

## Alkueläimiin vaikuttavat lääkeaineet

### Nitroimidatsolit

#### Vaikutukset alkueläimiin

Nitroimidatsolit ovat pitkään olleet käytössä trikonomiaasin, amebiaasin ja giardiaasin hoidossa. Suomessa on tällä hetkellä saatavissa vain metronidatsoli. Tablettihoito on yleensä riittävä *Trichomonas vaginaliksen* aiheuttaman emätintulehduksen hoidoksi, mutta myös emätinpuikkoja on saatavilla. Normaaliannostus on 250–400 mg kolmesti vuorokaudessa viikon ajan. Eräissä tutkimuksissa on esitetty, että *Trichomonas vaginaliksen* hoidoksi riittäisi yksi suuri kerta-annos metronidatsolia (2 g *per os*). Varminta lienee kuitenkin antaa viikon hoito vielä tällaisen annoksen jatkoksi. Myös seksipartneri(t) on hoidettava. Metronidatsoli on tehokas myös *Giardia lamblia*n aiheuttamien suolistoinfektioiden hoidossa. Suuremmin annoksin metonidatsolilla voidaan hoitaa myös amebiaasin maksapesäkkeitä.

#### Antibakteerinen vaikutus

Alkueläintautien hoidon rinnalla nitroimidatsolien tärkeäksi käyttöaiheeksi on muodostunut anaerobisten bakteeri-infektioiden hoito. Nitroimidatsolit vaikuttavat bakterisidisesti estämällä spesifisesti anaerobien DNA-synteesiä, mikä perustuu ilmeisesti reaktiivisten metronidatsolin aineenvaihduntatuotteiden kiinnittymiseen solujen DNA:han. Klindamysiinin ja kefoksitiinin vaikutuskirjoon verrattuna nitroimidatsolien antibakteerinen kirjo on suppea, sillä aerobisiin bakteereihin ne eivät vaikuta lainkaan. Erityisen hyvä teho nitroimidatsoleilla on *Bacteroides fragilis* -kantoihin. Resistenssiä on toistaiseksi raportoitu esiintyneen vain yksittäistapauksissa. *B. fragiliksen* tuottama beetalaktamaasi ei vaikuta metronidatsoliin.

## Farmakokinetiikka

Metronidatsoli on vesiliukoinen yhdiste, jonka rasvaliukoisuuskin on hyvä, ja näin sen farmakokineettiset ominaisuudet ovat monessa suhteessa ihanteellisia. Sitä voidaan antaa suun kautta, parenteraalisesti, rektaalisesti ja vaginaalisesti. Oraalinen ja parenteraalinen kerta-annos on yleensä 200–500 mg, rektaalinen 500–1 000 mg. Metronidatsolia annetaan tavallisesti kolmesti vuorokaudessa.

- *imeytyminen* Suun kautta nautittaessa nitroimidatsolien hyötyosuus on hyvä. Huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Ruoan samanaikainen nauttiminen ei ratkaisevasti vaikuta imeytymiseen.

Rektaalisesti annettaessa huippupitoisuus seerumissa on pienempi ja se saavutetaan myöhemmin kuin suun kautta annettaessa. Emättimeen annettaessa pitoisuudet seerumissa jäävät murto-osaan suun kautta annetun aineen pitoisuuksista.

- *eliminaatio* Metronidatsolin puoliintumisaika on 6–9 tuntia. Virtsaan erittyä joko kanta-aineena tai metaboliitteina 20–80 % annoksesta, ulosteeseen jonkin verran, ja muitakin eritysteitä lienee. Muuttumattomana kanta-aineena erittyä metronidatsolista alle 20 %.

- *metabolia* Metronidatsoli metaboloituu enimmillään 85-prosenttisesti. Osa metaboliiteista on varsin aktiivisia. Pääasiallinen metaboliitti on 1-(2-hydroksyylietyyli)-2-hydroksimetyyli-5-nitroimidatsoli, joka sellaisenaan tai glukuronidina muodostaa lähes puolet virtsaan erityvästä metronidatsolista. Maksan toimintahäiriöissä tulisi metronidatsolin annosta pienentää.

- *jakautuminen* Plasman proteiineihin sitoutuu vain merkityksetön osa. Näennäinen jakautumistilavuus (50–70 l) ylittää elimistön veden kokonaistilavuuden. Normaaliassa selkäydinnesteessä metronidatsoli saavuttaa n. 50 % vastaavista seerumin pitoisuuksista. Useimmissa kudoksissa pitoisuus ylittää 70–90 %:iin, mutta rasvakudoksessa se jää 20–30 %:iin kertainfuusion jälkeen, peritoneaalinnesteessä noin puoleen siitä. Metronidatsoli läpäisee hyvin istukan, ja on raportoitu, että se tunkeutuisi jossain määrin jopa pleuraempyeemaan ja aivoabsesseihin. Äidinmaidossa metronidatsolipitoisuus on normaaliannoksien 10–25 mg/l. Sappiteissä metronidatsolipitoisuus on sama kuin seerumissa, ja aine konsentroituu terveeseen sappirakkoon.

## Haittavaikutukset ja interaktiot

Nitroimidatsoleja siedetään yleensä hyvin. Epämiellyttävä maku suussa, kielen tahmeus, pahoinvointi ja oksentelu ovat yleisimpiä haittavaikutuksia. Ihottumaa, kutinaa, uneliaisuutta, päänsärkyä ja masennusta saattaa esiintyä.

- *neuropatia* Ohimenevä perifeerinen neuropatia on harvinainen sivuvaikutus, joka ilmenee tavallisimmin raajojen parestesioina. Enkefalopatiaa on ilmennyt massiivisten annosten jälkeen. Neurotoksisuuden vuoksi metronidatsolin käytössä potilailla, joilla on aktiivinen neurologinen sairaus, tulee olla varovainen.

## 58. Alkueläimiin vaikuttavat lääkeaineet

Granulosytopenia on harvinaista. Nitroimidatsolit ovat mutageenisia bakteeritesteissä ja karsinogeenisiä jyrsijöille, mutta ne eivät ole osoittautuneet ihmisille karsinogeenisiksi. Kokemukset raskauden tai imetyksen aikaisesta käytöstä ovat niukkoja, mutta haitallisia vaikutuksia ei ole havaittu.

