

## Virustautien hoitoon tarkoitetut mikrobilääkkeet

Virus on kappale vaipan ympäröimää geneettistä materiaalia. Sillä ei ole varsinaisesti omia entsyymijärjestelmiä, ja siksi se on solunsisäinen loinen. Tämän takia useimmat viruksia tuhoavat aineet ovat toksisia myös isäntäsolulle.

Viruksilla on kuitenkin omaakin entsyymitoimintaa, jota ne tarvitsevat DNA:nsa tai RNA:nsa uudistamiseen, ja toisaalta isäntäsolun entsyymijärjestelmä muuttuu hieman virusten infektoidessa solun. Näihin melko vähäisiin terveen solun ja virusten valtaaman solun ja toisaalta isäntäsolun ja viruksen välisiin eroihin on yritetty kiilata eräitä lääkeaineita.

Pääosa viruskemoterapia-aineista on puriini- tai pyrimidiini-analogeja, jotka kilpailevat oikeiden nukleinihappojen rakenneosien kanssa. Aikaisemmin kohdistettiin paljon toiveita myös elimistön omiin proteiineihin kuten interferoneihin. Niiden käyttömahdollisuudet näyttävät kuitenkin melko rajallisilta, vaikka interferonien tuotanto geeniteknologian avulla onkin nykyisin mahdollista.

Suurimmat edistysaskeleet on saavutettu toistaiseksi määrätietoisella immunisaatiolla (rokotukset). Monet vaikeat virustaudit (esim. polio ja isorokko) on Suomessa taltutettu rokotuksin. Immunisaatiossa syntyvät vasta-aineet kykenevät tuhoamaan viruksia jo solujen ulkopuolella, ja lisäksi ne estävät virusten pääsyn soluihin.

Viruksia on useita tyyppisiä. Nukleinihappo voi olla DNA tai RNA, ja osalla viruksista on proteiiniakuorensa päällä lipidikalvo. Ihmiselle tauteja aiheuttavien viruksien yksinkertainen luokitus on esitetty taulukossa 57-1. DNA- ja RNA-virusten lisääntymiskierrot so-

Taulukko 57-1. Ihmiselle tautia aiheuttavien virusten luokittelu.

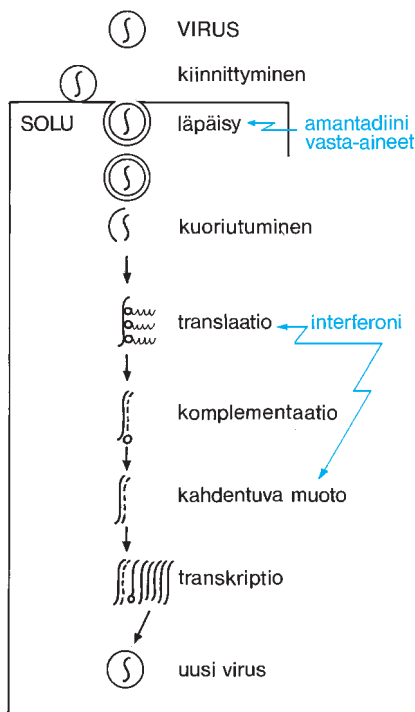
RNA (yleensä yksiketjuinen)	DNA (yleensä kaksiketjuinen)	Lipidikalvo
Pikornavirukset (esim. polio)	Adenovirukset	–
Reovirukset Myksovirukset (esim. influenssavirus)	Papovavirukset Herpesvirukset	– +
Paramykovirukset	Rokkovirukset (esim. isorokko)	+
Rabdovirukset Togavirukset (esim. rubella)		+ +

- *purini- ja pyrimidiinianalogit*

- *rokotukset*

- *virustyytit*

## Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet



Kuva 57-1. RNA-viruksen lisääntymiskierto, johon on merkitty amantadiinin, vasta-aineiden ja interferonin vaikutuskohdat.

Taulukko 57-2. Viruslääkkeiden luokittelu.

### HERPESVIRUSLÄÄKKEET

#### Nukleosidijohdokset

asikloviiri  
 valasikloviiri (edellisen aihiolääke)  
 gansikloviiri  
 pensikloviiri  
 famsikloviiri (edellisen aihiolääke)

#### Muut

foskarneetti

### RETROVIRUSLÄÄKKEET

#### (HIV-LÄÄKKEET)

**Viruksen käänteiskopioijaentsyymien estäjät**

#### Nukleosidijohdokset

tsidovudiini (ATZ)  
 tsalsitabiini (ddC)  
 didanosini (ddl)  
 stavudiini (d4T)  
 lamivudiini (3TC)  
 abaviiriini

#### Ei-nukleosidirakenteiset

nevirapiini  
 efavirentsi  
 delavirdiini

#### HIV-proteaaasin estäjät

sakinaviiri  
 indinaviiri  
 ritonaviiri  
 nelfinaviiri  
 amprenaviiri

### MUUT VIRUSLÄÄKKEET

amantadiini (influenssavirus)  
 ribaviiriini (laajavaikutteinen)  
 tsanamiviiri (influenssavirus)  
 interferonit (erityiset käyttöalueet)

lussa eroavat toisistaan, samoin mahdollisuudet vaikuttaa lääkeaineilla viruksiin. Kuvissa 57-1 ja 57-2 on kaavamaisesti esitetty eräiden käytössä olevien viruslääkkeiden sekä interferonin ja vasta-aineiden vaikutuspaikkoja.

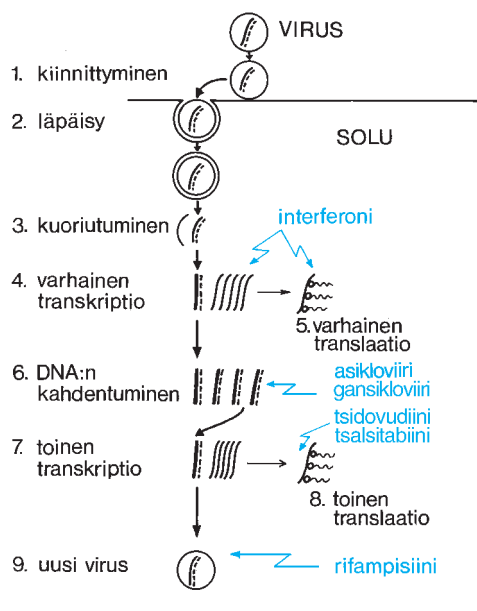
Suomessa on markkinoilla useita viruslääkkeitä, jotka voidaan luokitella vaikutusmekanisminsa ja kliinisen käyttötarkoituksensa mukaan (taulukko 57-2). Tärkeimmät lääkeryhmät ovat herpesviruslääkkeet, HIV-lääkkeet sekä influenssalääkkeet. Useimmat ovat nukleosidianalogeja, mutta ei-nukleosidirakenteisia viruslääkkeitä on myös tullut useita markkinoille. Kaikki viruslääkkeet ovat virostaattisia eli ne estävät virusten lisääntymistä. Viruslääkkeille tyyppisiä haittavaikutuksia on esitetty taulukossa 57-3.

