

Sieni-infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkeaineet

Sienet ovat oma eliöryhmänsä, jossa on sekä eläin- että kasvikunnan piirteitä. Ne eivät sisällä klorofylliä. Heterotrofisuutensa takia sienet ovat joko saprofyyttejä tai parasitteja. Sienisoluna eukaryootinen, joten se muistuttaa nisäkäsolua. Sienisoluja peittää ainakin lisääntymisvaiheessa luja kitiiniin, selluloosan tai vastaavien aineiden muodostama seinämä.

Tauteja aiheuttavat sienet voidaan jakaa lähinnä kolmeen ryhmään, joihin kuhunkin soveltuu erilainen hoito: 1) hiivasienet (esim. *Candida*- ja *Torulopsis*-lajit), 2) rihmasienet, joita on useita tyyppisiä (esim. siltsienet eli dermatofyytit kuten *Trichophyton*- ja *Microsporum*-lajit, dimorfiset sienet kuten *Histoplasma capsulatum*, homesienet kuten *Aspergillus fumigatus*), ja 3) muut sienet, kuten *Nocardia*. Ns. sädesienet (*Actinomyces*-lajit) ovat bakteereita sekä taksonomisesti että mikrobilääkkeiden niihin kohdistuvan vaikutuksen kannalta.

Suurin osa sienistä elää saprofyyttinä terveessä elimistössä, ja niistä tulee patogeenisiä vain tietyissä tiloissa, kun elimistön mikrobitasapaino horjuu (ns. opportunistiset sienet). Osa sienistä voi tosin olla primaarisesti patogeenisiä. Jalkojen ja käsien sieni-infektioiden aiheuttajat eroavat toisistaan suuresti. Rihmasienet vallitsevat (96–97 %) sekä jalkapohjan että varpaiden kynsien infektioiden. Sormien kynsissä taas hii-vaininfektioit ovat etusijalla (n. 60 %) ja rihmasienten osuus on runsas kolmannes, homeiden osuus n. 4 %.

Erilaisia paikalliseen käyttöön tarkoitettuja sienilääkevalmisteita on markkinoilla kolmisenkymmentä. Ihon sienitulehdusten hoidossa epäspesifisellä paikallishoidolla on suuri merkitys. Toisaalta suun kautta otettavat sienilääkkeet ovat merkinneet suurta muutosta sienitautien hoidossa.

Sienilääkkeet voidaan ryhmitellä seuraavasti:

- 1) *Polyeenit*, joihin kuuluvat nystatiini, trikomysiini, natamysiini ja hasimysiini sekä amfoterisiini B
- 2) *Griseofulviini ja tolnaftaatti*
- 3) *Atsoli johdokset*, kuten ekonatsoli, ketokonatsoli, mikonatsoli ja klotrimatsoli sekä uudet flukonatsoli ja itrakonatsoli
- 4) *Terbinafiini*, joka on uudentyypinen rihmasienilääke
- 5) *Amorolfiini*, rihmasienilääke, jota käytetään kynsilakan tapaisena valmisteena

Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet

Taulukko 56-1. Pinnallisten sieni-infektioiden hoito suun kautta otettavilla lääkkeillä.

	Ketoko- natsoli	Fluko- natsoli	Itrakono- natsoli	Griseo- fulviini	Terbi- nafiini
Kynsi-infektiot					
Rihmasienet eli dermatofyytit eli siltsiasienet*	±	+?	++	+	++
Hiiwasienet**	±	++	++	-	-
Homesieni***	++	-	++	-	-
Iho- ja limakalvo- infektiot					
Dermatofyytit	++	+?	++	++	++
Hiiwasienet					
Candida albicans	++	++	++	-	-
Savipuoli #	++	++	++	-	-

Vain eräitä tärkeimpiä taudinaiheuttajia on nimetty, ++ tehoa todennäköisesti, + teho epäluotettava, - ja ± ei yleensä tehoa.

*Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum; ** Candida albicans; ***Saccharomyces, Aspergillus-, Acremonium-, ja Fusarium-lajit; # Malassezia furfur.

6) Vain paikalliseen käyttöön tarkoitettut ns. *sieniantiseptit*, jotka rakenteensa perusteella jaotellaan seuraavasti: a) fenolijohdokset, b) salisyalaatti- ja bentsoehappojohdokset, c) elohopeayhdisteet, d) alifaattiset hapot, e) halogeenit, nimenomaan oksiknoliinit, f) kvartaariset NH₄-yhdisteet ja g) erilaiset orgaaniset väriaineet kuten Castellinin liuos, metyleenisini ja kristallivioletti.

Tässä luvussa käsitellään tarkemmin erityisesti ryhmiin 1–5 kuuluvia lääkeaineita. Sienilääkkeiden tehoa erilaisissa sienitulehduksissa on kuvattu taulukoissa 56-1 ja 56-2. Sienilääkkeiden vaikutuskohteita sienten soluseinämän ergosterolisynteesissä on esitetty kuvassa 56-1.

