

Tuberkuloosilääkkeet ja sulfonit

Tuberkuloosi on haponkestävien sauvabakteerien (*Mycobacterium tuberculosis*, ”Tb-basilli”) aiheuttama granulomatoottinen tulehdus, jota esiintyy pääosin keuhkoissa (”keuhkotauti”) mutta myös munuaisissa, luustossa ym. kudoksissa. Vielä 1920-luvun lopulla 1% Suomen väestöstä sairasti tuberkuloosia, ja lähes puolet sairastuneista kuoli siihen. Nykyisin kuolevuus on vähäinen ja sairastuvuuskin vain alle 12:100 000; tämä väheneminen on paljolti tuberkuloosilääkkeiden ansiota. Tilanne ei kuitenkaan välttämättä ole pysyvä, koska suurkaupunkien slummit, HIV-infektio ja pakolaisvирrat edistävät tuberkuloosin uutta nousua länsimaissa. Tästä on jo olemassa lukuisia varoittavia merkkejä.

Tuberkuloosin lääkehoidossa on kaksi äärimmäisen tärkeää periaatetta: 1) Käytetään aina usean mikrobilääkkeen yhdistelmähoitoa, 2) hoidon tulee olla riittävän pitkä ilman minkäänlaisia taukoja. Oikein toteutettu tuberkuloosin lääkehoito johtaa useimmiten pysyvään paranemiseen. Hoito aloitetaan usealla lääkkeellä samanaikaisesti; näin voidaan estää tai minimoida resistenttien kantojen kehittyminen tilanteessa, jossa basillien jakautumisia on runsaasti. Lääkehoito aloitetaan sairaalassa, mutta basillien hävittyä ysköksistä potilas voidaan kotiuttaa ja päästää pian työhönkin jatkuvan hoidon alaisena.

Suomessa käytetään hoitoa, jossa annetaan kaksi ensimmäistä kuukautta isoniatsidin, rifampisiinin ja pyrasiiniamidin yhdistelmää ja sen jälkeen neljä kuukautta kahta ensin mainittua lääkettä. Lääkehoitoa jatketaan kuitenkin pidempään, jos taudin aiheuttaja on resistentti tavanomaiselle lääkitykselle. Koska tuberkuloosibasilli jakautuu kerran vuorokaudessa, lääkkeen anto kerran päivässä riittää. Suunkautta nautittavat lääkkeet voidaan ottaa kaikki samalla kertaa.

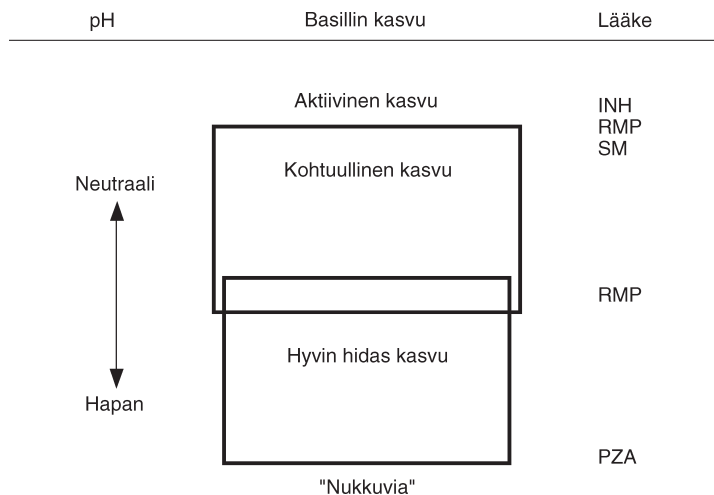
Kaikki tuberkuloosilääkkeet eivät ole samanarvoisia. Isoniatsidilla ja rifampisiinilla on hyvä hyötösuhde; ne myös estävät parhaiten basillien kehittymistä lääkkeille resistenteiksi. Rifampisiini ja pyrasiiniamidi steriloiivat parhaiten kudosta (kuva 55-1). Erilaisten haittojen takia streptomysiinin käyttö on vähentynyt.

