

Nitrofurantoin v léčbě a prevenci infekcí močových cest u dospělých a dospívajících

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum Praha, s. r. o.

V České republice (ČR) bylo vystřídáno několik lékových forem léčivých přípravků s obsahem nitrofurantoinu. Nedávno byl ukončen specifický léčebný program, v rámci kterého byl do ČR dodáván nitrofurantoin v mikrokrytalické bezvodé formě. Nově je v ČR dostupný nitrofurantoin v makrokrytalické formě. Hlavním použitím je první volba v léčbě nekomplikovaných infekcí dolních močových cest (IDMC). Dále nalezne nitrofurantoin využití v případě profylaxe rekurentních IDMC. Makrokrytalická forma se vyznačuje lepší snášenlivostí a biologickou dostupností oproti mikrokrytalické formě. Doporučené dávkování uvedené v Souhrnu údajů o přípravku pro léčbu nekomplikovaných IDMC lze na základě zjištěných informací upřesnit na nitrofurantoin 50 mg po 6 hodinách, případně 100 mg po 8 hodinách. V indikaci nekomplikovaných IDMC má být makrokrytalický nitrofurantoin podáván po dobu minimálně 5 dnů. Kratší terapie (3 dny) může vést k selhání léčby.

Klíčová slova: nitrofurantoin, infekce dolních močových cest, antibiotikum.

Nitrofurantoin in the treatment and prevention of urinary tract infections in adults and adolescents

In the Czech Republic, several dosage forms of medicinal products containing nitrofurantoin have been used. Recently, a specific treatment programme under which nitrofurantoin was supplied to the Czech Republic in the microcrystalline anhydrous form was terminated. Nitrofurantoin is now available in macrocrystalline form. Its primary indication is a first choice in treatment of uncomplicated lower urinary tract infections (IDMC). It is also used in the prophylaxis of recurrent IDMC. The macrocrystalline form is characterized by better tolerability and bioavailability compared to the microcrystalline form. The recommended dosage given in the Summary of Product Characteristics for the treatment of uncomplicated lower IDMC can be revised to nitrofurantoin 50 mg every 6 hours or 100 mg every 8 hours, based on the available information. In the therapy of uncomplicated lower IDMC, macrocrystalline nitrofurantoin should be administered for a minimum of 5 days. Shorter therapy (3 days) may lead to treatment failure.

Key words: nitrofurantoin, lower urinary tract infection, antibiotic.

Úvod

Nitrofurantoin byl poprvé schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv již v roce 1953 a až do 70. let 20. století, kdy začala být v terapii infekcí dolních močových cest (IDMC) používána jiná antibiotika (ATB), byl standardní léčbou. V posledních 15 letech se kvůli narůstající rezistenci zejména na fluo-

rochinolonová ATB jeho použití vrací a v současnosti je doporučen jako terapie první volby pro léčbu nekomplikovaných IDMC. Z důvodu stárí tohoto ATB, nebo přesněji chemoterapeutika, bylo jeho použití hodnoceno v klinických studiích, jejichž požadavky na design a metodu se velmi lišily od současných požadavků na klinické hodnocení léčiv. Optimální dávko-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

A/N

Cit. zkr: **Urol. praxi.** 2024;25(1):27-31
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.014>
Článek přijat redakcí: 6. 1. 2024
Článek přijat k tisku: 10. 1. 2024

MUDr. Michaela Matoušková
matouskova@urocentrum.cz

vací schéma nitrofurantoinu tak na základě registračních studií nelze dovodit (1, 2). V České republice (ČR) navíc za relativně krátkou historii používání nitrofurantoinu v rámci první linie léčby nekomplikovaných IDMC bylo vystřídáno několik lékových forem léčivých přípravků s obsahem nitrofurantoinu. Nedávno byl ukončen specifický léčebný program, v rámci kterého byl do ČR dodáván nitrofurantoin v mikrokry- stalické bezvodé formě. Nově je v ČR dostupný nitrofurantoin v makrokry- stalické formě a také existuje léková forma s prodlouženým uvolňo- váním, kde je postupné uvolňování zapříčiněno kombinací makrokry- stalické a mikrokry- stalické formy. Každá léková forma nitrofurantoinu se pak vyznačuje svými specifickými vlastnostmi a vhodným použitím.

