

PŘÍNOS NIFURATELU PRO LÉČBU AKUTNÍCH NEKOMPLIKOVANÝCH UROINFEKČÍ

MUDr. Jiří Kladenský¹, RNDr. Věra Toršová², RNDr. Eva Chmelařová²

¹Urologická ambulance, Dům zdraví, Brno

²Antibiotické středisko Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

Infekce močových cest jsou považovány za nejčastější bakteriální infekce, které se vyskytují v průběhu celého života s různou frekvencí u obou pohlaví. Hlavními původci akutních infekcí dolních cest močových jsou převážně uropatogenní kmeny *Escherichia coli*. Kromě klinické symptomatologie má rozhodující význam pro léčbu stanovení bakteriurie a určení citlivosti na antibiotika. Poněvadž tento požadavek nelze vždy splnit, je nutné akceptovat empirické léčebné režimy za předpokladu, že jsou k dispozici výsledky z dlouhodobého sledování citlivosti hlavních močových patogenů. Nitrofuránová chemoterapeutika splňují tato kritéria, poněvadž mají široké antibakteriální spektrum zahrnující všechny běžné původce akutních uroinfekcí pouze s minimálním rizikem vzniku rezistence. Nifuratel vykazuje srovnatelný antibakteriální účinek jako nitrofurantoin, ale je mnohem lépe tolerován s ojedinělým výskytem nežádoucích účinků. Kromě toho je účinný na *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* a *Candida spp.* Nemá teratogenní ani mutagenní účinky a lze ho používat během gravidity od 2. trimestru i při laktaci. Byla prokázána velmi dobrá klinická účinnost při léčbě akutních infekcí močových cest a vulvovaginitid. Klíčová slova: nifuratel, širokospektré chemoterapeutikum, akutní uroinfekce, vulvovaginitidy, úspěšnost, bezpečnost, snášenlivost.

BENEFIT OF NIFURATEL IN TREATING ACUTE UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Urinary tract infections are considered to be the most common bacterial infections which occur with varying frequency throughout lifetime in both sexes. The main causative agents of acute lower urinary tract infections are primarily the uropathogenic strains of *Escherichia coli*. In addition to clinical symptomatology, assessment of bacteriuria and determination of sensitivity to appropriate antibiotics is of essential importance for treatment. Since this requirement cannot always be met, it is necessary to accept empiric therapeutic regimens provided that the results of long-term observation of sensitivity of major urinary pathogens to the antibiotics used are available. Nitrofuran chemotherapeutics meet these criteria as they have a wide antibacterial spectrum including all common causative agents of acute urinary tract infections and pose a minimal risk of resistance development. Nifuratel exhibits an antibacterial effect similar to that of nitrofurantoin but is much better tolerated with only a rare occurrence of adverse effects. In addition, it is effective against *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* and *Candida spp.* There are no teratogenic or mutagenic effects and it can be used from the second trimester of pregnancy and during lactation. It has been shown to have very good clinical efficacy in treating acute urinary tract infections and vulvovaginitides. Key words: Nifuratel, wide-spectrum chemotherapeutic agent, acute urinary tract infections, vulvovaginitides, efficacy, safety, tolerance.

Urolog. pro Praxi, 2006; 3: 108–110

Úvod

Infekce močových cest patří spolu s respiračními infekty k nejčastějším zánětlivým onemocněním, která se vyskytují v průběhu celého života. Pokud jde o infekce bakteriální, představují nejčastější infekce vůbec. Odhaduje se, že až 40% žen v průběhu života prodělá uroinfekci (2). Infekce močových cest je charakterizována přítomností patogenních mikroorganismů v moči nebo tkáni močového systému, bývá provázena průvodními klinickými příznaky a přítomností leukocytů v moči. Tuto definici však nelze chápat šablonovitě, neboť i signifikantní bakteriurie mohou být zcela asymptomatické a na druhé straně např. u renálního abscesu může bakteriurie chybět (14). Celosvětová incidence se odhaduje na více než 250 milionů onemocnění ročně a představuje velké náklady na diagnostiku a léčbu (2, 17). Močový trakt tvoří uzavřený systém komunikující s vnějším prostředím močovou tubulí. Vzhledem k anatomickým poměrům a převážně ascendentnímu šíření infekce jsou ženy postiženy daleko častěji než muži. Pouze u novorozenců je výskyt uroinfekcí u chlapců 3–5x