- *hoitoperiaatteet*

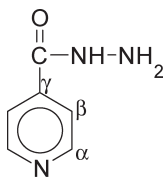
- *yhdistelmä*
- *pitkä, tauoton*

- *ensisijaislääkkeet*

Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet

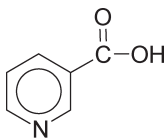


Kuva 55-1. Isoniatsidin (INH), rifampisiinin (RMP), streptomysiinin (SM) ja pyratsiiniamidin (PZA) optimaaliset antimikrobiset vaikutukset tavanomaisiin tuberkuloosibasilleihin ovat riippuvaisia infektioituneen kudoksen olosuhteista.



Isoniatsidi

- vaikutusmekanismi*



Nikotiinihappo

- kinetiikka*

Isoniatsidi

Isoniatsidi (INH) syntetisoitiin jo 1920 mutta saatiin eri syistä käyttöön vasta 1952. Vain tällä pyridiinin μ -asentoon substituoidun isonikotiinihapon hydratsidilla on antimykobakteerista vaikutusta.

Isoniatsidi tehoaa vain tuberkuloosibasilleihin mutta ei muihin bakteereihin. Jo pieninä pitoisuuksina (taulukko 55-1) se estää basilien kasvua *in vitro* ja on nopeasti jakautuviin basilleihin myös tuberkulosidinen. Pitoisuuden merkitys ei ole yksikäsitteinen, koska aika vaikuttaa suuresti lopputulokseen (kuva 55-2). Isoniatsidi kertyy tuberkuloosibasilleihin jo pienistä pitoisuuksista lämpölabiiliin katalaasientsyymin välityksellä. Resistenteiltä basilleilta tämä entsyymi puuttuu, ja ne ottavat isoniatsidia vain suurista pitoisuuksista.

Isoniatsidin biokemiallista vaikutusmekanismia ei tarkoin tunneta. Sen on katsottu johtuvan isoniatsidista muodostuvan isonikotiinihapon liittymistä NAD-koentsyymiin, ja basilliviljelmistä on tällaista virheellistä NAD-analogia voitu osoittaa. Ehkä tästä syystä isoniatsidi estää tuberkuloosibasillien seinämän mykolihapposynteesiä; mykolihapot ovat ominaisia vain mykobakteereille. Isoniatsidi on niin tehokas, että herkät kannat kuolevat tai niiden kasvu estyy ja resistentit kannat valikoituvat esiin.

Isoniatsidi imeytyy hyvin suolistosta ja jakautuu nopeasti koko kehon nestetilaaan. Se sitoutuu vain 50-prosenttisesti seerumin proteiineihin ja esim. keuhkojen isoniatsidipitoisuudet ovat samoja tai suurempia kuin seerumin. Isoniatsidi penetroituu tyydyttävästi tuberkuloomaankin, eikä se tuhoutu happamassa kavernin sisällössä. Isoniatsidi metaboloituu asetyloitumalla. Tätä tapahtumaa säätelevän entsyymien aktiivisuudessa esiintyy geneettistä polymorfiaa; hitaat asetyloijat erittävät sitä runsaasti virtsaan sellaisenaan, nopeissa asetyloijissa taas erittyä runsaasti asetyyli-isoniatsidia ja isonikotiinihapon konjugaatteja. Vaikka seerumin isoniatsidipitoisuudet ovat

Valmisteita
Isoniazidum, isoniatsidi (Tubilysin®)

Taulukko 55-1. Tuberkuloosilääkkeiden annosten, pitoisuuksien ja tehon vertailua.

	Annos (g)	Pitoisuus plasmassa (µg/ml)	MIC in vitro (µg/ml)	Plasman pitoisuus/MIC
Isoniatsidi	0,3	3	0,05	60
Rifampisiini	0,6	10	1	10
Etambutoli	1,5	5	1,5	3,3
Pyratsiiniamidi	1,5	30	20	1,5
Streptomysiini	0,75	25	2	12,5

nopeissa asetyloijissa pienempiä ja aineen puoliintumisaika lyhyempi kuin hitaissa, ei tämä vaikuta hoidon onnistumiseen käytettäessä tavanmukaista annostusta (5 mg/kg/vrk).

