

**HIV-INFEKTION JA TUBERKULOOSIN HOIDOSSA KÄYTETTÄVIEN
LÄÄKEAINEIDEN ERITTYMINEN VIRTSAAN**

Vartiainen Katri

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Kliininen farmakologia ja toksikologia

Tammikuu 2014

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Kliininen farmakologia ja toksikologia

VARTIAINEN KATRI: Hiv-infektion ja tuberkuloosin hoidossa käytettävien lääkeaineiden erittyminen virtsaan

Kirjallinen työ, 59 s.
Ohjaajat: LT, dos. Riku Korhonen, Prof. Tuula Tuhkanen
Helmikuu 2014

Farmakokinetiikka, metaboliitti, antiretroviraalinen lääkitys, antibiootti, virtsa.

HIV-INFEKTION JA TUBERKULOOSIN HOIDOSSA KÄYTETTÄVIEN LÄÄKEAINEIDEN ERITTYMINEN VIRTSAAN

Suurin osa käytetyistä lääkeaineista sekä niiden aineenvaihduntatuotteita erittyy virtsaan. Virtsaan erittyvien lääkeaineiden osuudet vaihtelevat paljon riippuen molekyylin farmakokineettisistä ominaisuuksista sekä ihmisten yksilöllisistä eroista. Virtsaan erittyneistä lääkeaineista ja niiden metaboliiteista osa joutuu joko suoraan tai jätevedenpuhdistuksen kautta ympäristöön. Virtsaan erittyvät lääkeaineet ovat paikallisesti ympäristössä potentiaalinen ongelma, koska niiden kaikkia ympäristövaikutuksia ei tunneta. Lisäksi ne lisäävät ihmisten ympäristölle aiheuttamaa vierasainekuormaa.

Afrikassa on yli 6 miljoonaa antiretroviraalista lääkitystä käyttävää HIV-positiivista henkilöä, joista sadoilla tuhansilla on myös lääkitys liitännäisinfektioihin. Tutkimuksen tavoitteena on arvioida kirjallisuuskatsauksen avulla Afrikassa ympäristöön päätyvää HIV:n hoidossa käytettävien lääkkeiden määrää. Suuri osa käytetyistä lääkkeistä päätyy virtsan mukana ympäristöön muuttumattomina tai metaboliitteina. Yksittäisten antiretroviraalilääkkeiden ja liitännäisinfektioiden hoidossa käytettyjen lääkeaineiden ja niiden metaboliittien pitoisuudet virtsassa voivat olla satoja milligrammoja litrassa. Saharan eteläpuoleisessa Afrikassa jätevesiin päätyyn virtsan mukana laskennallisesti vuosittain noin 3,8 miljoonaa kiloa antiretroviraalilääkkeitä sekä niiden metaboliitteja. Lisäksi koko Afrikassa päätyy jätevesiin virtsan mukana vuodessa satoja tuhansia kiloja katsaukseen valittuja HIV:n liitännäisinfektioiden hoidossa käytettäviä lääkkeitä sekä niiden metaboliitteja. Oloissa, joissa sanitaatio on puutteellinen eli ei ole jätevesien keräystä ja käsittelyä, ympäristöön joutuvien lääkeaineiden määrä aiheuttaa potentiaalisesti suuren ympäristöriskin.

Lääkeaineiden ympäristönvaikutuksia on alettu tutkia viimeisten vuosikymmenien aikana, mutta antiviraalisten lääkkeiden joutumisesta ympäristöön tai ympäristövaikutuksista ei ole juurikaan tietoa. Lääkeaineiden kulkeutuminen ympäristöön sekä vaikutukset ympäristössä tulevat olemaan myös tulevaisuudessa tärkeä tutkimuksen aihe.

Lyhenneluettelo

| | |
|---------|--|
| AIDS | acquired immunodeficiency syndrome |
| AMT | 3'-amino-3'-deoksitymidiinin |
| ARV | antiretroviraalinen |
| CYP | cytochrome P450 |
| DNA | deoxyribonucleic acid |
| GZDV | 3'-atsido-3'-deoksi-5'-O-beeta-D-glukopyranuronosyylitymidiini |
| HAART | highly active antiretroviral therapy |
| HIV | human immunodeficiency virus |
| M1 | desetyleenisiprofloksasiini, siprofloksasiinin metaboliitti |
| M2 | sulfonyylisiprofloksasiini, siprofloksasiinin metaboliitti |
| M3 | oksosiprofloksasiini, siprofloksasiinin metaboliitti |
| M4 | siprofloksasiinin metaboliitti |
| MDR | multiple drug resistance |
| moms/kg | osmolaliteetti |
| NNRTI | non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor |
| NRTI | nucleoside reverse transcriptase inhibitor |
| pKa | negatiivinen kymmenenkertainen logaritmi happovakiosta |
| RNA | ribonucleic acid |
| Vd | jakautumistilavuus |
| WHO | World Health Organization |

Sisällys

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | JOHDANTO | 5 |
| 2 | KIRJALLISUUSKATSAUS..... | 8 |
| 2.1 | Virtsan muodostuminen ja koostumus | 8 |
| 2.2 | Lääkkeiden päätyminen ympäristöön | 10 |
| 2.3 | Lääkeaineiden farmakokinetiikka..... | 11 |
| 2.3.1 | Yleistä | 11 |
| 2.3.2 | Lääkeaineiden kulkeminen solukalvojen läpi..... | 12 |
| 2.3.3 | Lääkeaineiden sitoutuminen plasman proteiineihin | 14 |
| 2.3.4 | Lääkeaineiden absorptio | 15 |
| 2.3.5 | Lääkeaineiden jakautuminen | 16 |
| 2.3.6 | Lääkeaineiden eliminaatio | 17 |
| 2.4 | Antiretroviraalilääkitys | 22 |
| 2.4.1 | Yleistä | 22 |
| 2.4.2 | Nevirapiini | 23 |
| 2.4.3 | Lamivudiini | 27 |
| 2.4.4 | Tsidovudiini | 29 |
| 2.5 | Tuberkuloosi ja sen lääkehoito..... | 31 |
| 2.5.1 | Yleistä | 31 |
| 2.5.2 | Rifampisiini..... | 32 |
| 2.5.3 | Siprofloksasiini | 34 |
| 2.5.4 | Trimetopriimi ja sulfametoksatsoli | 37 |
| 3 | MATERIAALI JA MENETELMÄT | 41 |
| 4 | TULOKSET | 44 |
| 4.1 | Vuodessa virtsaan erittyvät lääkeaine- ja metaboliittimäärät potilasta kohti.44 | |
| 4.2 | Lääkeaineiden ja metaboliittien ympäristöön joutuva kokonaismäärä..... | 46 |
| 4.3 | Lääkeainekonsentraatiot virtsassa | 49 |
| 5 | POHDINTA | 52 |
| 6 | LÄHTEET | 55 |

1 JOHDANTO

Arkielämässä jäädään harvoin miettimään, mitä tapahtuu lääkeaineelle sen jälkeen, kun toivottu vaikutus elimistössä on saavutettu, oli kyseessä sitten särkylääke tai vakavan pitkäaikaissairauden hoitoon käytetty lääke. Aihe sai kuitenkin runsaasti huomiota vuonna 2009 liikkeelle lähteneen sikainfluenssaepidemian aikana. Tuolloin nousivat esille influenssin hoitoon käytetyn Tamiflu-lääkkeen runsas käyttö ja päätyminen jätevesiin. Tamiflun vaikuttavaa ainetta oseltamiviiria löydettiin jätevesistä mitattavia pitoisuuksia, minkä lisäksi kyseisen lääkkeen poistuminen jätevedenpuhdistamoilla oli vain osittaista (1). Samanlaisia tuloksia saatiin tutkittaessa eräiden muiden viruslääkkeiden pitoisuuksia sekä puhdistamattomassa että puhdistetussa jätevedessä (2).

Ihmiselimistö tuottaa munuaisten avulla virtsaa pitääkseen yllä elimistön neste-, elektrolyytti- sekä happo-emästasapainoa sekä poistaakseen elimistöstä aineenvaihduntatuotteita (3). Virtsaan erittymällä elimistöstä poistuu myös suurin osa käytetyistä lääkeaineista sekä niiden aineenvaihduntatuotteista (4). Sen lisäksi, että nämä yhdisteet saattavat joutua virtsan mukana jätevesiin tai suoraan ympäristöön, ne voivat lopulta päätyä takaisin ihmiseen kasvien, eläinten tai juomaveden kautta. Lääkeaineiden on tarkoitus vaikuttaa ihmisen biokemiallisiin sekä fysiologisiin toimintoihin ja osa lääkeaineiden metaboliiteista on biologisesti aktiivisia. Tämän takia tahaton lääkeaineille altistuminen saattaa vaikuttaa elimistön biokemiallisiin ja fysiologisiin prosesseihin haitallisesti ja lisätä elimistön vierasainekuormitusta. Virtsaan erittyvät lääkeaineet eivät ole ainoastaan jätevesien käsittelyn haaste vaan myös ympäristössä potentiaalinen ongelma, jonka kaikkia vaikutuksia ei tunneta. Lääkeaineiden löytyminen ympäristöstä on noussut keskeiseksi tutkimusaiheeksi. Ihmisen altistustason arvellaan olevan pieni, mutta jätevesiin päätyneiden lääkeaineiden yhteisvaikutukset on otettu esille tieteellisessä keskustelussa. Sen sijaan lääkeainejäämien on osoitettu aiheuttavan toksisia vaikutuksia vesieliöille. (5)

Erityisen huolestuttava tilanne ympäristöön päätyvien lääkeaineiden kannalta on maissa, joissa ei ole kunnollisia jätevesien puhdistus- tai talousvesien käsittelyjärjestelmiä (6). Tähän ryhmään kuuluvat myös useat Afrikan maat, joiden ympäristöön päätyy ennestään tuntematon kuorma HIV-potilaiden (human immunodeficiency virus) hoidossa käytettyjä lääkeaineita. Unicefin tilastojen mukaan Afrikassa on noin 23,3 miljoonaa HIV-positiivista potilasta ja HIV-infektion prevalenssi 15–49-vuotiaiden keskuudessa on 3,9 %. Suurin osa näistä ihmisistä asuu Saharan eteläpuolisessa Afrikassa; vastaavat luvut ovat siellä 22,2 miljoonaa ja 4,8 %. Heistä arviolta 6,2 miljoonalla oli vuonna 2011 antiretroviraalinen lääkitys. (7) HIV-infektion sekä AIDS:n (acquired immunodeficiency syndrome) standardihoidossa käytetään vähintään kolmen antiretroviraalisen lääkkeen yhdistelmää mahdollisimman tehokkaan vaikutuksen aikaan saamiseksi. HIV:n kantajat ovat alttiita muille infektioille, minkä takia he usein tarvitsevat lääkitystä myös muihin sairauksiin kuten tuberkuloosiin tai malariaan (8). Näiden lääkkeiden joukossa on antibiootteja, joiden joutuminen ympäristöön on uhka entuudestaan vaikeasti hallittavalle antibioottiresistenttien bakteerikantojen kehittymiselle (9).

Näiden syventävien opintojen tarkoituksena on tehdä katsaus virtsaan erittyvistä lääkeaineista. Katsauksessa käsitellään virtsan koostumusta sekä keskimääräistä päivässä erittyvää määrää. Tutkimuksen pääpaino on virtsaan erittyvissä lääkeaineissa ja niiden metaboliiteissa yleisellä tasolla sekä erityisesti HIV-potilaiden hoidossa usein käytetyissä antiretroviraalisissa lääkkeissä sekä antibiooteissa.

Katsaukseen valitut lääkeaineet:

- nevirapine
- lamivudiini
- zidovudiini
- trimetopriimi ja sulfametoksatsoli
- rifampisiini
- siprofloksasiini

Merkittävän osan tutkimuksesta muodostaa HIV-lääkityksen seurauksena ympäristölle aiheutuvan lääkekuorman arvioiminen hoidossa käytettävillä lääkeaineilla ja hoitoannoksilla. Kirjallisuudesta löytyvien tietojen sekä tiedossa olevien käyttömäärien avulla lasketaan eri lääkeaineiden ja niiden metaboliittien virtsaan erittyviä määriä määriteltyjen olosuhteiden vallitessa. Tutkimuksessa keskitytään virtsaan ihmisten käyttämien lääkkeiden farmakologisesta näkökulmasta sekä valittujen lääkeaineiden teoreettisten virtsakonsentraatioiden laskemiseen. Työn tavoitteena on lisätä tietoa virtsaan erittyvistä lääkeaineista jätevesien käsittelyn ja puhdistuksen kannalta sekä luoda pohjaa tuleville muille mahdollisille tutkimuksille.

Tuloksia on tarkoitus käyttää hyväksi, kun mitataan HIV-/AIDS-lääkkeiden pitoisuuksia jätevesi- ja ympäristönäytteistä Tampereen teknillisellä yliopistossa sekä Jyväskylän yliopistossa ympäristötieteen- ja teknologian osastolla. Lääkeaineanalytiikan kehittäminen lääkeaineille ja niiden metaboliiteille liittyy myös osana Jomo Kenyatta – yliopiston kanssa tehtävää North-South-South – ohjelman ”Capacity Building in Water Sciences and Engineering for Urban and Peri-urban Hydrological Cycle Management” – projektia.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Virtsan muodostuminen ja koostumus

Ihmisen elimistö tuottaa munuaisten avulla virtsaa poistaakseen elimistöstä aineenvaihduntatuotteita sekä pitääkseen yllä elimistön neste-, elektrolyytti- sekä happo-emästasapainoa. Munuaiset osallistuvat siten myös elimistön solun ulkoisen nestetilan osmoottisen paineen säätelyyn. Virtsa on pääosin vettä, johon on liuenneena muun muassa natrium-, kloridi-, kalium- ja vetyioneja sekä ureaa. Virtsaan erittymällä elimistöstä poistuu monia vierasaineita, mukaan lukien lääkkeitä ja niiden metaboliitteja. Näiden tehtävien lisäksi munuaiset tuottavat hormoneja sekä osallistuvat glukoneogeneesiin eli valmistavat glukoosia aminohapoista, laktaatista ja glyserolista. (3)

Munuaisia on kaksi, ja niissä kummassakin on noin miljoona nefronia, jotka ovat munuaisten toiminnan perusyksiköitä. Nefronien munuaiskeräset, joista virtsan muodostus alkaa, sijaitsevat munuaisten kuorikerroksessa. Munuaiskeräsestä lähtevä munuaistiehyt eli tubulus kaartaa kohti ydinkerrosta eli munuaisen sisempää osaa, kiemurtelee takaisin kohti kuorikerrosta ja lopulta liittyy munuaisaltaaseen laskevaan kokoojaputkeen. Munuaisaltaista valmis virtsa virtaa virtsanjohtimia myöten rakkoon ja virtsatessa poistuu elimistöstä virtsaputken kautta. (3)

Munuaiskeräset muodostuvat keräsenkotelosta eli Bowmanin kotelosta sekä hiussuonikeräsestä eli glomeruluksesta, joka sijaitsee kotelon sisällä. Hiussuonikeränen sijaitsee kahden valtimon, tuoja- ja viejäsuonen, välissä. Veren virratessa riittävällä paineella hiussuonissa, osa veren plasmasta ja samalla siihen liuenneista aineista suodattuu suonen seinämien läpi keräsenkoteloon. Tätä nestettä kutsutaan glomerulusfiltraatiksi eli alkuvirtsaksi. Sitä muodostuu vuorokaudessa 180 litraa (3, 10). Tästä suurin osa kuitenkin imeytyy takaisin tubuluksista verenkiertoon. Alkuvirtsassa ei ole veren soluja tai juurikaan proteiineja, koska ne ovat liian suuria suodattuaan keräsenkotelon seinämän rakenteiden läpi. (3)

Glomeruluksista alkuvirtsasta virtaa tubuluksen alkuosaan eli proksimaaliseen kiemuratiehyeseen, siitä U:kirjaimen lailla kaartuvaan Henlen linkoon ja distaaliseen kiemuratiehyeseen. Tämän matkan aikana alkuvirtsasta imeytyy takaisin eli reabsorboituu vettä ja elektrolyyttejä tubulusta ympäröiviin hiussuoniin. Osa takaisinimeytymisestä on passiivista eli siirtymiseen eli kulu energiaa. Takaisin imeytyminen perustuu tubuluksen sisällä kulkevan alkuvirtsan ja munuaisen medullan hiussuonissa virtaavan veren väliseen konsentraatioeroon. Osa alkuvirtsan takaisinimeytymisestä on aktiivista eli tubuluksen seinämän epiteelisolut siirtävät vettä ja siihen liuenneita aineita tubuluksista verenkiertoon pienemmästä pitoisuudesta suurempaan, jolloin kulu energiaa. (3)

Alkuvirtsan konsentroituminen on monimutkaisen tapahtuma. Sitä säätelevät useat eri säätelymekanismit, jotka osallistuvat elimistön eri tasapainotilojen ylläpitämiseen. Takaisinimeytymisen lisäksi tubuluksessa tapahtuu myös aineiden erittämistä virtsaan eli sekreetiota. (3)

Virtsaa erittyy tavallisesti 0,6–2,5 litraa vuorokaudessa (10), keskimäärin noin 1,5 litraa (3). Virtsan määrää vaikuttavat monet tekijät, kuten henkilön ikä, koko, nautittu ruoka ja juoma, hikoilu sekä vuorokaudenaika (3). Virtsaa erittyy vähintään 500 ml vuorokaudessa, vaikka henkilö ei joisi lainkaan. Tämän verran nestettä tarvitaan kuona-aineiden erittämiseen (10). Virtsan osmolaliteetti vaihtelee 30–1400 mosm/kg välillä ja pH välillä 4,7–8,0 (10, 11).