Polyeenit

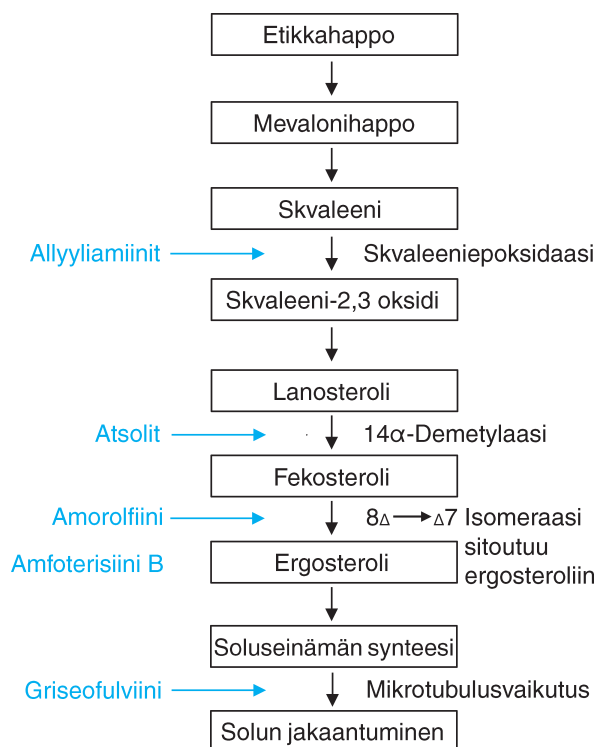
Nystatiini

Nystatiini eristettiin eräästä sädesienestä vuonna 1951. Se on rakenteeltaan tetraeeni. Sen vesiliukoisuus on erittäin huono. Nystatiini-

Taulukko 56-2. Sienilääkkeiden teho tavallisempien oppurtunististen sieni-infektioiden aiheuttajiin (yleensä systeemisiin infektiioihin).

	Amfoteri- siini B	Ketokonatsoli Flukonatsoli	Itrakonatsoli
Candida albicans	+++	++	++
Cryptococcus	+++	++	++
Aspergillus	+++	-	+
Mucorales	++	-	-

56. Sieni-infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkeaineet



Kuva 56-1. Eräiden sienilääkkeiden vaikutuskohtia sienien soluseinämän ergosterolisynteesissä.

nia voi käyttää vain paikallishoitoon. Paitsi voiteena, nystatiinia on myös emätinpuikkoina ja tabletteina. Suun kautta otettuna sillä saadaan suolen limakalvoon hyvä paikallinen vaikutus.

Nystatiinin kuten muidenkin polyeenien vaikutusmekanismi perustuu sienisolujen solukalvon läpäisevyyden lisäämiseen. Myös nisäkäsolut ovat alttiita sen vaikutukselle. Vaikutus on pieniä pitoisuuksia käytettäessä fungistaattinen, suuria käytettäessä fungisidinen. Vaikutus on optimaalinen pH-alueella 4,5–6,5.

Ristiresistenssiä muiden polyeenien kanssa esiintyy. Nystatiini vaikuttaa lähinnä vain hiivasieniin. Tärkein käyttöaihe on ihon, suun, emättimen ja suoliston *Candida albicans* -tulehdusten paikallishoito. Sivuvaikutuksia on yleensä vähän, koska aine ei sanottavasti imeydy. Parenteraalisesti sitä ei saa antaa. Suolistoärsytys ja ripuli ovat suun kautta otettavan lääkityksen sivuvaikutuksia. Allergiset reaktiot eivät ole osoittautuneet paikalliskäytössä ongelmaksi. Eräät metalli-ionit (mm. Ca^{2+} ja Mg^{2+}) estävät nystatiinin vaikutuksia.

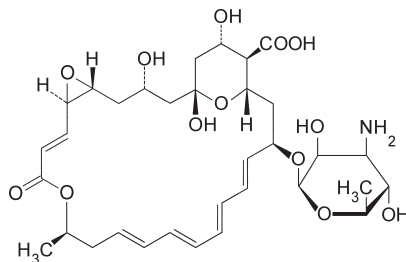
Natamysiini eli pimarisiini

Natamysiini on melko laajakirjainen antimykootti. Paras vaikutus sillä on hiivasieniin, mutta myös homeet ja alkueläimet (*Tricho-*

- vaikutus
- käyttö
- haittavaikutukset

Valmisteita
Nystatinum, nystatiini (Mycostatin®)

Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet



Natamysiini

Valmisteita

Natamycinum, natamysiini (Pimafucin®, Pimafucort®)

monas) ovat sille herkkiä. Sen vaikutus on lähinnä fungistaattinen. Resistenssi kehittyi erittäin hitaasti.

Natamysiini ei imeydy suun kautta otettuna joten sillä on käyttöä vain paikallishoidossa. Aineen terapeuttinen indeksi on suurempi kuin muiden polyeenien. Annosta suurennettaessa tulee kuitenkin herkästi ripulia ja mahavaivoja.

Amfoterisiini B

• vaikutus

Amfoterisiini B on *Streptomyces nodosuksen* tuottama heptaeniantibiotti. Amfoterisiini B sitoutuu voimakkaasti ergosteroliin, joka on sienimembraanin tärkein steroidi. Polyeenin ja ergosterolin interaktio johtaa permeabiliteetin lisääntymiseen, erityisesti K⁺-virta solusta ulos lisääntyy, ja lopulta sienisolun tuhoon. Amfoterisiini B:llä on myös huomattava immuunireaktiota vahvistava vaikutus, ja lisäksi se tehostaa T-lymfosyyttien toimintaa. Molemmat vaikutustavat kohentavat isännän vastustuskykyä, ja niillä saattaa olla merkitystä sieni-infektion torjunnassa.