Isoniatsidin siedettävyyden on hyvä. Sivuvaikutuksia esiintyy n. 2–4 %:lla potilaista. Yleisimpiä haittoja ovat epämääräiset kutinaoireet, hermostuneisuus ja unettomuus. Vaikeampia hermostohäiriöitä ovat perifeeriset neuriitit, joita esiintyy hitailla asetyloijilla useammin kuin nopeilla. Hermovauriot voidaan välttää lisäämällä hoitoon pyridoksiiniä, jonka erittymistä virtsaan isoniatsidi lisää. Allergia on harvinaista, ohimenevä transaminaasiaktiivisuuden nousu lievän maksavaurion merkinä on sen sijaan yleisempää. Vaikeat hepatiitit ovat harvinaisia, eikä niillä ole selvää suhdetta asetylaatiokykyyn. Vaikka vaurion aiheuttajaa asetyylihydratsiinia muodostuu enemmän nopeilla asetyloijilla, se myös inaktivoituu asetyloitumalla nopeammin. Suurina annoksina isoniatsidi voi aiheuttaa kouristuksia estämällä GABAn muodostusta glutamiinihaposta. Pyridoksiini vaikuttaa päinvastoin.

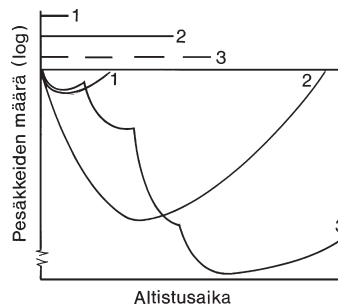
Maksan vierasainemetabolian induktio samanaikaisesti esim. rifampisiinilla jouduttaa asetyyli-isoniatsidin hajoamista ja saattaa edistää hepatiitin syntymistä. Isoniatsidi on eläinkokeissa karsinogeeni, mutta ei ihmisessä.

Rifampisiini

Rifampisiini (RMP) on rifamysiinantibiootin puolisynteettinen johdos. Se on suurimolekyylinen punertava jauhe, joka käyttäytyy kemiallisesti kahtaisionina ja liukenee huonosti veteen mutta paremmin orgaanisiin liuottimiin.

Rifampisiinilla on antimikrobista vaikutusta grampositiivisiin bakteereihin (stafylokokit, streptokokit, pneumokokit), gramnegatiivisiin bakteereihin (*Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* ja *Haemophilus influenzae*) sekä mykobakteereihin, joihin tarvitaan suurempia pitoisuuksia (taulukko 55-1) kuin muihin lääkkeelle herkkiin bakteereihin. Rifampisiini estää mykobakteerien DNA-riippuvaista RNA-polymeraasia ja siten RNA-synteesiä. Suurina pitoisuuksina se voi myös estää virusten RNA-polymeraasia. Se on bak-

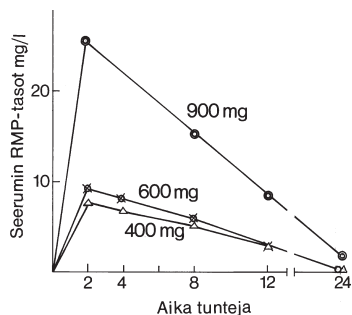
- *haittavaikutukset*
 - *neuriitit*
 - *allergia*
 - *maksavaurio*



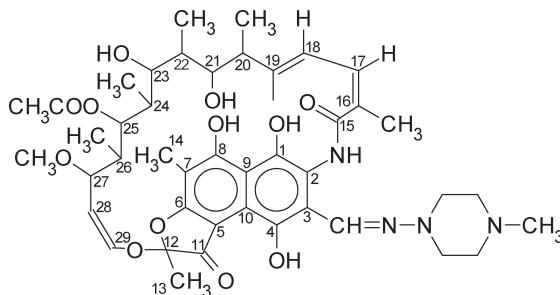
Kuva 55-2. Isoniatsidin (1 µg/ml) antituberkuloottinen vaikutus *in vitro*. Jos altistus on tauoittainen (käyrä 3), saadaan parempi vaste kokonaiskestoltaan yhtä pitkän jatkuvan altistuksen (käyrä 2) aikana. Lääkeaineen läsnäolo osoitettu ylinnä.