Disulfiraami ja metronidatsoli ovat yhtäaikaan aiheuttaneet äkillisen sekavuustilan. Nitroimidatsolit saattavat aiheuttaa antabusreaktion alkoholin kanssa.

### Malarialääkkeet

Malaria on yksisoluisen *Plasmodium*-sukuun kuuluvan alkueläimen aiheuttama kuumetauti. Tartunnan saa vuosittain 100–250 miljoonaa ihmistä, ja heistä noin 1 % kuolee. Malariaa levittävät naaraspuoliset *Anopheles*-suvun hyttyset, joiden elimistössä plasmodi lisääntyy suvullisesti (sporogonia). Harvemmin malaria tarttuu verensiirron mukana tai äidistä istukan kautta lapseen. Suvuton lisääntymisen (skitsogonia) tapahtuu väli-isäntänä toimivan ihmisen elimistössä.

Useista horkkaloisilajeista vain neljä voi aiheuttaa malarian ihmiselle. 95 %:ssa tapauksista on kyseessä ns. tertianamalaria eli kolmaspäiväinen malaria, jossa kuume toistuu joka kolmas päivä. Pääasiällisin tropiikin tautimuoto on *Plasmodium falciparumin* aiheuttama pahanlaatuinen tertianamalaria, joka saattaa johtaa vastustuskyvyttömän potilaan kuolemaan muutamassa päivässä. Myös komplikaatiot kasautuvat falciparum-malariaa sairastaville. Subtrooppisen alueen valtatauti on hyvänlaatuinen tertianamalaria (aiheuttaja *Plasmodium vivax*), joka aikanaan raivosi myös Suomessa. Harvinaisempia tyyppisiä ovat quartana- ja ovalemalariat (*P. malariae* ja *P. ovale*).

Malarian kiertokulun tunteminen luo perustan malarian lääkehoidon ymmärtämiselle (kuva 58-1). Infektoituneen naarashyttysen imiessä verta ihmisestä sen sylkirauhasista siirtyä plasmodin esiasteita ihmisen vereen, josta ne pääsevät tunkeutumaan maksaan. Siellä plasmodit lisääntyvät räjähdysmäisesti. 1–2 viikon kuluttua verenkiertoon vapautuu suuri joukko ns. merotsoiitteja, joista pieni osa palaa takaisin maksaan (ei falciparum-malariassa) ja suurin osa tunkeutuu punasoluihin. Punasoluissa lisääntymisen jatkuu, ja 48 tunnin (tertiana) tai 72 tunnin (quartana) kuluttua punasolut alkavat hajota. Tällöin ilmaantuvat kliiniset oireet, joista tyypillisin on horkkamainen kuume. Punasolujen parasitemian suuruus ja siten taudin vaarallisuus vaihtelevat aiheuttajaparasiitin mukaan. Falciparum-malariassa yli 30 % punasoluista voi olla parasiittien vallassa. Muissa muodoissa parasiitteja on vain n. 1 %:ssa soluista.

Punasolukierto kuumevaiheineen toistuu kuukausien ajan, mutta sen säännönmukaisuus häiriytyy ja elimistö saa yleensä tilanteen hallintaansa muutamassa viikossa. Lisäksi maksakierto toimii koko ajan, joten jonkinasteinen plasmodintuotanto säilyy, vaikka käytettäisiinkin punasoluasteeseen vaikuttavia malarialääkkeitä. Endeemisellä alueella asuville tämä kehittää myös välttävän immuniteetin.

Punasoluissa muodostuu myös kantasukusoluja. Näiden vapautuminen verenkiertoon ei aiheuta oireita mutta se varmistaa sen, että malaria voi jälleen terveen naarashyttysen imiessä verta siirtyä hyttyseseen, jossa tapahtuu suvullinen lisääntyminen (sporogonia). Parin viikon kuluttua horkkaloisiot ovat kypsyneet ja kulkeutuneet hyttysen sylkirauhasiin, ja näin tartunnan levittäminen ihmisiin voi jatkua.

#### Valmisteita

*Metronidazolium*, metronidatsoli (Elyzol®, Flagyl®, Metronidazole Braun®, Trikozol®)

Taulukko 58-1. Malarian hoidossa tai estolääkkeinä käytettäviä lääkeaineita.

#### RYHMÄ/LÄÄKEAINE

##### 4-aminokinoliinit

Klorokiini  
Meflokiini

##### 8-aminokinoliinit

Primakiini\*

##### Diaminopyrimidiinit

Pyrimetamiini

##### Biguanidit

Proguanili

##### Artemisiini\*

##### Sulfonamidit

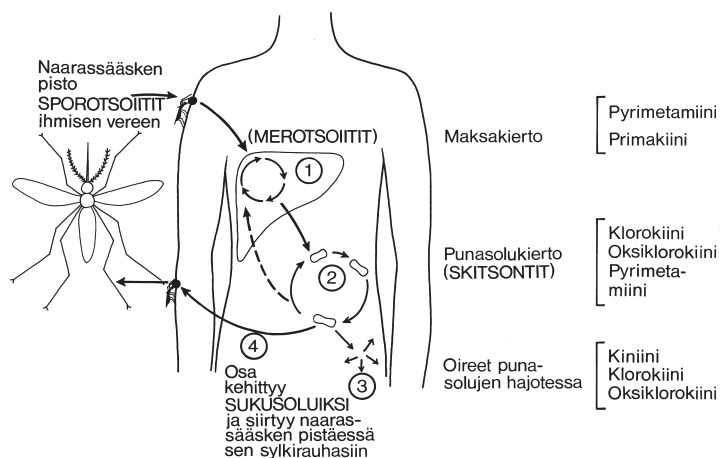
Sulfadoksiini

##### Tetrasykliinit

Doksisykliini

\* ei rekisteröity Suomessa

## Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet



Kuva 58-1. Malarian kiertokulku.

- *syynmukainen hoito*

- *skitsontisidit*
- *gametosidit*

- *oireita poistavat*

Malariaa tautina ja sen hoitoa Suomessa ja estohoitoa eri puolille suuntautuvilla matkoilla on kuvattu tietoruuksissa L58.