Mechanismus účinku

Nitrofurantoin patří mezi chemické slou- čeniny zvané nitrofurany. Mechanismus účin- ku je podobný jako u nitroimidazolů, čili se nitrofurantoin v bakteriích aktivuje redukcí prostřednictvím flavoproteinové nitrofu- rantoinreduktázy na nestabilní metabolity, které narušují ribozomální ribonukleové kyseliny, deoxyribonukleové kyseliny a další intrace- lulární složky. Jedná se o baktericidní ATB ze- jména pro bakterie přítomné v kyselé moči (3).

Spektrum účinku

Rezistence *Escherichia coli* k nitrofuranto- inu se v ČR drží dlouhodobě pod úrovní 3 %. V roce 2021 byla rezistence *Escherichia coli* 0,9 %. Pro srovnání, pro další ATB je rezistence v roce 2021 následující: ampicilin – 39,1 %; amoxicilin + klavulanát nebo ampicilin + sulbactam – 11,7 %; kotrimoxazol – 21,7 %; fluorochinolony – 10,3 %; cefotaxim 3,9 % (4). Mezi další citlivé gramnegativní bakterie patří: *Shigella spp.*; *Salmonella enterica*; *Helicobacter pylori*. Mezi citlivé grampozitivní bakterie patří: *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*; *Staphylococcus saprophyticus*; *Enterococcus spp.*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus pneumoniae*; *Corynebacterium spp.*; *Gardnerella vaginalis* (3, 5).

Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti

Značně variabilní je u nitrofurantoinu jeho absorpce z gastrointestinálního traktu,

která je ovlivněna použitím makrokry- stalické či mikrokry- stalické formy; mikrokry- staly se vstřebávají rychleji, což způsobuje častější nauzeu či zvracení, makrokry- staly se vstře- bávají pomaleji. Většina autorů předpokládá biologickou dostupnost kolem 90 %. Jeho plazmatický poločas je velmi krátký (< jedna hodina) a terapeutických plazmatických kon- centrací není zpravidla dosaženo. Vstřebávání je přitom lepší s jídlem než na lačno (94 vs. 87 %) (3, 6).

Vylučuje se převážně v nezměněné po- době močí, což vede k dostatečně vysokým koncentracím v případě léčby nekompliko- vaných IDMC. S výjimkou pacientů s těžkým selháním ledvin jsou sérové koncentrace té- měř nedetekovatelné a nelze tak očekávat ja- kýkoli efekt na léčbu například pyelonefritidy. Metabolizace probíhá v játrech i různých dal- ších tkáních, většina metabolitů však postrádá jakoukoli antibakteriální účinnost (3, 6).

Nitrofurantoin se z organismu vylučuje převážně močí. Renální eliminace zahrnuje glomerulární filtraci, tubulární sekreci a tubu- lární reabsorpci. Alkalizace moči může za- bránit reabsorpci nitrofurantoinu v renálních tubulech, ale nitrofurantoin má v alkalické mo- či sníženou antibakteriální aktivitu. Vylučování biliární exkrecí není významné. U pacientů se selháním jater není nutná žádná úprava dávky (7).

Lékové interakce

Absorpce nitrofurantoinu může být snížena při současném užití s antacidy (na bázi hořečnaté nebo hlinité soli) nebo s me- toklopramidem. Naopak zvýšení biologické dostupnosti lze dosáhnout podáním po jídle nebo s látkami, které vyprazdňování žaludku zpomalují. Dochází pravděpodob- ně k lepšímu rozpuštění v žaludeční šťávě. Doporučuje se proto užití po jídle a zapití mlé- kem, mimo zlepšení biologické dostupnosti se rovněž optimalizuje snášenlivost – jsou minimalizovány nežádoucí gastrointestinální účinky. Tento efekt je významnější v případě mikrokry- stalické formy, jelikož ta se oproti makrokry- stalické formě rozpouští rychleji. Nitrofurantoin dále může antagonizovat úči- nek ATB ze skupiny chinolonů, konkrétně norfloxacinu (8). Jejich současné podávání se z tohoto důvodu nedoporučuje a je nutné