## Herpesviruslääkkeet

### Nukleosidianalogit

Nukleosidianalogit ovat suurin viruslääkeryhmä. Avohoidossa merkittävin on asikloviiri ja sen paremmin suun kautta otettuna imeytyvä esteri valasikloviiri. Muita käytössä olevia analogeja ovat gansikloviiri, pensikloviiri ja sen esiaste famsikloviiri sekä didanosini.

## 57. Virustautien hoitoon tarkoitetut mikrobilääkkeet



Kuva 57-2. DNA-viruksen lisääntymiskierto, johon on merkitty eräiden viruksiin vaikuttavien lääkkeiden vaikutuskohdat.

Useimmille nukleosidianalogeille on yhteistä se, että ne tunkeutuvat viruksen infektoimiin soluihin, jossa viruksen ohjaamat kiinaasit fosforyloivat ne mono-, di- ja trifosfaattimuotoon. Biologisesti käyttökelpottoman nukleosidianalogin trifosfaattimuoto estää viruksen lisääntymistä.

### Asikloviiri ja valasikloviiri

Virusinfektioiden hoidossa voidaan asikloviirin katsoa aloittaneen aivan uuden aikakauden. Asikloviiri on kemiallisesti varsin erikoinen, sillä se sisältää vain osittaisen nukleosidirakenteen. Aine on valitettavan suppeakirjainen, sillä vain eräät DNA-virukset kuten *Herpes simplexin* tyypit 1 ja 2, *varicella zoster* (vesirokko ja vyöruusu) ja jossain määrin Epstein–Barrin virus ovat sille herkkiä. Asikloviiri on varsin tehoton esim. sytomegalovirukseen.

Asikloviiri voi siis aktivoitua asikloviiritrifosfaatiksi vain viruksen infektoimissa soluissa. Asikloviiritrifosfaatti estää herpesviruksen koodaaman DNA-polymeraasin toimintaa, johon asikloviiri-fosfaatin affiniteetti on n. 100 kertaa suurempi kuin ihmissolun vastaavaan entsyymiin. Näistä kahdesta seikasta johtuen asikloviirin vaikutus terveissä isäntäsoluissa on olematon tai vähäinen. Vääränä rakenneanalogina asikloviiritrifosfaatti estää viruksen DNA-polymeraasin toimintaa. Asikloviiritrifosfaatti voi myös itse liittyä syntyvään uuteen DNA-ketjuun, minkä seurauksena DNA-ketjun synteesi pysähtyy.

Taulukko 57-3. Viruslääkkeiden yleiset haittavaikutukset luokittain.

#### HERPESVIRUSLÄÄKKEET

##### Nukleosidijohdokset

ruoansulatuskanavan oireet  
ihottuma  
päänsärky  
gansikloviirilla lisäksi luuydinvauriot ja keskushermosto-oireet  
**Foskarneetti**  
munuaistoksisuus  
keskushermosto-oireet

#### RETROVIRUSLÄÄKKEET

##### (HIV-LÄÄKKEET)

##### Viruksen käänteiskopioijaentsyymien estäjät

##### Nukleosidijohdokset

perifeerinen neuropatia  
pankreatiitti  
ripuli  
vatsakivut  
hepatiitti

##### Ei-nukleosidirakenteiset

ihottuma

##### HIV-proteasiin estäjät

ripuli  
vatsakivut  
pahoinvointi  
maksaentsyymien nousu  
lipidivaikutukset  
hyperglykemia  
indinaviirilla lisäksi virtsакivut

#### MUUT VIRUSLÄÄKKEET

##### Amantadiini

ruoansulatuskanavan vaivat,  
keskushermosto-oireet

##### Ribaviriini

hemolyyysi, anemia, luuydinvaurio; suihkeella vain limakalvoärsytys

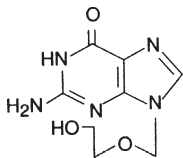
##### Tsanamiviiri

suihke: flunssan tapaisia oireita

##### Interferonit

Flunssaoireet, kakeksia

## Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet



Asikloviiri

- **käyttö**

Asikloviirin farmakokinetiikka tunnetaan hyvin. Suun kautta otetuna siitä imeytyy vain 15–30 %. Asikloviirin esteri valasikloviiri imeytyy hyvin ja vapauttaa nopeasti elimistössä asikloviiria. Plasman proteiineihin sitoutuu alle 30 %. Asikloviiri penetroituu kudoksiin hyvin; systeemisesti annettaessa saadaan suurempia pitoisuuksia ihon basaaliseen epidermikseen kuin paikallisella voiteella. Puoliintumisaika on noin 3 tuntia, anuriassa lähes vuorokauden. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annosta on pienennettävä. Normaalianoksen vaikutusaika on kuitenkin jopa 8 tuntia. Asikloviiri erityy osin aktiivisesti munuaistiehyisiin. Tätä voidaan estää probenesidilla.

Asikloviirilla on useita tärkeitä käyttöaiheita sekä akuuttien tautien hoidossa että sairauksien ehkäisyssä. Asikloviiri auttaa nopeasti mm. genitaaliherpekseen ja huuliherpekseen (kuva 57-3). Lääke tehoaa sekä paikallisesti että suun kautta ja suoneen annettuna. Herpeskeratiitissa on hyötyä silmävoiteesta. Herpesenkefaliitissa on asikloviiri annettava suoneen. Vaikka asikloviirista on hyötyä vyöruusun hoidossa, se ei vaikuta ganglioissa piilevään latentiin virukseen, joten uusintainfektiota se ei estä. Suun kautta annettava estohoito pidentää moninkertaisesti esim. genitaaliherpeksen puhkeamislähtöä (kuva 57-4). Immuunivajauspotilailla asikloviiri pelastaa monesti jopa hengen, esim. vesirokon hoidossa.