Virtsa on noin 95 prosenttisesti vettä. Virtsaan erittyvistä typpipitoisista kuona-aineista merkittävimpiä ovat urea, kreatiniini, virtsahappo sekä ammoniumionit (3). Ureaa erittyy noin 25–30 g vuorokaudessa, mikä vastaa 10–20 g typpeä (11). Virtsassa on lisäksi monia ioneja kuten natrium-, kalium-, ammonium-, kloridi-, kalsium-, magnesium- ja fosfaatti-ioneja sekä rikkiyhdisteitä. Virtsaan erittyy lääkkeiden lisäksi muita vierasaineita sekä hormoneja ja niiden metaboliitteja. Terveellä henkilöllä virtsaan ei erity juurikaan proteiineja, glukoosia tai mikrobeja. Lisäksi virtsaan päätyy pieni määrä puna-, valko- ja virtsateiden epiteelisoluja. (3)

2.2 Lääkkeiden päätyminen ympäristöön

Munuaiset erittävät virtsaan vierasaineita mukaan lukien lääkkeitä sekä niiden metaboliitteja. Virtsaan eritetyt yhdisteet päätyvät virtsan mukana jäteveteen tai suoraan ympäristöön. Lääkeaineista osa ei poistu jätevedenpuhdistamolla vaan päätyy ympäristöön puhdistuksesta huolimatta. Suurin osa ympäristön lääkeainejäämistä on peräisin jätevesistä (12). Kehittyneissä maissa jätevedenpuhdistamot poistavat suurimman osan lääkeaineista (12), mutta maissa, joissa jätevesiä ei käsitellä, lääkeaineet päätyvät suoraan ympäristöön (6).

Lääkeaineet aiheuttavat omat haasteensa jätevedenpuhdistamoille. Yksi näistä puhdistusprosessien ongelmista on ”negatiivinen puhdistustehokkuus” eli osa lääkkeiden metaboliiteista voi dekonjugoitua puhdistusprosessin aikana takaisin aktiivisiksi lääkeaineiksi (13). Osa jäteveden lääkeaineista puolestaan tarttuu jätevedenpuhdistamon aktiivilietteeseen, jolloin lääkeaineet siirtyvät lietteen hyväksikäytön ongelmaksi. Riski on jo tiedostettu ja asiaa tutkitaan useissa maissa, myös Suomessa. Lääkeaineiden mahdollinen esiintyminen haittaa jäteveden puhdistuksen sivutuotteiden käyttöä lannoitteena, koska on mahdollista, että lääkeaineet siirtyvät kasveihin ja sitä kautta päätyvät ihmisten tai eläinten ruuaksi. (14)

Lääkeaineiden vaikutuksista ympäristössä on olemassa esimerkkejä, joista tunnetuin lienee vuosituhaten vaihteessa korppikotkakantojen romahdus Intiassa, Bangladeshissa sekä Pakistanissa. Ilmiötä tutkittaessa selvisi, että korppikotkakuolemien syynä oli diklofenaakki, jolle linnut olivat altistuneet syödessään diklofenaakilla lääkittyjen lehmien raatoja. (15) Lääkeainejäämien on myös osoitettu vaikuttavan toksisesti muun muassa vesieliöihin. Lääkeaineiden kaikkia vaikutuksia ympäristössä ei kuitenkaan tunneta, minkä lisäksi on mahdollista, että eri lääkeainejäämille samanaikaisesti altistumisella on ennalta arvaamattomia yhteisvaikutuksia. (5)

Lääkeaineiden esiintyminen ympäristössä on noussut keskeiseksi tutkimus- sekä riskinarvioinnin aiheeksi myös Suomessa (16). Tiedettäessä käytetyn lääkeaineen

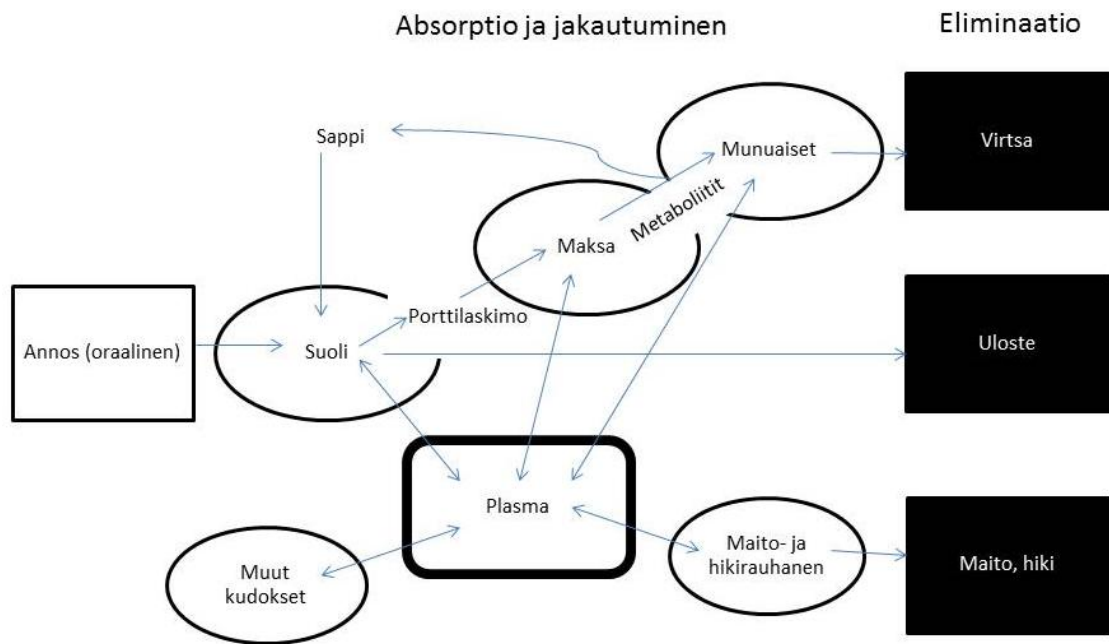
määrä sekä farmakokineettiset ominaisuudet, voidaan arvioida jätevesiin virtsan mukana päätyvän lääkeaineen määrä ja jätevesien lääkeainekonsentraatio, jotka ovat ensiaskeleita tutkittaessa lääkeaineiden päätymistä ympäristöön.

2.3 Lääkeaineiden farmakokinetiikka

2.3.1 Yleistä

Kirjassa Farmakologia ja toksikologia farmakokinetiikka määritellään alaksi, jota ”tutkii lääkeaineiden ja niiden metaboliatuotteiden vaiheita elimistössä, sitä miten elimistö vaikuttaa lääkkeisiin” (4). Lääkeaineiden erittyminen virtsaan on myös farmakokinetiikka. Jotta voidaan ymmärtää, kuinka paljon ja missä muodossa lääkeaineet poistuvat kehosta, täytyy ymmärtää, mitä niille tapahtuu elimistössä. Lääkeaineiden kulku kehossa voidaan jakaa neljään päävaiheeseen, joita ovat absorptio eli imeytyminen, distribuutio eli jakautuminen, metabolia eli aineenvaihdunta sekä ekskreetio eli erittyminen pois elimistöstä (4). Kuvassa yksi esitetään kaavakuvana lääkeaineen absorptio suun kautta annostelun jälkeen sekä jakautuminen eri kudoksiin ja eliminaatioreitit.

Tässä kappaleessa käsitellään ensin lääkeaineiden kulkemista solukalvojen läpi, sitoutumista plasmanproteiineihin sekä jakautumista eri kudoksiin, mitkä auttavat ymmärtämään myöhemmin käsiteltäviä aiheita: imeytymistä, jakautumista ja varsinkin metaboliaa sekä erittymistä. Lisäksi keskitytään tämän tutkimuksen kannalta keskeisiin lääkeaineiden farmakokinetiikkaa kuvaaviin suureisiin.



Kuva 1: Suun kautta annostellun lääkkeen absorptio, jakautuminen ja eliminaatio.

Lähde: (7) muokattu

2.3.2 Lääkeaineiden kulkeminen solukalvojen läpi

Elimistön eri tiloja rajaavat solujen solukalvot, joiden ominaisuudet vaikuttavat lääkeaineiden kulkeutumiseen elimistössä. Erilaiset aineet, lääkeaineet mukaan lukien, voivat liikkua kalvorakenteiden yli diffuusion, filtraation, kuljettajaproteiinien tai pinosytoosin avulla. (17)

Diffuusio

Solukalvot muodostuvat kahdesta fosfolipidikerroksesta, joiden hydrofobiset osat jäävät kalvon sisään ja hydrofiiliset osat rajaavat ulkopintoja. Rasvaliukoiset molekyylit läpäisevät solukalvon diffuusion avulla vesiliukoisia molekyylejä merkittävästi helpommin. Aineen hydrofobisuuteen eli rasvaliukoisuuteen vaikuttaa olennaisesti lääkeaineen ionisaatioaste, joka on puolestaan riippuvainen ympäristön pH:sta. (17)

Aineille voidaan määrittää ionisoitumisaste eli pKa-arvo, joka kertoo pH:n, jossa puolet aineesta on ionisoituneessa ja puolet ionisoitumattomassa muodossa. Lääkeaineen rasvaliukoisuus sekä pKa-arvo ovat keskeisiä tietoja, joiden tunteminen auttaa ymmärtämään lääkeaineen farmakokineettisiä ominaisuuksia. Lääkeaineen pKa-arvon

avulla voidaan arvioida, kuinka suuri osa lääkeaineesta on dissosioituneena kehon eri tiloille ominaisissa olosuhteissa. Dissosioituneen ja dissosioitumattoman muodon suhde voidaan laskea Henderson-Hasselbachin yhtälön avulla:

$$pH = pKa + \log \frac{[emäs]}{[happo]}, \text{ eli } \log \frac{[emäs]}{[happo]} = pH - pKa, \quad (2.1)$$

jossa [emäs] sekä [happo] ovat lääkeaineen konsentraatioita. Emäksellä tarkoitetaan joko heikon hapon dissosioitumatonta muotoa tai protonin vastaanottanutta heikkoa emästä. Happo on puolestaan dissosioitunut heikko happo tai heikko emäs ilman ylimääräistä protonia. (17)

Diffuusion lisäksi dissosiaatio ja rasvaliukoisuus vaikuttavat keskeisesti lääkeaineiden eliminaatioon (4), jota käsitellään tarkemmin jäljempänä.

Koska solukalvon eri puolilla saattaa olla eri pH, aine joka on päässyt solukalvon läpi ionisoitumattomassa muodossa, saattaa solukalvon toiselle puolelle päästessään dissosioitua, jolloin se ei pääse enää diffuusion avulla palaamaan takaisin. Tätä ilmiötä kutsutaan nimellä "ion trapping", jonka seurauksena pH-eron vallitessa kalvon eri puolilla lääkeainetta kertyy sille puolelle, jossa se on ionisoituneessa muodossa. (17)

Diffuusio tapahtuu aineen suuremmasta pitoisuudesta pienempään, eikä solukalvon puolelta toiselle siirtymiseen kulu energiaa. Solukalvojen eri puolilla vallitsevien pitoisuuksien lisäksi molekyylien siirtymiseen sekä pitoisuuksien väliseen tasapainoon vaikuttavat eri molekyylien varaukset. Yhdessä pitoisuudesta ja yhdisteiden varauksista johtuvaa molekyylien siirtymistä kutsutaan elektrokemialliseksi gradientiksi. (18)

Filtraatio

Filtraatiossa molekyylit siirtyvät solukalvon toiselta puolelta toiselle passiivisesti kuten diffuusiossa, mutta siirtyminen tapahtuu solukalvossa sijaitsevien huokosten läpi. Molekyylien siirtyminen tapahtuu konsentraatiogradientin mukaisesti. Filtoituvien molekyylien on oltava riittävän pieniä mahtuakseen huokosrakenteista läpi. Tämä

estää useimpia lääkeaineita siirtymästä solukalvojen läpi filtraatiolla muualla kuin munuaisissa. (4)

Aktiivinen kuljetus

Aktiivisessa kuljetuksessa solukalvossa sijaitsevat kuljettajaproteiinit sitovat molekyylin tai ionin ja vapauttavat sen solukalvon toiselle puolelle. Tämän avulla molekyylit voivat siirtyä konsentraatiogradienttia vastaan, jolloin kuljetukseen kuluu energiaa. Siirtämisen tapahtuessa konsentraatiogradientin mukaisesti siihen ei kulu energiaa ja sitä kutsutaan fasilitoiduksi diffuusioksi. Koska solukalvoissa on vain rajallinen määrä kuljettajarakenteita, järjestelmä saturoituu, jolloin siirtäminen ei tehostu, vaikka siirrettävän aineen konsentraatio kasvaisi solukalvon toisella puolella. (4)

Kuljetusmekanismit ovat yleensä melko selektiivisiä eivätkö ne siirrä kuin yhtä tai muutamaa eri molekyyliä. Lääkeaineet, jotka muistuttavat elimistön endogeenisiä eli itse tuottamia molekyyliä, pystyvät usein hyödyntämään elimistön oman vastaavan molekyylin kuljetusproteiinia. (4)

Farmakokinetiikan kannalta tärkeitä elimistön osia, joissa tapahtuu aktiivista kuljetusta, ovat munuaistubulukset, sappitiet, veri-aivoeste sekä ruuansulatuskanava (17).

Pinosytoosi

Pinosytoosin avulla voidaan siirtää suuria molekyyliä solukalvon puolelta toiselle. Siinä molekyyli painuu solukalvon muodostamaan kuoppaan, joka kuroutuu solun sisäpuolelle pieneksi vesikkeliksi eli kuljetusrakkulaksi. Tämän jälkeen molekyylit voidaan vapauttaa vesikkelistä. Pinosytoosilla ei ole suurta merkitystä lääkeaineiden siirtämisessä. (17)

2.3.3 Lääkeaineiden sitoutuminen plasman proteiineihin

Terapeuttisissa konsentraatioissa useimmat lääkeaineet ovat sitoutuneena plasman proteiineihin. Albumiini on tässä suhteessa merkittävin plasman proteiini. Lisäksi lääkeaineita sitoo myös pienissä määrin beeta-globiini, orosomukoidi sekä eräät

akuutin faasin proteiinit. Farmakokinetiikan kannalta lääkeaineiden sitoutuminen plasman proteiineihin on merkittävää, koska vain plasmassa vapaana kulkeva lääkkeen osuus voi vapaasti siirtyä verenkierrosta kudoksiin. (17)

2.3.4 Lääkeaineiden absorptio

Absorptio eli imeytyminen on lähes kaikkien lääkkeiden farmakokinetiikan kannalta merkittävä vaihe. Poikkeuksen tekevät suoraan systeemiseen verenkiertoon annosteltavat lääkkeet. Joidenkin lääkkeiden toivotun vaikutuksen kannalta imeytyminen ei ole välttämätöntä eikä niitä imeydy suuria määriä verenkiertoon. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi astman hoidossa käytettävät paikallisesti suoraan keuhkoihin annosteltavat inhaloitavat steroidit sekä eräät suun kautta otettavat suoliston sairauksissa käytettävät lääkkeet. (4)

Lääkkeitä voidaan antaa monia eri reittejä kuten suun kautta, inhaloimalla hengitysteihin, pistämällä lihakseen ja niin edelleen. Useista lääkkeistä on lisäksi olemassa erilaisia valmistemuotoja, joiden avulla voidaan vaikuttaa lääkeaineen imeytymiseen. (4) Tutkimukseen valittujen lääkkeiden annostelureitti on suun kautta, minkä takia tässä osiossa keskitytään suun kautta annosteltavien lääkkeiden imeytymisen erityispiirteisiin.