• kinetiikka

Suun kautta otettuna amfoterisiini B ei sanottavasti imeydy, ja systeemisten sieni-infektioiden hoidossa se annetaan infuusiona laskimoon. Akuuttien infuusion liittyvien reaktioiden välttämiseksi se tulee antaa, valmisteen mukaan vaihdellen 1–6 tunnin infuusiona. Amfoterisiini B -deoksikolaatti aiheuttaa reaktioita enemmän kuin uudemmat fosfolipidien kanssa annettavat muodot. Amfoterisiini B:stä on noin 90 % sitoutuneena plasman lipoproteiineihin ja ilmeisesti myös verisolujen solumembraaneihin. Amfoterisiini B -deoksikolaatin jakaantumisvaiheen puoliintumisaika on 24–48 tuntia ja eliminaation puoliintumisaika jopa 15 vuorokautta. Aine hakeutuu moniin kudoksiin, erityisesti keuhkoihin, pernaan, maksaan ja munuaisiin. Amfoterisiini B:n liposomimuoto kertyy vähemmän kudoksiin, mikä osaltaan voi selittää valmisteen parempaa siedettävyyttä. Aine eliminoituu parenteraalisen annon jälkeen varsin hitaasti munuaisten kautta, sillä virtsaan erittyy vuorokaudessa vain 5 % annoksesta. Myös sappinesteessä on terapeuttisia pitoisuuksia amfoterisiini B:tä. Aineesta metaboloituu lähes 80 %. Amfoterisiini B ei tunkeudu likvoriin, ja aivojen sienitulehduksia hoidettaessa sitä

Valmisteita

Amfotericinum, amfoterisiini (Abelcet®, AmBisome®, Fungizone®)

56. Sieni-infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkeaineet

onkin annettu intratekaalisesti. Imeskelytablettina amfoterisiini B soveltuu suun ja nielun sieni-infektioiden paikallishoitoon.

Tärkein merkitys amfoterisiinilla on syvien mykoosien hoidossa. Amfoterisiini on malliesimerkki siitä, kuinka toksisiin lääkeaineisiin on henkeä uhkaavissa sieni-infektioissa turvauduttava. Tilanne on kuitenkin muuttumassa. Suun kautta imeytyvät triatsolit (flukonatsoli ja itrakonatsoli) ovat amfoterisiinia turvallisempia mutta lähes yhtä tehokkaita.

Amfoterisiini tehoaa hyvin useihin sisäelinten sieni-infektioihin mm. kryptokokkoosiin, aspergilloosiin, blastomykoosiin, histoplasmoosiin ja hiivaan. Sen vaikutus on fungistaattinen. Resistenssi kehittyy hyvin hitaasti. Ristiresistenssiä on nystatiinin mutta ei natamysiinin kanssa.

Ennen infuusioiden aloittamista diagnoosin täytyy olla varma. Hoito on aina annettava sairaalassa, ja se kestää useita kuukausia. Amfoterisiinia on varjeltava valolta sekä säilytyksen että infuusion aikana. Liuos on valmistettava juuri ennen käyttöä. Liuottimena saa käyttää vain sokeriliuoksia, sillä metalli-ionit inaktivoivat ainetta. Infusioitaessa on käytettävä mahdollisimman ohutta neulaa ja tiputusnopeuden tulee olla mahdollisimman hidas. Hoito on aloitettava pienin annoksin (enintään 0,1 mg/kg/vrk). Viikkojen kuluessa annosta lisätään vähitellen. Suurin annos saa olla 1 mg/kg/vrk. Infusioita jatketaan joka toinen päivä niin kauan, että kokonaisannokseksi tulee noin 3 g. Imidatsoijohdoksiin ei amfoterisiinia saa yhdistää.

Hoidon aikana on seurattava potilaan yleisvointia, verenkuvaa, verihiutaleiden määrää sekä maksan ja munuaisten toimintaa. Jos jäännöstyppiarvo tai seerumin kreatiniiniarvo alkaa nousta, annosta on pienennettävä. Varotoimista huolimatta sivuvaikutuksia ilmaantuu lähes aina. Lievimpiä yleisreaktioita ovat pahoinvointi, oksentelu, rintakivut ja kuume. Ne eivät yleensä edellytä välttämättä hoidon lopettamista, vaan niitä voi hoitaa oireenmukaisesti. Myös anafylaktista sokkia on esiintynyt.

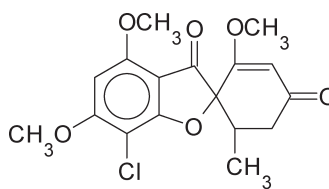
Amfoterisiini varsinaiset elintoksiset vaikutukset kohdistuvat ennen muuta munuaisiin. Aluksi ilmenee jäännöstyypen lisääntymistä, proteinuriaa ja hematuriaa sekä hypokalemiaa. Vaurio on yleensä ohimenevä, mutta annosten ollessa suuria aine voi kiteytyä tubuluksiin ja aiheuttaa pysyviä tubulusten ja glomerulusten vaurioita. Lisäksi on muistettava, että samanaikainen nefrotoksisen lääkeaineen kuten siklosporiinin ja aminoglykosidien anto voi johtaa akuuttiin munuaisvaurioon. Tromboflebiitti on seurausta suorasta ärsyttävästä vaikutuksesta. Verenkuvan muutokset (anemia, trombotopenia) eivät ole kovin yleisiä. Varsinkin suoraan likvoritilaan ruiskutettuna amfoterisiini voi aiheuttaa hermostovaurioita, jotka ilmenevät pareeseina, vapinana ja kouristuksina. Myös maksa voi vaurioitua. Ruoansulatuskanavan kivut, joita esiintyy myös infuusioiden aikana, johtuvat verisestä suolitulehduksesta.