se této kombinaci vyhnout. Aktivitu nitrofu- rantoinu může ovlivnit podávání inhibitorů karboanhydrázy. Důsledkem jejich podávání dochází k alkalizaci moči, a tím nižší aktivitě nitrofurantoinu. Na úrovni exkrece lze ovlivnit metabolismus nitrofurantoinu podáváním probenecidu a sulfinpyrazonu. Snížením je- ho renální exkrece je aktivita nitrofurantoinu též snížena. Nitrofurantoin dále interferuje s některými testy na glukózu v moči (pouze založených na redukci síranu měďnatého), kte- ré tak mohou poskytovat falešně pozitivní vý- sledky, a inaktivuje perorální tyfovou vakcínu a může tak snížit její účinnost (9, 10). Možná je interakce s flukonazolem, která zvyšuje riziko jaterní a plicní toxicity; její mechanismus však není znám. Pokud je to možné, je vhodné se této kombinaci vyhnout a riziko tím omezit, v případě nutnosti souběžného podávání je vhodné sledování pacienta. Mezi teoretické interakce patří zvýšení toxicity methotrexá- tu na podkladu jeho zvýšených plazmatic- kých hladin. Preventivně je vhodné se jejich souběžnému podávání vyhnout, popřípadě správně toto riziko monitorovat. Obdobně je vhodné se vyhnout souběžnému podávání ketokonazolu a minimalizovat tak riziko hepa- totoxicity. Mezi méně závažné interakce patří možné snížení absorpce folátu (10).

Kontraindikace

Nitrofurantoin je dle souhrnu údajů o pří- pravku (SPC) kontraindikován u pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, s akutní porfyrií, u dětí do 3 měsíců, u gravid- ních pacientek v termínu porodu (po 38. týdnu těhotenství) a pacientů s funkcí ledvin nižší než 45 ml/min a v případě kombinace makro- kry- stalické formy s mikrokry- stalickou formou u pacientů, u kterých se po předchozím uží- vání projevila plicní nebo jaterní toxicita nebo periferní neuropatie (9, 10). Použití u pacientů se sníženou funkcí ledvin je diskutováno dále, jelikož zde panuje diskrepance mezi doporu- čením v SPC a doporučením v rámci doporu- čených postupů (11).

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou zvracení, bolesti břicha a průjem, které lze minimalizovat podáním s jídlem nebo zapi- tím mlékem. Vzácně se mohou objevit jater-

ní nebo plicní reakce a periferní neuropatie, které jsou častější pro formu s prodlouženým uvolňováním. Plicní reakce se obvykle objevují během prvního týdne a jsou reverzibilní po ukončení léčby (10). S krátkodobou léčbou je spojena cholestatická žloutenka, chronická aktivní hepatitida je spojena s dlouhodobým podáváním nitrofurantoinu (po 6 měsících). Monitoring jaterních testů je v případě dlouhodobého podávání vhodný a léčba by měla být přerušena při prvních známkách jaterní toxicity. Obdobně má být léčba ukončena při prvních neurologických příznacích. U pacientů s preexistujícím onemocněním plic, jater a neurologickým onemocněním má být nitrofurantoin podáván s opatrností (9). Pro pacienty může být alarmující přítomnost benigního zbarvení moči do hněda nebo žluta, a je proto vhodné je předem o tomto nežádoucím účinku informovat (9, 10).

Dostupné lékové formy nitrofurantoinu

Nitrofurantoin je dostupný v mikrokrytalické formě, makrokrytalické formě a kombinované formě s prodlouženým uvolňováním (makrokrytalická s mikrokrytalickou formou). V ČR je v současné době dostupná a hrazená z prostředků veřejného zdravotního pojištění pouze makrokrytalická forma v přípravku FUROLIN® o síle 50 mg nebo 100 mg. Seznam dostupných přípravků s obsahem léčivé látky nitrofurantoin a jejich úhrada je uveden v tabulce 1.