Suun kautta otetuista lääkkeistä suurin osa imeytyy suolessa, jossa imeytymistä tehostavat ohutsuolen laaja pinta-ala sekä vilkas verenkierto, joka ylläpitää imeytymiselle suotuisaa konsentraatiogradienttia suolen lumenin ja verenkierron välillä. Lääkeaineet imeytyvät suoletta enimmäkseen passiivisella diffuusiolla, johon vaikuttaa lääkeaineen rasvaliukoisuus sekä ionisoituminen. Jotkin lääkkeet, kuten Parkinsonin taudin hoidossa käytetty levodopa, imeytyvät kuljettajaproteiinin avustamana. (17)

Keskimäärin 75 % lääkkeistä on imeytynyt 1–3 tunnissa sen ottamisesta. Imeytymiseen vaikuttavat monet tekijät: ruuansulatuskanavan motiliteetti sekä suolen seinämän verenvirtaus, lääkeainepartikkeleiden koko ja lääkekuoto sekä

fysikokemialliset tekijät. Ruuansulatuskanavan motiliteettiin eli vatsan tyhjenemiseen ja suolen liikkeisiin vaikuttavat muun muassa jotkin lääkkeet sekä syöminen. Fysikokemiallisesta tekijästä esimerkkinä voi ottaa esille tetrasykliinin taipumuksen sitoa kalsiumia, minkä takia maitotuotteita ei pidä ottaa yhtä aikaa tetrasykliinin kanssa. (17)

Suolesta imeytyneet lääkkeet siirtyvät ensin suolen seinämän soluihin ja siitä verenkiertoon. Ruuansulatuskanavan alueelta lähes koko verenkierto kulkee maksan kautta ennen liittymistä systeemiseen verenkiertoon. Ennen systeemiseen verenkiertoon pääsyä, imeytyneen lääkkeen osuutta verottavat sekä suolen seinämän solujen että maksan aineenvaihdunta, joita kutsutaan ensikierron metaboliaksi. Koko lääkeannoksesta systeemiseen verenkiertoon alkuperäisenä lääkeaineena päätyvää osuutta kutsutaan hyötyosuudeksi. Moni tekijä vaikuttaa hyötyosuuteen, ja se vaihtelee tilanteittain. (4) Potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, ravinteiden ja muiden aineiden imeytyminen ruuansulatuskanavasta on heikentynyt. Tätä tilaa kutsutaan HIV-infektioon liittyväksi enteropatiaksi. (19) Myös lääkkeiden imeytyminen maha-suolikanavasta on näillä potilailla heikentynyt (20).

2.3.5 Lääkeaineiden jakautuminen

Imeydyttyään ja päästyään systeemiseen verenkiertoon lääkeaineet kulkevat verenkierron mukana eri puolille kehoa ja jakautuvat kudoksiin. Kehosta on iästä, sukupuolesta ynnä muista tekijöistä riippuen noin 50–70 % vettä. Tämä vesimäärä muodostaa erilaisia nestetiloja. Lääkeaineiden jakautuminen eri tiloihin riippuu tilojen välisten rakenteiden lääkeaineiden läpäisevyydestä, lääkeaineiden sitoutumisesta eri tiloissa, eri tilojen pH:sta sekä lääkeaineen rasvaliukoisuudesta. (17)

Elimistön rasvakudos muodostaa suuren tilan, johon rasvaliukoiset aineet pystyvät liukenemaan. Lääkeaineen rasvaliukoisuutta kuvaa sen rasva-vesijakautumiskerroin, joka kuuluu farmakokinetiikan kannalta keskeisiin lääkeainetta kuvaaviin suureisiin. Lääkeaineiden kertyminen rasvakudokseen on hidasta, koska rasvakudoksen

verenkierto on vähäistä. Rasvan osalta jakautumisen tasapainon saavuttaminen vaatii pitkäaikaisen lääkityksen. (17)

Myös muihin kudoksiin kertyy lääkaineita. Esimerkiksi tetrasykliini helposti kalsiumia sitovana yhdisteenä kertyy luustoon ja hampaisiin. (4)

Keskushermosto muodostaa elimistössä suojatun alueen, jonne monet lääkaineet eivät pääse. Tämä johtuu siitä, että keskushermostoa suojaa veri-aivoeste, joka estää useita lääkaineita kulkemasta vapaasti keskushermoston ja veren välillä. (17)

Lääkaineelle voidaan määrittää jakautumistilavuus V_d , joka kertoo, kuinka suureen tilavuuteen aineen pitäisi olla liuennut, jotta liuoksen lääkainekonsentraatio vastaisi plasman lääkainekonsentraatiota (4).

2.3.6 Lääkaineiden eliminaatio

Yleistä

Lääkaineiden eliminaatio käsittää sekä niiden muuntumisen toiseksi molekyyleiksi että erittymisen kehosta sellaisenaan tai muuntuneina. Tarkalleen ottaen määritelmään kuuluu se, että lääkeaine poistuu irreversiibelisti eli palautumattomasti elimistöstä. Tarkennus on tarpeellinen, koska lääkeaine, joka on jo erittynyt sappinesteen mukana suoleen poistuaakseen ulosteen mukana elimistöstä tai erittynyt munuaisissa alkuvirtsaan, voi imeytyä takaisin verenkiertoon aktiivisena lääkaineena. Tätä kutsutaan enterohepaattiseksi kierroksi, kun sappeen erittynyt aine imeytyy takaisin suolesta. Eräillä lääkeaineilla ja hormoneilla enterohepaattiseen kiertoon päätyvä lääkkeen tai hormonin osuus on merkittävä, mikä pidentää niiden vaikutusaikaa. (4)

Lääkaineiden eliminaation kannalta keskeisimpiä kudoksia ovat munuaiset sekä maksa. Munuaisten yksi tärkeimmistä tehtävistä on vieraiden aineiden sekä niiden metaboliittien erittäminen elimistöstä. Maksa puolestaan on elimistön merkittävin lääkeaineiden metaboloija, minkä lisäksi maksasta erittyy sapsen kautta jonkin verran lääkaineita suoleen. Maksan lisäksi lääkkeiden metaboloitumista tapahtuu vähäisemmissä määrin myös muissa elimissä kuten plasmassa sekä suolessa. (17, 21)

Lääkeaineiden metabolia

Lääkkeen metaboloituessa lääkeaine muuttuu toiseksi molekyyliksi entsyymin katalysoimassa reaktiossa. Lääkeaineen metaboloituminen on sen erittymisen kannalta tärkeämpää rasvaliukoisille kuin vesiliukoisille lääkkeille. Rasvaliukoiset lääkkeet muuttavat metaboloituessaan vesiliukoisemmiksi, mikä tehostaa niiden erittymistä. Jo itsessään vesiliukoiset lääkeaineet eivät tarvitse tätä vaihetta erittyäkseen munuaisten kautta. (17)

Metaboliareaktiot voidaan jakaa kahteen ryhmään, faasin I ja faasin II reaktioihin, jotka tapahtuvat usein peräkkäin (17).

Faasi I:n reaktiot ovat katabolisia. Niissä molekyyli usein hapettuu, pelkistyy tai hydrolysoituu. Tämän vaiheen reaktioita kutsutaan funktionalisaatioksi, koska metaboloituvan molekyyliin muodostuu reaktiivinen ryhmä, johon toisessa vaiheessa liitetään vesiliukoisuutta lisäävä ryhmä, esimerkiksi glukuroniditähde. (17)

Lääkeaineiden metaboliassa ovat keskeisessä osassa sytokromi P450 eli CYP-entsyymit, jotka ovat laaja joukko hemiproteiineja. Geneettisen polymorfian takia yksilöiden välillä on eroja entsyymiperheen jäsenten toiminnassa, mikä selittää osittain eri ihmisten välisiä eroja lääkeaineiden farmakokinetiikassa. Lisäksi CYP-entsyymien aktiivisuuteen vaikuttavat ruuasta ja ympäristöstä peräisin olevat entsyymi-induktorit sekä -inhibiittorit. Esimerkiksi tupakan sisältämät aineet tehostavat CYP-entsyymien ilmentymistä eli tupakka kuuluu entsyymi-induktoreihin, jotka saattavat nopeuttaa joidenkin lääkkeiden eliminaatiota. (4) Greippimehu puolestaan entsyymi-inhibiittorina hidastaa joidenkin CYP-entsyymien toimintaa ja samalla hidastaa kyseisen entsyymin avulla metaboloituvien lääkkeiden eliminaatiota. Tällöin kyseisen lääkeaineen pitoisuus elimistössä nousee ja elimistö altistuu liian voimakkaalle lääkevaikutukselle. Useat kliinisesti merkittävät lääkeaineinteraktiot johtuvat lääkeaineiden maksametaboliassa tapahtuvista muutoksista. (17)

Faasi II:n reaktioissa reaktiivisen ryhmään paikalle liitetään toinen molekyyli, esimerkiksi glukuronyyli-, sulfaatti-, metyyli-, asetyyli-, glysyyl- tai glutationiryhmä. Reaktiivinen ryhmä on voitu liittää metaboloitavaan lääkeaineeseen faasin I reaktiossa, mutta se voi olla osa metaboloitumatonta molekyyliä, lääkkeen oma sivuketju. Faasi II:n reaktion lopputuotteena syntyy inaktiivinen ja usein alkuperäistä lääkeainetta vesiliukoisempi metaboliitti, mutta on olemassa myös monia lääkkeitä, joiden metaboliitit vastaavat osittain tai kokonaan lääkkeen kliinisestä vaikutuksesta. Tyypillisesti lopputuote on vesiliukoisena molekyylinä helpommin erittyvä ja voidaan erittää virtsaan tai sappeen. (17)

Erittyminen

Vierasaineiden erittymistä tapahtuu munuaisissa, maksasta sapsen kautta suoleen sekä keuhkoissa. Keuhkojen kautta eritetään muun muassa inhalaatioanesteetteja eli anestesiassa käytettäviä kaasumaisia nukutusaineita. Myös hikeen ja rintamaitoon erittyy pieniä määriä lääkeaineita. Kuten aikaisemmin on jo mainittu, lääkeaine voidaan erittää alkuperäisenä molekyylinä tai sen metaboliittina. (17)

Lääkeaineiden erittyminen virtsaan

Munuaisten kautta erittyy virtsaan lääkeaineita ja niiden metaboliitteja suodattamalla glomeruluksista sekä sekreetiolla ja diffuusiolla tubuluksista. Osa tästä virtsaan eritetystä lääkemäärästä ei kuitenkaan poistu elimistöstä, koska osa imeytyy takaisin. Kirjassa Farmakologia ja toksikologia lääkeaineen munuaispuhdistumaa eli plasmatilavuutta, joka aikayksikköä kohti puhdistuu lääkeaineesta, kuvataan alla olevalla kaavalla, jossa sekreetiolla tarkoitetaan aktiivista erittämistä. (4)

$$\text{munuaispuhdistuma} = \text{filtraatio} + \text{sekreetio} - \text{absorptio}. \quad (2.2)$$

Munuaisten kautta erittyvien lääkkeiden erittymisnopeudessa on suuria eroja. Tavallisesti metaboliitit erittyvät alkuperäistä lääkeainemolekyyliä nopeammin. (17)

Munuaisten glomeruluksista pääsevät erittymään virtsaan käytännössä kaikki verenkierrassa proteiineihin sitoutumattomina kulkevat lääkeaineet, koska ne ovat

riittävän pieniä. Proteiineihin sitoutuneet lääkemolekyylit eivät pääse filtoitumaan, koska albumiini, plasman tärkein lääkkeitä sitova proteiini, ei mahdu glomerulusten huokosten läpi. (17)

Alkuvirtsan kulkiessa munuaistubulusta pitkin kohti kokoojaputkea virtsaan voidaan erittää peritubulaarisista kapillaareista lääkkeitä tubuluksen luumeniin. Munuaistubuluksissa on ei-selektiivisiä kuljettajaproteiineja. Osa niistä siirtää verenkierron ja tubuluksen välillä happamia lääkkeitä molekyyleja sekä muita happamia yhdisteitä. Osa puolestaan kuljettaa orgaanisia emäksiä. Kuljettajaproteiinit ovat munuaisten tehokkain lääkkeitä eritystapa. Kuljettajien avulla lääkkeet voivat erittyä elektrokemiallista gradienttia vastaan eli myös tilanteissa, joissa tubulusten lääkkeitäpitoisuus on suurempi kuin peritubulaaristen kapillaarien plasmassa. Myös proteiineihin sitoutunut lääkeaine voi erittyä virtsaan tässä vaiheessa. Koska kuljettajaproteiinit kuljettavat monia erilaisia aineita, lääkkeet joutuvat kilpailemaan kuljettajaan sitoutumisesta. (17)

Suurin osa alkuvirtsan vedestä imeytyy takaisin verenkiertoon, mikä tapahtuu diffuusiolla. Samalla reabsorboituu monia aineita, muun muassa rasvaliukoisia lääkkeitä, kun taas vesiliukoiset jäävät virtsaan. Läkkeitäiden sekä niiden metaboliittien vesiliukoisuudella on tässä vaiheessa suuri merkitys. Koska liuoksen pH vaikuttaa molekyylin ionisaatioon, virtsan pH ja siihen vaikuttavat tekijät vaikuttavat myös lääkkeitäiden erittymiseen. Virtsan happamoituminen lisää heikkojen emästen erittymistä ja samalla vähentää heikkojen happojen imeytymistä. Virtsan happamuuteen vaikuttamalla voidaan tarvittaessa lisätä tiettyjen lääkkeitäiden erittymistä. Esimerkiksi salisylaattimyrkytyksessä voidaan asetyylisalisylhapon metaboliittien eritystä nopeuttaa muuttamalla virtsaa alkaliseksi annostelemalla suoneen bikarbonaattiliuosta. (17)

Läkkeitäiden erittyminen sappien ja enterohepaattinen kierto

Veren kiertäessä maksassa maksasolut siirtävät plasmasta lääke- sekä muita aineita sappien. Järjestelmä muistuttaa eri aineiden erittymistä munuaisissa. Sappitiehyt laskee ohutsuoleen, jossa sappi sekoittuu suolen sisältöön.

Suolessa osa vesiliukoisista lääkeainemetaboliiteista hydrolysoituu takaisin rasvaliukoisemmaksi molekyyliksi, joka pystyy imeytymään suolesta takaisin verenkiertoon metaboloitavaksi ja eritettäväksi. Tätä kiertokulkua maksasta sapen kautta suoleen ja suolesta verenkierron kautta takaisin maksaan kutsutaan enterohepattiseksi kierroksi. Kierto hidastaa lääkkeiden eliminaatiota. Enterohepaattinen kierto voi olla voimakasta, kuten esimerkiksi rifampisiinilla ja etinyyliestradiolilla, ja liittyy kyseisten lääkeaineiden terapeutin pitoisuuden ylläpitämiseen elimistössä. (4)

2.4 Antiretroviraalilääkitys

2.4.1 Yleistä

World Health Organization eli Maailman terveysjärjestö (WHO) on julkaissut ohjeet nuorten sekä aikuisten HIV-potilaiden antiretroviraali- eli ARV-lääkityksestä. Tuorein päivitys ohjeesta on julkaistu 2013. Ensi- ja toissijaisten lääkeyhdistelmien lisäksi ohjeessa on myös huomioitu erikseen raskaana olevat HIV-positiiviset naiset sekä liitännäisinfektioista tuberkuloosi- sekä B-hepatiittipotilaat. WHO:n suositusten mukaan ARV-lääkitys tulisi aloittaa HIV-potilaille, joiden immuunipuolustukseen kuuluvien CD4-solujen taso on alle 350 solua/mm³ tai joilla on WHO:n asteikolla kolmannen tai neljännen tason HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita. Kolmannen tason komplikaatioihin kuuluvat muun muassa krooninen ripuli, merkittävä laihtuminen, keuhkotuberkuloosi sekä vaikeat bakteeri-infektiot. Neljännen tason komplikaatioihin lukeutuvat puolestaan esimerkiksi ekstrapulmonaarinen eli muissa elimissä kuin keuhkoissa oleva tuberkuloosi sekä tietyt syöväet. (22)

HAART eli high active antiretroviral therapy on HIV:n lääkehoidon kulmakivi, joka pitkäaikaisessa käytössä pidentää huomattavasti HIV-potilaiden elinaikaa. Se perustuu kolmen tai useamman antiretroviraalisen lääkkeen yhdistelmään. (23) HIV-infektion ensisijaiseksi hoidoksi suositellaan kahden nukleosidirakenteisen viruksen käänteiskopioijaentsyymin estäjän (nucleoside reverse transcriptase inhibito, NRTI) sekä yhden muun kuin nukleosidirakenteisen käänteiskopioijaentsyymin estäjän (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) yhdistelmä-lääkitystä. Toisen ensimmäiseksi mainituista lääkkeistä tulisi olla joko tsidovudiini tai tenoforiini. Näistä kahdesta valitun lääkkeen rinnalle toiseksi NNRTI-luokan lääkkeeksi suositellaan lamivudiinia. Tenoforiini voidaan yhdistää vaihtoehtoisesti emtrisitabiini lamivudiinin sijaan. NNRTI-lääkkeissä on myös kaksi vaihtoehtoa, joko efavirentsi tai nevirapiini. Molemmat lääkkeet ovat yhtä tehokkaita osana yhdistelmä-ARV-hoitoa, mutta niissä on eroja haittavaikutuksissa sekä lääkeinteraktiossa. Nevirapiinin käytön etuina on myös parempi saatavuus sekä hinta efavirentsiin verrattuna. (22)

Toissijaiseksi lääkeyhdistelmäksi WHO suosittelee ritonaviiria yhdistettynä HIV-proteaasin estäjään sekä kahteen NRTI:in, joista toisen tulisi olla tsidovudiini tai tenoforiini. Proteaasin estäjistä ensisijaiset vaihtoehdot ovat atatsanaviiri tai lopinaviiri. Monissa maissa ensilinjan ARV-lääkeyhdistelmään kuuluu stavudiini, koska se on suhteellisen edullinen. WHO ei kuitenkaan suosittele sen käyttöä haittavaikutusten takia. (22)

Tähän katsauksen on valittu ART-yhdistelmäksi lamivudiini, tsidovudiini ja nevirapiini. Niiden suositellut annokset on koottu taulukkoon 1 ja toimintamekanismeja sekä farmakokinetiikkaa käsitellään erikseen jäljempänä.