vyšší než u dívek, vzhledem k vyššímu výskytu vrozených odchylek močových cest. U dívek školního věku je výskyt uroinfekcí 50x častější než u chlapců, u dospělých žen mezi 30–65 lety je výskyt bakteriurie až 100x vyšší než u mužů stejné věkové kategorie. U dospělých nad 65 let se výskyt bakteriurie kvůli narůstajícímu obstrukčním mikčním potížím u starších mužů částečně vyrovnává (2, 15, 17). Ve více než 90% jsou akutní nekomplikované uroinfekce vyvolány uropatogenními kmeny *Escherichia coli* (3, 12) mnohem méně kmeny *Enterococcus faecalis* nebo z vaginálních zdrojů *Streptococcus agalactiae*, výjimečně stafylokoky. Mykotické ascendentní infekce, které dominují v gynekologické praxi, jsou v urologii daleko méně častější, projeví se až při významném snížení obranyschopnosti slizničních mechanismů. V patogenezi akutních uroinfekcí stále převládá názor o přenosu střevních bakterií u žen přes perineum do oblasti vulvovaginální a následně uretrou do močového měchýře. U mužů je vznik uroinfekce vzhledem k anatomickým podmínkám složitější, daleko méně častější a její výskyt u mužů většinou signali-

zuje existenci jiného urologického onemocnění (např. obstrukci způsobenou benigní hyperplazií prostaty, litíazu, tumor, stenózu uretry či horních močových cest apod.) (2, 15).

Uroinfekce se tedy vyskytuje jako nekomplikovaná (primární) a komplikovaná (sekundární). Toto rozlišení má zásadní význam pro stanovení optimální strategie dalšího vyšetřovacího a léčebného postupu (16).

K výskytu primární uroinfekce dochází nejčastěji na podkladě poruchy lokálních antimikrobiálních obranných mechanismů, zejména v oblasti dolních močových cest. Sekundární infekce vznikají u mužů a žen, kteří jsou pro infekci predisponováni přítomností primárního urologického onemocnění.

Antibiotika v léčbě akutních uroinfekcí

Stejně jako u jiných bakteriálních infekcí je u akutních uroinfekcí kauzální léčbou podání antibiotik (3, 12, 15). V minulosti byly často používány poměrně dlouhé léčebné režimy v délce dvou, tří a ví-

ce týdnů. Vzhledem k riziku nežádoucích vedlejších účinků a nárůstu rezistence hlavních bakteriálních původců bylo nezbytné nutné optimalizovat léčebné režimy, např. pro standardní léčbu nekomplikované cystitidy bylo doporučeno podávat antibiotika pouze 3 dny nebo dokonce pouze vyšší dávku v jednorázové aplikaci, což je ale v současnosti vzhledem k velkému procentu následných recidiv pokládáno za méně účinné a bezpečné. Zlatým standardem pro léčbu akutních infekcí dolních močových cest jsou všeobecně nyní považovány 5–7denní režimy (2, 12, 17). Pro léčbu akutních uroinfekcí se vyžaduje nasazení baktericidních, ve vztahu k ledvinám šetrných a netoxických preparátů s dobrou distribucí v séru a především v moči a ve tkáni urogenitálního traktu.

V léčbě akutních uroinfekcí se používají především betalaktamová antibiotika, nejčastěji aminopeniciliny nebo cefalosporiny 1. pouze výjimečně 2. generace nebo aminopeniciliny chráněné vůči působení bakteriálních betalaktamáz. Z odůvodněné obavy před nárůstem rezistence mohou být chinolony zařazeny jako alternativa jenom velmi uvážlivě a omezeně (2, 3, 12).