- **haittavaikutukset**

Asikloviiri on aikaisimpiin viruslääkkeisiin verrattuna myrkytön, mutta ei aivan viaton. Asikloviirikiteet ovat aiheuttaneet palautuvia munuaisvaurioita. Myös ohimenevää luuydintoksisuutta on kuvattu. Aine on myös mutageeninen, mutta ei teratogeeninen. Lääkettä suun kautta annettaessa on ilmennyt ripulia. Suoneen annettaessa esiintyy usein paikallista ärsytystä. Myös keskushermosto-oireita ja pahoinvointia on ilmaantunut ruiskeiden jälkeen. Allergia on harvinaista, mutta ihottumaa voi ilmetä. Paikallisesti annettu asikloviiri ärsyttää lievästi.

Asikloviiria kohtaan kehittyä varsin nopeasti resistenssi. Resistenssi johtunee viruksen tymidiinikinaasin muutoksista, jolloin ensimmäisen vaiheen fosforylaatio on epätäydellistä. Myös muutos viruksen DNA-polymeraasissa voi johtaa siihen, että asikloviiri-trifosfaatti on tehoton.

### Valmisteita

*Aciclovirum*, asikloviiri (Aclovir<sup>®</sup>, Acyclostad<sup>®</sup>, Acyclovir Alpharma<sup>®</sup>, Acyrax<sup>®</sup>, Geavir<sup>®</sup>, Herpolips<sup>®</sup>, Zovirax<sup>®</sup>)

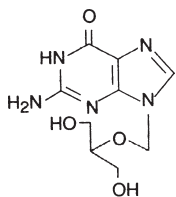
*Valaciclovirum*, valasikloviiri (Valavir<sup>®</sup>, Valtrex<sup>®</sup>)

*Ganciclovirum*, gansikloviiri (Cymevene<sup>®</sup>)

*Penciclovirum*, pensikloviiri (Vectavir<sup>®</sup>)

*Famciclovirum*, famsikloviiri (Famvir<sup>®</sup>)

*Foscarnetum*, foskarneetti (Foscavir<sup>®</sup>)



Gansikloviiri

## Gansikloviiri

Gansikloviiri on guanosiinin synteettinen analogi kuten asikloviirikin. Sen vaikutusmekanismi on sama kuin asikloviirin. Sillä on kuitenkin tehoa myös sytomegalovirukseen ja Epstein-Barrin virukseen. Gansikloviiria annetaan vain suoneen, koska alkalisenä se ärsyttäisi lihakseen annettuna liikaa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville annosta on pienennettävä. Gansikloviirilla on vakavia sivuvaikutuksia. Neutropeniaa esiintyy yli 35 %:lla ja trombositopeniaa

## 57. Virustautien hoitoon tarkoitetut mikrobilääkkeet

n. 10 %:lla hoidetuista. Vakavien sivuvaikutustensa takia gansikloviiriä käytetään vain vakavien sytomegalovirusinfektioiden hoidossa.

### Pensikloviiri ja famsikloviiri

Pensikloviiri estää viruksen DNA:n monistumista inhiboimalla viruksen DNA-polymeraasia ja sitoutumalla DNA-ketjun päähän pysäyttäen jatkosynteesin. Pensikloviiritrifosfaatin pitoisuudet infektoituneissa soluissa säilyvät huomattavan pitkään, jolloin antoväli voi olla harva. Uusin tulokas famsikloviiri on myös suun kautta hyvin imeytyvä aihiolääke (prodrug), joka ensin hydrolysoituu elimistössä ja edelleen hapettuu maksassa tuottaen pensikloviiriä (kuva 57-5). Famsikloviirilla on saatu vyöruusun hoidossa kliinisesti parempia hoitotuloksia kuin asikloviirilla.

### Foskarneetti

Natriumfoskarneetti (fosfonomuuraishappo) on pyrofosfaatin analogi, joka sellaisenaan kilpailee virusten DNA-polymeraasin pyrofosfaatin sitoutumispaikasta. Vaikutuskohteena ovat pääasiassa herpesvirukset, mutta jossain määrin myös eräät retrovirukset, hepatiitti B -virus ja jopa influenssavirus.

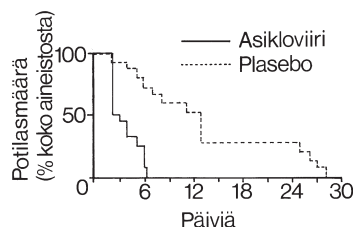
Foskarneettia voidaan antaa vain suoneen, ja käyttö on sallittua varsin valikoiduissa herpes simplex- ja sytomegalovirusinfektioissa, joihin esim. asikloviiri ei tehoa. Aineen puoliintumisaika plasmassa on 2–4 tuntia. Foskarneetin selvä haitta on munuaistoksisuus. Foskarneetti myös kelatoi kaksiarvoisia metalli-ioneja ja voi aiheuttaa hypokalsemian. Aine ärsyttää verisuonta infuusion aikana.

### Retroviruslääkkeet

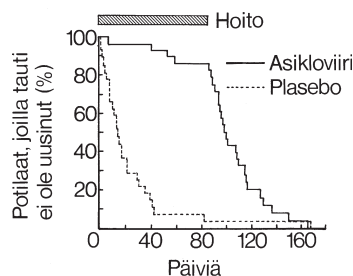
#### Nukleosidirakenteiset viruksen käänteiskopioijaentsyymien estäjät

#### Tsidovudiini (atsidotymidiini, AZT)

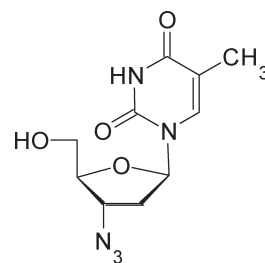
Tsidovudiini syntetisoitiin jo vuonna 1964, mutta kliiniseen käyttöön se tuli vasta 1985. Se on rakenteeltaan tymidiinin 3'-atsidodijohdos. Se estää HI-viruksen käänteiskopiointia. Isäntäsolun kiinaasit fosforyloivat tsidovudiinin trifosfaattimuotoon. Atsidotymidiinitrifosfaatti kilpailee isäntäsolun tymidiinitrifosfaatin kanssa liittymisestä viruksen DNA:han. Koska atsidotymidiinistä puuttuu 3'-hydroksyyli ryhmä, siihen ei voi enää kiinnittyä seuraava nukleosidi.