Malarialääkkeillä vaikutetaan kiertokulun eri kohtiin (kuva 58-1). Ns. syynmukaisessa hoidossa pyritään vaikuttamaan primaariseen maksakiertoon eli pre-erytrosyyttivaiheeseen (8-aminokiniiniit pyrimetamiini ja primakiini). Skitsontisidit tuhoavat vain punasolukierrossa olevia parasiitteja (4-aminokiniiniit klorokiini, hydroksiklorokiini, amodiakiini ja mepakriini). Gametosidit tuhoavat pääasiassa sukusoluja (mm. primakiini). Primakiini on ainoa lääkeaine, joka vaikuttaa ns. latenssivaiheeseen eli hiljalleen pyörivään maksakiertoon. Eräät lääkeaineet kykenevät vaikuttamaan hyttysessä tapahtuvaan sukusolujen kehittymiseen, mutta tällä ei liene käytännön merkitystä. Oireita nopeasti poistavista lääkkeistä kuuluisin on kuumetta alentava kiniini, mutta siihen turvaudutaan enää harvoin tropiikissakaan.

Taistelussa malariaa vastaan on hyttysten tuhoaminen ja niiden elintilan kaventaminen välttämätöntä. Lisäksi malariaa ehkäisevä lääkehoito on tärkeä endemisillä alueilla liikuttaessa.

Suomessa endemistä malariaa oli viimeksi Suomenlahden rannikolla 1800-luvun lopulla. Sen jälkeen on kuvattu yksittäistapauksia ja 1944–45 parintuhannen tapauksen epidemia. Matkailun lisääntyessä ja suuntautuessa malaria-alueille tapausten määrä on lisääntynyt jyrkästi. Epidemian vaaraa ei kuitenkaan ole, vaikka eräät hyttyslajit kykenevätkin levittämään tautia sopivissa oloissa.

Meillä malarialääkkeistä ovat markkinoilla klorokiini, hydroksiklorokiini, meflokiini, proguanili sekä pyrimetamiiniin ja sul-

## TIETORUUTU L58

## MALARIA

Neljästä plasmodilajista vivax- ja ovale-plasmodit voivat aiheuttaa toistuvia malariakuumeita, koska ne saattavat piillä maksasoluissa pitkiä aikoja, jopa vuosia. Vaarallisimman malarian aiheuttaa tropiikin yleisin malarialaji, *P. falciparum*, joka voi johtaa hengenvaarallisiin seurauksiin. Tauti voi puhjeta useita kuukausia, jopa vuosia matkaltapaluun jälkeen ja myös niille, jotka ovat saaneet asianmukaisen estohoidon.

Malarian tyypillisimmät oireet ovat toistuvat, vilunväreillä (horkka) alkavat kuumekohtaukset ja runsas hikoilu kuumeen laskiessa. Kuitenkin malariakuume voi usein, erityisesti alkuvaiheessa, olla jatkuvaa, ja siihen voi liittyä vatsaoireita, jopa voimakasta ripulia, hengitystie- ja keskushermosto-oireita: sekavuutta ja tajunnan tason heikkenemistä koomaan asti. Jokaiselta kuumepotilaalta, joka on ollut malaria-alueella, pitää tutkia plasmodien esiintyminen.

## Malarian hoito

Ns. A-ryhmän maissa oleskelleen potilaan perinteinen hoito onnistuu perinteisellä 3 päivän klorokiinihoidolla. Ns. relapsimalarioissa (*P. vivax*, *P. ovale*) tauti voi puhjeta uudelleen, koska klorokiini ei vaikuta plasmodin piileviin maksamuotoihin. Tällöin olisi käytettävä primakiinia (vain erikoisluvalla). Kuumekohtauksissa kiniini on monesti edelleen hyvä lääke, ja sitä voidaan antaa myös infuusiona. Resistenssi klorokiinille niin on suuri ongelma, erityisesti *P. falciparumilla*. Kuten taulukosta ilmenee, oireisen malarian hoitosuositus B- ja C-alueilla saaduissa taudeissa on varsin

selväpiirteinen: meflokiini tai pyrimetamiini-sulfadoksiiniyhdistelmä. Resistenssin takia uusia lääkkeitä tarvittaisiin kipeästi.

Proguaniilia ei suositella käytettäväksi ainoaksi lääkkeeksi malarian estoon. Yhdessä klorokiinin kanssa proguaniili on edelleen käyttökelpoinen joissakin osissa tropiikkia. Lääkettä siedetään hyvin. Doksisykliiniä suositellaan malarian estoon vain pahimmille Kaukoidän resistenssialueille, jotka ovat tavallisten turistialueiden ulkopuolella. Doksisykliiniin voidaan joutua turvautumaan myös, kun meflokiini tai klorokiini ei yliherkkyyden tai haittavaikutusten vuoksi tule kyseeseen.

Estolääkitys aloitetaan viikkoa ennen malaria-alueelle saapumista, jotta tartunnanvaaran alkaessa veressä olisi lääkettä riittävä pitoisuus. Tärkeää on myös ehtiä varmistaa lääkkeen sopivuus ja sen mahdollisesti aiheuttamat haittavaikutukset jo ennen matkaa. Niinpä meflokiinilääkityksen voi aloittaa 3 viikkoa ennen matkaa, jotta mahdolliset neurologiset tai psyykiatriset haittavaikutukset paljastuisivat ajoissa. Proguaniililääkitys aloitetaan muista poiketen vasta 1–2 vrk ennen malaria-alueelle menoa ja doksisykliinilääkitys vasta matkalle lähtiessä. Estolääkitystä otetaan säännöllisesti koko matkan ajan. Matkan jälkeen klorokiinia ja doksisykliiniä käytetään vielä 4 viikkoa, jotta vaarallisen *P. falciparum*-malarian mahdollisuus eliminoituisi. Muu estolääkitys voidaan lopettaa jo 3 viikon kuluttua malaria-alueelta paluusta.