Griseofulviini ja tolnaftaatti

Griseofulviini on *Penicillium griseofulvum* -homeen tuote. Aine vaikuttaa fungistaattisesti varsin selektiivisesti rihmasieniin. Hiivasieniin sillä ei ole vaikutusta.

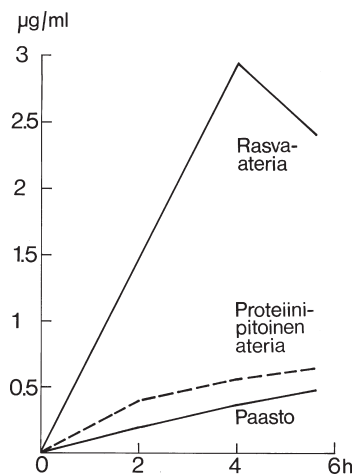
- käyttö

- haittavaikutukset



Griseofulviini

Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet

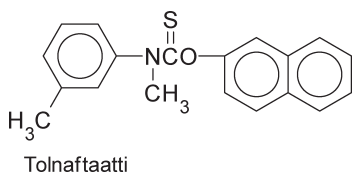


Kuva 56-2. Ravinnon vaikutus griseofulviinin imeytymiseen.

- **haittavaikutukset**

Valmisteita

Griseofulvinum, griseofulviini (Fulcin®)



Griseofulviinin vaikutusmekanismi on pohjimmiltaan selvittämättä, mutta ilmeisesti se estää sienien valkuaisainesynteesiä. Griseofulviini vaikuttaa myös sienen seinämän synteysiin, ja lisäksi aine on guaniinin antagonisti. Resistenssi kehittyy hitaasti asteittain.

Griseofulviini imeytyy kohtuullisesti (yli 30 %) suun kautta otetuna, lähinnä ohutsuolen alueelta. Maksimipitoisuus kehittyy seerumiin vasta neljän tunnin kuluttua. Ateriat ja nimenomaan rasvaiset ruoat lisäävät huomattavasti griseofulviinin imeytymistä (kuva 56-2). Plasmassa aineesta on yli 80 % sitoutuneena valkuaisaineisiin. Griseofulviini diffundoituu hitaasti kudoksiin ja kertyy nimenomaan ihon, kynsien ja hiusten sarveisaineeseen eli juuri vaikutuskohtaansa. Aineen puoliintumisaika seerumissa on noin 20 tuntia. Melkein kaikki imeytynyt aine metaboloituu, ja virtsaan erittyy vain minimaalisia määriä aktiivista ainetta.

Paikalliskäytössä griseofulviinin teho on osoittautunut huonoksi. Suun kautta annetun hoidon tulee kestää jopa 12–18 kk (varsinkin kynsisilsaa hoidettaessa), eikä lopullinen paraneminen ole varma, vaikka oireet selvästi helpottuisivatkin. Tärkein hoitoaihe ovat rihmasienet, nimenomaan *Tinea capitis*, *T. corporis* ja *T. cruris*. Ihon muu paikallishoito on ratkaiseva lääkityksen onnistumisen kannalta.

Griseofulviinin sivuvaikutukset ovat lieviä, ja se on varsin myrkytöntä. Apinoille on annettu jopa 2 g/kg/vrk puolen vuoden ajan ilman myrkytysoireita. Mahavaivat, ruokahaluttomuus ja ripuli (vajaa imeytyminen) ovat tärkeimmät sivuvaikutusoireet. Myös päänsärkyä, huimausta ja unettomuutta esiintyy. Allergisia reaktioita (yleensä ihottumia) on kuvattu. Fototoksisia reaktioita voi esiintyä kesäisin. Veren kuvan muutoksia sekä potilaan maksan ja munuaisten vaurioita on todettu satunnaisesti. Griseofulviinihoitoa saavan maksan toiminnan tulee olla hyvä. Imeväisille griseofulviinia ei saa antaa, eikä ainetta pidä käyttää raskauden ensi kolmanneksen aikana.

Muiden lääkeaineiden kanssa esiintyy eräitä merkittäviä yhteisvaikutuksia. Fenobarbitaali nopeuttaa entsyymi-induktion takia griseofulviinin metaboliaa, ja antikoagulanttien teho heikkenee griseofulviinihoidon aikana. Joidenkin potilaiden kyky sietää alkoholia huononee (antabusreaktio).

Tolnaftaatti on toinen merkittävä aine, joka tehoaa vain rihmasieniin. Se ei imeydy, mutta sen paikallinen vaikutus on fungisidinen. Allergiset reaktiot ovat harvinaisia.