Taulukko 1. HIV:n hoidossa käytettyjen ensilinjan lääkkeiden annostus.

| Lääkeaine | Annos (mg) |
|--------------|--|
| Lamivudiini | 150 mg kahdesti päivässä tai 300 mg kerran päivässä |
| Tsidovudiini | 250 – 300 mg kahdesti päivässä |
| Nevirapiini | 200 mg kerran päivässä 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen 200 mg kahdesti päivässä |

Lähde: (22)

2.4.2 Nevirapiini

Nevirapiinia käytetään osana HIV-infektion yhdistelmä lääkehoitoa yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. HAART-hoidossa nevirapiini yhdistetään kahteen nukleosidianalogiin (24). Toisin kuin lamivudiini ja tsidovudiini nevirapiini ei ole nukleosidianalogi vaan HIV-1 käänteiskopioijaentsyymien selektiivinen inhibiittori. Koska näillä lääkeaineilla on eri vaikutusmekanismi, ne yhdessä estävät tehokkaasti HI-virusta hyödyntämästä ihmisen omien solujen aineenvaihduntaa uusien viruspartikkeleiden rakentamiseen. Tämän lisäksi eri tavoilla retroviruksen toimintaa haittaavien lääkkeiden yhdistämisen etuna on lääkeresistenssin pienempi riski. (4)

Nevirapiini imeytyy hyvin, yli 90 prosenttisesti suun kautta annosteltuna. Lamsomin ym. tutkimuksessa oraaliliuoksen hyötyosuus oli 93 % ja tablettimuodon hyötyosuus oli 91 % (25).

Nevirapiini on rasvaliukoinen ja fysiologisessa elimistön pH:ssa pääasiassa ionisoitumattomassa muodossa. Plasman proteiineihin sitoutuva osuus on noin 60 %. (26)

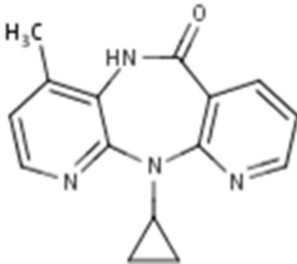
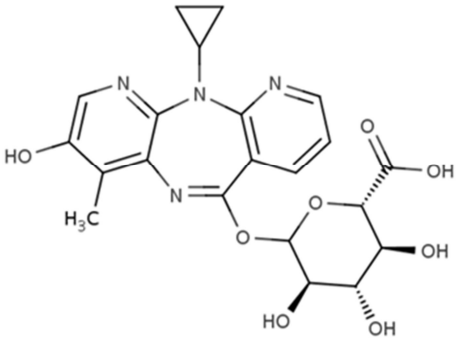
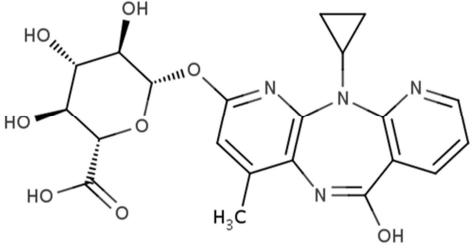
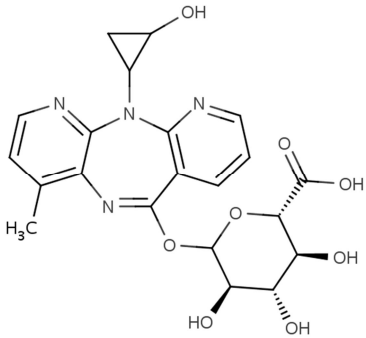
Suurin osa nevirapiinista metaboloituu maksan sytokromi P450-entsyymin välityksellä ja erittyy glukuronidikonjugaatteina virtsaan. Koehenkilöillä, joille oli annettu sekä normaalia että radioaktiivisesti leimattua nevirapiinia suun kautta, 91,4 % radioaktiivisesti leimatusta nevirapiinista erittyi annostelua seuranneina 10 päivänä. Tästä määrästä 81,3 % erittyi virtsaan ja 10,1 % ulosteisiin. Plasman nevirapiinipitoisuuden puoliintumisaika oli tutkimuksessa 20,0 tuntia ja radioaktiivisuuden 21,3 tuntia. Virtsaan erittyi lukuisia eri nevirapiinin metaboliitteja: 3-hydroksinevirapiiniglukuronidia (25,7 %), 2-hydroksinevirapiiniglukuronidia (18,6 %) ja 12-hydroksinevirapiiniglukuronidia (23,7 %), 8-hydroksinevirapiiniglukuronidia (1,3 %), 3-hydroksinevirapiinia (1,2 %), 12-hydroksinevirapiinia (0,6 %) ja 4-karboksinevirapiinia (2,4 %). Vain 2,7 % lääkeaineesta erittyi muuttumattomana virtsaan. (27) Taulukossa 2 on koottuna edellä mainitut virtsaan erittyvät lääkeaineen muodot.

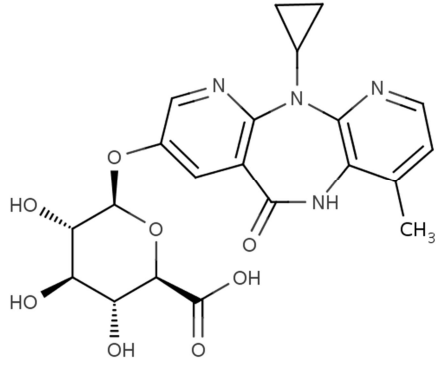
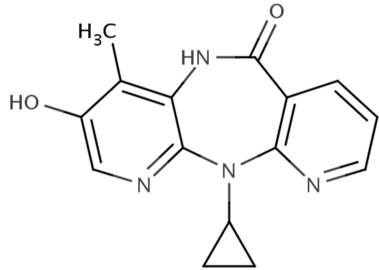
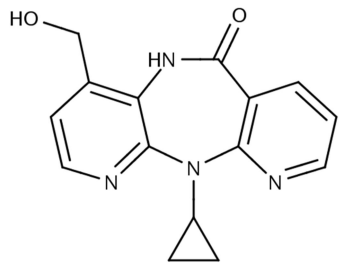
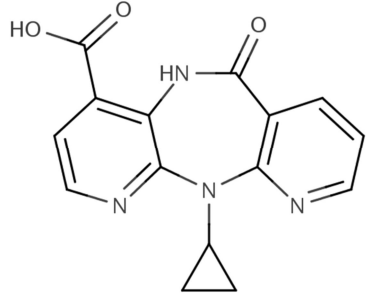
Toistuvasti annosteltuna nevirapiini indusoi omaa metaboliaansa. Tämän autoinduktioksi kutsutun ilmiön takia nevirapiinin puhdistuma kasvaa jopa kaksinkertaiseksi 2–4 viikon päivittäisen lääkehoidon aikana ja saavuttaa huippunsa 28 päivässä. Puhdistuma pysyi vakaana pidempiaikaisessa hoidossa. (28)

Nevirapiinin moolimassa on 282,3 g/mol, 2-, 3-, 8- sekä 12-hydroksinevirapiiniglukuronidin 458,4 g/mol, 3- sekä 12-hydroksinevirapiinin 282,3 g/mol ja 4-karboksinevirapiinin 296,3 g/mol (29). Glukuronaatin osuus metaboliittien massasta on noin 194,1 g/mol. Lääkeaineiden ja metaboliittien moolimassoja

käytetään jäljempänä tulososiossa laskettaessa virtsaan erittyviä lääkeaine- ja metaboliittimääriä.

Taulukko 2: Nevirapiinin erittyminen muuntumattomana virtsaan sekä merkittävimmät virtsaan erittyvät metaboliitit prosentteina.

| Lääkeaine/metaboliitti | Osuus (%) | Molekyyli |
|-----------------------------------|-----------|--|
| Nevirapiini | 2,7 |  |
| 3-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 25,7 |  |
| 2-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 18,6 |  |
| 12-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 23,7 |  |

| Lääkeaine/metaboliitti | Osuus (%) | Molekyyli |
|----------------------------------|-----------|--|
| 8-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 1,3 |  |
| 3-hydroksinevirapiini | 1,2 |  |
| 12-hydroksinevirapiini | 0,6 |  |
| 4-karboksinevirapiini | 2,4 |  |

Kuvat: Drugbank (2013)

Lähde: (27)

2.4.3 Lamivudiini

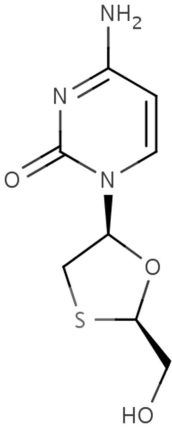
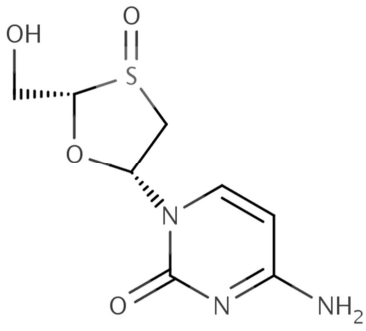
Lamivudiini on dideoksinukleosidianalogi, joka inhiboi HI-viruksen käänteiskopioijaentsyymiä ja lopettaa ennenaikaisesti viruksen RNA:sta käännettävän DNA-juosteen kokoamisen (4). Lamivudiinia voidaan käyttää osana HAART-hoidon lääkeyhdistelmää, mutta sitä käytetään myös yksinään B-hepatiitin lääkehoidossa (30).

Lamivudiini imeytyy nopeasti suun kautta annosteltuna, ja plasman huippupitoisuus saavutetaan 0,5–1,5 tunnissa lääkkeen ottamisen jälkeen (30, 31). Brunon ym. lamivudiinin kerran päivässä ja kaksi kertaa päivässä tapahtuvaa annostelua vertailevassa tutkimuksessa huippupitoisuudet saavutettiin myöhemmin, 0,9–2,3 tuntia lääkkeen ottamisesta kaksi kertaa päivässä annosteltaessa ja 0,9–3,5 tuntia päivittäisellä kerta-annostuksella, mutta johtopäätelmissä todettiin, ettei annostelutavalla ollut selvää eroa vertailtaessa plasman lääkeainepitoisuuksia (32). Lääkkeen hyötyosuus on 82 % aikuisilla ja 68 % lapsilla (30, 31). Plasman proteiineihin sitoutuvan lääkkeen osuus on alle 36 % (31). Lamivudiini jakautuu elimistön eri nestetiloihin ja kulkeutuu istukan läpi sikiön verenkiertoon (30, 31).

Lamivudiiniannoksesta noin 70 % erittyy munuaisten kautta virtsaan muuntumattomana lääkeaineena (30, 31, 33). Van Leeuwen ym. mukaan lamivudiinilla ei ole raportoitu metaboliitteja (34). Kuitenkin Johnsonin ym. mukaan noin 5 % erittyy transsulfoksidimetaboliittina. Tämän metaboliitin osuus kasvaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksanvajaatoiminta ei vaikuta lääkkeen farmakokinetiikkaan. Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on noin viidestä seitsemään tuntia. (30, 31) Myös Pharmaca Fennicassa Epivir-nimiselle lamivudiinivalmisteelle ilmoitetut tiedot ovat yhtenevät. Niiden mukaan lamivudiinin munuaispuhdistuma on noin 0,32 l/tunti/kg ja se erittyy pääasiallisesti aktiivisesti munuaistubuluksessa orgaanisten kationien kuljettajaproteiinien avulla. (35) Kumarin ja kumppaneiden tutkimuksessa, jossa tutkittiin virtsan lamivudiinimäärityksen toimivuutta lääkehoitoon sitoutumisen mittarina, todetaan, että noin 91 % otetusta lääkkeestä oli erittynyt virtsaan 24 tuntia lääkkeen ottamisesta (33). Lamivudiinin ja sen metaboliittien virtsaan erittyvät prosenttiosuudet on koottu taulukkoon 3.

Lamivudiinin moolimassa on 229,5 g/mol ja lamivudiinisulfoksidin 245,3 g/mol (29).

Taulukko 3: Lamivudiinin ja sen metaboliittien virtsaan erittyvät osuudet prosentteina.

| Lääkeaine/metaboliitti | Osuus (%) | Molekyyli |
|------------------------|-----------------|---|
| Lamivudiini | 70 ¹ |  The structure shows a pyrimidine ring with an amino group (NH ₂) at the 6-position and a carbonyl group (C=O) at the 2-position. Attached to the 4-position of the pyrimidine ring is a 2-hydroxypropylthio group, where the propyl chain is connected to the sulfur atom, and a hydroxyl group (HO) is attached to the second carbon of the propyl chain. |
| Lamivudiinisulfoksidi | 5 ² |  The structure is similar to lamivudine but with a sulfoxide group (S=O) on the sulfur atom of the propylthio chain. The pyrimidine ring has an amino group (NH ₂) at the 6-position and a carbonyl group (C=O) at the 2-position. The propyl chain is connected to the sulfur atom, and a hydroxyl group (OH) is attached to the second carbon of the propyl chain. |

Kuvat: Drugbank (2013)

Lähde: ¹ (30, 31, 33), ² (30).

2.4.4 Tsidovudiini

Tsidovudiini on dideoksinukleosidianalogi, kuten lamivudiini, ja kuuluu sen tavoin käänteiskopioijaentsyymin estäjiin (4). Tsidovudiini kuuluu WHO:n suositteleman HIV-yhdistelmähoiton ensilinjan lääkkeisiin (22). Yhdistettynä lamivudiiniin lääkkeiden vaikutus on synergistinen (4).

Tsidovudiini on rasvaliukoinen. Se imeytyy nopeasti ruuansulatuskanavasta ja sen hyötyosuus on 60–70 %. (4) Yksilöerot ovat kuitenkin suuria, ja mahan sisältö vaikuttaa myös imeytymiseen. (36) Tiedot plasman proteiineihin sitoutumisesta vaihtelevat. Toisten lähteiden mukaan noin 34–38 % on sitoutuneena plasman proteiineihin (4, 37), mutta myös alle 25 %:n sitoutumisesta on raportoitu (38).

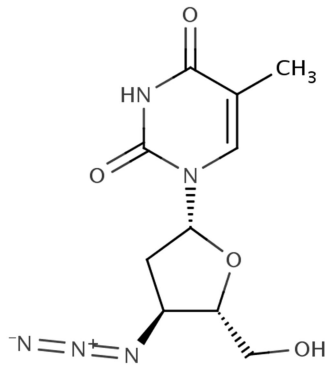
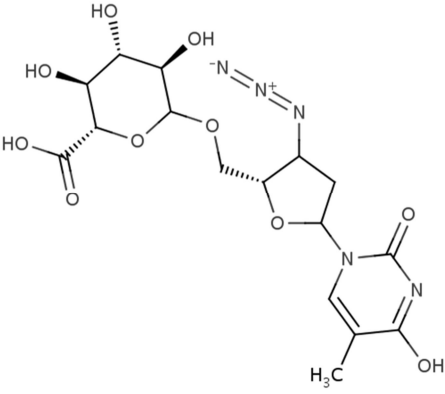
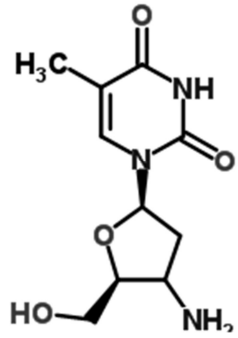
Suurin osa tsidovudiinista metaboloituu maksassa ja erittyy munuaisten kautta virtsaan. Tsidovudiinilla on kolme metaboliittia, joista päämetaboliitti, tsidovudiinin 5-glukuronidijohdannainen (3'-atsido-3'-deoksi-5'-O-beeta-D-glukopyranuronosyylitymidiini, GZDV), on toisten lähteiden mukaan aktiivinen (39) ja toisten lähteiden mukaan epäaktiivinen metaboliitti (40). Kahden muun metaboliitin, 3'-amino-3'-deoksitymidiinin (AMT) ja sen 5-glukuronidin, aktiivisuudesta ei ole tietoa. Näitä kahta metaboliittia muodostuu vain pieni määrä mutta ne ovat toksisia. (39) Arviot virtsaan muuntumattomana erittyvistä tsidovudiinin osuudesta vaihtelevat 14–25 prosentin välillä (4, 36, 38) ja tsidovudiinin eri metaboliittien yhteenlasketuksi osuudeksi mainitaan 75 prosenttia suun kautta annostelun jälkeen (38). GZDV:n osuus virtsaan erittyvästä lääkemäärästä vaihtelee eri lähteittäin. Pharmaca Fennican mukaan osuus on 50–80 % (37), Acostan ym. mukaan 60–70 % suun kautta annosteltuna tai suoneen annostelu (36) ja Drugbank-tietokannan mukaan osuus on 45 % suoneen annosteltuna (40). AMT-glukuronidi erittyy ilmeisesti ainoastaan sappeen, kun taas AMT ei erity sitä kautta lainkaan (41). Tsidovudiinin ja sen metaboliittien virtsaan erittyvät prosenttiosuudet on koottu taulukkoon 4.

Tsidovudiini läpäisee istukan, minkä lisäksi sitä on mitattu siemennesteestä sekä maidosta (37). Tutkimuksessa, jossa annettiin suoraan suoneen kerta-annos

radioaktiivisesti merkattua tsidovudiinia, suurin osa radioaktiivisesta aineesta oli eliminoitunut 24 tunnin sisällä (41).