Pekka T. Männistö

## Malariaprofylaksi ja hoidon suuntaviivat eri alueilla

Alue	Estolääke	Hoitolääke <sup>4)</sup>
<b>A-alue</b> Pohjois-Afrikan maat: Egypti, Mauritius. Lähi-itä: Turkki, Syyria, Irak, läntinen Iran, Saudi-Arabia, Yhdistyneet Arabiemiraatit. Keski-Aasia, Kiina, Väli-Amerikka, Karibia, Etelä-Amerikka Amazonin aluetta lukuun ottamatta	1. Klorokiini	1. Klorokiini
<b>B-alue</b> Eteläinen Aasia Saudi-Arabiasta Filippiineille, C-alueita lukuun ottamatta	1. Klorokiini tai klorokiini + proguaniili	1. Meflokiini tai pyrimetamiini-sulfadoksiini
<b>C-alue</b> <b>C1. Trooppinen Afrikka</b>	1. Meflokiini <sup>1)</sup> 2. Klorokiini + proguaniili <sup>2)</sup>	1. Meflokiini tai pyrimetamiini-sulfadoksiini
<b>C2. Aasia:</b> Laos, Vietnam, Kamputsea, Thaimaa, Myanmar (Burma), Bangladesh, Itä-Malesia (Sabah), osa Indonesian maaseutua (Kalimantan, Timor, Irian Jaya)	1. Meflokiini <sup>1)</sup> 2. Ei mitään <sup>3)</sup> 3. Doksisykliini <sup>4)</sup>	1. Meflokiini tai pyrimetamiini-sulfadoksiini
<b>C3. Etelä-Amerikka</b> (Amazonin alue Boliviassa, Brasiliassa, Kolumbiassa, Perussa, Surinamissa, Guayanassa, Venezuelassa)	1. Meflokiini <sup>1)</sup> 2. Klorokiini <sup>2)</sup>	1. Pyrimetamiini-sulfadoksiini

Meflokiinia suositellaan malarian estoon vain, kun on olemassa todellinen moniresistentin malariatartunnan vaara.

1) Kaakkois-Aasiassa ja Etelä-Amerikassa malariaprofylaksi on tarpeen vain, jos yövytään maaseudulla (malaria-alueella).

2) Jos meflokiini ei sovi (anamneesissa on kouristuksia tai depressiota).

3) Suurissa kaupungeissa ja tavanomaisissa lomakohteissa ei tarvita estolääkitystä.

4) Varalle itsehoitoa varten, jos malariaepäily on vahva eikä lääkärinhoitoa ole saatavilla. Tulee harkittavaksi vasta yli 2 vk:n matkoille. Aikuisen annokset itsehoidossa ovat meflokiinia 3 + 1 tablettia 8 t:n aikana ja pyrimetamiini-sulfadoksiinia 3 tablettia kerta-annoksena.

## Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet

fadoksiinin yhdistelmä. Primakiinia ei ole kaupan rekisteröitynä valmisteena.

### 4-aminokinoliinit

Tärkeimpiä 4-aminokinoliineja ovat klorokiini ja sen jossain määrin vähemmän toksinen johdos hydroksiklorokiini, joita Suomessa käytetään lähinnä vain nivelreuman, *lupus erythematosus disseminatus* ja valoihottumien hoitoon. Uudempi aine on pitkävaikutteinen meflokiini. Amodiakiinin ja mepakriinin käyttö on niiden myrkyllisyyden takia väistymässä.

4-aminokinoliinien vaikutus malariaan on suhteellisen epäspesifinen, sillä ne vaikuttavat yhtä lailla sekä nisäkkään että plasmodin DNA:han haitallisesti. Aineet kertyvät kuitenkin huomattavasti paremmin plasmodisoluun kuin nisäkässoluun, joten terapeutinen indeksi on kohtuullinen. 4-aminokinoliinien vaikutus on skitsontisidinen, ts. ne tuhoavat vain punasolukierrossa olevia parasitteja ja jossakin määrin myös sukusoluja. Tyypillisesti niiden vaikutus on nopea. Resistenssi näitä aineita kohtaan kehittyy hitaasti.

Klorokiini (sulfaatti tai fosfaatti) imeytyy lähes täydellisesti, mutta hydroksiklorokiinista kertyy hiukan suurempia pitoisuuksia seerumiin. Vajaa puolet klorokiinista on plasmassa vapaana. Aineesta metaboloituu vain kolmasosa. Puoliintumisaika plasmassa on jatkuvassa käytössä useita päiviä ja kerta-annoksen jälkeenkin kolme päivää. Klorokiinia konsentroituu runsaasti eri elimiin, ja mm. maksassa voi olla 300 kertaa suurempi pitoisuus kuin plasmassa.

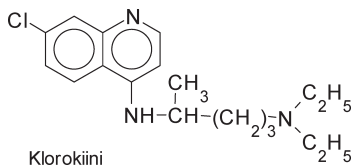
Malariaa hoidettaessa klorokiinia annetaan yleensä vain neljänä päivänä: aluksi suuri annos (600–1 000 mg emäkseksi laskettuna) ja jatkoksi 300 mg/vrk. Malarian profylaksissa ja suppressiivisessa hoidossa klorokiinia annetaan 300 mg (emäkseksi laskettuna) viikossa yleensä kahtena annoksena useiden viikkojen ajan.

Klorokiinilla on eräitä huomattavia sivuvaikutuksia. Sarveiskalvosamentumien, verkkokalvomutosten (skotoomat) ja silmälihashalvausten takia silmälääkärin tutkimus on välttämätön pitkäaikaisen hoidon aikana (harvoin malarian hoidon yhteydessä). Ihottumia (mm. psoriaasi pahenee), luuydinmuutoksia ja erilaisia ruoansulatuskanavan ja hermoston oireita saattaa esiintyä. Pikkulapset ovat erittäin herkkiä 4-aminokinoliineille. Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa niillä on vaarallisia yhteisvaikutuksia. Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutetta poteville ei klorokiinia (kuten ei muitakaan malarialääkkeitä) saa antaa normaaleja annoksia (hemolyyysin vaara). Klorokiinia on käytetty laajamittaisesti raskauden kaikissa vaiheissa ilman hättävaiikutuksia.

Malarian hoidon ohella klorokiinia voidaan käyttää myös amebiaasin hoitoon.