Atsolijohdokset

- **vaikutus**

Atsolijohdoilla (imidatsoleilla ja uudemmilla triatsoleilla) on laaja vaikutus, joka kohdistuu sekä hiivasieniin että rihmasieniin ja jonkin verran eräisiin grampositiivisiin bakteereihin.

56. Sieni-infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkeaineet

Antotavan mukaan aineet voidaan jakaa 1) suun kautta ja parenteraalisesti annettaviin ja 2) paikallisesti (iho, limakalvot) tai systeemisesti (laskimoon) annettaviin. Suun kautta käytettäviä atsoleita ovat ketokonatsoli (imidatsolijohdos), flukonatsoli ja itrakonatsoli (molemmat triatsoleita). Paikallisesti tai parenteraalisesti käytettäviä atsoleita ovat mikonatsoli, klotrimatsoli, ekonatsoli, isokonatsoli ja tiokonatsoli.

Kaikki atsolirakenteiset sienilääkkeet estävät sienten soluseinämän ergosterolisynteesiä estämällä sytokromi P450-riippuvaista entsyymiä, lanosteroli-14-demetylaasia (kuva 56-1). On myös viitteitä siitä, että lanosterolin kertyminen soluihin voi edistää solujen tuhoutumista.

Vaikka vaikutus kohdistuu ensisijaisesti sienen entsyymiin, nämä lääkeaineet saattavat estää myös ihmisen maksan CYP450-järjestelmän entsyymejä. Tämä johtaa moniin kliinisesti hyvin merkittäviin lääkeaineinteraktioihin. Samanaikaisesti käytettyjen siklosporiinin, digoksiinin, fenytoiinin, terfenadiinin, astemitsolin, triatsolaamin, midatsolaamin ja varfariinin pitoisuudet voivat kasvaa vaarallisen suuriksi atsolihoidon aikana. Rifampisiini puolestaan pienentää atsolien pitoisuuksia plasmassa.

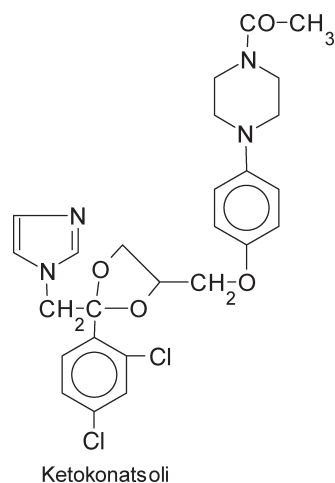
Ketokonatsoli

Ketokonatsoli oli ensimmäinen systeemiseen käyttöön soveltuva imidatsolijohdos. Sen vesiliukoisuus on pH:sta riippuvainen ja se voi imeytyä vain, jos mahan pH on hapan. Sen vuoksi mahan happamuutta vähentävät aineet kuten antasidit, H₂-salpaajat ja protonipumpun salpaajat huonontavat ketokonatsolin imeytymistä. Ketokonatsoli imeytyy suhteellisen hyvin tyhjältä mahasta veden tai tuoremehun kanssa otettuna (kuva 56-3). Samanaikainen ruokailu voi pH:n nousun takia heikentää liukoisuutta, mutta ruokailun jälkeen mahan pH laskee ja silloin imeytyminen on optimaalista. Ketokonatsolista sitoutuu yli 99 % plasman proteiineihin. Ketokonatsolin puoliintumisaika on n. 2 tuntia, mutta beeta-vaiheen eliminaation puoliintumisaika on n. 9 tuntia. Ketokonatsoli metaboloituu runsaasti ja metaboliitit erittyvät sappeen.

Tärkeä ketokonatsolin käyttöalue ovat systeemiset mykoosit, joita voidaan hoitaa suun kautta annettavalla valmisteella. Se soveltuu myös vaikeiden iho-infektioiden ja gynekologisten infektioiden hoitoon. Ketokonatsolia sisältäviä sampoita on käytetty päänahan hilseilyn hoidossa. Myös muu paikallishoito on vallannut alaa.

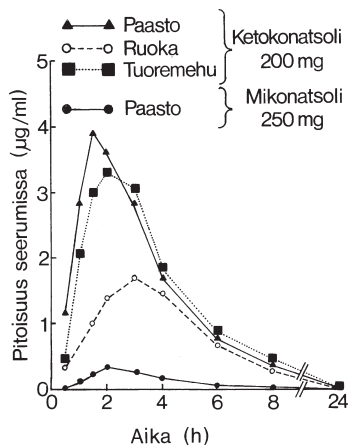
Haittavaikutuksina esiintyy kutinaa ja vatsavaivoja. Eläinkokeissa ketokonatsolilla on mahdollisesti embryotoksisia vaikutuksia. Tämän takia fertiili-ikäisillä naisilla on raskaus suljettava pois ennen hoidon aloittamista ja sen aikana. Laajat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että idiosynkrasian pohjalta esiintyy maksavaurioita n. 1:10 000 hoidettua potilasta. Hoidon alussa ALAT- ja ASAT-arvojen

- *vaikutusmekanismi*
- *interaktiot*



Valmisteita
Ketoconazolom, ketokonatsoli
(Nizoral®)

Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet



Kuva 56-3. Ketokonatsolin ja mikonatsolin imeytyminen suun kautta annettaessa. Ruoan ja tuoremehun vaikutus ketokonatsolin imeytymiseen.

nousu ovat tavallisia. Ketokonatsoli pienentää testosteronin pitoisuutta ja voi aiheuttaa impotenssia. Resistenssiä ketokonatsolille ei juurikaan ole esiintynyt. Raskauden aikana käyttö on kielletty.