Téměř 50 % rezistence uropatogenních kmenů *E. coli* k aminopenicilinům je způsobená produkcí betalaktamáz a je limitujícím faktorem pro zahájení empirické léčby těmito antibiotiky. Alternativou tedy mohou být aminopeniciliny s inhibitory betalaktamáz, v populaci je však poměrně dost pacientů s přecitlivělostí na aminopeniciliny nebo na jejich chráněné formy. Určitou možností jsou tedy cefalosporiny 1. generace, zvláště pro těhotné, ale v posledních letech se rezistence *E. coli* pohybuje mezi 5–10 % a enterokoky jsou primárně rezistentní (12). Cotrimoxazol a trimetoprim patří také k lékům první volby, ale jejich dlouholetá obliba v preskripci se již projevuje rezistencí *E. coli* do 20 %. Oproti tomu nitrofurantoin si zachovává výbornou citlivost na *E. coli* s rezistencí cca v 1–2 %, enterokoky, streptokoky a stafylokoky jsou stále citlivé prakticky ve 100 % (3, 12, 15).

Kyselina oxolinová a norfloxacin stejně jako systémové chinolony mají sice u komunitních kmenů *E. coli* poměrně nízkou rezistenci (ve 3–5 %), ale jsou kontraindikovány u těhotných, dětí a mladistvých do 18 let. Mají být vždy uvážlivě podávány až u recidivujících a komplikovaných uroinfekcí (12). U akutní pyelonefritidy je z hlediska léčby vždy nejprve nutno rozhodnout, zda-li se jedná o pyelonefritidu obstrukční, kdy je naprosto nezbytné nejprve zabezpečit drenáž horních močových cest. Pokud by k této derivaci nedošlo (založení punkční nefrostomie, či zavedení ureterálního stentu), vzniká riziko vzniku pyonefrózy a celkové sepse se všemi následnými vážnými zdravotními důsledky. V léčebných režimech se uplatňuje jak perorální tak parenterální podání antibiotik (betalaktamy, aminoglykosidy nebo chinolony), pod-

le klinického stavu se rozhoduje o monoterapii nebo kombinaci antibiotik (15).

Nitrofurantoinová chemoterapeutika

Nitrofurantoin je vzhledem k stále velmi dobré citlivosti hlavních původců akutních infekcí dolních cest močových úspěšně používán již více než 50 let v jejich léčbě. Jeho dobrá antimikrobní aktivita je však limitována poměrně častými vedlejšími účinky, jako je nauzea, zvracení, anorexie (až ve 30%) nebo lokálními kožními projevy přecitlivělosti (5, 9, 11). Další nežádoucí účinky – plicní, hepatální, hematologické a neurologické jsou udávány pouze s minimální incidencí na desítky milionů léčených pacientů. Dlouhodobé terapeutické používání také nepřineslo žádné další významné důkazy o toxicitě. Problémem při podávání nitrofurantoinu není tedy obava z nárůstu rezistence, ale poměrně značný výskyt vedlejších nežádoucích účinků, který mnohdy vede k předčasnému ukončení léčby. Od r. 1965

byl do klinického používání postupně zaváděn další derivát ze skupiny nitrofuranů – nifuratel, syntetizovaný italskou firmou Poli Industria Chimica S.A.P. v Miláně. Má poněkud odlišnou molekulární strukturu, širší spektrum účinku, zejména na původce vaginálních infekcí než nitrofurantoin a je podstatně lépe tolerován (1, 4, 6, 7, 9). Velmi dobré klinické výsledky v léčbě vulvovaginitid a akutních močových infekcí jsou doloženy v celé řadě klinických studií (1, 5, 13, 18, 19). Má 2 lékové formy: lokální – vaginální čípky a masti a perorální (tablety á 200 mg).

Mikrobiologická charakteristika nifuratelu

Široké antibakteriální spektrum je shodné se spektrem nitrofurantoinu, při čemž bylo zjištěno, že MIC nifuratelu je nižší než MIC nitrofurantoinu. Spektrum účinnosti zahrnuje hlavní původce akutních urogenitálních infekcí: kmeny *Escherichia coli*, enterokoky, streptokoky a stafylokoky. Převážně