- *vaikutus*

Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet



Kuva 55-3. Rifampisiin (RMP) pitoisuudet seerumissa ajan funktiona erisuuruisien kerta-annosten jälkeen. Esitetyt ovat keskimääräistä suurempia pitoisuuksia.



Rifampisiini

Valmisteita

Rifampicinum, rifampisiini (Rimapen®)
Rifabutinum, rifabutiini (Ansatiipin®)

terisidinen solunsisäisiä ja -ulkoisia mikrobeja vastaan. Primaariresistenssi rifampisiinille on erittäin harvinaista ja resistenssin kehittyminen hidasta, eikä ristiresistenssiä muihin tuberkuloosilääkkeisiin ole todettu. Rifampisiini steriloit nopeasti ja tehokkaasti esim. keuhkokavernin seinämät, jonka ”lepääviin” basilleihin isoniatsidi vaikuttaa hitaasti.

- *kinetiikka*

Tyhjään mahaan otettuna rifampisiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti suolistosta (kuva 55-3). Ruoka hidastaa ja vähentää imeytymistä. Jos mahan pH on kovin matala, osa lääkkeestä hajoaa. Rifampisiini jakautuu koko kehon nestetilaan, ja se sitoutuu 70–80-prosenttisesti seerumin proteiineihin, mutta läpäisee kuitenkin aivokalvot. Erityisesti maksassa rifampisiinipitoisuudet ovat suuria; rifampisiini erittyy maksan kautta sapen mukana suolistoon, josta osa imeytyy uudelleen. Vain 10–20 % kerta-annoksesta erittyy hitaasti virtsaan sellaisenaan. Rifampisiinia kumuloituu sappitietukoksen yhteydessä enemmän kuin munuaisen vajaatoiminnassa. Se metaboloituu maksassa mm. deasetyloitumalla.

- *haittavaikutukset*
 - *maksavauriot*

Rifampisiini on tehoonsa nähden hyvin siedetty aine. Tavanmukaisina annoksina (450–600 mg/vrk) se saattaa aiheuttaa maksavaurioita, jotka nähdään tavallisesti transaminaasiaktiivisuuden nousuna. Seerumin bilirubiinipitoisuus suurenee, koska rifampisiini kilpailee sen kanssa erittymisteistä. Rifampisiini värjää virtsan ja myös syljen sekä kyynelnesteen punertavaksi. Suurten annosten (900–1 200 mg/vrk) anto kahdesti viikossa saattaa immunisoida potilaan. Tästä seuraa kuumereaktioita, verenkuvan muutoksia, munuaisvaurio ym. oireita, joita ei esiinny, jos ainetta annetaan päivittäin. Nämä sivuvaikutukset ovat kuitenkin harvinaisia.

- *immunologiset muutokset*

- *induktio*

Rifampisiini on yksi voimakkaimmista maksan mikrosomaalista (sytokromi P450 -järjestelmä) entsyymiaktiivisuutta indusoivista lääkeaineista. Se nopeuttaa näin ollen monien lääkeaineiden metaboliaa ja jouduttaa mm. steroidihormonien (myös ehkäisytabletit), varfariinin, oraalisten sokeritautilääkkeiden ja siklosporiinin metabolisti inaktivoitumista.