Triatsolijohdokset itrakonatsoli ja flukonatsoli

Itrakonatsoli on hyvin lipidiiliukoinen aine. Sen imeytyminen on ketokonatsolin tavoin mahdollista vain happamasta mahasta, ja näin ollen mahan pH:ta nostavat lääkeaineet estävät sen imeytymistä. Paras imeytyminen saavutetaan, kun itrakonatsoli otetaan aterian jälkeen. Noin 99 % aineesta sitoutuu plasman proteiineihin, mutta vapaa itrakonatsoli penetroituu hyvin kudoksiin, ei kuitenkaan merkittävässä määrin likvoriin. Itrakonatsolin puoliintumisaika vaihtelee annoksen ja hoidon keston mukaan välillä 15–45 tuntia. Itrakonatsoli metaboloituu täysin maksassa ja erittyy sappeen. Yksi metaboliitteista, hydroksi-itrakonatsoli, on aktiivinen. Itrakonatsoli poistuu hyvin hitaasti kudoksista, toisin kuin esimerkiksi flukonatsoli. Tämä mahdollistaa ns. pulssihoidon kynsien sieni-infektioiden hoidossa. Siinä hoitoa annetaan viikon ajan ja kolmen viikon tauon jälkeen hoito toistetaan. Yleensä käytetään kolme tai neljä hoitajaksoa. Kolmen kuukauden itrakonatsolihoitoon jälkeen varpaan kynnestä löytyy mitattavia pitoisuuksia ainakin 6 kk ajan.

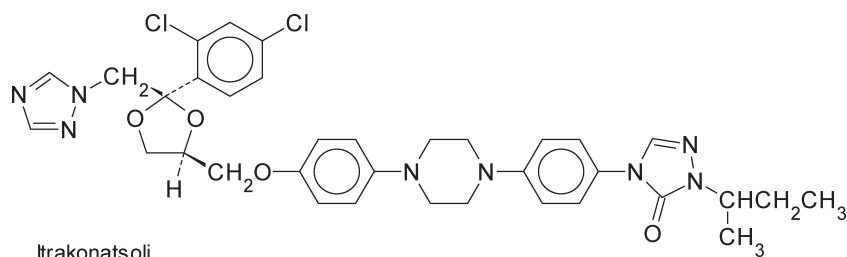
Itrakonatsoli on laajakirjainen ja se tehoaa paitsi dermatofyytteihin ja hiivoihin, myös homesieniin. Sitä käytetään ihon, limakalvojen, kynsien ja myös systeemisten sieni-infektioiden hoidossa.

- *haittavaikutukset*

Itrakonatsolin haittavaikutukset ovat vähäisemmät kuin ketokonatsolilla; tyypillisiä ovat maha-suolikavanan oireet, erityisesti jos lääke otetaan tyhjään mahaan. Myös ihottumia ja kutinaa esiintyy. Lievät, ohimenevät maksaentsyymiarvojen nousut ovat mahdollisia ja niitä esiintyy muutamalla prosentilla potilaista. Raskauden aikana itrakonatsolia ei voi käyttää.

Lääkeaineinteraktiot on otettava huomioon, jos samanaikaisesti käytetään CYP3A4:n avulla metaboloituvia lääkeaineita.

Flukonatsoli on hyvin vesiliukoinen ja sitä voidaan antaa jopa laskimoon. Sen imeytyminen maha-suolikanavasta ei ole pH:sta riippuvaista ja sen imeytyminen on lähes täydellistä; biologinen hyöty-

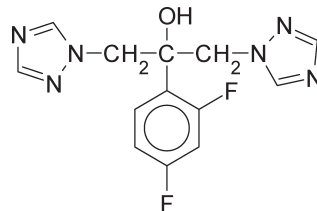


56. Sieni-infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkeaineet

osuus on 85–90 %. Plasman proteiineihin sitoutuu n. 12 %. Flukonatsoli kulkeutuu hyvin kudoksiin, myös aivoihin ja likvoriin. Plasmassa puoliintumisaika on n. 25 tuntia. Noin 80 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana, loppu metaboloituu maksassa. Tämän takia annosta on pienennettävä munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Flukonatsoli tehoaa hyvin pinnallisiin ja systeemisiin *Candida albicans* -infektioihin. Se on tehokas myös ihon dermatofyytteihin. Homesienten aiheuttamiin infektioihin teho on huono. Hiivasienet kehittävät resistenssiä flukonatsolille erityisesti pitkää jatkuvan hoidon aikana.

Flukonatsoli on atsoleista parhaiten siedetty. Haittavaikutukset ovat luonteeltaan samanlaisia kuin itrakonatsolilla: mahavaivoja, ihoreaktioita ja maksa-arvojen nousuja. Flukonatsoli ei häiritse lisämunuaiskuoren testosteronisynteesiä. Ohimenevää hiustenlähtöä (alopecia) voi esiintyä suurehkoja annoksia käytettäessä jopa 20 %:lla potilaista. Lääkeaineinteraktioita flukonatsoli aiheuttaa vähemmän kuin muut atsolit, mutta silti on syytä noudattaa varovaisuutta. Raskauden aikana ei flukonatsolia saa käyttää ilman erittäin painavaa syytä.



