

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 účinku 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 biologic- ké 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 antagonistovat 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 zapí- tím mlékem. Vzácně se mohou objevit jater-