sen vuoksi antasidien, sukralfaatin, rauta- ja sinkkivalmisteiden sekä kalsiumin samanaikainen käyttö estää merkittävästi niiden imeytymistä. Fluorokinolonit estävät maksan mikroosomaalisen CYP1A2-entsyymien toimintaa ja näin ollen teofylliinin ja kofeiinin metaboliaa. Myös siklosporiinin ja oraalisten antikoagulanttien pitoisuudet saattavat kasvaa kinolonihoidon aikana.

Taulukko 53-4. Fluorokinolonien käyttöaiheet.

Maha-suolikanavan infektiot

turistiripuli
kantajien saneeraus (salmonellat jne.)
divertikuliitit
peritoniitit
krooniset suolistotulehdukset

Virtsatie-tulehdukset

Sukupuolitaudit
tippuri
klamydiainfektiot

Septiset infektiot

Luu- ja nivelinfektiot

Pehmytosainfektiot (prostaatti)

Pseudomonasinfektiot

- *ruoansulatuskanavan oireet*
- *keskushermosto*
- *rustovauriot*

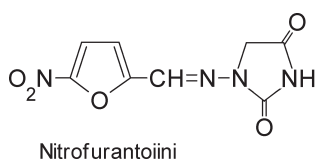
Valmisteita

Ciprofloxacinum, siprofloksasiini (Ciproxin®)
Norfloxacinum, norfloksasiini (Lexinor®)
Ofloxacinum, ofloksasiini (Tarivid®)
Levofloxacinum, levofloksasiini (Tavanic®)
Moxifloxacinum (Avelox®)

Nitrofurantoiini

Useilla nitrofuraanijohdoksilla on antibakteerista vaikutusta, mutta yleiseen käyttöön virtsatiehoidosten hoidossa on päässyt vain nitrofurantoiini. Se on valonarka, heikko happo.

- *vaikutusmekanismi*



Nitrofurantoiinilla on ilmeisesti useita eri vaikutusmekanismeja, jotka ovat pitoisuudesta riippuvaisia. Nitrofurantoiinista syntyy bakteerien nitroreduktaasin seurauksena reaktiivisia välituotteita, jotka sitoutuvat bakteerien DNA:han vaurioittaen sitä. Suurina pitoisuuksina nitrofurantoiini voi myös estää proteiinisynteesiä reagoimalla ribosomaalisten proteiinien ja lähetti-RNA:n kanssa. Pienempinä pitoisuuksina nitrofurantoiinilla on ilmeisesti nitroreduktaasista riippumattomia vaikutusmekanismeja. Nitrofurantoiini vaikuttaa siis useisiin kohtiin bakteerien toiminnassa, ja tämä lienee syynä siihen, että resistenttien kantojen määrä ei ole lisääntynyt, vaikka aine on ollut käytössä yli 30 vuotta.

- *kinetiikka*

Nitrofurantoiini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, parhaiten mahasta. Imeytymisnopeus on riippuvainen valmisteen partikkelikoosta. Makrokiteiset valmisteet imeytyvät hitaimmin. Ruoan kanssa otettaessa virtsaan kehittyvä suurempi pitoisuus kuin tyhjiin mahaan otettaessa.

Nopean eliminaation vuoksi kudoksiin saadaan tuskin mitattavia nitrofurantoiinipitoisuuksia, ja plasmassakin ainetta todetaan vain vähän. Virtsaan erittyy 30–40 % annoksesta; loppu ilmeisesti hajoaa elimistössä. Nitrofurantoiini erittyy virtsaan aktiivisesti. Jossakin määrin tapahtuu takaisinimeytymistä (matalasta pH:sta), ja se ilmeisesti takaa riittävän pitoisuuden munuaiskudokseenkin. Nitrofurantoiinin tehon ratkaisee virtsan pH. Jos pH nousee 5,5:stä (optimi 5,5–6) 8:aan, vaikutus heikkenee sadassa osaan. Vaikka normaali virtsa jo sinänsä on hapan, nautitaan hoidon aikana toisinaan hapattavia aineita, esim. askorbiinihappoa.