Indikace

Akutní nekomplikovaná cystitida

Nitrofurantoin je dle SPC indikován k léčbě nekomplikovaných IDMC u dospělých, dospívajících a dětí od 7 let s tělesnou hmotností > 29 kg v případě makrokrytalického nitrofurantoinu a od 12 let v případě nitrofurantoinu s prodlouženým uvolňováním (9, 10). Ačkoli se jedná o relativně staré ATB, účinnost nitrofurantoinu byla prokázána v recentní studii, která srovnávala použití nitrofurantoinu s fosfomycinem u žen s nekomplikovanou IDMC. Klinického zlepšení v ramenu nitrofurantoinu dosáhlo 70% patientek (vs. 58%) (12). To je v souladu se systematickým přehledem literatury s metaanalýzou, který potvrzuje dobrou

Tab. 1. Dostupné léčivé přípravky s obsahem léčivé látky nitrofurantoin

Název	Síla	Léková forma	Dostupnost	Úhrada*
FUROLIN®	100 mg	IR, makrokrytal	Ano	Ano
FUROLIN®	50 mg	IR, makrokrytal	Ano	Ano

IR – okamžité uvolňování (makrokrytalická forma)
*léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění

účinnost nitrofurantoinu v léčbě nekomplikovaných IDMC a současně přijatelnou toxicitu krátkodobého podávání (5–7 dní) (13). Na použití nitrofurantoinu v první linii léčby nekomplikovaných IDMC se shodují doporučené postupy Evropské urologické společnosti (EAU) s lokálními konsenzuálními postupy v léčbě močových infekcí v ordinacích praktických lékařů, které nitrofurantoin upřednostňují jako léčivo první volby (11, 14). Alternativou v první linii je fosfomycin a pivmecillinam (11). S ohledem na prevenci rozvoje a vzniku bakteriální rezistence je doporučeno fosfomycin šetřit pro patogeny na běžná ATB rezistentní (14).

Profylaxe rekurentní nekomplikované infekce močových cest

Nitrofurantoin v makrokrytalické nebo mikrokrytalické formě je indikován k profylaxi recidivujících urologických infekcí u dospívajících a dospělých pacientů (9, 10). Nitrofurantoin ve formě s prodlouženým uvolňováním není k této indikaci vhodný a také tuto indikaci nemá uvedenou v SPC. V systematickém přehledu literatury s metaanalýzou je uvedeno, že nitrofurantoin je vysoce účinný v prevenci IDMC a závažné nežádoucí účinky se vyskytují zřídka. Je nutné mít na paměti, že závažné nežádoucí účinky jsou v tomto případě typu C (toxicita léčiv při dlouhodobém podávání terapeutických dávek) (15). Doporučení EAU, stejně jako doporučené postupy pro praktické lékaře ohledně profylaxe rekurentních IDMC, zahrnují podávání nitrofurantoinu v subinhibiční dávce jednou denně s tím, že je doporučeno zohlednit místní stav rezistence a není doporučení stran optimální celkové délky podávání a je nutné celkovou délku léčby hodnotit individuálně.

Asymptomatická bakteriurie (off-label)

Kromě výše uvedených indikací, které jsou on-label, existuje dostatek důkazů pro použití či nepoužití nitrofurantoinu v off-label

indikaci léčby asymptomatické bakteriurie (ABU). Tato indikace byla hodnocena například v prospektivní kohortové studii s vnořenou randomizovanou kontrolovanou studií oproti placebo. Primárním cílovým parametrem byla pyelonefritida současně s nebo bez předčasného porodu. V rámci kompozitního výsledku se podíl žen s pyelonefritidou, předčasným porodem nebo kombinací nelišil v placebo ramenu či u neléčených patientek mezi ABU pozitivními a ABU negativními pacientkami (upravený poměr šancí = 1,5; 95% CI: 0,6–3,5). U více žen ABU pozitivních, které nebyly léčeny nebo obdržely placebo, byl pozorován častější rozvoj pyelonefritidy než u žen s negativní ABU (2,4% oproti 0,6%). V randomizované kontrolované studii bylo méně žen ABU pozitivních v ramenu s nitrofurantoinem, u kterých se objevila symptomatická IDMC, než u ABU pozitivních žen v ramenu s placebem. Tento výsledek nebyl statisticky signifikantní ($p = 0,18$) (16). Nitrofurantoin lze zvážit pro léčbu ABU u těhotných patientek po co nejkratší dobu, pokud je to nutné, jelikož jinak ABU zásadně neléčíme (výjimkou je nález u gravidních patientek, kde bez antimikrobiální léčby může dojít k rozvoji akutní pyelonefritidy s možnými komplikacemi, potratu nebo předčasnému porodu). Podání nitrofurantoinu však v pozdních fázích těhotenství zvyšuje riziko hemolýzy u novorozence (14). Dle aktuálních doporučených postupů EAU je doporučeno skrínovat a léčit ABU pouze u pacientů před urologickou operací či těhotných patientek, pokud jsou u nich přítomny rizikové faktory (11). Alternativní ATB by měla být použita u těhotných patientek s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Je nutné také myslet na to, že v případě dostupných léčivých přípravků s obsahem nitrofurantoinu je tato indikace v ČR off-label (10).