Kuva 57-3. Herpes simplex -viruksen häviäminen kohdunkaulasta asikloviirin ja lumelääkkeen antamisen jälkeen. Potilaita oli asikloviiri-ryhmässä 16, lumelääkeri-ryhmässä 15.



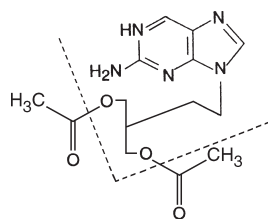
Kuva 57-4. Asikloviirihoiton vaikutus sukuelinherpeksen uusiutumiseen.



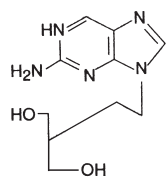
Tsidovudiini

- rakenne ja vaikutusmekanismi

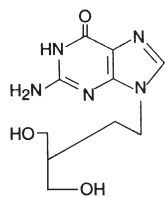
## Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet



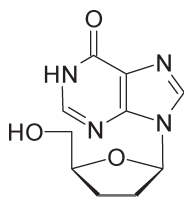
Famsikloviiri



6-Deokspensikloviiri



Pensikloviiri



Didanosiiini

Tsidovudiini on lipidiliukoinen ja se imeytyy hyvin suun kautta otettuna ja penetroituu mm. likvoriin. Sen biologinen hyötyosuus on 60–70 %, mutta yksilöerot ovat suuret. Proteiineihin sitoutuu n. 35 % lääkeaineesta ja eliminaation puoliintumisaika noin 1 tunti. Solunsäisen trifosfaatin puoliintumisaika lienee pidempi, 3–4 tuntia. Suurin osa tsidovudiinista glukuronidoituu maksassa ja erittyy munuaisten kautta. Noin 25 % erittyy sellaisenaan munuaisten kautta.

Resistenssin kehittyessä tsidovudiinia kohtaan viruksissa tapahtuu käänteiskopioinnin mutaatio. Sen seurauksena tsidovudiini ei enää estä transkriptaasia. Resistenssin kehittyminen on hidasta ja voi viedä vuosia. Muiden AIDS:n hoidossa käytettyjen guanosiini-analogien kanssa on esiintynyt vain vähäistä ristiresistenssiä.

Hoidon alkuvaiheessa esiintyy pahoinvointia ja päänsärkyä. Lihaskipuja ja unettomuutta saattaa myös ilmetä. Jos potilaalla on luuydinsuppressio, tsidovudiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta mahdollisen anemian ja granulositytopenian takia.

### Didanosiiini ja tsalsitabiini

Didanosiiini ja tsalsitabiini, kuten tsidovudiinikin, ovat aiholääkkeitä eli nekin fosforyloituvat viruksen infektoimissa soluissa trifosfaattimuotoon, joka toimii vääränä nukleosidina ja estää käänteiskopiointia ja päättää viruksen DNA:n ketjuuntumisen.

Didanosiiinin haponkestävyys on huono, ja sitä täytyy sen vuoksi antaa happoa neutraloivien aineiden kanssa. Suun kautta otetun didanosiiinin hyötyosuus on n. 40 %. Tsalsitabiini on haponkestävä, ja sen hyötyosuus on yli 80 %. Kummankin aineen imeytymisessä on tosin suuria yksilöllisiä vaihteluja, puoliintumisaika on 1–1,5 tuntia ja vain 5–7 % sitoutuu plasman proteiineihin. Kummastakin erittyy noin 50 % virtsaan. Tsalsitabiinin annosta on pienennettävä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville.

Teholtaan didanosiiini ja tsalsitabiini eivät ilmeisesti poikkea tsidovudiinista, mutta niillä on enemmän sivuvaikutuksia. Niitä käytetäänkin tapauksissa, joissa tsidovudiinihoito on osoittautunut riittämättömäksi tai jouduttu keskeyttämään tehottomuuden tai sivuvaikutusten takia. Tsalsitabiinia käytetään vain yhdessä tsidovudiinin kanssa. Didanosiiini aiheuttaa hoidon alussa pahoinvointia ja päänsärkyä. Tsalsitabiini on myös varsin toksinen ja aiheuttaa hoidon alussa samanlaisia oireita kuin didanosiiinikin, mutta tsalsitabiinin erityispiirteitä ovat ruokatorvivauriot. Molemmat aiheuttavat myöhäiskomplikaationa haimatulehdusta (melko harvinainen) ja varsin yleisesti perifeeristä neuropatiaa.

### Stavudiini

Stavudiini on rakenteeltaan ja monilta ominaisuuksiltaan tsidovudiinia muistuttava pyrimidiinukleosidi. Se imeytyy hyvin suun kautta, yli puolet annoksesta metaboloituu ja muuttumaton aine erittyy aktiivisesti munuaistubulusten kautta. Merkittävin ja kovin yleinen haittavaikutus on perifeerinen neuropatia, joka ilmenee puutumisena, pistelyinä ja kipuna raajoissa. Neuropatia on annoksesta riippuvainen ja noin puolella potilaista oireet häviävät, jos hoito lopetetaan ensi oireiden ilmaannuttua. Annoksella 0,5 mg/kg vuorokaudessa esiintyvyyys on n. 20 sataa hoitovuotta kohti. Stavudiini lisää pankreatiitin riskiä ja aiheuttaa yleisesti punasolujen makrosytoosia mutta ei luuydintoksisuutta. Stavudiinihoitoon on kuvattu liittyvän monenkirjavia oireita, kuten mahakrampeja, pahoinvointia, unettomuutta ja ihottumia.

## Lamivudiini

Lamivudiini on sytosiinideoksinukleosidin vasemmalle kiertävä analogi, joka muuttuu elimistössä aktiiviseksi 5'-trifosfaatikseen. Tämä lopettaa tehokkaasti sekä HIV-1:n että HIV-2:n ja myös hepatiitti B -viruksen käänteiskopioinnin. Aine tehoaa tsidovudiinille resistentteihin viruksiin, ja tsidovudiinin kanssa sillä on synergistinen vaikutus.