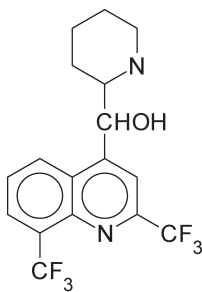
Meflokiini on kinoliinimetanoli, jonka puoliintumisaika on keskimäärin 21 vuorokautta. Sillä on kohtalaisen usein sivuvaikutuksia,

- klorokiini ja hydroksiklorokiini
- kinetiikka



Klorokiini

- hättävaiikutukset



Meflokiini

- meflokiini

## 58. Alkueläimiin vaikuttavat lääkeaineet

lähinnä ruoansulatuskanavan alueella. Myös päänsärkyä, ihottumia ja bradykardiaa esiintyy. Harvinaisina haittoina on kuvattu keskushermoston taholta tulevia oireita, kuten levottomuutta, muistamattomuutta, hallusinaatioita ja psykoottisia oireita, ja tästä mahdollisuudesta tulee informoida potilaita. Meflokiini tehoa useimmiten myös klorokiinille resistenttiin falciparum-malariaan, jonka profylaksi ja hoito ovatkin sen ainoat käyttöaiheet. Malarian hoidossa aikuisen meflokiiniannos on 1 250–1 500 mg yhden päivän aikana kahtena annoksena.

Mepakriini imeytyy myös varsin hyvin suolistosta. Se kertyy maksaan, pernaan, keuhkoihin ja lisämunuaisiin ja eliminoituu hitaasti, sillä päivässä vain n. 10 % annoksesta erittyy virtsaan. Hiuksissa ja kynsissä aine pysyy kuukausia.

Mepakriini vaikuttaa paitsi punasolukierrossa oleviin *Plasmodium*-parasiitteihin, myös eräisiin suolistomatoihin, *Giardia lamblia*an, *Trichomonas vaginalikseen* ja *Entamoeba histolytica*an. Mepakriinilla on ihoon, ruoansulatuskanavaan ja keskushermostoon toksisia, jopa fataaleja vaikutuksia, joten aineen käyttöä on ollut pakko rajoittaa huomattavasti. Muut sivuvaikutukset ovat lähinnä vain kiusallisia (ihon värjäytyminen, ripuli, päänsärky, huimaus, hikoilu jne.). Mepakriini lisää 8-aminokinoliinien (esim. primakiinin) toksisuutta, joten yhteiskäyttö on kiellettyä.

Amodiakiinin antimalariavaikutus on klorokiinin vaikutuksen kaltainen, mutta ainetta käytetään vain harvoin sen huomattavien sivuvaikutusten takia.

o *haittavaikutukset keskushermostoon*

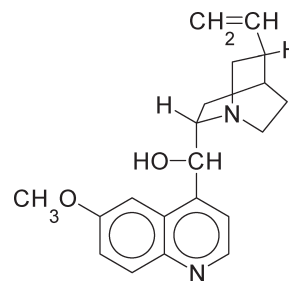
• *mepakriini*

• *amodiakiini*

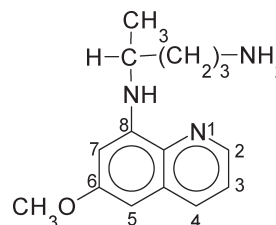
### Cinchona-alkaloidit

Cinchona-alkaloideista tärkein on klassinen kiniini, jonka oikealle kiertävä isomeeri tunnetaan paremmin kinidiininä. Kiniinin merkitys on lähinnä historiallinen, sillä sen teho malarialääkkeenä on paljon huonompi kuin klorokiinin, jolla on sama vaikutusmekanismi. Akuutissa malariakohtauksessa suoneen annettu kiniini on edelleen jopa hengen pelastava hoito. Kiniini vaikuttaa vain maksan ulkopuolella oleviin plasmodeihin. Sillä on myös heikko antipyreettinen vaikutus, joten se lievittää nopeasti malarian oireita. Kiniini poistaa myös kipua. Se vaikuttaa kohtuun oksitosiinin tavoin, mutta heikosti.

Kiniini imeytyy nopeasti ja hyvin ja metaboloituu miltei täydellisesti. Sen vaikutusaika on erittäin lyhyt, joten sitä on annettava tiheästi, 1 g kolmesti päivässä. Näinkään suuri kiniiniannos ei kumuloidu. Toisinaan kiniiniä on annettu ruiskeena laskimoon, jolloin on saatu oireenmukainen apu erittäin nopeasti. Kiniinin yleisimmistä toksisista oireista käytetään nimitystä kinkkonismi: päänsärky, kuvotus, korvien soiminen ja näköhäiriöt. Allergia on yleistä. Kiniini voi myös laukaista astmakohtauksen ja pahentaa myasthenia gravista.



Kiniini



Primakiini

### 8-aminokinoliinit

8-aminokinoliinit ovat synteettisiä väriaineita, jotka kykenevät vaikuttamaan myös maksakierrossa oleviin plasmodeihin. Ryhmän tärkein aine on primakiini. Muita samankaltaisia aineita ovat pamakiini, isopentakiini ja kinosidi, mutta näillä ei ole enää käytännön merkitystä.

8-aminokinoliinit vaikuttavat malariaan 4-aminokinoliinien tapaan epäspesifisesti vaurioittamalla plasmodin DNA:ta. Aineilla on heikko ja hidas skitsontisidinen mutta tehokas gametosidinen vaikutus. Niiden tärkein ominaisuus on kuitenkin kyky tappaa plasmodin maksamuotoja. Primakiinilla *P. vivax* voidaan tuhota täydellisesti myös myöhäisen maksakierron aikana. Lisäksi primakiini on erittäin tehokas tuhoamaan sekä

• *vaikutus*

## Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet

*P. vivaxin* että *P. falciparumin* ensimmäisen maksakierron kuluessa. Punasolujen aseksuaaliset *P. falciparum* -parasiitit ovat primakiinille täysin resistenttejä.

Plasmodit kehittävät vastustuskyvyn primakiinille varsin hitaasti, sillä resistenssiä on havaittu vasta 36 siirrostuksen jälkeen. Silti primakiinin käyttöä esim. suppressiohoitoon on vältettävä. Primakiinia on aina annettava yhdessä tehokkaan skitsontisidin (esim. klorokiinin) kanssa.