rezistentní jsou *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, primárně rezistentní jsou *Proteus spp.*, *Morganella spp.* a *Pseudomonas aeruginosa*, stejně jako u nitrofurantoinu. Tyto mikroorganismy se uplatňují u akutních komunitních uroinfekcí s nízkou frekvencí nebo výjimečně a možné riziko selhání léčby lze eliminovat odběrem vzorku moči na bakteriologické vyšetření před jejím zahájením. Pro vaginální infekce má velký význam citlivost na fakultativně anaerobní kmeny *Gardnerella vaginalis*, anaerobní bakterie *Bacteroides spp.* a *Fusobacterium spp.*, *Chlamydia trachomatis* a *Mycoplasma spp.*, *Trichomonas vaginalis* a částečně *Candida spp.* (5, 8, 10, 11, 18). Poněvadž uretritidu způsobují kromě enteropatogenních bakterií také sexuální přenosní původci – koky, anaerobní bakterie, *Chlamydia trachomatis*, mykoplasmata, ureaplazmata i trichomonády (3, 18), je široké spektrum nifuratelu velmi výhodné. Pro vaginální infekce je důležité, že není účinný na *Lactobacillus spp.*, poněvadž úplná eradikace těchto kmenů může vyvolat změnu vaginální mikroflory a pH (11, 18).

Rozhodujícím faktorem úspěšnosti u močových infekcí je vysoká koncentrace aktivního metabolitu v moči, která na rozdíl od nitrofurantoinu není závislá na pH. Nejvyšší stanovené maximální koncentrace jsou v moči moči 30–50 mg/L, sérové 1,0–2,5 mg/L a tkáňové genitální 0,8–3,6 mg/L (20). Z toho vyplývá zřejmá výhoda podávání tohoto preparátu u tzv. slizničních infekcí v urologii, gynekologii i dermatovenerologii.

Mechanismus antibakteriálního působení Nifuratelu není přesně znám, ale pravděpodobně spočívá v interferenci s enzymatickými procesy nezbytnými pro růst bakterií. U nitrofurantoinu obecně vzniká jen vel-

mi limitovaná rezistence na primárně citlivé původce, zkřížená rezistence mezi nitrofurany, sulfonamidy a antibiotiky nebyla dosud pozorována (7, 9, 18). Nifuratel je všeobecně velmi dobře snášen s mnohem nižším výskytem gastrointestinálních potíží a kožních reakcí než nitrofurantoin. Rovněž má velmi bezpečný toxikologický profil, jak vyplývá z testů akutní toxicity na myších a potkanecích, ve kterých nebylo prakticky vůbec možné stanovit LD 50. Nepůsobí teratogenně a mutageně, nemá vliv na spermatogenezi, fertilitu a gestaci. Lze používat během gravidity od 2. trimestru a laktace. Je velmi dobře tolerován i při opakované perorální i vaginální aplikaci (18).

Závěr

Nifuratel je širokospektré, bezpečné a velmi dobře tolerované chemoterapeutikum. V jeho antibakteriálním spektru je většina grampozitivních a gramnegativních mikroorganismů včetně anaerobů, významně se uplatňujících v etiologii akutních urologických a vaginálních infekcí. Působí též na *Chlamydia trachomatis* a mykoplazmata, jeho aktivita na *Trichomonas vaginalis* je srovnatelná nebo vyšší než u metronidazolu, má antifungální účinek na *Candida spp.* Nifuratel lze v urologii úspěšně používat v léčbě polyvalentních uroinfekcí, zejména pak ve spojení terapeutického efektu na vaginální sliznici u opakovaně recidivujících zánětů dolních močových cest.

Právě pro zesílení účinku a větší úspěšnost léčby lze Nifuratel tbl. rovněž možno použít s lokální formou tohoto přípravku (mast, vaginální čípky), a to nejen u žen, ale i u mužů (forma masti). Vaginální ekosystém ženy je podstatně ovlivněn jejím sexuálním