Lamivudiini imeytyy hyvin suun kautta. Puoliintumisaika on vajaat 3 tuntia, joka kuitenkin mahdollistaa annon kahdesti vuorokaudessa. Lamivudiini metaboloituu vain niukasti eikä siihen liity merkittävää lääkeaineinteraktion vaaraa. Lamivudiini ei ole elintoxinen. Hoidon aikana esiintyy moninaisia, mutta useimmiten lieviä haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä, kuumeilua, pahoinvointia, ihottumia, luustokipuja ja yskää. Yhteiskäytössä tsidovudiinin kanssa on todettu neutropeniaa ja anemiaa.

## Ei-nukleosidirakenteiset, käänteiskopiojaentsyymiä estävät aineet

### Nevirapiini

Nevirapiini estää selektiivisesti HIV-1:n käänteiskopiojaentsyymiä jo hyvin pieninä pitoisuuksina (alle 0,05 µmol/l), mutta se on yleisesti solutoksinen vasta, kun pitoisuus on yli 300 µmol/l. Koska nevirapiinin rakenne ja vaikutustapa eroaa nukleosidianalogeista, se on erittäin arvokas lisä HIV-infektioiden hoitoon. Synergiaa tsidovudiinin kanssa on ja nevirapiini tehoaa myös tsidovudiinille resistentteihin HIV-kantoihin.

Nevirapiini imeytyy hyvin suun kautta. Vaikutusaika on pitkä, joten ainetta voidaan antaa kerran vuorokaudessa. Nevirapiini on lievä CYP3A-induktori, joka nopeuttaa paitsi omaa myös eräiden muiden lääkeaineiden, mm. ketokonatsolin metaboliaa. Ketokonatsoli puolestaan lisää nevirapiinin pitoisuuksia.

Haittavaikutuksista vakavin on makulaarinen ihottuma, joka pakottaa lopettamaan hoidon jopa 7 %:lla potilaista. Myös kuumetta, lihaskipuja, maksatoiminnan häiriöitä ja hepatiitteja on esiintynyt.

Uudempiä tämän ryhmän aineita ovat efavirensi, delavirdiini ja loviridi, joista kokeimuksia on vasta kertymässä.

### HIV-proteaasin estäjät

HIV-1 koodaa sille ominaista aspartaattiproteaasia. Tätä 2 alayksikön muodostamaa entsyymiä HIV käyttää pilkkoakseen polypeptideistä aineksia viruksen rakenneproteiineihin ja tärkeisiin entsyymeihin (mm. käänteiskopiojaentsyymi, integraasi, proteaasit). On onnistuttu kehittämään useanlaisia proteaasinestäjiä, jotka selektiivisesti ja tehokkaasti estävät HIV:n kypsymistä ja muokkausta. Proteaasinestäjien vaikutuskohta on siis aivan HIV:n lisääntymiskierron loppupäässä ja siten tyystin eri paikassa kuin muiden

#### Valmisteita

*Zidovudinum*, tsidovudiini (Combivir®, Retrovir®)  
*Didanosinum*, didanosiiini (ddl) (Videx®)  
*Zalcitabinum*, tsalsitabiini (ddC) (Hivid®)  
*Stavudinum*, stavudiini (d4T) (Zerit®)  
*Lamivudinum*, lamivudiini (3TC) (Combivir®, Epivir®, Zeffix®)

- vaikutusmekanismi

- kinetiikka

- haitat

#### Valmisteita

*Nevirapinum*, nevirapiini (Viramune®)  
*Efavirenzum*, efavirensi (Stocrin®)  
*Saquinaviri mesilas*, sakinaviiri (Fortovase®, Invirase®)  
*Ritonavirum*, ritonaviiri (Norvir®)  
*Nelfinavirum*, nelfinaviiri (Viracept®)

TIETORUUTU L57a

**IMMUUNIKATO (HIV – AIDS)**

Immuunikato eli AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) on ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttama, kuolemaan johtava sairaus. HIV kuuluu nykyäsitöksen mukaan erityiseen retrovirusten alaluokkaan, lentiviruksiin. HIV infektoi ensin elimistön makrofagit, jotka levittävät virusta kaikkialle elimistöön. HIV tuhoaa ns. T-auttajalymfosyytit ja aiheuttaa näin pysyvän häiriön soluvälitteiseen immunitettiin. Näin infektio siirtyy esteettä solusta toiseen, koska immuunipuolustus ei toimi.

Immuniteettihäiriön takia AIDS-potilas on altis erilaisille lisäinfektioille (ks. luettelo s. 907) ja pahanlaatuisille kasvaimille. Ennen nykyistä ylläpitohoitoa uusilla AIDS-lääkkeillä immuunikatopotilaat menehtivät yleensä alle kahdessa vuodessa. Nyt tilanne on aivan toinen.

HIV ei ole erityisen tarttuva virus, sillä esim. hepatiitti B:n tarttumisen arvellaan olevan 20 kertaa helpompaa. Tartunta saadaan useimmiten yhdynnässä. Aiemmin homoseksuaaleilla riski oli suuri, mutta myös heterosuhteissa (prostituoidut) tartunta on yleistynyt. Verikontakti on olennainen. Likaiset neulat (narkomaanit) ja veri (hemofiliapotilaat, verensiirrot) ovat muita tartuntamekanismeja. Narkomaanien keskuudessa HIV-tartunnat ovat hälyttävästi lisääntyneet, mutta verensiirto on Suomessa ollut täysin turvallista vuosikymmeniä. Tartuttamisriski on olemassa heti tartunnan jälkeen, ja se suurenee erityisesti HIV-infektion loppuvaiheessa. Henkilökunnan tartunnoissa tartunnan lähteenä on ollut aina veri.

**Esiintyminen**

AIDS-epidemia on riehunut maailmassa n. 20 vuotta. 95 % sairastuneista asuu kehitysmaissa. Tuona aikana on sairastunut 33,6 miljoonaa ihmistä, ja heistä suomalaisia n. 1 000. Sairastuneista lapsia on ollut 1,2 miljoonaa. 1970-luvun lopusta alken AIDSiin on kuollut

16,3 miljoonaa ihmistä, joista suomalaisia 250. Tilanne ei ole parantumassa vaan päinvastoin huononemassa. Vuonna 1999 AIDSiin kuolee 2,6 miljoonaa ihmistä, lapsia 470 000, mutta suomalaisia vain n. 5. Suomen kannalta hälyttävää on tartuntojen yleistyminen entisen Neuvostoliiton alueella ja varsinkin Venäjän suurkaupungeissa. Nykyään kutakuinkin puolet tartunnoista Suomessa saadaan humeruiskuista. Hankalaa taudin ennusteen ja hoidon kannalta on se, että joka kolmannella HIV-tartunnan saaneista on myös C-hepatiitti.