Rifabutiini

Rifabutiini on uusi tuberkuloosilääke, joka muistuttaa rakenteeltaan (rifamysiinin spiroperidyyljohdos) ja vaikutuksiltaan rifampisiinia. Tavanomaisen antimykobakteerivaikutuksen lisäksi se tehoaa rifampisiinille resistentteihin kantoihin ja atyyppisiin *Mycobacterium avium* -mykobakteereihin. Se on rifampisiinia tehokkaampi solunsisäisiin mykobakteereihin. Rifampisiinin tavoin rifabutiini estää DNA:sta riippuvaista RNA-polymeraasia, mutta sillä on myös toinen vaikutusmekanismi: se estää tymidiinin liittymisen mykobakteerin DNA:han, jolloin DNA-synteesi estyy.

Rifabutiini imeytyy vajavaisesti (hyötyosuus 20 %), sen jakautumistila (9 l/kg) on suuri ja pitoisuudet plasmassa pienet, ja suositeltuina annoksina (300 mg/vrk) sen puoliintumisaika on 45 tuntia. On mahdollista, että rifabutiinin suuri teho johtuu sen kudoshakuisuudesta.

Rifabutiini indusoi erityisesti maksan CYP3A-isoentsyymejä ja siten nopeuttaa monen lääkeaineen metaboliaa rifampisiinin tavoin, joskin sitä vähemmän. CYP3A4:ää estävät lääkeaineet, kuten sienilääkkeet flukonatsoli ja ketokonatsoli, sekä makrolidiantibiootit, kuten erytromysiini ja klaritromysiini, voivat suurentaa rifabutiinin pitoisuuksia ja näin altistaa rifabutiinin haittavaikutuksille. Rifabutiinin erityinen etu on sen kyky estää atyyppisten (*M. avium*) mykobakteerien aiheuttamia infektioita HIV-potilailla. Interaktioiden takia rifabutiinin ja ritonaviirin käyttöä tulee kuitenkin välttää. Tsidovudiiinin, indinaviirin ja sakinaviirin kanssa rajoitusta ei ole. Haittavaikutukset maksaan ovat kuten rifampisiinilla; lisäksi rifabutiini aiheuttaa niveltulehduksia ja uveitteja, joiden syntymekanismia ei tunneta.

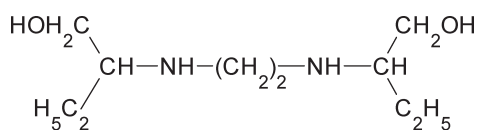
- *kinetiikka*

- *induktio ja yhteisvaikutukset*

- *haittavaikutukset*

Etambutoli

Etambutoli (EMB) on etyleenidiamiinin johdos, joka muodostaa kelaatteja mm. sinkin ja kuparin kanssa. Etambutoli vaikuttaa tuberkuloostaattisesti vain jakautuviin mykobakteereihin; sen otaksutaan estävän spermidiinin synteesiä ja sitovan magnesiumia, mikä puolestaan johtaa nukleinihappovaihdunnan ja ehkä mykolihappovaihdunnan häiriintymiseen. Resistenssi etambutolille kehittyy hyvin hitaas-



Etambutoli

Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet

- *kinetiikka*

- *haittavaikutukset*

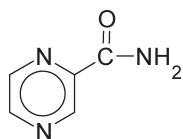
Valmisteita

Ethambutolum, etambutoli (Oributol®)

ti, ja se tehoaa muille lääkkeille resistentteihin tuberkuloosibasillikantoihin. Se ei vaikuta muihin bakteereihin. Käytössä on (+)-isomeeri, joka on vähemmän neurotoksinen kuin (-)-muoto.

Etambutoli imeytyy suolistosta nopeasti ja täydellisesti. Se erittyy valtaosin sellaisenaan virtsaan ja kumuloituu, jos munuaisen toiminta on heikentynyt. Tavanomainen vuorokausiannos on 15–25 mg/kg, jonka potilaat yleensä sietävät hyvin. Tärkein haitta on 3–5 kk:kuluessa hoidon alkamisesta kehittyvä näköhermon vaurio; sitä esiintyy alle 10 %:lla potilaita, miehillä enemmän kuin naisilla. Tavallisesti mutta ei aina on tällöin kyseessä munuaisen toimintakykyyn nähden liian suuri lääkeannos. Huolellinen näön tarkkailu hoidon aikana on ehdoton edellytys aineen pitkäaikaiskäytölle.