- *kinetiikka*

8-aminokinoliinit imeytyvät suolistosta hyvin, mutta silti huippupitoisuus seerumiin kehittyy vasta 6 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Primakiinin metabolia on nopea, eikä kanta-aineen pitoisuus seerumissa korreloi aineen tehoon malariassa. Vaikutettava aine on siten jokin metaboliitti. Primakiinin metaboloituessa sen 6-metoksiryhmä muuttuu OH-ryhmäksi ja C5-hiileen liittyy toinen OH-ryhmä. Lopputuotteena on 5,6-kinonia muistuttava yhdiste, joka vaikuttaa hapetus-pelkistysreaktioihin. Mepakriini estää primakiinin metaboliaa ja saa siten sen pitoisuuden seerumissa suurenemaan 5–10-kertaiseksi. Kiniini ja klorokiini eivät vaikuta samalla tavoin.

- *sivuvaikutukset*

Primakiinin farmakologiset vaikutukset ovat vähäiset. Se ei ole antipyreettinen eikä analgeettinen. Hyvin suuret annokset laskevat verenpainetta.

Primakiini on valkoihoisille huomattavasti turvallisempi aine kuin värillisille. Pienetkin annokset aiheuttavat silti erilaisia ruoansulatuskanavan oireita, anemiaa, syanoosia (methemoglobinemia) ja leukosytoosia. Suuremmat annokset voivat aiheuttaa leukopeniaa. Vaikka granulositypenia ja agranulositytoosi ovatkin harvinaisia sivuvaikutuksia, niiden takia primakiinia ei ole rekisteröity lääkevalmisteksi Suomessa. Värillisille annoksen on oltava huomattavasti pienempi, sillä heillä on taipumusta hemolyysiin. Sen aiheuttaa glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin vaje, jota on tavallista enemmän myös sardinialaisilla, kreikkalaisilla ja juutalaisilla. Hemolyysin rajuus on selvästi annoksesta riippuvainen. Primakiinilla ei pidä hoitaa vakavasti sairaita potilaita, joilla on taipumusta granulositypeniaan (esim. aktiivinen nivelreuma, LED). Muiden hemolyysia aiheuttavien lääkeaineiden kanssa (esim. muut malarialääkkeet, sulfonamidit, kuumelääkkeet, kipulääkkeet, menadioni) primakiinia ei myöskään saa antaa.

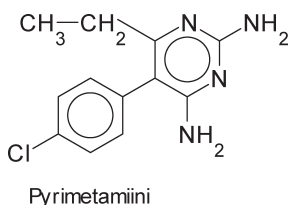
## Diaminopyrimidiinit

Diaminopyrimidiinit ovat synteettisiä aineita, joilla on sekä antimalaria- että antibakteerivaikutusta. Tärkeimmät tämän ryhmän aineet ovat trimetopriimi, jota on käsitelty luvussa 53, ja pyrimetamiini. Antimalariavaikutukselle olennaista on pyrimidiinirenkaan C5-hiilen substituotuminen. Kloorittunut fenyylirengas saa aikaan parhaan tehon.

- *vaikutusmekanismi*

Diaminopyrimidiinit estävät bakteerien ja plasmodien dihydrofoolihapporeduktaasia, jolloin syntyy foolihapon metabolian häiriöitä. Nisäkkään, bakteerien ja alkueläinten reduktaseilla on täysin erilainen herkkyys pyrimetamiinille ja toisaalta trimetopriimille. Molemmat aineet salpaavat parhaiten plasmodin reduktasia, mutta vain trimetopriimi estää tehokkaasti myös bakteerien reduktasia. Kumpikaan ei sanottavasti vaikuta nisäkkään vastaavaan entsyymiin.

- *synergismi sulfonamidien kanssa*



Malariaa hoidettaessa sulfonamidin (useimmin hyvin pitkävaikutteinen sulfadoksiimi, mutta myös muita on käytetty) ja pyrimetamiinin yhdistelmällä on erinomainen vaikutus ja kummankin annoksia voidaan pienentää 1/4–1/8:aan. Samalla resistenssin kehittymisen vaikeutuu. Pelkkää pyrimetamiinia kohtaan plasmodeille kehittyy varsin nopeasti resistenssi.

Pyrimetamiinilla ei ole merkitystä akuuttia malariakohtausta hoidettaessa. Parasitemia heikkenee varsin hitaasti, sillä aineen skitsontisidinen vaikutus on huono, eikä sillä ole lainkaan gametosidista vai-

kutusta. Profylaktisesti annettuna pyrimetamiinilla on hyvä suppressiivinen vaikutus, kun sitä annetaan 1–2 kertaa viikossa. Muuhun tarkoitukseen pyrimetamiinia ei pidä yksinään käyttääkään.

Pyrimetamiini ei liukene veteen, mutta se imeytyy silti tasaisesti ja täydellisesti suolistosta. Aineella on useita metaboliitteja, joiden antiplasmodisesta tehosta ei ole varmuutta. Kanta-aine sinänsä vaikuttaa joka tapauksessa. Puoliintumisaika seerumissa on pitkä (n. 100 tuntia), ja pyrimetamiinia on elimistössä vielä kuukauden kuluessa kerta-annoksesta. Pyrimetamiini erittyy myös maitoon.

Pyrimetamiini on normaaliannoksina (25 mg viikossa) varsin myrkytön aine. Annosta suurennettaessa voi kehittyä makrosyyttinen anemia, joka muistuttaa foolihapon puutteen aiheuttamaa tilaa ja korjautuu foolihapolla. Hyvin suuret annokset aiheuttavat kouristuksia. Raskauden aikana diaminopyrimidiinejä ei saa käyttää. Yhdistelmävalmisteista on muistettava myös sulfonamidien tyypilliset haittavaikutukset.

Pyrimetamiinia käytetään myös *Toxoplasma gondii* -infektion hoitoon, yleensä sulfonamidien kanssa. Myös *Pneumocystis carinii* -infektioita hoidettaessa sillä on saatu kohtalaisia tuloksia. Tätä lähinnä immuunivajaus- ja AIDS-potilailla lisäsairautena ilmenevää infektiota voidaan hoitaa myös trimetopriimi-sulfonamidiyhdistelmällä. Kolmas hoitomahdollisuus on pentamidiini-isetionaatti, joka on aromaattinen diamidiini. Se on alun perin tarkoitettu eräiden parasiittien (trypanosomiaasi, leishmaniaasi) hoitoon.