Flukonatsoli

- *haittavaikutukset*

Valmisteita

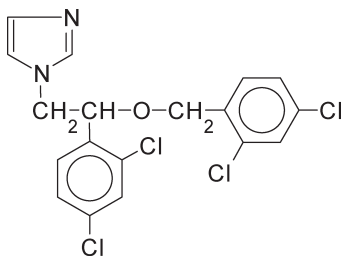
Fluconazolum, flukonatsoli (Diflucan®)
Itraconazolum, itrakonatsoli (Sporanox®)

Mikonatsoli

Mikonatsolista imeytyy vain 20–30 % suun kautta otettaessa (kuva 56-3). Siksi sitä käytetäänkin enää vain paikallishoitoon. Mikonatsolin farmakokinetiikkaa luonnehtii runsas metabolia. Suoneen ruiskuttamisen jälkeen virtsaan erittyy vain noin 14 % annoksesta, ulosteeseen noin 28 %. Kerta-annoksen jälkeen puoliintumisaika on muutamia tunteja, mutta jatkuvan käytön aikana puoliintumisajaksi on laskettu n. 24 tuntia. Mikonatsoli läpäisee huonosti aivokalvoja. Paikallishoidossa mikonatsoli ei imeydy merkittävästi verenkiertoon.

Mikonatsolia voi käyttää sekä hiivojen että rihmasienten aiheuttamiin tulehduksiin. Hiivojen herkkyys mikonatsolille on varsin vaihteleva.

Paikallishoidossa sivuvaikutukset ovat vähäisiä. Hoitoalueen kuumoitusta on raportoitu ja esim. suussa mikonatsolin maku voi tuntua häiritsevältä. Allergisoituminen on harvinaista, mutta ristiallergiaa voi esiintyä muiden imidatsolien kanssa.



Mikonatsoli

- *haittavaikutukset*

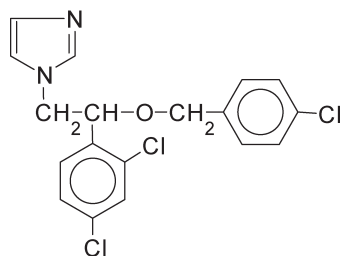
Valmisteita

Miconazolum, mikonatsoli (Daktarin®, Dumicoat®, Gyno-Daktarin®, Medizol®)

Klotrimatsoli

Klotrimatsoli on osoittautunut soveliaaksi vain paikalliskäyttöön, koska teho systeemi-infektioissa on ollut huono ja sivuvaikutukset runsaat. Aine indusoi omaa metaboliaansa. Se aiheuttaa ruoansulatuskanavan vaivoja. Myös sentraalisia vaikutuksia, kuten hallusinaatioita ja disorientaatiota, on todettu.

Mikrobilääkkeet ja loisten häätöön käytettävät aineet



Ekonatsoli

Ekonatsoli, isokonatsoli ja tiokonatsoli

Ekonatsoli muistuttaa mikonatsolia vaikutuksiltaan, mutta se imeytyy hiukan paremmin ruoansulatuskanavasta ja metaboloituu niukemmin. Silti ekonatsolia on Suomessa saatavissa vain paikalliseen käyttöön. Ekonatsolin ja flusytsosiinin vaikutus *Candida albicansiin* on synergistinen. Uudempiä imidatsoleita ovat isokonatsoli ja tiokonatsoli, jotka on myös tarkoitettu yksinomaan paikallishoitoon. Erot eri johdosten välillä ovat vähäiset.

Valmisteita

Clotrimazolium, klotrimatsoli (Canesten[®], Klotricid[®])
Econazolium, ekonatsoli (Pevaryl[®], Pevisone[®])
Tioconazolium, tiokonatsoli (Gyno-Trosyd[®], Trosycort[®], Trosyd[®])

Terbinafiini

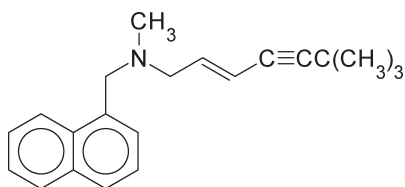
Terbinafiini on allyyliamiineihin kuuluva suppeakirjainen rihmasienilääke, joka vaikuttaa myös joihinkin homeisiin. Terbinafiini estää sienen soluseinämän ergosterolisynteesiä inhiboimalla skvaleeniepoksidaasientsyymiä. Skvaleenin kertyminen voi olla mukana fungisidisessä vaikutuksessa. Terbinafiinin ei ole uskottu vaikuttavan sytokromi P450:n toimintaan. Sen on kuitenkin äskettäin osoitettu *in vitro* metaboloituvan ainakin 7 eri CYP-entsyymien kautta ja estävän CYP2D6:n toimintaa, joten lääkeaineinteraktioihin on syytä varautua.