- *vaikutuskirjo*

Nitrofurantoiinin vaikutuskirjo rajoittuu lähinnä gramnegatiivisiin sauvoihin, joista *E. coli* on sille varsin herkkä. Sen sijaan proteus, pseudomonas ja klebsiella ovat lähes aina resistenttejä nitrofurantoiinille. Myös streptokokit, enterokokit ja shigellat ovat herkkyyalueella.

- *käyttö*

Nitrofurantoiinin käyttö rajoittuu yksinomaan virtsatiehoiduksiin, koska pitoisuus kudoksissa jää (ehkä munuaisia lukuun ottamatta) olemattomaksi. MIC-arvot ovat 3–30 µg/ml ja normaaliantostuksella (50–100 mg x 3–4) saadaan virtsaan pitoisuus 200 µg/ml. Estohoidossa käytetään myös pienempiä annoksia (jopa 50 mg x 1).

- *haittavaikutukset*
 - *allergiat*

Ruoansulatuskanavan oireita esiintyy jopa neljäsosalla potilaista. Päänsärky ja huimaus ovat yleisiä (jopa 15 %:lla potilaista). Allergiset reaktiot ovat harvinaisia, mutta sellaisiksi voidaan lukea myös veren eosinofilia ja erityisesti melko usein esiintyvä keuhkojen eosinofiilinen infiltraatio, joka on yksi nitrofurantoiinin tyypillinen haittavaikutus. Ellei hoitoa ole ajoissa osattu lopettaa, voi seurata pysyvä keuhkofibroosi.

- *neurotoksisuus*

Toinen tyypioire on toksinen neuroitti. Yli 60 %:lla potilaista, joiden munuaiset toimivat normaalisti, voidaan osoittaa hermojen johtonopeuden hidastuvan hoidon aikana, vaikka oireinen neuroitti on harvinainen. Munuaisten heikko toiminta nostaa helposti plasman nitrofurantoiinipitoisuuden toksiselle tasolle.

53. Nukleiinihappoihin vaikuttavat mikrobilääkkeet

Maksavaurioita on havaittu. Hemolyysiä esiintyy vain potilailla, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos.

Metenamiini

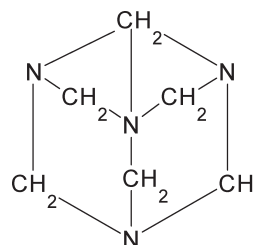
Metenamiini (heksametyleenitetramiini) on kuuden formaldehydin muodostama kondensaatiotuote. Se lienee vanhin tunnettu aine, joka kykenee tappamaan virtsatiebakteereita.

Metenamiini imeytyy suolistosta hyvin, mutta se on annettava vasta suolessa hajoavana tablettina, koska mahan happamuus hajottaa sen. Metenamiini erittyy nopeasti sellaisenaan virtsaan ja hajoaa happamassa (pH n. 5) formaldehydiksi, joka on varsinainen vaikuttava aine. Alkalisessa virtsassa aine ei tehoa. Jo virtsan pH:n nousu 5:stä 5,5:een heikentää antimikrobisen tehon kolmannekseen. Formaldehydi tappaa kaikenlaisia pieneliöitä desinfektioaineen tapaan, ei kuitenkaan emästä muodostavia (ureaa pilkkovia) bakteereita.

Sivuvaikutuksina voi esiintyä virtsarakon ärtymistä ja proteinuriaa. Virtsan pH:n pienentämiseksi on syytä nauttia asidifioivia aineita.

Hippuurihappo vaikuttaa antiseptisesti jo happamuutensa takia. Se tehoaa muihin paitsi ureaa pilkkoviin bakteereihin. Se imeytyy hyvin ja erittyy sellaisenaan virtsaan. Yleensä sitä käytetään metenamiinisulolana, metenamiinihippuraattina, jonka vaikutus muistuttaa kanta-aineiden vaikutuksia. Niillä saadaan vain rakkovirtsa puhtaaksi. Metenamiinihippuraatin käyttö tulisi rajoittaa vain joko ensiapuun tai jatkohoitoon. Sivuvaikutuksina voi olla keskushermostohäiriöitä sekä suolen ja rakon ärtymistä.

Raimo K. Tuominen ja Pekka T. Männistö



Metenamiini

- *haittavaikutukset*
- *metenamiinihippuraatti*