Munuaisvikaiseen potilaaseen kumuloituu helposti toksinen (> 10 g/ml) pitoisuus, joilla saadaan aikaan näköhermovaurioita eläinkokeissakin. Etambutolin käyttö on vähentymässä.



Pyratsiiniamidi

Valmisteita

Pyrazinamidum, pyratsiiniamidi (Tisamid®)

- *kinetiikka*

- *haittavaikutukset*

Pyratsiiniamidi

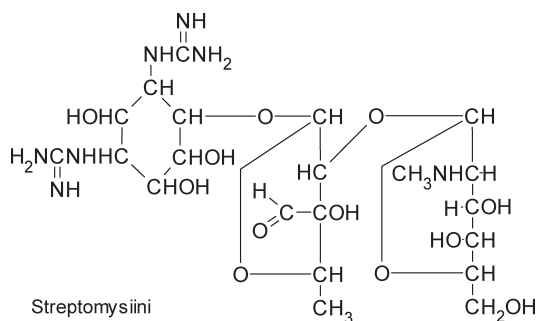
Pyratsiiniamidia (PZA) käytettiin alun perin toisen asteen lääkkeenä, mutta eriaisteiset maksavauriot rajoittivat sen käyttöä. Sitten aineen merkitys arvioitiin uudelleen, ja vakiintuneen hoitokäytännön mukaan se saneeraa tehokkaasti happamassa ympäristössä hyvin hitaasti kasvavia basilleja (kuva 55-1). Tämän takia pyratsiiniamidi on tärkeä lääke lyhytkestoisen tuberkuloosilääkityksen loppujaksolle. Se on selvästi parempi kuin mitä sen plasmasta mitatut pitoisuudet ja suhteellisen vaatimaton potenssi tavanomaisissa *in vitro* -olosuhteissa (taulukko 55-1) lupaavat.

Pyratsiiniamidi metaboloituu lähinnä maksassa. Se aiheuttaa seerumin virtsahapon lisääntymistä säännönmukaisesti, mutta varsinaiset kihtitapaukset ovat harvinaisia. Asetyylisalisyylihapo estää tai vähentää tätä virtsahapon nousua. Lapset sietävät pyratsiiniamidia paremmin kuin aikuiset. Maksavaurion merkkien ilmaantuessa hoito on lopetettava, jolloin tilanne useimmiten korjautuu.

Streptomysiini

Streptomysiini (SM) on *Streptomyces griseuksen* tuottama emäksinen aminoglykosidiantibiootti (ks. luku 52), ensimmäinen tehokas tuberkuloosilääke, mutta ei enää käytössä Suomessa. Streptomysiini on bakterisidinen ja tehoaa parhaiten gramnegatiivisiin sauvoihin, eräisiin stafylokokkeihin ja mykobakteereihin.

Tuberkuloosin hoitoon streptomysiiniä käytetään lääkeyhdistelmissä etenkin hoidon alussa (0,5–0,75 g/vrk). Lihakseen annetun ruiskeen jälkeen aine jakautuu tasaisesti solunulkoiseen nestetilaaan ja penetroituu tuberkuloottiseen kaverniinkin, mutta inaktivoituu siellä nopeasti happamassa (pH 3–5) ympäristössä. Onkin epäselvää, lisääkö streptomysiini lainkaan isoniatsidi-rifampisiiniyhdistelmän tuberkulosidista tehoa.



Streptomysiini erittyy pääasiassa glomerulusten kautta reabsorboituen vaihtelevassa määrin munuaistiehyissä. Jos munuainen on vajaatoimintainen, streptomysiini kumuloituu helposti ja aiheuttaa sivuvaikutuksia. Munuaisen toiminnan seuraaminen, annoksen mitoittaminen munuaistoimintaa vastaavaksi sekä tarvittaessa viisipäiväisten hoitoviikkojen käyttäminen auttavat välttämään toksisia sivuvaikutuksia.