Terbinafiinin käyttö ihoinfektioiden ja kynsien sieni-infektioiden hoidossa muistuttaa atsolien käyttöä. Lääkeainetta on todettu mittavia pitoisuuksia kynsien kärjissä keskimäärin 8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta. Sormien kynsiä hoidettaessa saattaa 1,5–3 kuukauden hoito riittää, mutta isovarpaan kynnen sieni-infektio voi vaatia 6 kk:n hoidon. Terbinafiinin puoliintumisaika on noin vuorokausi ja sitä löytyy kynnestä ainakin 3 kk:n kuluttua hoidon lopettamisesta.

Terbinafiinin sivuvaikutuksena on havaittu lisääntynyt vaikeiden ihoreaktioiden, eksanteeman, angioedeeman ja harvemmin erythema multiformen ja epidermaalisten nekrolyysin riski. Omituinen haitta on makuastein häiriö, joka on ollut ohimenevä. Terbinafiinia käytetään myös iholle paikallisesti.

Valmisteita

Terbinafinium, terbinafiini (Lamisil[®])



Terbinafiini

Amorolfiini

Amorolfiini kuuluu morfoliineihin. Se on rakenteellisesti aivan uudentyypinen sienilääke. Sekin estää ergosterolisynteesiä vaikuttamalla δ -14 α -reduktaasia ja δ -8- δ -7-isomeraasin toimintaa estävästi (kuva 56-1).

Amorolfiini on paikallisesti käytettävä rihmasienilääke, jolla on tehoa myös hiivoihin ja homesieniin. Kynsien hoitoon on kehitetty uusi valmistemuoto, lakka, jolla kynnet sivellään kerran tai kahdesti viikossa vajaan vuoden ajan. Ihoinfektioita voidaan hoitaa emulsiovoiteella. Tehosta ei vielä olla varmoja, mutta hoitotapa on helppo.

Valmisteita

Amorolfinum, amorolfiini (Loceryl®)

Muut sienilääkkeet

Flusytosiini (5-fluorosytosiini)

Flusytosiini on pyrimidiinianalogi, joka vaikuttaa vain hiivasieniin, kuten *Candida*-lajeihin, *Cryptococcus neoformansin* ja kromoblastomykoosin aiheuttajaan. Hiivat keräävät flusytosiinia sisään ja deaminoivat sen aluksi flurasiliksi, joka lienee tärkeä vaikuttava metaboliitti. Myös metabolian lopputuote on fungistaattinen. Flusytosiini ei ole käytössä enää Suomessa.

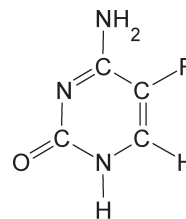
Flusytosiini imeytyy ruoansulatuskanavasta lähes täydellisesti ja tunkeutuu hyvin kudoksiin ja myös aivokalvojen läpi. Sitä voidaan antaa myös suoneen. Puoliintumisaika seerumissa on 3–6 tuntia. Flusytosiini sopii systeemisten mykoosien kuten kandidoosin, kryptokokkoosin ja kromoblastomykoosin hoitoon. Flusytosiini vahvistaa amfoterisiini B:n vaikutusta, jolloin amfoterisiinin annos voidaan pitää pienenä. Näiden kahden aineen yhteiskäyttö on hyödyllistä myös resistenssin kehittymisen estämiseksi. Valitettavasti jo nyt 10–15 % hiivoista on primaaristi resistenttejä flusytosiinille. Sivuvaikutukset ovat useimmiten ruoansulatuskanavan vaivoja. Harvoin esiintyy ihotumia tai veren kuvan muutoksia. Maskaansyymien pitoisuuksien suurenemista on havaittu.

Paikallishoitoon tarkoitettuja, useimmiten epäspesifisiä sieniantiseptejä on suuri joukko. Aineiden keskinäisestä paremmuudesta ei ole tietoja. Uudet valmisteet eivät useinkaan ole mainittavasti parempia kuin vanhimmat koetellut sienilääkkeet.

Seuraavassa esitetään luettelonomaisesti tärkeimpiä Suomessa käytettäviä sienten paikallishoitoon tarkoitettuja lääkeaineryhmiä. Salisyylaatti ja bentsoehappojohdoksista tärkeimpiä ovat salisyylihappo, bamipiinisalisylaatti, metyyლისalisylaatti, 5-bromisalisyyli 4'-kloorianilidi ja metyyli tai propyyliipoksibentsoaatti. Alifaattisiin happoihin kuuluu undesyleenihappo ja sen suolat sinkki- ja kalsiumundesyleenaatti. Varsin tärkeä ryhmä ovat oksikinoliinit, broksikinoliini, dijodioksikinoliini, kloorikinaldoni ja kliokinoloni, joilla on huomattava bakteereitakin tappava vaikutus.

Väriaineisiin kuuluvat pääasiassa hiivoihin vaikuttava gentiaanavioletti, fuksiinia sisältävä klassinen Castellinin liuos ja metyleenisininen.

Muista eri ryhmiin kuuluvista aineista mainittakoon nifurateeli, kloorifensiini, polynoksyliini, sulbentiini, tiklatoni, kapronihappo, buklosamidi, sinkkioksidi ja natriumtiosulfaatti. Uusimpia tulokkaita ovat usniinihappo, pyrroliniini ja variotiini.



Flusytosiini

- paikallishoidon sieniantiseptit

Raimo K. Tuominen ja Pekka T. Männistö