**HIV-infektion hoito**

HIV-infektioon ei ole parantavaa hoitoa. Ns. ylläpitohoito on suuresti kehittynyt viime vuosina ja kuolleisuus on vähentynyt, sillä eräät viruslääkkeet ja erityisesti niiden sopivat yhdistelmät estävät tai hidastavat viruksen lisääntymistä vaikka eivät tuhoa virusta. Kaikkiaan HIV-potilaiden hoito on keskitetty harvoihin keskuksiin, joissa on kokemusta tämän vaikean sairauden ja siihen olennaisesti liittyvien liittämissairauksien hoidosta. Nukleosidianalogien ohella HI-viruksen jakaantumisessa keskeisen proteaasin estäjät ovat merkittävä edistysaskel HIV-infektion hoidossa. HIV-infektion hoidossa on useiden lääkeaineiden yhdistäminen välttämätöntä. HIV-rokotteen kehittäminen on vaikeaa, koska HI-viruksen muuntomiskyky on influenssaviruksen luokkaa. Interferonit ja interleukiinit ovat tehotomia.

Suomessa yhden potilaan hoito HIV-vaiheesta kuolemaan asti maksaa arviolta miljoona markkaa. Lisäinfektiot ovat AIDS-potilailla yleisiä, ja ne ovat myös tavallisimpia kuolemansyitä.

*Pekka T. Männistö*



Lähde: WHO/Unaid's kesäkuu 1998

AIDS maailmalla



## 57. Virustautien hoitoon tarkoitetut mikrobilääkkeet

HIV-lääkkeiden. Tässä tarjoutuu erinomainen mahdollisuus lääkeyhdistelmille.

Proteaasinestäjistä on saatu rekisteröidyksi indinaviiri, sakinaviiri, ritonaviiri ja nelfinaviiri ja seuraavaksi tulossa lienee ampreviiri. Kaikkia otetaan suun kautta, vaikka niiden hyötyosuus näin on vaatimaton, esim. sakinaviirilla vain n. 4 %.

Proteaasinestäjien tyypillisiä haittoja ovat ruoansulatuskanavan vaivat, maksaentsyymien nousut, verensokerin ja rasva-arvojen nousu, ja indinaviirilla virtsakivet. Ritonaviiri on CYP3A4:n voimakas estäjä ja voi aiheuttaa kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

## Muut viruslääkkeet

### Amantadiini

Amantadiini on osoitettu varsin tehokkaaksi profylaktiseksi aineeksi influenssa A2 -virusta vastaan. Hoito on aloitettava viimeistään 20 tunnin kuluessa ensi oireista. Kliininen suojavaikutus on ollut 55–60-prosenttinen, serologinen jopa 80-prosenttinen. Amantadiini estää useitakin DNA-virusia (influenssa, parainfluenssa, varicella) pääsemästä soluun, mutta kliinisesti riittävä vaikutus on vain influenssa A2 -virukseen. Amantadiinin antiviraalista vaikutusmekanismia ei ole lopullisesti selvitetty. Joissakin maissa on markkinoilla amantadiinin johdos, rimantadiini.

Amantadiini imeytyy varsin hitaasti mutta melko täydellisesti, sillä virtsaan päätyy lähes 90 % aineesta sellaisenaan. Seerumiin kehittyvä huippupitoisuus 1–4 tunnissa (0,2 µmol/l). Puoliintumisaika on huomattavan pitkä, 14–15 tuntia.

Amantadiinin sivuvaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia. 1–2 %:lla potilaista esiintyy normaaliannoksia käytettäessä kävelyhäiriöitä, keskittymisheikkoutta, masennusta, sekavuutta ja jopa hallusinaatioita. Myös unettomuutta ja vapinaa esiintyy. Joskus on havaittu myös nilkkojen turvotusta.

### Tsanamiviiri

Tämä nukleosidianalogi on tarkoitettu influenssan ennaltaehkäisyyn ja sekä influenssa-A että B-tyyppien virusten tuhoamiseen. Tsanamiviiri sitoutuu viruksen pinnalla olevaan neuramidaasiin estäen sen toimintaa, jolloin viruspartikkelien vapautuminen infektoituneista soluista estyy. Tsanamiviiri ei kuitenkaan imeydy suun kautta, joten sille on keksitty erityinen antotapa: jauhoannostelu sumuttimella suoraan hengitysteihin. Varhainen hoito saattaa lyhentää flunssan kestoa pari päivää.

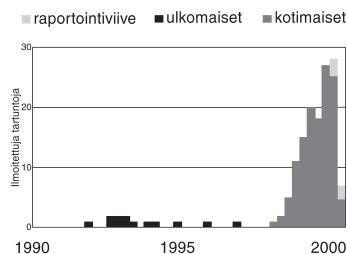
### AIDS:n liitännäissairaudet

Esimerkkejä opportunistisista infektoista ovat *Pneumocystis carini* -keuhkokuume, kandidoosi (suussa, nielussa, ruokatorvessa), *Cryptococcus* -sienimeniingiitti, herpestulehdukset (*H. zoster* eli vyöruusu, *H. simplex* eli huuli- tai sukupuolierpes, sytomegaloinfektiot), *Mycobacterium avium intracellulare* eli epätyypillinen tuberkuloosi, krooninen suoliston kryptosporidiaasi, aivojen toksoplasmoosi. Nämä harvinaiset ja epätavalliset sairaudet vaativat kukin oman erikoisen hoitonsa.

### Valmisteita

*Amantadinum*, amantadiini (Aтарin®)  
*Zanamivirum*, tsanamiviiri (Relenza®)  
*Ribavirinum*, ribaviiri (Rebetol®)

- *kinetiikka*
- *haittavaikutukset*



Kuva 57-5. Suomessa todetut ruiskuhuumeista saadut HIV-tartunnat (Lähde: KTL, infektioepidemiologian osasto 2000).