Tsidovudiinin moolimassa on 267,2 g/mol, GZDV:n 443,4 g/mol ja AMT:n 241,2 g/mol (29).

Taulukko 4: Tsidovudiinin ja sen metaboliittien virtsaan erittyvät osuudet prosentteina.

| Lääkeaine/metaboliitti | Osuus (%) | Molekyyli |
|------------------------|---|--|
| Tsidovudiini | 14 ¹ 20 ² 25 ³ |  |
| GZDV | 50–80 ⁴ 60–70 ² |  |
| AMT | - |  |

Kuvat: Drugbank, ChemSpider (2013)

Lähde: ¹ (38), ² (36), ³ (4), ⁴ (37)

2.5 Tuberkuloosi ja sen lääkehoito

2.5.1 Yleistä

Tuberkuloosi on yleisin HIV-infektoon liittyvä opportunisti-infektio sekä yleisin HIV-potilaiden kuolinsyy. Vuonna 2011 noin 430 000 ihmistä kuoli tämän infektioyhdistelmän takia. Samaan aikaan todettiin arviolta 8,7 miljoonaa uutta tuberkuloositapausta, joista 1,1 miljoonaa oli HIV-positiivisia. Näistä yhtä aikaa HIV:tä ja tuberkuloosia kantavista potilaista 79 % oli Saharan eteläpuoleisesta Afrikasta. HIV-potilailla on 12–20-kertainen riski saada tuberkuloositartunta. Kaiken kaikkiaan maailman kaikista noin 34 miljoonasta HIV-potilaasta noin kolmanneksella on latentti, oireilematon tuberkuloosi-infektio. Heillä on 21–34-kertainen riski kehittää aktiivi tuberkuloosi. (42)

Antiretroviraalinen lääkehoito on tuberkuloosia sekä HIV-infektiota yhtä aikaa sairastavan potilaan hoidon kulmakivi. ARV-hoito vähentää tuberkuloosin ilmaantuvuutta merkittävästi sekä yksilö- että populaatiotasolla. Todettaessa tuberkuloosi HIV-potilaalla suositellaan aloitettavaksi välittömästi tuberkuloosilääkitys sekä ARV-lääkitys kahdeksan viikon sisällä tuberkuloosilääkityksen aloituksesta. Ensisijainen ARV-lääkeyhdistelmä tuberkuloosi-infektion saaneelle HIV-potilaalle on tsidovudiinin, lamivudiinin ja efavirentsin yhdistelmä, koska nevirapiinilla ja tuberkuloosilääkkeenä käytetyllä rifampisiinilla on interaktioita. Rifampisiini indusoi sytokromi P450:n toimintaa, minkä takia useiden lääkkeiden pitoisuudet plasmassa laskevat käytettäessä yhtä aikaa rifampisiinin kanssa. (22)

Tuberkuloosin hoidossa käytetään yleisesti useamman antibiootin yhdistelmähoitoa lääkeresistenssiriskin takia. Suositukset lääkeyhdistelmässä käytettävistä lääkkeistä sekä hoidon kestosta vaihtelevat riippuen tuberkuloosin aktiivisuudesta, aikaisemmista hoidoista ja muista tekijöistä. Esimerkiksi 55–70-kiloisen henkilön lääkitykseen kuuluu 300 mg isoniatsidia, 600 mg rifampisiinia, 1800 mg pyratsiiniamidia ja 1100 mg etambutolia päivittäin kahden kuukauden ajan, minkä jälkeen hoito jatkuu neljä

kuukautta annostuksella 600 mg isoniatsidia ja 600 mg rifampisiinia kolme kertaa viikossa. (43) Tästä lääkeyhdistelmästä on tähän katsaukseen valittu rifampisiini lähemmän tarkastelun kohteeksi. Vaikka rifampisiini nevirapiinin tasojä, annoksen nostoa ei suositella sivuvaikutusten takia (44, 45, 46).

Katsaukseen myös valittu siprofloksasiini on tuberkuloosin hoidossa käytetty toisen linjan antibiootti. Lääkeyhdistelmä, jossa käytetään siprofloksasiinia 750 mg päivittäin neljän kuukauden ajan sekä lisäksi rifampisiinia ja isoniatsidia puoli vuotta, on todettu teholtaan isoniatsidin, rifampisiinin, pyratsiiniamidin ja etambutolin yhdistelmää heikommaksi HIV-potilaiden tuberkuloosin hoidossa. (47) Sitä suositellaankin käytettäväksi vain, jos ensilinjan yhdistelmät osoittautuvat maksatoksiksiksi tai taudin aiheuttaja on MDR- eli monille lääkkeille resistentti tuberkuloosikanta (48, 49).

Katsaukseen on myös valittu trimetopriimi ja sulfametoksatsoli, joiden aloittamista WHO suosittelee muun hoidon rinnalle tuberkuloosiin sairastuneille HIV-potilaille (43). Tätä hoitoa käytti WHO:n arvion mukaan 410 000 potilasta vuonna 2011 (42). Lääkeyhdistelmän aloittaminen annoksella 800 mg trimetopriimiä ja 160 mg sulfametoksatsolia vähentää huomattavasti potilaiden kuolleisuutta sekä sairaalahoidon tarvetta (50).

2.5.2 Rifampisiini

Rifampisiini kuuluu rifamysiiniantibiootteihin. Sitä käytetään muun muassa tuberkuloosilääkkeenä, koska se tehoaa erilaisiin mykobakteereihin, joihin tuberkuloosibakteeri, *M. tuberculosis*, lukeutuu. Rifampisiini estää mykobakteerin RNA-synteesin inhiboimalla DNA-riippuvaista RNA-polymeraasia. (51)

Rifampisiini imeytyy nopeasti ja lähes kokonaan suolistosta. Imeytymiseen vaikuttaa, otetaanko lääke ruokailun yhteydessä, sillä ruoka hidastaa imeytymistä (4, 51). Rifampisiinin hyötyosuus on kerta-annostelulla 93 %. Hyötyosuus kuitenkin pienenee toistuvalla annostelulla 68 prosenttiin ensikierron metabolian tehostuessa autoinduktion takia. (52)

Rifampisiini sitoutuu plasman proteiineihin 70–97 prosenttisesti (4, 51, 53). Sitoutuminen on kuitenkin heikkoa, minkä lisäksi rifampisiini liukenee hyvin rasvaan. Tämän takia lääke jakautuu laajalti elimistön nestetiloihin. (4, 51)

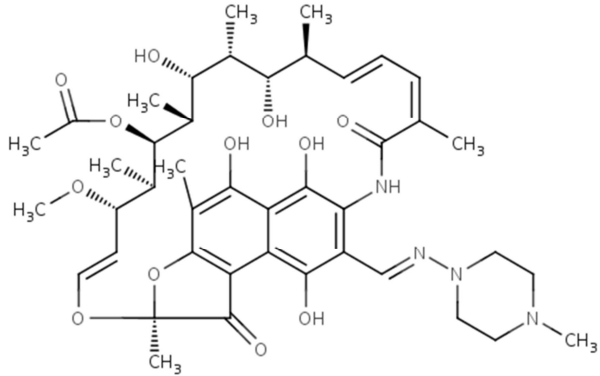
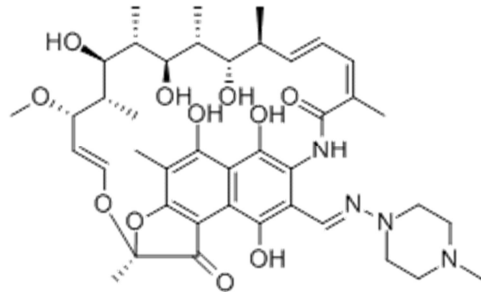
Maksa on rifampisiinin eliminaation kannalta keskeinen paikka. Lääke erittyy enimmäkseen sapen kautta suoleen ja osa jää kiertämään enterohepaattiseen kiertoon. Sappeen erittyvän lääkeaineen osuus pienenee annoksen kasvaessa sekä maksan vajaatoiminnassa. (4, 51) Maksan erityskapasiteetti saturoituu 300–450 mg annoksilla (53). Ulostesiin erittyy noin 50–60 % annoksesta (53, 54). Rifampisiinin tärkein metaboliitti on 25-deasetyyylirifampisiini, joka on aktiivinen sekä rifampisiinia polaarisempi (52, 53). Se on myös vallitseva metaboliitti sapessa (51). Arviot metaboloitumattoman rifampisiinin sapen kautta erittyvästä osuudesta vaihtelevat. Lambetin ja O’Gradyn mukaan sapen kautta erittyy noin 15 prosenttia annoksesta (51). Toisaalta Pharmaca Fennican tietojen mukaan ulostesiin erittyy noin 30 prosenttia annoksesta (54). Sappeen ja ulostesiin erittyvän määrän vertailtavuutta on vaikea arvioida enterohepaattisen kierron takia. Lisäksi kirjallisuudessa mainitaan myös 3-formyyylirifampisiini toisena merkittävänä metaboliittina (52) sekä hydrolysoitunut muoto (54) ja glukuronidikonjugaatti (53).

Arviot rifampisiiniannoksen virtsaan erittyvästä osuudesta vaihtelevat 30–50 prosentin välillä (53, 54, 55). Virtsaan erittyy 12,5–16,4 % kerta-annoksesta metaboloitumattomana rifampisiinina (54, 56, 57). Suurin piirtein saman verran erittyy deasetyloitua muotoa (51, 54). Rifampisiinin ja sen metaboliittien virtsaan erittyvät prosenttiosuudet on koottu taulukkoon 5.

Rifampisiini nopeuttaa useiden lääkeaineiden metaboliaa, minkä lisäksi sen oma metabolia maksassa tehostuu toistuvasti annosteltuna (4, 51). HIV-potilailla on havaittu tuberkuloosilääkkeiden normaalia heikompaa imeytymistä sekä siihen liittyen terveitä verrokkeja matalampia plasman lääkeainepitoisuuksia hoidon aikana (58).

Rifampisiinin moolimassa on 822,9 g/mol ja 25-deasetyyilirifampisiinin 780,9 g/mol (29).

Taulukko 5: Rifampisiinin sekä sen metaboliitin virtsaan erittyvät osuudet prosentteina.

| Lääkeaine/Metaboliitti | Osuus (%) | Molekyyli |
|----------------------------|--|---|
| Rifampisiini | 12,5 ¹ 15,6±0,8 ² |  |
| 25-deasetyyilirifampisiini | 13–16 ³ |  |

Kuvat: Drugbase, Chemical Book (2013)

Lähde: ¹ (57), ² (56), ³ Arvio kaikkien metaboliittien osuudesta virtsassa, deasetyylimuoto yleisin (51, 54)

2.5.3 Siprofloksasiini

Siprofloksasiini on fluorokinoloneihin kuuluva antibiootti, joka estää DNA-gyraasin toimintaa ja sitä kautta bakteerin DNA:n kahdentumista. (4)

Siprofloksasiini imeytyy hyvin suun kautta annosteltuna, ja sen hyötyosuus vaihtelee eri lähteiden mukaan 60–85 prosentin välillä (4, 51, 59, 60, 61, 62, 63, 64). Hyötyosuuteen vaikuttavat monet asiat. Bornerin ja kumppaneiden tutkimuksessa, jossa tutkittiin annoskoon sekä antoreitin vaikutusta siprofloksasiinin farmakokinetiikkaan, siprofloksasiinin hyötyosuus oli suun kautta annosteltuna 100

mg:n yksittäisen annoksen jälkeen 64 %, kun taas vastaavasti 500 mg:n annoksella hyötyosuus oli 52 %. Siprofloksasiinin hyötyosuus on siis suhteessa suurempi pienemmillä annoksilla. Samassa tutkimuksessa todettiin, että siprofloksasiinin ottaminen aamupalan yhteydessä vähensi imeytymistä 15–20 % verrattuna tyhjään mukaan otettuun lääkkeeseen. (65)

Lääkeaine jakautuu laajalle elimistön nestetiloihin ja kudoksiin kuten keskushermostoon sekä keuhkoihin, minkä takia siprofloksasiinilla on monia käyttöaiheita (51).

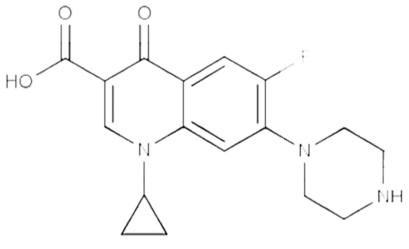
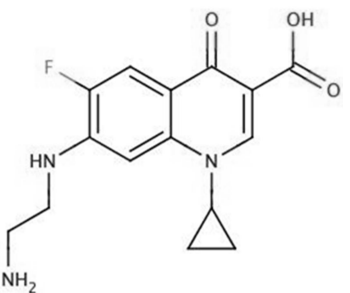
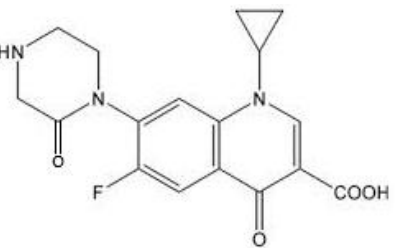
Osa siprofloksasiinista metaboloituu maksassa. Sillä on neljä tunnettua metaboliittia: desetyleenisiprofloksasiini eli M1, sulfonyylisiprofloksasiini eli M2, oksosiprofloksasiini eli M3 sekä M4. Ne ovat kaikki aktiivisia metaboliitteja. M1:n on antibioottisilta ominaisuuksiltaan heikko verrattuna siprofloksasiinin ja M2 on vielä heikompi. Myös M3 sekä M4, joka on metaboliiteista aktiivisin, ovat siprofloksasiinia heikompia aktiivisuudeltaan. (66)

95 % annostellusta siprofloksasiinista erittyy virtsaan ja ulosteisiin. Vain pieni osa tästä määrästä on siprofloksasiinin metaboliitteja. (51) Arviot virtsaan erittyvästä siprofloksasiinin määrästä vaihtelevat 26–70 prosenttiin (51, 61, 62, 63, 64, 65, 66). Oraalisella annostuksella 30–65 % erittyy virtsaan metaboloitumattomana (62). Höftkenin ym. tutkimuksessa metaboliittien osuus virtsaan erittyvästä lääkeaineesta oli 42,7 %. Laskimonsisäisellä annostuksella metaboliittien osuus virtsaan erittyvästä lääkeainemäärästä oli vähäisempi, vain 29,7 %, mikä selittyy suun kautta annosteluun liittyvällä ensikierron metaboliialla. (60) Virtsaan erittyy M1-metaboliittina 1,2 % ja M3-metaboliittina 5,5 % 250 mg:n oraalilla annostuksella (64). Munuaisten vajaatoiminnassa M1-muodossa erittyvän siprofloksasiinin osuus kasvaa kahteen prosenttiin virtsaan erittyvästä määrästä, ja M3:n määrä on munuaisfunktiosta riippumatta 3–4 % (62). Siprofloksasiinin ja sen metaboliittien virtsaan erittyvät prosenttiosuudet on koottu taulukkoon 6.

Osa siprofloksasiinista erittyy sappen ja jää kiertämään enterohepaattiseen kiertoon, mikä osaltaan pidentää siprofloksasiinin puoliintumisaikaa (51). Berganin ym. mukaan 15 % siprofloksasiinista erittyy ulosteisiin (62). Puolestaan Vance-Bryanin ja kumppaneiden mukaan siprofloksasiinin eliminaatiosta metabolian, sappen sekä suolen onteloon erittymisen (non-renal clearance) osuus on 33 %. (63)

Siprofloksasiinin moolimassa on keskimäärin 331,3 g/mol (29), desetyleenisiprofloksasiinin 305,3 g/mol ja oksosiprofloksasiinin 345,3 g/mol.

Taulukko 6: Siprofloksasiinin ja sen merkittävien metaboliittien virtsaan erittyvät osuudet prosentteina.

| Lääkeaine/metaboliitti | Osuus (%) | Molekyyl |
|----------------------------------|----------------------|--|
| Siprofloksasiini | 30–65 ¹ |  |
| desetyleenisiprofloksasiini (M1) | 1,2±0,4 ² |  |
| sulfonylisiprofloksasiini (M2) | - | |
| oksosiprofloksasiini (M3) | 5,5±1,6 ² |  |
| M4 | - | |

Kuvat: Drugbank, Pubchem, (2013)

Lähde: ¹ (62), ² (64)

2.5.4 Trimetopriimi ja sulfametoksatsoli

Trimetopriimi on bakteerien foolihapposynteesiä estävä antibiootti, jota käytetään usein yhdistettynä samanaikaisesti sulfonamidiin kuten sulfametoksatsoliin. Ne vaikuttavat peräkkäisissä vaikutuskohdissa foolihapon synteesissä ja niiden yhteisvaikutus on synergistinen. Trimetopriimin vaikutuskirjo on laaja, ja se tehoaa muun muassa malariaan, joka on plasmoidin aiheuttama sairaus. (4) Trimetopriimi ja sulfametoksatsoli käytettynä yhdessä eivät vaikuta toistensa farmakokinetiikkaan (67, 68).