partnerem. Opominutí tohoto sexuálního mechanismu přenosu, vede často k vytvoření bludného kruhu v léčbě. K tomu přispívá často asymptomatický průběh infekce u mužů. Léčení bývají právě pouze muži s manifestní infekcí zevního genitálu, a to většinou, když sami vyhledají lékaře. Stále častěji přicházejí do ordinací nemocní s infekcemi, u nichž nelze jednoznačně určit původce. Dochází k mísení bakteriálních zánětů s mykotickou superinfekcí, někdy i s výskytem trichomonád. Účinná léčba těchto polyvalentních infekcí vyžaduje lék, který pokryje pokud možno celé spektrum potenciálních patogenů. Nifuratel tato kritéria splňuje. V klinické praxi se dále rovněž jako výhoda prokázal rychlý nástup účinku Nifuratelu při možnosti relativně flexibilního dávkování (1. a eventuálně i 2. den možno podávat 3x denně 400 mg, při klinické odezvě je vhodné dávkou snížit na 3x denně 200 mg) a také možnost podávání preparátu ve 2. a 3. trimestru těhotenství, kdy je nutné léčit i asymptomatické bakteriurie.

MUDr. Jiří Kladenský

Urologická ambulance, Dům zdraví
Jugoslávská 13, 613 00 Brno
e-mail: jiri.kladensky@mybox.cz

Literatura:

1. Barlow AM, Cartner R. Nifuratel in Urinary Tract Infections. Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections, 1972: 437–443.
2. Bartoníčková K. Infekce močových cest. REMEDIA, 2003, 5: 324–330.
3. Bartoníčková K. Infekce močových cest v komunitě. Interní medicína 2005, 12: 548–551.
4. Boccon-Gibod L, Aboulker P. Specialist Report Concerning the Use of Nifuratel in Urology. Gazette medicale de France, 1977, 84, 9: 981–982.
5. Brumfitt W. The Use of Nifuratel in Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy and the Frequency-Dysuria Syndrome in General Practice. Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections, 1972: 411–416.
6. Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT, Williams R. Nifuratel in the Treatment of urinary tract infection. Proc. Internat. Symp. Rome, 1975, October 2–4: 411.
7. Fairley A, Ward-McQuaid JN. Nifuratel in chronic urinary infections. Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections 1972, p. 417–425.
8. Brumfitt W, Reynolds AV, Hamilton-Miller JMT. Activity of Nitrofurantoin and Nifuratel against anaerobic gram-negative bacilli. Lancet 1975, 1, 460–461.
9. Coppi G. NIFURATEL (Inimur): In vitro and in vivo antimicrobial activity. POLI Industria Chimica S.p. A 1993 Report No 1/93.
10. Freiseleben H, Husstedt W. Zur antimykotischen Wirkung von Nifuratel: In vitro Untersuchungen und klinische testung. Mycosen, 1984, 27, 12: 599–607.

11. Gruneberg RN. The Use of Nitrofurans in the treatment of Urinary Tract Infections with some Observations on the in vitro Properties of Nifuratel. Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections, 1972: 109–113.
12. Chmelařová E, Toršová V, Remešová J. Význam sledování citlivosti kmenů *Escherichia coli* pro empirickou léčbu akutních infekcí močových cest. Urolog pro prax, 2001, 4: 171–172.
13. Kladenský J, Pacík D, Čermák A. Nifuratel tbl. v léčbě akutní nekomplikované uroinfekce. Čes Urologie 1998, 5: 8–10.
14. Kladenský J, Pacík D. Nespecifické infekce dospělých. Postgrad. Med, 2000, 2: 136.
15. Kladenský J, Pacík D. Infekce močových cest u dospělých. FORUM MEDICINAE, 2001, 3: 21.
16. Kladenský J, Pacík D. Infekce dolních močových cest u žen. Praktická gynekologie, 2001, 5: 42.
17. Kolombo I. Nekomplikované uroinfekce: co je nového a co se změnilo. Urol List 2005, 3, 2: 13–29.
18. Mendling W, Mailland F. Microbiological and pharmacotoxicological Profile of Nifuratel and its Favourable Risk/Benefit Ratio for the Treatment of Vulvo Vaginal Infections. Arzneim. Forsch./ Drug Res., 2002, 52, 1: 8–13.
19. Pujari BR, Macis FR, Ward-McQuaid JN. Nifuratel in Chronic Urinary Infections. J Urol 1972, 107: 112–116.
20. Tynan AP, Macis FR, Ward-McQuaid JN. Nifuratel in Urinary Infections. Brit J Urol 1969, 16, 3: 271–278.