Doporučené dávkování

V ČR je v současné době dostupný a hrazený z prostředků veřejného zdravotnictví pouze léčivý přípravek FUROLIN® o síle 50 mg nebo 100 mg. U tohoto léčivého přípravku je

v SPC uvedeno dávkování pro dospělé a dospívající, které lze více či méně považovat za nedostatečně specifické. Přehled dávkování dle SPC je uveden v tabulce 2.

Doporučené postupy

Česká urologická společnost své vlastní aktuální doporučené postupy pro léčbu močových infekcí nemá a doporučuje se řídit doporučenými postupy EAU. Makrokrysalický nitrofurantoin má být podáván v dávce 50–100 mg čtyřikrát denně po dobu pěti dnů. U rekurentních IDMC je nitrofurantoin doporučen profylakticky v dávce 50–100 mg jednou denně nejlépe před spaním (11). V recentní publikaci Konsenzuální postupy v léčbě močových infekcí je uvedeno následující doporučení pro empirickou léčbu akutní cystitidy v tabulce 3 (14). Poznámka pod čarou ke gastrointestinální nesnášenlivosti byla s ohledem na nedostupnost makrokrysalického nitrofurantoinu v době vydání předmětné publikace vázána především na mikrokrysalický nitrofurantoin, který je hůře snášen z důvodu rychlé absorpce.

Studie

Recentní studie zaměřená na farmakokinetiku makrokrysalického nitrofurantoinu srovnávala podání 50 mg po 6 hodinách a 100 mg po 8 hodinách. Ukázalo se, že plazmatické koncentrace jsou sice závislé na dávce, nicméně z terapeutického pohledu důležitější koncentrace v moči byla na dávce nezávislá, což napovídá saturabilní exkreci nitrofurantoinu do moči. Mírně vyšší hodnoty (943,49 vs. 855,95 mg·h/l) plochy pod křivkou za 24 hodin (AUC_{0-24}) byly naměřeny v moči u pacientů, kteří dostávali 50 mg nitrofurantoinu po 6 hodinách. Jestli byl tento rozdíl klinicky významný, nebylo možné posoudit, jelikož se jednalo o farmakokinetickou studii. Autoři upozorňují na vysokou inter-individuální variabilitu jak koncentrací v plazmě, tak v moči (17).

Poruchy eliminačních orgánů

Užití nitrofurantoinu je dle EAU kontraindikováno při odhadované glomerulární filtraci ($eGFR$) < 30 ml/min/1,73 m² z důvodu vyššího rizika nežádoucích účinků, což je v diskrepanci s údaji pro speciální populace uvedené v SPC, na základě kterých je nitrofurantoin kontraindikován při $eGFR < 45$ ml/min/1,73 m²

Tab. 2. Přehled doporučeného dávkování dle SPC pro léčivý přípravek FUROLIN

Indikace	Dávkování	Síla	Délka terapie
Akutní nekomplikované infekce dolních močových cest	3–4 dávky každých 8 nebo 6 hodin	200–400 mg	3–5 dnů
Dlouhodobá profylaxe recidivujících nekomplikovaných infekcí dolních močových cest	Večer před spaním	50–100 mg	Dlouhodobě

SPC – souhrn údajů o přípravku

Tab. 3. Doporučená empirická antibiotická léčba akutní cystitidy (převzato dle (14))

Antibiotikum	Dávkování	Délka léčby	Komentář
Léčba u žen			
Nitrofurantoin ¹	100 mg/8–6 hod.	5 dnů	
Pivmecillinam	200–400 mg/8 hod.	3 dny	
Fosfomycin	3 g jednorázově	1 den	Dávku je vhodné po 24–48 hod. opakovat, tj. minimálně 2 dávky
Alternativa			
Cefadroxil	500 mg/12 hod.	3–5 dnů	
Gentamicin	5 mg/kg	Jednorázově	Mimo 2. trimestr gravidity
Léčba u mužů			
Kotrimoxazol	960 mg/12 hod.	7 dnů	
Pivmecillinam	200–400 mg/8 hod.	5 dnů	
Amoxicilin/k. klavulanová	1 g/8 hod.	5–7 dnů	
Gentamicin	5 mg/kg	à 24 hod, minimálně 2 dávky	

Přesahuje-li lokální rezistence 15 %, pak není antibiotikum vhodné k empirické léčbě.