Streptomysiinin tärkein sivuvaikutus kohdistuu VIII aivohermoon. Ensin häiriintyy tasapaino, ja annosta on tällöin pienennettävä, jotta välttyttäisiin myöhemmiltä kuulovaurioilta. Munuaisvauriot ovat mahdollisia. Streptomysiiniallergia on melko yleinen, ja myös ruiskeiden antaja voi allergisoitua. Kuumereaktio yksinään tai ihottumaan liittyvänä sekä verenkuvan muutokset ovat tavallisimmat allergiset ilmentymät. Streptomysiini salpaa kuraren tavoin motorista päätelevyä, millä voi olla merkitystä *myasthenia gravis*ssa ja anestesiasta herätessä.

- *kinetiikka*

- *haittavaikutukset*

Muut tuberkuloosilääkkeet

Edellä esiteltyjen lisäksi fluorokinolonit siprofloksasiini ja ofloksasiini sekä ehkä myös aminoglykosidi netilmysiini ovat hyviä lääkkeitä esim. sivuvaikutusten, hankalan lääkeresistenssin tai atyyppisten mykobakteerien aiheuttamien infektioiden varalle. Siprofloksasiinin MIC-arvot tavanomaisiin tuberkuloosibasilleihin olivat eräässä tutki-muksessa 0,3–1,3 µg/ml ja sen pitoisuus plasmassa jopa 8 µg/ml; nämä vastaavat rifampisiin suhdelukua taulukossa 55-1. Kokonaisuutena siprofloksasiini arvioidaan heikommaksi kuin isoniatsidi ja rifampisiin, mutta hyvinkin esim. etambutolin veroiseksi. Siprofloksasiinilla lienee edullinen yhteisvaikutus esim. etambutolin kanssa.

Atyyppisten mykobakteerien (*Mycobacterium avis* ym.) aiheuttamiin harvinaisiin keuhkoinfektioihin eivät tavanomaiset tuberkuloosilääkkeet juuri tehoa. Niitä hoidettiin aikaisemmin – heikonlaisella menestyksellä – toisen asteen tuberkuloosilääkkeillä (etionamidi, sykloseriini), jotka ovat nykyisin jääneet pois käytöstä. Nytemmin yhdistelmiin on lisätty fluorokinoloneja ja hoitotulokset ovat ehkä parantuneet. Erityisesti rifabutiini pystyy torjumaan näitä infektiota jopa HIV-potilailla.

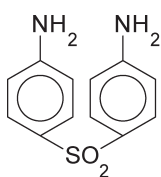
- *fluorokinolonit*

- *atyyppiset mykobakteerit*

Sulfonit

Sulfoneilla on selvä antibakteerinen vaikutus, mutta ne jäivät sulfonamidien varjoon lähinnä suuremman toksisuutensa takia. Eräillä sulfoneilla havaittiin olevan tuberkuloostaattistakin vaikutusta, mutta spesifisemmät lääkkeet syrjäyttivät sulfonit tuberkuloosinkin hoidosta. Koska niiden antimykobakteerinen vaikutus ulottui myös leprabasilliin (*M. leprae*), sulfoneista saatiin arvokas lääke tämän vaikean kroonisen infektion hoitoon.

- *dapsoni*



Dapsoni

Tärkein sulfoni on dapsoni (4,4'-diaminodifenyyliisulfoni), joka on tuberkuloostaatti pitoisuutena 10 µg/ml sekä leprostaatti pitoisuuksina 1–10 µg/ml hoitamattomista leprapotilaista eristettyihin basilleihin. Leprabasilli voi tulla resistentiksi dapsonille hoidon aikana. Dapsonin vaikutusmekanismi lienee sama kuin sulfonamidien, koska vaikutuskirjo on summittaisesti sama ja vaikutukset estyvät p-aminobentsoehapolla.