Trimetopriimi imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti suolistosta (4, 69). Tarkkoja arvioita sen hyötyosuudesta ei löydy kirjallisuudesta. Trimetopriimi liukenee veteen heikosti ja sen pKa-arvoksi kirjallisuudessa ilmoitetaan lähteestä riippuen 7,2–7,3. Plasmassa 40–60 % lääkeaineesta on sitoutuneena plasman proteiineihin. (4, 51, 69, 70, 71)

Arviot virtsaan erittyvästä trimetopriimin ja sen metaboliittien osuudesta otetusta annoksesta vaihtelevat 75–97,5 prosentin välillä (4, 51, 68, 72). Suuri osa annoksesta erittyy vuorokauden kuluessa, mutta lääkeainetta voidaan todeta virtsassa 4–5 päivää annostelun jälkeen, mikä osittain selittää eri tutkimuksissa saatuja toisistaan poikkeavia kumulatiivisia eritysmääriä (51). Virtsaan erittyy muuntumattomana 50–82 % trimetopriimiannoksesta (4, 68). 8–15 % annoksesta erittyy metaboliitteina (4). Trimetopriimillä on neljä virtsaan erittyvää metaboliittia (72, 73). Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa ei nimetä näitä metaboliitteja erikseen. Kuitenkin rotilla virtsaan erittyvät metaboliitit ovat 3-demetyylitrimetopriimi, joka on virtsassa tärkein metaboliitti, 4-demetyylitrimetopriimiglukuronidi, trimetopriimioksidi sekä alfahydroksyyli-trimetopriimi (74). Trimetopriimin puhdistuma vaihtelee paljon olosuhteista riippuen. Suuri vaihtelu johtuu siitä, että erittyminen virtsaan on riippuvaista virtsan pH:sta ja nopeutuu virtsan pH:n laskiessa. Munuaistubuluksissa tapahtuu trimetopriimin aktiivista eritystä. (4)

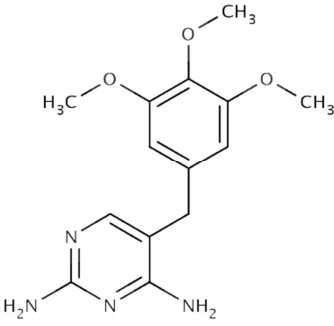
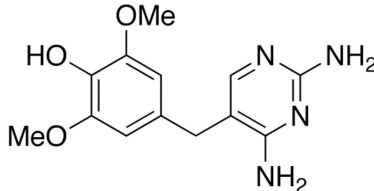
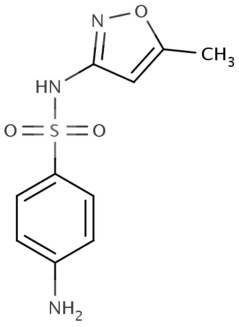
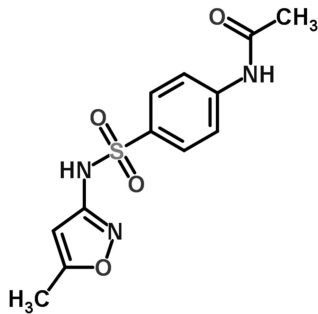
Trimetopriimi erittyy äidinmaitoon, josta on mitattu plasmapitoisuuksia suurempia määriä trimetopriimiä (69). Kirjallisuudesta ei löydy tietoa, missä määrin trimetopriimi erittyy sappeen ja ulosteisiin.

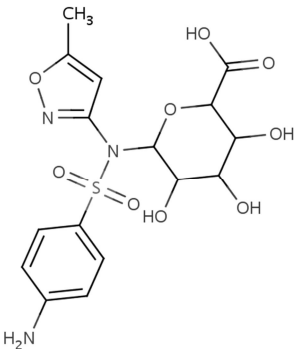
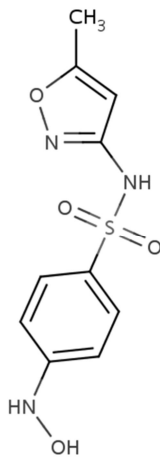
Useimmat sulfonamidit imeytyvät ruuansulatuskanavasta täydellisesti. Sulfametoksasoli sitoutuu plasman proteiineihin 50–68 % prosenttisesti (4, 51, 70, 71, 75).

81,3 % sulfametoksatsoliannoksesta erittyy virtsaan (72). Vreen ym. tutkimuksessa virtsaan erittyvän muuntumattoman lääkeaineen ja metaboliittien osuudet ovat seuraavat: N4-asetyylisulfametoksatsoli 43,5 %, sulfametoksatsoli 14,4 %, N1-glukuronidisulfametoksatsoli 9,8 %, N4-sulfametoksatsolihydroksidi 5,3 %, sulfametoksatsolihydroksidi 3,0 % ja N-hydroksyyliamiini noin 2-3 % (75). Samansuuntaisia lukuja ovat saaneet myös Stevens ym. tutkimuksessaan: sulfametoksatsoli 11 % ja N4-asetyylisulfametoksatsoli 44 % (76). Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin sekä niiden metaboliittien virtsaan erittyvät prosenttiosuudet on koottu taulukkoon 7.

Trimetopriimin moolimassa on 290,3 g/mol (29) ja 3- sekä 4-demetyylitrimetopriimin 272,3 g/mol. Sulfametoksatsolin moolimassa on 253,3 g/mol, N4-asetyylisulfametoksatsolin 295,3 g/mol, N1-glukuronidisulfametoksatsolin 429,4 g/mol ja N-hydroksyyliamiinin 269,3 g/mol (29). Alfahydroksyyli-trimetopriimin, trimetopriimioksidin, N4-sulfametoksatsolihydroksidin ja sulfametoksatsolihydroksidin moolimassoista ei löydy tietoa.

Taulukko 7: Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin sekä niiden metaboliittien virtsaan erittyvät osuudet prosentteina.

| Lääkeaine/metaboliitti | Osuus (%) | Metaboliitti |
|------------------------------|---|--|
| Trimetopriimi | 50 ¹ 75–82 ² |  |
| Metaboliitit | 8-15 ² | |
| 3-demetyylitrimetopriimi | - | - |
| 4-demetyylitrimetopriimi | - |  |
| trimetopriimioksiidi | - | - |
| alfahydroksyylitrimetopriimi | - | - |
| sulfametoksatsoli | 14,4±3,4 ³ 11±4 ⁴ |  |
| N4-asetyylisulfametoksatsoli | 43,5±5,6 ³ 44±11 ⁴ |  |

| Lääkeaine/metaboliitti | Osuus (%) | Metaboliitti |
|-------------------------------------|----------------------|---|
| N1- glukuronidisulfametoksatsoli | 9,8±2,6 ³ |  |
| N4- sulfametoksatsolihydroksidi | 5,3±1,0 ³ | - |
| sulfametoksatsolihydroksidi | 3,0±1,0 ³ | - |
| N-hydroksyyliamiini | 2-3 ³ |  |

Kuvat: Drugbank, TRC-Canada, ChemSpider, Human Metabolome Database (2013)

Lähde: ¹ (68), ² (4), ³ (75), ⁴ (76)

3 MATERIAALI JA MENETELMÄT

Tutkimus toteutettiin kirjallisuuskatsauksena. Virtsan muodostumisesta ja koostumuksesta sekä lääkeaineiden metaboliasta sekä erittymisestä virtsaan haettiin tietoa ensisijaisesti alan oppikirjoista. Valittujen lääkeaineiden farmakokinetiikasta haettiin tietoa Ovid Medline -, Toxnet- sekä Drugbank-tietokantojen ja Google Scholar -hakukoneen avulla, minkä lisäksi käytettiin myös farmakologian oppikirjoja.

Ovid Medlinessä käytettiin advanced search – toimintoa. Tulokset rajattiin englanninkielisiin kokoteksteihin sekä ihmisillä tehtyihin tutkimuksiin. Lisäksi käytettiin focus-toimintoa. Tulosten aihealueet rajattiin farmakokinetiikkaan, metaboliaan sekä virtsaan. Google Scholarin kautta tietoa etsittiin jokaisen lääkeaineen osalta erikseen termeillä ”pharmacokinetics of (lääkeaineen nimi)” sekä ”metabolites of (lääkeaineen nimi)”. Hakutuloksia ei rajattu ajallisesti. Toxnet- ja Drugbank-tietokantojen hauissa käytettiin lääkeaineen nimeä.

Hakutuloksista katsaukseen otettiin artikkelit, joissa käsiteltiin ensisijaisesti lääkeaineiden metaboliaa sekä erittymistä virtsaan muuntumattomana sekä metaboliitteina ihmisillä. Katsauksen tulosten vertailtavuuden takia, katsaukseen otettiin mukaan enimmäkseen tutkimuksia, joiden koehenkilöt olivat terveitä aikuisia. Lapset, vanhukset, raskaana olevat sekä vakavaa perussairautta sairastavat jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle, koska heillä lääkkeiden farmakokinetiikka poikkeaa terveistä aikuisista (4). Tutkimuksia, joissa oli käytetty tuberkuloosi- tai HIV-potilaita, joilla oli ensimmäisen tai toisen tason komplikaatioita, ei kuitenkaan suljettu katsauksen ulkopuolelle, koska monissa aiheeseen liittyvissä tutkimuksissa oli käytetty näitä potilaita, ja joidenkin lääkeaineiden osalta katsauksen tulokset olisivat jääneet muuten suppeiksi.

Tiedot HIV-infektiota ja siihen liittyviä muita infektioita sairastavista sekä lääkehoidosta kerättiin Internetissä saatavilla olevista WHO:n julkaisuista.

Katsauksessa saatuja tuloksia lääkeaineiden ja niiden metaboliittien virtsaan erittyvästä osuudesta käytetään laskettaessa virtsaan erittyviä lääkeainemääriä. Laskuissa käytettävät eri lääkkeiden päivittäiset annokset perustuvat WHO:n suositukseen paitsi trimetopriimin ja sulfametoksatsolin annokset, jotka perustuvat Wiktorin ym. tutkimuksessa käyttämiin annoksiin (50), sekä siprofloksasiinin annos, joka perustuu Kennedyn ym. tutkimuksessa käyttämään annokseen (47). ARV-lääkkeiden annokset mainitaan osiossa "antiretroviraalilääkitys". ARV-lääkitys on jatkuva eli sitä käytetään 365 päivänä vuodessa. Muiden katsauksessa mukana olevien lääkkeiden annokset ja lääkehoitojen pituudet mainitaan osiossa "tuberkuloosi". Tuloksissa lasketaan myös teoreettisia virtsaan erittyviä lääkeaineiden kokonaismääriä tiedossa olevien lääkitystä käyttävien sekä tuberkuloosia sairastavien HIV-potilaiden määrillä.

Ympäristön lääkeainekuormitusta laskettaessa lääkeaineiden ja niiden metaboliittien määrät arvioitiin edellä mainittujen tietojen avulla. Laskuissa on kuitenkin huomioitava, että lääkeaineiden metaboliiteilla on eri moolimassa kuin alkuperäisillä lääkeainemolekyyleilla. Lääkeaineiden ja metaboliittien massojen avulla voidaan laskea korjauskerroin, jolla kertomalla metaboliitin virtsaan erittyvä suhteellinen osuus lääkeaineen päiväannoksesta saadaan laskettua virtsaan erittyvän metaboliittiosuuden massa. Lääkeaineen ja sen metaboliitin moolimassojen ero on huomioitu laskuissa, jos massojen ero on yli 5 %. Näitä metaboliitteja ovat kaikki nevirapiinin metaboliitit, lamivudiinisulfoksidi, GZDV, desetyleenisiprofloksasiini, 3- ja 4-demetyylitrimetopriimi, N4-asetyyliisulfametoksatsoli, N1-glukuronidisulfametoksatsoli ja N-hydroksyyliamiiniisulfametoksatsoli. Trimetopriimin metaboliiteista on tiedossa ainoastaan kaikkien metaboliittien yhteenlaskettu virtsaan erittyvä osuus, minkä lisäksi trimetopriimioksidin ja alfahydroksyyliitrimetopriimin moolimassoja ei tiedetä. Trimetopriimin metaboliittien moolimassana on käytetty laskuissa sen takia 3- ja 4-demetyylitrimetopriimin moolimassaa. Myöskään N4-sulfametoksatsolihydroksidin ja sulfametoksatsolihydroksidin moolimassaa ei tiedetä. Näiden metaboliittien moolimassana laskuissa on käytetty sulfametoksatsolin moolimassaa, koska hydroksyyliiryhmän moolimassa on vain 17,0 g/mol.

Lisäksi kerättyjen tietojen pohjalta lasketaan virtsan teoreettisia lääkeaine- ja metaboliittipitoisuuksia olettaen, että virtsaa erittyy keskimäärin 1,5 l päivässä.

Laskuissa käytettäviä kaavoja ovat:

$$\text{Vuodessa virtsaan erittyvä määrä (g)} = \text{virtsaan erittyvä osuus} \times \frac{\text{päiväannos (mg)}}{1000 \left(\frac{\text{mg}}{\text{g}}\right)} \times \text{annoksia vuodessa} \quad (3.1)$$

$$\text{Metaboliittien korjauskerroin} = \frac{\text{metaboliitin moolimassa} \left(\frac{\text{g}}{\text{mol}}\right)}{\text{lääkeaineen moolimassa} \left(\frac{\text{g}}{\text{mol}}\right)} \quad (3.2)$$

$$\text{Kokonaismäärä (kg)} = \frac{\text{vuodessa virtsaan erittyvä määrä (g)}}{\text{henkilö}} \times \text{henkilöiden määrä} \times \frac{1}{1000(\text{g})/(\text{kg})} \quad (3.3)$$

$$\text{Lääkeaineen pitoisuus virtsassa} = \frac{\text{virtsaan erittyvä osuus} \times \text{päiväannos (mg)}}{1,5 \text{ l}} \quad (3.4)$$

4 TULOKSET

4.1 Vuodessa virtsaan erittyvät lääkeaine- ja metaboliittimäärät potilasta kohti

Vuodessa kutakin lääkeainetta ja niiden metaboliitteja virtsaan erittyvä määrä potilasta kohti vuodessa laskettiin seuraavalla kaavalla:

$$\text{Vuodessa virtsaan erittyvä määrä (g)} = \text{virtsaan erittyvä osuus} \times \frac{\text{päiväannos(mg)}}{1000 \left(\frac{\text{mg}}{\text{g}}\right)} \times \text{annoksia vuodessa} \quad (3.1)$$

Lääkeaineiden ja metaboliittien moolimassojen ero huomioitiin kertomalla korjauskertoimella metaboliittien vuodessa virtsaan erittyvä määrä.

$$\text{Metaboliittien korjauskerroin} = \frac{\text{metaboliitin moolimassa} \left(\frac{\text{g}}{\text{mol}}\right)}{\text{lääkeaineen moolimassa} \left(\frac{\text{g}}{\text{mol}}\right)} \quad (3.2)$$

Virtsaan erittyvä osuus päiväannoksesta perustuu katsauksessa saatuihin tuloksiin. Eri lähteistä saadut virtsaan erittyvät metaboloitumattoman ja metaboloituneen osuudet on eritelty. Jos virtsaan erittyvälle määrälle on annettu vaihteluväli, laskuissa on käytetty vaihteluvälin ylärajaa. Kokonaislääkemääriä laskettaessa on käytetty suurinta kirjallisuudesta saatua arvoa. Päiväannokset ovat yleisessä käytössä olevia päivittäisiä annoksia, jotka on perusteltu osioissa "antiretroviraalilääkitys" sekä "tuberkuloosi". Kaikkien muiden lääkkeiden paitsi siprofloksasiinin, trimetopriimin ja sulfametoksatsolin annokset ovat WHO:n suositusten mukaisia. Useimmat lääkityksistä ovat jatkuvia paitsi tuberkuloosin hoitoon käytettävä rifampisiini- ja siprofloksasiinilääkitykset, joita käytetään kuureina, ja käyttömäärät vuodessa on perusteltu osioissa "tuberkuloosi". Tulokset esitetään taulukossa 8, jossa on laskettu potilaan vuodessa käyttämän lääkeainemäärän ja virtsaan erittyvän suhteellisen osuuden pohjalta vuodessa virtsaan erittyvä lääkeaine- sekä metaboliittimäärät.