¹Při podání nitrofurantoinu je nutné nezaměňovat možné gastrointestinální nežádoucí účinky s alergií. Nežádoucí účinky nejsou vázány na účinnou látku, ale na přídatné komponenty léčivého přípravku. Gastrointestinální intoleranci lze zmírnit současným podáním spolu s jídlem.

(9, 10, 11). Toto doporučení vychází z retrospektivní studie s cílem zjistit, zdali je léčba nitrofurantoinem u žen s renálním poškozením spojena s vyšším rizikem selhání léčby nebo nežádoucích účinků. Z kohorty 21 317 patientek bylo u 3 888 možné určit funkční stav ledvin. Středně závažné (30–49 ml/min/1,73 m²) a závažné (10–29 ml/min/1,73 m²) poškození ledvin bylo přítomné u 166, respektive 20 patientek. V této studii nebyla pozorována signifikantně vyšší incidence selhání terapie u patientek s renální insuficiencí. Riziko nežádoucích účinků bylo u patientek s $eGFR < 50$ ml/min/1,73 m² signifikantně vyšší než u patientek s $eGFR$ nad 50 ml/min/1,73 m² (upravené HR 4,1 95% CI 1,31–13,09) (18).

Délka podávání

Dle mezinárodních doporučených postupů má být délka terapie IDMC nitrofurantoinem minimálně 5 dní (11). Toto je částečně v souladu se SPC (9). Srovnání účinnosti režimů nitrofurantoinu (5 dní) oproti kotrimoxazolu (3 dny) se věnovala randomizovaná studie s otevřeným designem, kde bylo sledováno 338 žen ve věku 18–45 let s akutní nekomplikovanou cystitidou. Hlavním vý-

sledkem bylo klinické vyléčení 30 dní po ukončení léčby. Sekundární výsledky zahrnovaly klinické a mikrobiologické vyléčení 5 až 9 dní po ukončení léčby. Bylo zjištěno, že 5denní léčba nitrofurantoinem je ekvivalentní z klinického i mikrobiologického hlediska 3denní kúře kombinací trimethoprim-sulfamethoxazol (pozn.: v ČR mají registrované přípravky s obsahem kombinace trimethoprim-sulfamethoxazol doporučenou délku terapie 7–10 dní, popřípadě 5–8 dní). Při porovnání s jednorázovým podáním fosfomycinu byla zjištěna signifikantně vyšší pravděpodobnost klinického vyléčení u 171 z 244 pacientů (70 %), kteří dostávali 5 dní nitrofurantoin, oproti 139 z 241 pacientů (58 %), kteří dostávali fosfomycin (rozdíl 12 % [95% CI, 4–21 %]; $P = 0,004$) (12). Recentní nizozemská retrospektivní studie ukázala rekurenci IDMC u 9,7 % a 10,9 % pacientů při 5denním dávkování pro nekomplikované cystitidy, respektive 7denním pro komplikované případy (19). V systematickém přehledovém článku s metaanalýzou prokázali autoři, že pokud je nitrofurantoin podáván pouze 3 dny, významně se snižuje jeho účinnost (13). Výše uvedená doporučení lze shrnout v tabulce 4.