Antibakteerisen vaikutuksen lisäksi dapsonilla on anti-inflammatorista vaikutusta, jonka mekanismia ei tarkemmin tunneta. Tämän ominaisuutensa vuoksi sitä käytetään *dermatitis herpetiformiksen* hoitoon; samaan tarkoitukseen on käytetty myös sulfapyridiiniä.

Sulfoneita on myös käytetty yhdistelmänä pyrimetamiinin kanssa resistentin malarian hoitoon sekä yhdistelmänä trimetopriimin kanssa *Pneumocystis carinii* -pneumonian hoitoon.

- *vaiheet elimistössä*

Dapsoni liukenee huonosti veteen. Se imeytyy hitaasti mutta lähes täydellisesti suolistosta, ja seerumiin kehittyä huippupitoisuus 1–3 µg/ml 2–6 tunnin kuluttua 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Dapsonista sitoutuu 70–80 % plasman valkuaiseen, ja esim. dermatiittipotilaiden rakkulanesteestä mitatut pitoisuudet ovat noin kolmannes seerumin vastaavasta pitoisuudesta. Dapsoni asetyloituu polymorfisesti mono- ja diasetyylidapsoniksi ja hapettuu mikrosoomaalisesti vastaavaksi hydroksyyliamiiniksi ja atsoksidapsoniksi. Hapettuneet metaboliitit erittyvät virtsaan lähinnä glukuronideina. Dapsonin puoliintumisaika on 10–20 tuntia, ja vaihtelu perustuu enemmän oksidatiiviseen metaboliaan kuin asetylaatioon. Lepran hoidossa on saatu huono vaste, jos dapsonin puoliintumisaika potilaassa on lyhyt, mutta asetylaation fenotyypillä ei ole merkitystä. *Dermatitis herpetiformiksen* hoidossa nopeat asetyloijat tarvitsevat keskimäärin suurempia hoitoannoksia kuin hitaat. Dapsoni erittyy äidinmaitoon, ja imeväinen voi saada hemolyysoireita, jos äidin herpetiformista dermatiittia hoidetaan dapsonilla.

- *haittavaikutukset*

Tärkein dapsonin haittavaikutus on hemolyyysi. Se on säännönmukainen, jos vuorokausiannos on 200–300 mg, mutta pienempiä annoksia käytettäessä se on vähäistä ja osoitetaan epäsuorasti haptoglobiininmäärityksin. Dapsoni ja sen metaboliitit monoasetyyliidapsoni ja atsoksidapsoni ovat *in vitro* suunnilleen yhtä hemolyyttisiä. Dapsoni voi myös aiheuttaa methemoglobinemiaa. Suolisto-oireet sekä keskushermosto-oireet (päänsärky, hermostuneisuus, unettomuus, näköhäiriöt jne.) ovat suuria annoksia käytettäessä ta-

vallisia. Allergia on harvinainen mutta se voi olla vaarallinen, ja dapsonilla on ristiallergiaa sulfonamidien kanssa.

Leprapotilaita lienee kehitysmaissa 3 miljoonaa vielä erilaisten lääkehoitoprojektien jälkeenkin. Dapsonihoidolla saadaan kohtuulliset tulokset, mutta resistenssin kehittymisen takia on kokeiltu lääkeyhdistelmiä. Dapsoni ja rifampisiini on hyvä yhdistelmä, mutta sinänsä tehokas rifampisiini on kallista pitkiin (2–10 v) hoitoihin ja sitäkin kohtaan kehityy resistenssiä. Yhdistelmä dapsoni + rifampisiini + isoniatsidi + protionamidi on periaatteessa kattava, mutta vertailussa kummankaan yhdistelmän tulokset eivät eronneet merkittävästi pelkän dapsonihoidon tuloksista. Diasetyylidapsonia on kokeiltu menestyksellisesti lepran hoitoon pitkävaikutteisina ruiskeina lihakseen.

Raimo K. Tuominen