Taulukko 8: Vuodessa virtsaan erittyvä lääkeaine- ja metaboliittimäärät milligrammoina yhtä potilasta kohti laskettuna.

| Lääkeaine/Metaboliitti | Virtsaan erittyvä suhteellinen osuus | Päiväannos (mg) | Annoksia vuodessa | Vuodessa virtsaan erittyvä määrä (g)/potilas |
|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------|-------------------|--|
| Lamivudiini | 0,70 | 300 | 365 | 76,65 |
| Lamivudiinisulfoksidi | 0,05 | 300 | 365 | 5,86 |
| Tsidovudiini | | | | |
| Collins et Unadkat | 0,14 | 600 | 365 | 30,66 |
| Acosta et al | 0,20 | 600 | 365 | 43,80 |
| Koulu et Tuomisto | 0,25 | 600 | 365 | 54,75 |
| Tsidovudiini-5-glukuronidi (GZDV) | | | | |
| Koulu et Tuomisto | 0,80 | 600 | 365 | 290,73 |
| Pharmaca Fennica | 0,70 | 600 | 365 | 254,39 |
| Nevirapiini | 0,03 | 400 | 365 | 3,94 |
| 3-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 0,26 | 400 | 365 | 64,59 |
| 2-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 0,19 | 400 | 365 | 46,75 |
| 12-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 0,24 | 400 | 365 | 59,56 |
| 8-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 0,01 | 400 | 365 | 3,27 |
| 3-hydroksinevirapiini | 0,01 | 400 | 365 | 1,86 |
| 12-hydroksinevirapiini | 0,01 | 400 | 365 | 0,93 |
| 4-karboksinevirapiini | 0,02 | 400 | 365 | 3,89 |
| Rifampisiini | | | | |
| Winsel et al | 0,13 | 600 | 111 | 8,33 |
| Orisakwe et al | 0,16 | 600 | 111 | 10,92 |
| 25-deasetyyilirifampisiini | 0,16 | 600 | 111 | 10,66 |
| Siprofloksasiini | 0,65 | 750 | 119 | 58,01 |
| Desetyleenisiprofloksasiini | 0,02 | 750 | 119 | 1,32 |
| Oksosiprofloksasiini | 0,07 | 750 | 119 | 6,61 |
| Trimetopriimi | | | | |
| Nolte et Büttner | 0,50 | 800 | 365 | 146,00 |
| Koulu et Tuomisto | 0,82 | 800 | 365 | 239,44 |
| Trimetopriimin metaboliitit | 0,15 | 800 | 365 | 41,08 |
| Sulfametoksatsoli | | | | |
| Vree et al | 0,18 | 160 | 365 | 10,40 |
| Stevens et al | 0,15 | 160 | 365 | 8,76 |
| N4-asetyyilisulfametoksatsoli | | | | |
| Vree et al | 0,49 | 160 | 365 | 33,42 |
| Stevens et al | 0,55 | 160 | 365 | 37,45 |
| N1-glukuronidisulfametoksatsoli | 0,12 | 160 | 365 | 12,27 |
| N4-sulfametoksatsolihydroksidi | 0,06 | 160 | 365 | 3,68 |
| Sulfametoksatsolihydroksidi | 0,04 | 160 | 365 | 2,34 |
| N-hydroksyyliamiini | 0,03 | 160 | 365 | 1,86 |

Laskujen mukaan lamivudiinia erittyy virtsaan metaboloitumattomana noin 77 g vuodessa potilasta kohti ja vastaavasti sen metaboliittia lamivudiinisulfoksidia noin 6 g. Tsiduvudiini virtsaan erittyvästä määrästä on erilaisia arvioita, joiden perusteella sitä erittyy vuodessa noin 31–55 g muuntumattomana ja 254–291 g tsidovudiini-5-glukuronidina. Nevirapiinia erittyy vain noin 4 g metaboloitumattomana, kun taas sen merkittävimpiä metaboliitteja 3-hydroksinevirapiiniglukuronidia, 2-hydroksinevirapiiniglukuronidi ja 12-hydroksinevirapiiniglukuronidi erittyy vastaavasti 65 g, 47 g ja 60 g vuodessa. Rifampisiinia erittyy virtsaan vuodessa noin 8-11 g muuntumattomana ja 25-deasetyyli rifampisiinia suurin piirtein saman verran. Siprofloksasiinia ja trimetopriimiä, joiden metaboliitteja erittyy selvästi vähemmän virtsaan kuin alkuperäistä lääkeainetta, erittyy noin 58 g ja 146–239 g vuodessa vastaavasti. Sulfometoksatsolia erittyy puolestaan noin 9-10 g metaboloitumattomana ja N4-asetyyli sulfametoksolinä 33–37 g vuodessa henkeä kohti. Jotkut lääkeaineet kuten lamivudiini ja trimetopriimi erittyvät suurimmaksi osaksi muuntumattomana virtsaan ja niiden metaboliittien osuus virtsassa on pieni. Toisessa ääripäässä on nevirapiini, joka erittyy virtsaan lähes pelkästään metaboliitteina. Rifampisiinista puolestaan erittyy virtsaan muuntumattomana sekä metaboliitteina noin 30 prosenttia ja loput erittyy ulosteen mukana.

4.2 Lääkeaineiden ja metaboliittien ympäristöön joutuva kokonaismäärä

Taulukkoon 9 on koottu vuodessa virtsan mukana jätevesiin päätyvät katsaukseen valittujen ARV-lääkkeiden määrät Saharan eteläpuoleisessa Afrikassa. WHO:n arvioiden mukaan tällä alueella 6,2 miljoonaa ihmistä käyttää antiretroviraalilääkitystä (7).

Taulukoissa 9, 10 ja 11 ilmoitetut jätevesiin päätyvät lääkeainemäärät on laskettu oheisella kaavalla:

$$\text{Kokonaismäärä (kg)} = \frac{\text{lääkitystä käyttävien henkilöiden määrä} \times \frac{\text{vuodessa virtsaan erittyvä määrä (g)}}{\text{henkilö}} \times \frac{1}{1000(\text{g})/(\text{kg})}}{\quad} \quad (3.3)$$

Taulukko 9: Vuodessa virtsan mukana jätevesiin päätyvät ARV-lääkkeiden määrät potilasta kohti vuodessa sekä kokonaismäärä tonneina vuodessa Saharan eteläpuoleisessa Afrikassa.

| Lääkeaine/Metaboliitti | Virtsaan erittyvä määrä (g)/potilas/vuosi | Kokonaismäärä (1000 kg)/vuosi |
|-----------------------------------|---|-------------------------------|
| Lamivudiini | 76,65 | 475,3 |
| Lamivudiinisulfoksidi | 5,86 | 36,3 |
| Tsidovudiini | | |
| Collins et Unadkat | 30,66 | 190,1 |
| Acosta et al | 43,80 | 271,6 |
| Koulu et Tuomisto | 54,75 | 339,5 |
| Tsidovudiini-5-glukuronidi (GZDV) | | |
| Koulu et Tuomisto | 290,73 | 1 802,5 |
| Pharmaca Fennica | 254,39 | 1 577,2 |
| Nevirapiini | 3,94 | 24,4 |
| 3-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 64,59 | 400,5 |
| 2-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 46,75 | 289,9 |
| 12-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 59,56 | 369,3 |
| 8-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 3,27 | 20,3 |
| 3-hydroksinevirapiini | 1,86 | 11,5 |
| 12-hydroksinevirapiini | 0,93 | 5,8 |
| 4-karboksinevirapiini | 3,89 | 24,1 |

Saharan eteläpuoleisessa Afrikassa päätyy suuri määrä antiretroviraalisia lääkkeitä ja niiden metaboliitteja ympäristöön. Virtsaan vuodessa erittyvät määrät ovat vähintään tuhansia kiloja kutakin lääkettä. Käytettäessä laskuissa suurimpia arvioita lääkeaineiden ja niiden metaboliittien virtsaan erittyvistä osuuksista, tulokseksi saadaan, että jätevesiin virtsan mukana vuodessa päätyy yhteensä 3,8 miljoona kilogrammaa antiretroviraalisia lääkkeitä sekä niiden metaboliitteja.

Taulukossa 10 on laskettuna trimetopriimin ja sulfametoksatsolin sekä niiden metaboliittien virtsan mukana jätevesiin päätyvät määrät Afrikassa. Tätä lääkitystä käyttäviä HIV-positiivisia tuberkuloosipotilaita on Afrikassa noin 410 000 (42).

Taulukko 10: Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin sekä niiden metaboliittien virtsan mukana jätevesiin päätyvät määrät potilasta kohti sekä kokonaismäärät tonneina Afrikassa vuodessa.

| Lääkeaine/metaboliitti | Virtsan erittyvä määrä (g) | Kokonaismäärä (kg) |
|---------------------------------|----------------------------|--------------------|
| Trimetopriimi | | |
| Nolte et Büttner | 146,00 | 59 860 |
| Koulu et Tuomisto | 239,44 | 98 170 |
| Trimetopriimin metaboliitit | 43,80 | 17 958 |
| Sulfametoksatsoli | | |
| Vree et al | 10,40 | 4 262 |
| Stevens et al | 8,76 | 3 592 |
| N4-asetyyliisulfametoksatsoli | | |
| Vree et al | 28,67 | 11 757 |
| Stevens et al | 32,12 | 13 169 |
| N1-glukuronidisulfametoksatsoli | 7,24 | 2 969 |
| N4-sulfametoksatsolihydroksidi | 3,68 | 1 508 |
| Sulfametoksatsolihydroksidi | 2,34 | 958 |
| N-hydroksyyliamiini | 1,75 | 718 |

Jätevesiin päätyy yhteensä noin 143 000 kg trimetopriimiä, sulfametoksatsolia sekä niiden metaboliitteja vuodessa käytettäessä laskuissa suurimpia arvioita virtsaan erittyvistä osuuksista.

Taulukossa 11 on laskettu rifampisiinin ja siprofloksasiinin sekä niiden metaboliittien virtsan mukana jäteveten päätyvät kokonaismäärät olettaen, että kaikilla afrikkalaisilla tuberkuloosia sairastavilla trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmää käyttävillä HIV-potilailla, eli 410 000 ihmisellä (42), olisi jompikumpi lääke osana tuberkuloosilääkitystä.

Taulukko 11: Rifampisiinin ja siprofloksasiinin sekä niiden metaboliittien virtsan mukana jätevesiin päätyvät kokonaismäärät tonneina vuodessa.

| Lääkeaine/metaboliitti | Virtsaan erittyvä määrä (g)/potilas/vuosi | Kokonaismäärä (1000 kg)/vuosi |
|-----------------------------|---|-------------------------------|
| Rifampisiini | | |
| Winsel et al | 8,33 | 3,4 |
| Orisakwe et al | 10,92 | 4,5 |
| 25-deasetyyilirifampisiini | 10,66 | 4,3 |
| Siprofloksasiini | 58,01 | 23,8 |
| Desetyleenisiprofloksasiini | 1,32 | 0,5 |
| Oksisiprofloksasiini | 6,61 | 2,7 |

Näillä oletuksilla siprofloksasiinia ja sen metaboliitteja päätyisi jätevesiin vuodessa noin 27 000 kg ja rifampisiinia sekä sen metaboliitteja noin 9 000 kg.

4.3 Lääkeainekonsentraatiot virtsassa

Virtsan lääkeaine- ja metaboliittikonsentraatiot laskettiin kaavalla:

$$\text{Lääkeaineen pitoisuus virtsassa} = \frac{\text{virtsaan erittyvä osuus} \times \text{päiväannos (mg)}}{1,5 \text{ l}}, \quad (3.4)$$

jossa 1,5 litraa on päivittäin erittyvän virtsan määrä. Laskuissa on myös huomioitu lääkeaineiden ja metaboliittien moolimassojen ero.

Taulukko 12: Lääkeaineiden ja metaboliittien teoreettiset konsentraatiot virtsassa.

| Lääkeaine/Metaboliitti | Virtsaan erittyvä osuus | Päiväannos (mg) | Pitoisuus virtsassa (mg/l) |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------------|
| Lamivudiini | 0,70 | 300 | 140,0 |
| Lamivudiinisulfoksidi | 0,05 | 300 | 10,7 |
| Tsidovudiini | | | |
| Collins et Unadkat | 0,14 | 600 | 56,0 |
| Acosta et al | 0,20 | 600 | 80,0 |
| Koulu et Tuomisto | 0,25 | 600 | 100,0 |
| Tsidovudiini-5-glukuronidi (GZDV) | | | |
| Koulu et Tuomisto | 0,80 | 600 | 531,0 |
| Pharmaca Fennica | 0,70 | 600 | 464,6 |
| Nevirapiini | 0,03 | 400 | 7,2 |
| 3-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 0,26 | 400 | 119,3 |
| 2-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 0,19 | 400 | 87,2 |
| 12-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 0,24 | 400 | 110,2 |
| 8-hydroksinevirapiiniglukuronidi | 0,01 | 400 | 6,0 |
| 3-hydroksinevirapiini | 0,01 | 400 | 3,4 |
| 12-hydroksinevirapiini | 0,01 | 400 | 1,7 |
| 4-karboksinevirapiini | 0,02 | 400 | 7,1 |
| Rifampisiini | | | |
| Winsel et al | 0,13 | 600 | 50,0 |
| Orisakwe et al | 0,16 | 600 | 65,6 |
| 25-deasetyyliirifampisiini | 0,16 | 600 | 64,0 |
| Siprofloksasiini | 0,65 | 750 | 325,0 |
| Desetyleenisiprofloksasiini | 0,02 | 750 | 9,2 |
| Oksosiprofloksasiini | 0,07 | 750 | 36,5 |
| Trimetopriimi | | | |
| Nolte et Büttner | 0,50 | 800 | 266,7 |
| Koulu et Tuomisto | 0,82 | 800 | 437,3 |
| Trimetopriimin metaboliitit | 0,15 | 800 | 75,0 |
| Sulfametoksatsoli | | | |
| Vree et al | 0,18 | 160 | 19,0 |
| Stevens et al | 0,15 | 160 | 16,0 |
| N4-asetyyliisulfametoksatsoli | | | |
| Vree et al | 0,49 | 160 | 60,9 |
| Stevens et al | 0,55 | 160 | 68,4 |
| N1-glukuronidisulfametoksatsoli | 0,12 | 160 | 21,7 |
| N4-sulfametoksatsolihydroksidi | 0,06 | 160 | 6,7 |
| Sulfametoksatsolihydroksidi | 0,04 | 160 | 4,3 |
| N-hydroksyyliamiini | 0,03 | 160 | 3,4 |

Yksittäisten lääkeaineiden ja niiden metaboliittein pitoisuudet virtsassa vaihtelevat välillä 2-530 mg/l, mutta suuri osa pitoisuuksista on useita kymmeniä milligrammoja litrassa.

5 POHDINTA

Kehittyneissä maissa eniten käytettyjen lääkkeiden ympäristökäyttämistä on ryhdytty tutkimaan viimeisten vuosikymmenien aikana. Uutena ympäristön kannalta potentiaalisesti vaarallisena lääkeaineryhmänä on nostettu esille antiviraaliset lääkeaineet. Saharan eteläpuoleisessa Afrikassa päätyy jätevesiin virtsan mukana vuodessa yhteensä lähes 3,8 miljoona kilogrammaa antiretroviraalisia lääkkeitä sekä niiden metaboliitteja. Antiviraalisten lääkkeiden suuret pitoisuudet jätevesissä ovat herättäneet keskustelua sikainfluenssan jälkimainingeissa. Kuitenkin sikainfluenssaepidemian aikana ympäristöön päätyneen Tamiflu-lääkkeen aiheuttama ympäristökuorma on pienempi kuin HIV-infektion hoidossa käytettävien antiretroviraalilääkkeiden aiheuttama ympäristökuorma Saharan eteläpuoleisessa Afrikassa vuosittain. Näiden lääkkeiden sekä HIV:n opportunisti-infektioiden hoidossa käytettävien antibioottien käyttö on jatkuvasti kasvussa uusien HIV-infektioiden myötä ja sitä mukaa, kun useammat aikaisemmin hoitamattomat potilaat pääsevät asianmukaisen hoidon piiriin. HIV-potilaiden tuberkuloosilääkkeinä käytettäviä siprofloksasiinia ja sen metaboliitteja päätyy ympäristöön vuodessa noin 27 000 kg, rifampisiinia sekä sen metaboliitteja noin 9 000 kg ja 143 000 kg trimetopriimiä, sulfametoksatsolia sekä niiden metaboliitteja.

Jätevesiin päätyy virtsan mukana elimistöstä suuri määrä lääkkeitä sekä niiden metaboliitteja, joista osa joutuu ympäristöön, koska kaikki lääkeaineet eivät poistu jäteveden puhdistusprosessissa. Muuntumattomien lääkeaineiden lisäksi myös osa lääkeaineiden metaboliiteista on jossain määrin biologisesti aktiivisia. Virtsaan erittyvät lääkeaineiden määrät vaihtelevat paljon riippuen lääkeainemolekyylien farmakokineettisistä ominaisuuksista sekä muun muassa lääkkeitä käyttävien henkilöiden pitkäaikaissairauksista sekä samaan aikaan käytössä olevista muista lääkkeistä. Jotkut lääkeaineet kuten lamivudiini ja trimetopriimi erittyvät suurimmaksi osaksi muuntumattomana virtsaan ja niiden metaboliittien osuus virtsassa on pieni. Toisessa ääripäässä on nevirapiini, joka erittyy virtsaan lähes pelkästään

metaboliitteina. Rifampisiinista puolestaan erittyy virtsaan muuntumattomana sekä metaboliitteina yhteensä noin 30 prosenttia, ja loppu erittyy ulosteen mukana. Teoreettisella tasolla virtsan lääkeainepitoisuudet voivat olla jopa useita satoja milligrammoja lääkeaineita ja niiden metaboliitteja litrassa.

Useat katsauksessa mukana olleet lääkkeet eivät eri lähteiden mukaan erittyneet pois elimistössä kokonaan tutkimuksen seuranta-aikana. Osittain tämä selittyy analyysien virhemarginaaleilla. Kaikkien tutkimusten seuranta-ajat, jotka olivat usein enintään pari vuorokautta, eivät olleet riittävän pitkiä. Joidenkin lääkeaineiden erittymiseen saattaa kulua päiviä, viikkoja, kuukausia ja pisimmillään jopa vuosia (21). Joillakin lääkkeillä niille tyypillinen enterohepaattinen kierto hidastaa niiden eliminaatiota.