Tab. 4. Přehled dávkování dle doporučených postupů a klinických studií pro léčivý přípravek FUROLIN

Indikace	Dávkování	Síla	Délka terapie
Akutní nekomplikované infekce dolních močových cest	3 dávky každých 8 hodin	300 mg (3 × 100 mg)	5 dnů
	4 dávky každých 6 hodin	200 mg (4 × 50 mg)	5 dnů
Dlouhodobá profylaxe recidivujících nekomplikovaných infekcí dolních močových cest	Večer před spaním	50–100 mg	Dlouhodobě

Závěr

V kontextu dostupných informací, realizovaných klinických studií a doporučených postupů lze považovat nitrofurantoin za léčivo první volby pro terapii nekomplikovaných IDMC. Makrokrytalický nitrofurantoin má oproti mikrokrytalickému lepší gastrointestinální snášenlivost. Dalšího zlepšení snášenlivosti současně se zlepšením biologické dostupnosti lze dosáhnout jeho podáním s jídlem. Nitrofurantoin lze indikovat v rámci různých onemocnění IDMC. První volbou má

být u nekomplikovaných IDMC. Na základě zjištěných informací lze upřesnit dávkovací schéma pro léčbu nekomplikovaných IDMC pro makrokrytalický nitrofurantoin 50 mg po 6 hodinách, případně 100 mg po 8 hodinách. Výhoda dávkování po 8 hodinách spočívá v pro pacienta snazším přizpůsobení jeho dennímu režimu. Kombinované přípravky obsahující makro- i mikrokrytalickou formu se mají podávat v síle 100 mg po 12 hodinách; ty však nejsou v ČR dostupné a rovněž nemají úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

V indikaci nekomplikovaných IDMC má být makrokrytalický nitrofurantoin podáván po dobu minimálně 5 dnů. Kratší terapie (3 dny) nedosahuje dle dostupných informací terapeutického cíle a může tak vést k selhání terapie. Výhodou makrokrytalického nitrofurantoinu je jeho použití v profylaxi rekurentních IDMC. V tomto případě se podává 50 mg nitrofurantoinu v jedné večerní dávce po dobu neomezeně dlouhou – vhodné je periodicky přehodnotit nutnost podávání a individuálně posoudit pacientův stav. Je možné (a relativně obvyklé) zvýšení profylaktické dávky na 100 mg. Kombinovaný přípravek není pro profylaxi rekurentních IDMC vhodný a jedná se tedy pouze o off-label indikaci (neuvedenou v SPC), jelikož pro toto použití není dostupná dostatečná klinická evidence.

LITERATURA

- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-120.
- Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Use of old antibiotics now and in the future from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):881-885.
- Waller DG, Sampson AP. 51 – Chemotherapy of infections. In: Waller DG, Sampson AP, editors. *Medical Pharmacology and Therapeutics (Fifth Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2023 Nov 16]. p. 581–629. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702071676000518>.
- SZÚ. Močová studie 2021 [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 8]. Available from: https://archiv.szu.cz/uploads/documents/CeM/NRLs/atb/PSMR/mocova_studie/2021/PSMR_2021_EC.pdf.
- Douglas RG, Mandell GL. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases [Internet]. Eighth edition. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015 [cited 2023 Nov 9]. 1 p. (ClinicalKey). Available from: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20150008796>.
- Cunha BA. Nitrofurantoin – current concepts. *Urology*. 1988;32(1):67-71.
- Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. 1. vydání. Praha: Grada Publishing; 2018. 598 p.
- Shah S, Greenwood D. Interactions between antibacterial agents of the quinolone group and nitrofurantoin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* [Internet]. 1988 Jan [cited 2023 Nov 21];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3356622/>.
- SPC Furolin [Internet]. [cited 2023 Oct 30]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0241078.
- Merative US LP. Merative Micromedex Web Application. 2023 [cited 2023 Nov 21]. Merative Micromedex*. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>.
- EAU Guidelines UTI. 2023.
- Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2018;73(8):456-457.
- Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9):2456-2464.
- Matoušková M, Adámková V, Čechová M, Brodská H. Kon-

senzuální postupy v léčbě močových infekcí. 1. vydání. Solen Medical Education; 2022. 120 p.

15. Muller AE, Verhaegh EM, Harbarth S, et al. Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(6):355-362.

16. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(11):1324-1333.

17. Huttner A, Wijma RA, Stewardson AJ, et al. The pharmacokinetics of nitrofurantoin in healthy female volunteers: a randomized crossover study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(6):1656-1661.

18. Geerts AFJ, Eppenga WL, Heerdink R, et al. Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(9):1701-1707.

19. Ten Doesschate T, Groenwold RHH, Bonten MJM, Van Werkhoven CH. Effectiveness of extended – versus normal-release nitrofurantoin for cystitis: an instrumental variable analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(11):3337-3343.