## Interferonit

Virusinfektion puhkeamisvaiheessa elimistön solut alkavat tuottaa interferoneja. Valkosolut tuottavat  $\alpha$ - ja  $\omega$ -, fibroblastit  $\beta$ - ja T-lymfosyytit  $\gamma$ -interferonia. Rakenteeltaan interferonit ovat glykoproteiineja, ja niiden molekyylipaino eri soluissa on 20 000–30 000 (taulukko 57-4).

- vaiheet elimistössä*

Interferonit on annettava ruiskeena tai paikallisesti esim. nenän limakalvoille. Ruiskeena annettaessa interferonit metaboloituvat täydellisesti, ja puoliintumisaika ihmisen seerumissa on 10–12 tuntia. Geeniteknologisin menetelmin interferoneja kyetään nykyisin tuottamaan suuria määriä. Hoidoissa interferoneja annetaan yleensä joko ihon alle tai lihakseen alkuvaiheessa kerran päivässä, myöhemmin 2–3 kertaa viikossa.

- haittavaikutukset*

Ensimmäisen viikon aikana saattaa esiintyä flunssan oireita muistuttavia tuntemuksia, kuumetta, päänsärkyä, vilunväristyksiä. Lisäksi voi ilmetä heikkoutta, ruokahaluttomuutta, masentuneisuutta ja jopa tukan lähtöä.

Interferoneilla on antiviraalisuuden ohella useita biologisia vaikutuksia. Ne mm. hidastavat useiden solutyypin jakautumista (anti-proliferatiivinen vaikutus) ja estävät tällä tavoin syövän kasvua.  $\text{INF}\alpha$ - ja  $\text{INF}\gamma$ - toimivat synergistisesti, näistä jälkimmäinen on tehokkaampi osapuoli. Interferonit myös moduloivat (yleensä lisäävät) immuunivastetta. Ne voivat stimuloida suoraan valkosoluja. Interferoneilla ja muilla sytokiineillä on runsaasti vuorovaikutuksia.

Taulukko 57-4. Ihmisen interferonien luokittelu ja ominaisuuksia.

Tyyppi	Muita nimiä	Lähde	Indusoija	Alaryhmien lukumäärä	Molekyyli-paino	Toiminnallinen yksikkö	Glykosylaatio (sokeriosia)
$\alpha$ ( $\text{INF}\alpha$ )	Leukosyytti-IF tyyppi I, $\text{INF}\alpha$ , IFL, LelF, LIF, ifnLe	lymfosyytit, makrofagit, rekombinaatio-synteesi	Virus, 2-kierteinen RNA	13	21 000–24 000	monomeeri	-
$\beta$ ( $\text{INF}\beta$ )	Fibroblasti-IF tyyppi I, FIF, INF ifnF	fibroblastit, lymfoblastit, epiteelisolut; rekombinaatio-synteesi	Virus, 2-kierteinen RNA	1	21 000–24 000	monomeeri	+
$\gamma$ ( $\text{INF}\gamma$ )	immuuni-IF tyyppi II, IFI, ImF	T-lymfosyytit; rekombinaatio-synteesi	Vieraat antigeenit, mitogeenit	1	18 000–23 000	dimeeri	+

## 57. Virustautien hoitoon tarkoitetut mikrobilääkkeet

$\alpha$ -interferonin vaikutuksia ei vielä täysin tunneta. Se kiinnittyy infektoituneiden solujen pinnalla oleviin reseptoreihin, ja nämä internalisoituvat ja aktivoivat useita entsyymejä. Endonukleasit hajottavat viruksen tuottamaa RNA:ta. Interferonin aktivoima proteiinikinaasi taas estää translaatiota eli lähetti-RNA:n koodaamaa proteiinisynteesiä. Lisäksi interferoni estää toistaiseksi tuntemattomalla mekanismilla viruspartikkelin kokoamista ja vapautumista solusta.

- *vaikutusmekanismi*

### Interferonien käyttö virus- ja parasiittitaudeissa

Mm.  $\alpha_2$ -interferonia on kokeiltu flunssan estohoitoon. Kun sitä annetaan tartuntavaaran aikana n. viikon ajan nenään riittävän suurina annoksina, estyy sairastuminen paremmin kuin lumelääkesuihkeilla. Rino-, korona- ja influenssa A -infektioista voitaneen näin torjua jopa 80 %, jos hoito aloitetaan ennen flunssan ensimmäisiä oireita.

INF-  $\alpha$  on tehokas hepatiitti B:n ja C:n hoidossa erityisesti kroonisissa taudin muodoissa. Myös *Herpes simplex* -keratiitti ja äänihuulten papilloomat reagoivat hoitoon hyvin. Valitettavasti taudit pyrkivät uusiutumaan hoidon loputtua. HIV-infektion hoitoa on yritetty, mutta vaikutus on jäänyt epävarmaksi huolimatta lukuisista kokeilluista yhdistelmähoidoista eri HIV-lääkkeiden kanssa. INF- $\gamma$ :aa on kokeiltu toksoplasmoosin, malarian, lepran ja trypanosomiaasin hoidossa, kun immunostimulaatiosta on arveltu olevan hyötyä. Tulokset ovat epävarmoja.

#### Valmisteita

*Interferonum Alfa*, interferonialfa (Finnferon-alpha<sup>®</sup>, Wellferon<sup>®</sup>)  
interferonialfa-2a (Roferon-A<sup>®</sup>)  
interferonialfa-2b (Introna<sup>®</sup>)  
*Interferonum Beta*, interferonibeeta-1a (Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>)  
interferonibeeta-1b (Betaferon<sup>®</sup>)  
*Interferonum Gamma*, interferonigamma-1b (Imukin<sup>®</sup>)

### Syövän ja muiden tautien hoito

INF- $\alpha$ :aan reagoivat suotuisasti (n. 90 % paraneminen) mm. karvasoluleukemia ja krooninen myelosyyttileukemia, ja näissä interferonihoito onkin vakiintunut. Lupaavia tuloksia on saatu joidenkin lymfoomien, myelooman, hypernefrooman, melanooman ja Kaposin sarkooman hoidossa. Varmistusta kuitenkin kaivataan. Selväksi on kuitenkin tullut, ettei interferoni millään muotoa ole ratkaisu syövän lääkehoitoon.