## Biguanidit

Biguanidit kehitettiin avatuista pyrimidiinirenkaista. Elimistössä aineet muuttuvat uudelleen rengasmuotoon triatsiineiksi, jotka ilmeisesti vaikuttavat malariaplasmodiin. Aineryhmän tärkein edustaja on klooriguanidi eli proguaniili. Sen hitaasti ilmaantuva vaikutus perustuu pyrimetamiinin tavoin plasmodin dihydrofoolihapporeduktaasin estämiseen. Vaikka proguaniili monin tavoin muistuttaaakin pyrimetamiinia, sen farmakokinetiikka on täysin erilainen. Proguaniilista imeytyy suolistosta 70–90 %. Seerumissa aineesta on vapaana n. 25 %. Punasoluihin kehittyi 5–6 kertaa suurempi pitoisuus kuin seerumiin. Maksassa pitoisuus on 10–20 kertaa suurempi kuin seerumissa. Puoliintumisaika on lyhyt, ja metabolia on olennainen aineen antimalariavaikutuksessa (ks. edeltä). Virtsaan erittyy annoksesta 40–60 %; tästä aktiivista metaboliittia on noin kolmannes.

Proguaniili soveltuu pyrimetamiinin tavoin vain estolääkkeeksi. Resistenssin kehittymisestä on tullut ongelma. Tämän takia ainetta suositellaan annettavaksi vain osittain immuuneille potilaille, heillekin vain, jos malaria ei ole vaikea-asteinen.

Proguaniili on ilmeisesti kaikista malarialääkkeistä vähiten toksinen. Suuria annoksia saavilla potilailla on tosin mahakipuja, pahoin-

- *kinetiikka*

- *haittavaikutukset*

- *kinetiikka*

- *haittavaikutukset*

## Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet

vointia tai ripulia. Virtsaan voi tulla punasoluja ja lieriöitä. Pitkäaikaisessa käytössä ruokahalu saattaa huonontua. Aineella ei ole merkittävää vaikutusta sokeriaineenvaihduntaan. Toisaalta vanhuuden diabeteksen hoitoon käytetyillä biguanideilla ei ole merkittävää antimalariaivaikutusta.

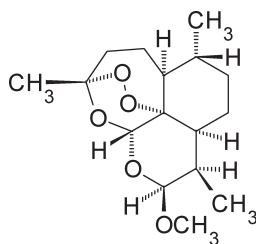
### Diamidiinit

Pentamidiini (isetionaattisuolana) on laajakirjoinen alkueläinlääke, joka tehoaa paitsi *Plasmodium falciparum* -malariaan myös Afrikan unitautiin (trypanosomiaasi), toksoplasmoosiin ja leishmaniasiin. Suomessa sen lähes yksinomainen käyttöaihe on vakava *Pneumocystis carinii* -keuhkoinfektio, jota esiintyy lähinnä vain immuunivajauspotilailla (AIDS, elinsiirrot). Käytettävissä on sekä suoneen annettava valmiste että keuhko-aerosoli.

Pentamidiinilla on monia vaikutuksia, joista DNA-toksisuus lie-nee merkittävien. Se kertyy aktiivisesti alkueläimiin, joissa se ei metaboloidu.

Pentamidiinilla on runsaasti haittavaikutuksia, joista merkittävä osa on erittäin vakavia, anafylaksiasta aina munuais- ja luuydin-vaurioihin saakka. Myös sokeritasapaino, maksan ja haiman toiminta, sydämen rytmi ja foolihappometabolia voivat häiriintyä.

### Artemisiini, arteemetteri ja artesunaatti



Arteemetteri

Kiinalaiset ovat kauan käyttäneet malarian hoidossa *Artemisia annua* -kasvista eristettyä uutetta, jonka aktiivisiksi komponenteiksi ovat paljastuneet seskviterpeenilaktoneihin kuuluvat artemisiini ja kaksi sen johdosta artesunaatti (artemisiinin hemisuksinaatti) ja arteemetteri (dihydroartemisiinin metyyliesteri).

Peroksidirakenne on olennainen antimalariaivaikutukselle. Artemisiinin merkitys on ensi sijassa sen rakenteen erikoisuudessa, jonka takia muille malarialääkkeille resistentit plasmodiat ovat herkkiä artemisiinille. Artemisiini kertyy punasoluihin ja aine onkin erityisen aktiivinen malarian erytrosyyttivaiheeseen.

Ainetta annetaan yleensä ruiskeena, mutta myös oraalisia muotoja on. Artemisiini ei ehkä ole kaivattu ihmelääke malariaan, vaikka WHO on sitä kehittämässä laajempaan käyttöön myös Itä-Aasian ulkopuolelle. Thaimaassa on raportoitu arteemetteriä saaneista parantuneen 65–98 % ja 5-päivän artesunaattikuurin saaneista jopa 100 %. Suuriin annoksiin liittyy neurotoksisuutta, mutta yleisesti ottaen haittavaikutukset ovat olleet hyvin vähäisiä.

Artemisiini ja sen johdokset eivät ole Suomessa rekisteröityjä lääkkeitä, mutta niitä saa erityisluvalla.

### Amebiaasin hoitoon tarkoitetut lääkkeaineet

Amebiaasin aiheuttaa *Entamoeba histolytica* -niminen alkueläin. Tämä suolistotauti on maailmanlaajuinen. Suomessa sitä todetaan varsin harvoin, mutta ilmeisesti melkoinen osa tapauksista jää diagnosoimatta. Taudinkuva on kolminainen. Huomattava osa ameban infektoimista ihmisistä on täysin oireettomia. Yleisin oire on ripuli,

#### Valmisteita

*Chloroquinum*, klorokiini (Heliopar®)

*Hydroxychloroquinum*,  
hydroksiklorokiini (Oxiklorin®,  
Plaquenil®)

*Mefloquinum*, meflokiini (Lariam®)

*Pentamidinum*, pentamidiini

(Pentacarinat®)

*Proguanilum*, proguanili (Paludrine®)

joka pahimmillaan on veristä. Salakavalin taudin muoto on suoliston ulkopuolelle kehittyvä absessi, joka sijaitsee yleensä maksassa tai joskus keuhkoissa tai aivoissa.