Katsauksen tulokset ovat kirjallisuuteen perustuvia, teoreettisia arvioita virtsaan erittyvistä lääkeainemääristä. Katsaukseen valitut lääkeaineet ovat esimerkkejä HIV-potilaiden hoidossa käytetyistä lääkkeistä, joiden lisäksi käytetään monia muita lääkeaineita, joilla on omat farmakokineettiset ominaisuutensa. Tutkimuksessa ei pystytty huomioimaan yksilöiden välisiä eroja lääkeaineiden imeytymisessä ja metaboliassa, pitkäaikaiseen lääkehoitoon sitoutumista, WHO:n tilastoinnin ulkopuolista lääkkeiden käyttöä tai eri lääkityksien yhteisvaikutuksia toistensa metaboliaan. Tuloksiin vaikuttavat useat sellaiset muuttujat, joita on vaikea arvioida luotettavasti. Kuitenkin tulokset auttavat määrittämään suuntaviivoja tuleville sekä teoreettisille että kokeellisille tutkimuksille.

Tietoja lääkeaineiden käytöstä ja lääkeaineiden metaboliatuotteista voidaan käyttää hyväksi arvioitaessa ympäristön lääkeainekuormitusta. Määritettäessä virtsasta lääkeainepitoisuuksia HPLC-tekniikalla (high performance liquid chromatography) on tiedettävä, mitä molekyyliä määritetään, eli määritettävän lääkeaineen lisäksi on tiedettävä lääkeaineen virtsaan erittyvät metaboliitit. Lääkeaineen sekä sen metaboliittien teoreettisten virtsapitoisuuksien tietäminen helpottaa myös virtsan todellisten lääkeainepitoisuuksien määrittämistä.

Katsaukseen valitut lääkeaineyhdistelmät eivät vastanneet todellisuudessa käytettyjä HIV- ja tuberkuloosipotilaiden lääkeyhdistelmiä vaan olivat vain osa siitä. Katsauksen aihetta voi jatkossa laajentaa tuberkuloosipotilaiden hoidossa käytettyjen yhdistelmälääkitysten sekä HIV:n muiden opportunisti-infektioiden hoidossa käytettyjen lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

Vaikka tutkimustietoa on kertynyt runsaasti kehittyneissä maissa käytetyistä lääkeaineista ympäristössä, antiviraalisten lääkeaineiden käyttäytymistä ja vaikutuksia ympäristössä tunnetaan huonosti. Tutkimustietoa ei ole olemassa, varsinkaan kehitysmaista, kuinka suuria määriä lääkeaineita joutuu ympäristöön. Lääkeaineiden kulkeutuminen ympäristöön sekä vaikutukset ympäristössä tulevat olemaan tulevaisuudessakin tärkeä tutkimuksen aihe.

6 LÄHTEET

1. Singer AC, Nunn MA, Gould EA, Johnson AC. Potential Risks Associated with the Proposed Widespread Use of Tamiflu. *Environ Health Perspect* 2007; 115(1): 102–106.
2. Prasse C, Schlüsener MP, Schulz R, Ternes TA. Antiviral Drugs in Wastewater and Surface Waters: A New Pharmaceutical Class of Environmental Relevance? *Environmental Science & Technology* 2010; 44(5): 1728–1735.
3. Boron WF, Boulpaep EL (toim.). *Medical Physiology*. Uudistettu painos. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, sivut 733–876.
4. Koulu M, Tuomisto J. *Farmakologia ja toksikologia*. 7. painos. Jyväskylä: Gummerus Kirjapaino Oy, 2007, sivut 67–112, 866–872, 885–887, 907–911.
5. Kümmerer K. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management* 2009; 90(8): 2354–2366.
6. Rahman MF, Yanful EK, Jasim SY. Occurrences of endocrine disrupting compounds and pharmaceuticals in the aquatic environment and their removal from drinking water: Challenges in the context of the developing world. *Desalination* 2009; 248 (1-3): 578–585.
7. HIV/AIDS: Data and statistics. World Health Organization. Viitattu 5.12.2012. Saatavilla os. <http://www.who.int/hiv/data/en/>.
8. Consolidated guidelines on general HIV care and the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Julkaistu 30.6.2013. Saatavilla os. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/index.html>.
9. Kunin CM. Use of antimicrobial drugs in developing countries. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1995; 5(2): 107–113.
10. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 22. painos. New York: Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2005, sivut 699–728.
11. Harper HA, Rodwell VW, Mayes PA (toim.). *Review of Physiological Chemistry*. 16. painos. California: Lange Medical Publications, 1977, sivut 609–632.
12. Vieno N. Occurrence of Pharmaceuticals in Finnish Sewage Treatment Plants, Surface Water and Their Elimination in Drinking Water Treatment Plants. Väitöskirja. Tampereen teknillinen yliopisto. Julkaistu 8.7.2007. Saatavilla os. <http://dspace.cc.tut.fi/dpub/bitstream/handle/123456789/20/vieno.pdf?sequence=1>

13. Vieno NM, Tuhkanen T, Kronberg L. Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland. *Water Research* 2006; 41 (5): 1001–1012.
14. Winker M. Pharmaceutical Residues in Urine and Potential Risks related to Usage as Fertiliser in Agriculture. Väitöskirja. Hamburger Berichte zur Siedlungswasserwirtschaft. Technische Universität Hamburg-Harburg. Julkaistu 20.3.2009. Saatavilla os. <http://doku.b.tu-harburg.de/volltexte/2009/557/>
15. Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudhry MJI, Arshad M, Mahmood S, Ali A, Khan AA. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 2004; 427: 630–633.
16. Brozinski J-M, Kronberg L, Mannio J. Mihin lääkeaineet päätyvät ympäristössä. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2012; 128(13): 1376–1380.
17. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology. 5. painos. Edinburg: Churchill Livingstone, 2003, sivut 91–119.
18. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 4. painos. New York: W.H. Freeman and Company, 2005 sivu 391.
19. Bartlett JG, Belitsos PC, Sears CL. AIDS enteropathy. *Clinical Infectious Diseases* 1992; 15(4): 726–735.
20. Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *New England Journal of Medicine* 1993; 329(15): 1122–1123.
21. Tozer TN, Rowland M. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006 sivut 15–23.
22. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach. World Health Organization. Julkaistu 30.6.2013. Saatavana os. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/index.html>.
23. Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Research* 2010; 85(1): 1–18.
24. Sendi P, Palmer AJ, Gafni A, Battegay M. Highly Active Antiretroviral Therapy. *PharmacoEconomics* 2001; 19(7): 709–713.
25. Lamson MJ, Sabo JP, Macgregor TR, Pav JW, Lois Rowland, Hawi A, Cappola M, Robinson P. Single dose pharmacokinetics and bioavailability of nevirapine in healthy volunteers. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 1999; 20(6): 285–291.
26. Pharmaca Fennica 2011. Viramune® 200 mg tabletit. Helsinki: Lääketietokeskus Oy, 2011, sivut 3429–3435.

27. Riska P, Lamson M, MacGregor T, Sabo J, Hattox S, Pav J, Keirns J. Disposition and Biotransformation of the Antiretroviral Drug Nevirapine in Humans. *Drug Metabolism and Disposition* 1999; 27(8): 895–901.
28. Kappelhoff BS, van Leth F, MacGregor TR, Lange JMA, Beijnen JH, Huitema ADR. Nevirapine and efavirenz pharmacokinetics and covariate analysis in the 2NN study. *Antiviral Therapy* 2005; 10(1): 145–155.
29. Human Metabolome Database. Viitattu 9.2.2014. Saatavilla os. <http://www.hmdb.ca/>
30. Johnson MA, Moore KHP, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical Pharmacokinetics of Lamivudine. *Clinical Pharmacokinetics* 1999; 36(1): 41–66.
31. Perry CM, Faulds D. Lamivudine. *Drugs* 1997; 53(4): 657–680.
32. Bruno R, Regazzi MB, Ciappina V, Villani P, Sacchi P, Montagna M, Panebianco R, Filice G. Comparison of the Plasma Pharmacokinetics of Lamivudine During Twice and Once Daily Administration in Patients with HIV. *Clinical Pharmacokinetics* 2001; 40 (9): 695–700.
33. Kumar AKH, Ramachandran G, Kumar P, Kumaraswami V, Swaminathan S. Can Urine Lamivudine Be Used to Monitor Antiretroviral Treatment Adherence? *Journal of the International AIDS Society* 2006; 8(4): 53.
34. Van Leeuwen R, Lange JMA, Hussey EK, Donn KH, Hall ST, Harker AJ, Jonker P, Danner SA. The safety and pharmacokinetics of a reverse transcriptase inhibitor, 3TC, in patients with HIV infection: a Phase I study. *AIDS* 1992; 6(12): 1471–1475.
35. Pharmaca Fennica 2011: Epivir 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ja 10 mg/ml oraaliliuos. Helsinki: Lääketietokeskus Oy, 2011, sivut 981–983.
36. Acosta EP, Page LM, Fletcher CV. Clinical Pharmacokinetics of Zidovudine. An update. *Clinical Pharmacokinetics* 1996; 30(4): 251–262.
37. Pharmaca Fennica 2011. Retrovir 100 mg ja 250 mg kapselit ja 300 mg tabletti. Helsinki: Lääketietokeskus Oy, 2011, sivut 2691–2695.
38. Collins JM, Unadkat JD. Clinical Pharmacokinetics of Zidovudine. *Clinical Pharmacokinetics* 1989; 17(1): 1–9.
39. Wilde MI, Langtry HD. Zidovudine. *Drugs* 1993; 46(3): 515–578.
40. Drugbank. Zidovudine. Viitattu 24.11.2013. Saatavilla os. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00495>.
41. Stagg MP, Cretton EM, Kidd L, Diasio RB, Sommadossi J-P. Clinical pharmacokinetics of 3'-azido-3'-deoxythymidine (zidovudine) and catabolites with formation of a toxic catabolite, 3'-amino-3'-deoxythymidine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1992; 51(6): 668–676.

42. TB/HIV facts 2012-2013. World Health Organization. Viitattu 24.11.2013. Saatavana os. http://www.who.int/hiv/topics/tb/tbhiv_facts_2013/en/index.html.
43. Tuberculosis care with TB-HIV co-management: Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI). Ranska: World Health Organization, 2007. Saatavilla os. http://www.who.int/hiv/pub/imai/TB_HIVModule23.05.07.pdf.
44. Cohen K, van Cutsem G, Boulle A, McIlleron H, Goemaere E, Smith PJ, Maartens G. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy on nevirapine plasma concentrations in South African adults with HIV-associated tuberculosis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008; 61(2): 389–393.
45. Lamorde M, Byakika-Kibwika P, Okaba-Kayom V, Ryan M, Coakley P, Boffito M, Namakula R, Kalemeera F, Colebunders R, Back D, Khoo S, Merry C. Nevirapine pharmacokinetics when initiated at 200 mg or 400 mg daily in HIV-1 and tuberculosis co-infected Ugandan adults on rifampicin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011; 66(1): 180–183.
46. Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Sukumar B, Sathishnarayan S, Raja K, Kumaraswami V, Swaminathan S. Increasing nevirapine dose can overcome reduced bioavailability due to rifampicin coadministration. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2006; 42(1): 36–41
47. Kennedy N, Berger L, Curram J, Fox R, Gutmann J, Kisyombe GM, Ngowi FI, Ramsay AR, Saruni AO, Sam N, Tillotson G, Uiso LO, Yates M, Gillespie SH. Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 1996; 22(5): 827–833.
48. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine* 1993; 329(11): 784–791.
49. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. [Review] *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (1): CD004795.
50. Wiktor SZ, Sassan-Morokro M, Grant AD, Abouya L, Karon JM, Maurice C, Djomand G, Ackah A, Domoua K, Kadio A, Yapi A, Combe P, Tossou O, Roels TH, Lackritz EM, Coulibaly D, De Cock KM, Coulibaly IM, Greenberg AE. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9163): 1469–1475.
51. Lambert HP, O'Grady FW (toim.). *Antibiotic and Chemotherapy*. 6. painos. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992, sivut 151-153, 254-256, 264-267, 273–274.
52. Loos U, Musch E, Jensen JC, Mikus G, Schwabe HK, Eichelbaum M. Pharmacokinetics of oral and intravenous rifampicin during chronic administration. *Klinische Wochenschrift* 1985; 63(23): 1205–1211.

53. Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clinical Pharmacokinetics* 1978; 3(2): 108–127.
54. Pharmaca fennica 2011. Rimapen®. Helsinki: Lääketietokeskus Oy, 2011, sivut 2723–2724.
55. Drugbank. Rifampicin. Viitattu 24.11.2013. Saatavissa os. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01045>.
56. Orisakwe OE, Afonne OJ, Agbasi PU, Ofoefule SI. Urinary excretion of rifampicin in the presence of ciprofloxacin. *American Journal of Therapeutics* 2004; 11(3): 171–174.
57. Winsel K, Eule H, Werner E, Iwainsky H. The pharmacokinetics of rifampicin in the intermittent treatment of patients with pulmonary tuberculosis. 1. Excretion of rifampicin in the urine. *Pharmazie* 1985; 40(4): 253–256.
58. Sahai J, Gallicano K, Swick L, Tailor S, Garber G, Seguin I, Oliveras L, Walker S, Rachlis A, Cameron DW. Reduced plasma concentrations of antituberculosis drugs in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127(4): 289–293.
59. Bergan T, Thorsteinsson SB, Solberg R, Bjornskau L, Kolstad IM, Johnsen S. Pharmacokinetics of ciprofloxacin: intravenous and increasing oral doses. *The American Journal of Medicine* 1987; 82(4A): 97–102.
60. Höffken G, Lode H, Prinzing C, Borner K, Koeppe P. Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and parenteral administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1985; 27(3): 375–379.
61. Wingender W, Graefe KH, Gau W, Forster D, Beermann D, Schacht P. Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and intravenous administration in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Microbiology* 1984; 3(4): 355–359.
62. Bergan T, Dalhoff A, Rohwedder R. Pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Infection* 1988; 16(1): 3–13.
63. Vance-Bryan K, Guay DRP, Rotschafer JC. Clinical Pharmacokinetics of Ciprofloxacin. *Clinical Pharmacokinetics* 1990; 19(6): 434–461.
64. Lettieri JT, Rogge MC, Kaiser L, Echols RM, Heller AH. Pharmacokinetic profiles of ciprofloxacin after single intravenous and oral doses. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1992; 36(5): 993–996.
65. Borner K, Höffken G, Lode H, Koeppe P, Prinzing C, Glatzelc P, Wiley R, Olschewski P, Sievers B, Reinitz D. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in healthy volunteers after oral and intravenous administration. *European Journal of Clinical Microbiology* 1986; 5 (2): 179–186.

66. Zeiler HJ, Petersen U, Gau W, Ploschke HJ. Antibacterial activity of the metabolites of ciprofloxacin and its significance in the bioassay. *Arzneimittel-Forschung* 1987; 37(2): 131–134.
67. Welling PG, Craig WA, Amidon GL, Kunin CM. Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole in normal subjects and in patients with renal failure. *Journal of Infectious Diseases* 1973; 128: Suppl: 556–566.
68. Nolte H, Büttner H. Pharmacokinetics of trimethoprim and its combination with sulfamethoxazole in man after single and chronic oral administration. *Chemotherapy* 1973; 18(5): 274–284.
69. Pharmaca Fennica 2011. Siprion. Helsinki: Lääketietokeskus Oy, 2011, sivut 2931–2934.
70. Varoquaux O, Lajoie D, Gobert C, Cordonnier P, Ducreuzet C, Pays M, Advenier C. Pharmacokinetics of the trimethoprim-sulphamethoxazole combination in the elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1985; 20(6): 575–581.
71. Reeves DS, Wilkinson PJ. The pharmacokinetics of trimethoprim and trimethoprim/sulphonamide combinations, including penetration into body tissues. *Infection* 1979; 7(4): 330–341.
72. Schwartz DE, Rieder J. Pharmacokinetics of Sulfamethoxazole + Trimethoprim in Man and Their Distribution in the Rat. *Chemotherapy* 1970; 15(6): 337–355.
73. Brossi A, Grunberg E, Hoffer M, Teitel S. Synthesis and chemotherapeutic activity of two metabolites of trimethoprim. *Journal of Medicinal Chemistry* 1971; 14(1): 58–59.
74. Teruhiko M, Yoshishige S. Studies on Sulfamethoxazole/Trimethoprim. Absorption, Distribution, Excretion and Metabolism of Trimethoprim in Rat. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1972; 20(10): 2079–2090.
75. Vree TB, van der Ven AJAM, Koopmans PP, van Ewijk-Beneken Kolmer EVJ, Verwey-van Wissen CPWGM. Pharmacokinetics of Sulfamethoxazole with its Hydroxy Metabolites and N4-Acetyl-, N1-Glucuronide Conjugates in Healthy Human Volunteers. *Clinical Drug Investigation* 1995; 9(1): 43–53.
76. Stevens RC, Laizure SC, Williams CL, Stein DS. Pharmacokinetics and adverse effects of 20-mg/kg/day trimethoprim and 100-mg/kg/day sulfamethoxazole in healthy adult subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1991; 35(9): 1884–1890.