$\beta$ -interferoni on saanut jalansijaa pesäkekovettumataudin (MS) hoidossa, jossa se hidastuttaa taudin etenemistä monilla, mutta ei kaikilla potilailla.

Suuri ongelma on se, että interferoneita on useita ja esim. eri alatyypin merkitys tunnetaan huonosti. Optimaalisen interferonin tai eri interferonien yhdistelmän löytäminen on työlästä ja erittäin kallista.

*Pekka T. Männistö ja Raimo K. Tuominen*

## FOMIVIRSEENI, MAAILMAN ENSIMMÄINEN ANTISENSE-LÄÄKE

### Antisense-lääkkeet

Antisense-teknologia perustuu synteettisten DNA- tai RNA-molekyylien kykyyn sitoutua spesifisesti kohdeproteiinin lähetti-RNA:han tai sen esiasteeseen. Tämän seurauksena translaatio estyy tai häiriintyy ja RNA:ta hajottava RNAasi H aktivoituu. Samalla voi myös kohdeproteiinia koodaavan lähetti-RNA:n stabiilisuus huonontua. Spesifisyys määräytyy oligonukleotidin sekvenssin perusteella; useimmiten käytetään lyhyitä 15–20 emäsparin oligonukleotideja, jotka tunnistavat riittävän spesifisesti kohdelähetti-RNA:n sekvenssin. DNA- ja RNA-oligonukleotidien sijasta voidaan käyttää bioteknologisesti valmistettuja ribosyymejä (pieniä RNA-endonukleaaseja), joilla on katalyyttinen vaikutus kohde-RNA:han.

Kliinisissä kokeissa olevien antisense-lääkkeiden nukleotidit ovat useimmiten muunneltuja (esim. fosforotioaattijohdoksia). Tällä pyritään parantamaan oligonukleotidin stabiilisuutta elimistön nukleaaseja vastaan.

Fosforotioaattioligonukleotidit imeytyvät yleensä nopeasti ja hyvin parenteraalisen annon jälkeen. Oraalisen annon jälkeen hyötösuus on pieni (< 5 %) hajoamisen vuoksi. Verenkierron oligonukleotidit sitoutuvat jossakin määrin seerumin albumiiniin ja  $\alpha_2$ -makroglobuliiniin. Jakautuminen on laajaa perifeerisissä kudoksissa ja merkittäviä pitoisuuksia löytyy mm. maksasta, munuaisista, luuytimeästä, poikkijuo- vaisesta lihaksesta ja iholta. Veri-aivoesteen läpäisy on ilmeisen huono. Fosforotioaattioligonukleotidien eliminaation puoliintumisaika on ihmisellä kohtalaisen pitkä, 6–15 vrk.

Antisense-lääkeaineilla voi olla muitakin kuin spesifisen antisense-mekanismin kautta välittyviä vaikutuksia. Oligonukleotidi ei aina löydä oikeaa kohdesekvenssiä RNA:n sekundaari- tai tertiaarirakenteen vuoksi. Se voi sitoutua myös epäspesifisesti solun proteiineihin tai muihin RNA-molekyyliin. Nämä saattavat heikentää antisense-tehoa sekä aiheuttaa arvaamattomia sivuvaikutuksia.

Teoriassa antisense-menetelmä tarjoaa erinomaiset mahdollisuudet vaikuttaa minkä tahansa proteiinin tuotantoon. Useita kliinisiä tutkimuksia on menossa mm. tulehdussairauksien, infektioiden ja syöpäsairauksien hoitamiseksi antisense-lääkkeillä (ks. taulukko). Menetelmä soveltuu myös geenien toiminnan tutkimiseen ja uusien kohdeproteiinien tunnistamiseen lääkekehitystyössä. Tämä kenttä tulee olemaan laaja, kun ihmisen koko genomien rakenne saadaan selvitettyksi muutaman vuoden sisällä. Infektioiden hoitoon tarkoitettujen uusien antisense-lääkkeiden kehityksen kannalta myös mikrobien genomien laaja selvitystyö on tärkeää.

### Fomivirseeni

Fomivirseeninatrium on fosforotioaattirakenteinen, synteettinen, 21 emästä pitkä oligonukleotidi, joka on tarkoitettu estämään ihmisen sytomegaloviruksen (CMV) replikaatiota antisense-menetelmällä. Fomivirseenin nukleotidisekvenssi on komplementaarinen ihmisen CMV:n lähetti-RNA:n IE2-alueelle. Tämä alue koodaa useita viruksen proteiineja, jotka säätelevät viruksen geeniekspressiota ja ovat välttämättömiä infektiivisen CMV:n replikaatiolle.

Fomivirseeni on ensimmäinen antisense-menetelmällä toimiva lääkeaine, joka on hyväksytty kliiniseen käyttöön. Fomivirseenin käyttöaihe on CMV:n aiheuttama retiniitti AIDS-potilailla. Fomivirseeni annetaan ruiskeena lasiaiseen. Hoidon alussa sitä ruiskutetaan kerran viikossa kolmen viikon ajan, jonka jälkeen siirrytään ylläpitohoitoon injisoimalla fomivirseeniä lasiaiseen joka toinen viikko tai sitä harvemmin.

Fomivirseeniä ei ole havaittavissa systeemisesti. Niinpä se haittavaikutukset rajoittuvat silmään. Se voi aiheuttaa mm. silmäsärkyä, etukammion tulehdusta, silmänsisäisen paineen kohoamista, näkömuutoksia, verkkokalvon turvotusta ja verkkokalvon irtaamia.

*Markku Koulu*

Taulukko. Esimerkkejä käynnissä olevista kliinisistä tutkimuksista kokeellisilla antisense-lääkkeillä.

Käyttöaihe	Kohdeproteiini
Crohnin tauti	ICAM-1
Colitis ulcerosa	ICAM-1
Reumatoidiartriitti	ICAM-1
Psoriaasi	ICAM-1
Munasarjasyöpä	PKC- $\alpha$
Solidi tuumori	c-raf-kinaasi
Solidi tuumori	Ha-ras
Non-Hodgkin-lymfooma	bcl-2
Krooninen myeloinen leukemia	?
Akuutti myeloinen leukemia	?

ICAM-1 = intrasellulaarinen adheesiomolekyyli 1;

PKC- $\alpha$  = proteiinkinaasi  $\alpha$ ;

bcl-2 = B-soluleukemia/lymfooma-2