*Entamoeba histolytica*n kiertokulku on varsin selväpiirteinen. Amebat siirtyvät ihmiseen aina suun kautta kystoina ulosteen saastuttamien elintarvikkeiden mukana. Suolistossa kystoista vapautuu varsinainen taudinaiheuttaja trofotsoiitti. Suulisto-oireisiin vaikuttavat yleensä muutkin seikat, kuten bakteeritulehdus ja vastustuskyvyn heikkeneminen. Oireet syntyvät trofotsoiittien tunkeutuessa paksusuolen limakalvoon. Osa muita suuremmista trofotsoiiteista pääsee verenkiertoon ja hakeutuu mm. maksaan, johon parasiittien lisääntyessä syntyy hiljalleen kasvava märkäpesäke. Vain kolmasosalla tällaisista potilaista on suulisto-oireita. Trofotsoiitit lisääntyvät myös suolistossa jakautumalla ja muodostavat aika ajoin kystoja, jotka erittyvät ulosteeseen.

Amebiaasin lääkehoito valitaan taudin luonteen ja leviämistien mukaan. Ennen hoitoon ryhtymistä diagnoosin on oltava varma. Suoliston alueelle rajoittuneeseen amebiaasiin on käytettävissä runsaasti erilaisia lääkeaineita. Samanaikainen bakteeritulehdus on hoidettava suolistoantibioteilla.

Amebiasiin vaikuttavat emetiini ja sen vähemmän toksinen johdos dehydroemetiini, useat halogenoidut oksikinoliinit sekä klorokiini ja uusimpana tulokkaana metronidatsoli. Harvemmin käytettäviä ovat arseenijohdokset karbarsoli, glykobiarsoli sekä diloksanidi. Suoliston ulkopuoliseen tautiin vaikuttavat vain klorokiini, emetiini johdoksineen ja nitroimidatsolit. Tässä yhteydessä käsitellään tarkemmin vain emetiiniä ja oksikinoliinijohdoksia.

## Emetiini

Emetiiniä on käytetty jo vuodesta 1912 amebiaasin hoitoon. Aine saadaan oksetusjuuresta. Emetiini on hyvin vesiliukoinen. Se ärsyttää ruoansulatuskanavaa erittäin voimakkaasti, joten sitä ei voi antaa suun kautta.

Emetiinillä on suora tappava vaikutus *Entamoeba histolytica*an. Se tuhoaa parasiitin tuman ja aiheuttaa muutoksia myös sen sytoplasmassa. Emetiini imeytyy parenteraalisesti annettuna hyvin, ja seerumiin kehittyvä suuri pitoisuus, mutta suoliston alueelle leviää harvoin tyydyttävää määrää ainetta. Emetiini erittyy hyvin hitaasti: sitä on virtsassa vielä kuukauden kuluttua hoidon lopettamisesta. Emetiini kumuloituu helposti hoidon aikana, jolloin myös sen toksisuus korostuu. Dehydroemetiini eliminoituu nopeammin, ja luultavasti juuri tämän takia se on vähemmän toksinen kuin emetiini.

Emetiinin toksiset vaikutukset ovat erittäin tavallisia. Ripulia ilmaantuu joka toiselle potilaalle. Pahoinvointia ja oksentelua esiintyy hiukan harvemmin. Lihis- ja hermovaurioita on runsaasti. Oireet vaihtelevat lihasheikkoudesta ja särystä tuntohäiriöihin ja turvotuksiin. Varsinaista toksista neuroittia ei ole raportoitu. Jopa yli 80 %:lla potilaista on verenkiertoelinten häiriöitä: verenpaineen lasku, rintakivut, sydämentykytys ja hengenahdistus ovat yleisiä, ja EKG:ssä näkyy usein muutoksia. Hoidon aikana potilaan tulee olla ehdottomassa vuodelevossa. Emetiiniä ei saa antaa huonokuntoisille, vanhuksille, lapsille eikä raskaana oleville. Emetiinin käyttö on rajoitettu vakaviin maksan märkäpesäkkeiden ja hepatiittien hoitoon, jolloin se saattaa pelastaa hengen. Tällöinkin olisi parempi käyttää dehydroemetiiniä, joka kumuloituu vähemmän mutta on yhtä tehokas kuin emetiini. Kumpaakaan ei ole rekisteröity Suomessa.

- *kinetiikka*

- *haittavaikutukset*

### Oksikinoliinijohdokset

Halogenoidut 8-hydroksikinoliinit ovat emetiiniin verrattuna melko turvallisia suoliston amebiaasin lääkkeitä. Vanhin käytössä oleva yhdiste on kiniofoni. Uudemmissa hydroksioksikinoliineista tärkeimpiä ovat kliokinoli, kloorikinaldoni, dijodioksikinoliini ja broksikinoliini. Näitä on Suomessa saatavilla vain paikalliskäyttöön tarkoitetuissa iholääkkeissä.

- *vaikutusmekanismi*

Aineiden vaikutus perustuu elimistössä vapautuviin halogeenihin. Nämä inaktivoivat parasiittien entsyymejä, jolloin nimenomaan suoliston trofotsoiitit tuhoutuvat. Maksamuotoihin hydroksikinoliinit eivät tehoa, mutta ne tappavat bakteereita. 8-hydroksikinoliinit imeytyvät melko huonosti (parhaiten kliokinoloni), ja näin aineen pitoisuus veressä jää varsin pieneksi. Valtaosa imeytyneestä aineesta erittyy inaktiivisina metaboliitteina virtsaan.

- *haittavaikutukset*

Ellei potilas ole jodille allerginen, kinoliinijohdokset aiheuttavat varsin vähän sivuvaikutuksia. Ripulia, pahoinvointia ja huimausta saattaa esiintyä. Suuria annoksia pitkään käytettäessä on todettu näköhermon vaurioita ja perifeerisiä neuriitteja sekä aivovaurioita. Japanissa on esiintynyt suorastaan epidemiana subakuuttia myeloptista neuropatiaa (SMON) kliokinolihoiton jälkeen, ja muuallakin on todettu vastaavia oireita, myös broksikinoliinihoidon aikana. Suun kautta annettavien oksikinoliinien myynti on lopetettu, koska aineita käytettiin estottomasti erilaisten ripulitautien hoitoon, vaikka niiden tehosta ei ollut näyttöä.

*Pekka T. Männistö ja Raimo K. Tuominen*