

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe po furazydynie – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Furazidin-induced gastrointestinal adverse reactions – a case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska¹, Katarzyna Grabańska-Martyńska²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Zakażenia dróg moczowych są rozpoznawane u kobiet i mężczyzn w każdym wieku, ale częstość ich występowania wzrasta u osób w wieku podeszłym. U kobiet sprzyja temu mniejsza odległość ujścia cewki moczowej od odbytu oraz przedsionek pochwy (rezewuar drobnoustrojów uropatogennych) ze zmienioną florą pochwy u starszych kobiet – mniejsza ilość pałeczek kwasu mlekowego hamujących wzrost bakterii chorobotwórczych ułatwia ten proces. Jednym z leków dostępnych bez recepty na zapalenie pęcherza moczowego i infekcje dróg moczowych jest furazydyna. **Materiał i metody.** Przedstawiamy przypadek 72-letniej pacjentki, u której podczas stosowania leku wystąpiły powikłania ze strony przewodu pokarmowego – nudności oraz nadmierne oddawanie gazów. **Wyniki.** Odstawienie leku przyniosło stopniową redukcję zgłaszanych objawów. **Wnioski.** Leki OTC są szeroko dostępne i przeznaczone do stosowania w najczęściej spotykanych dolegliwościach. Zawierają one substancje aktywne uznawane za bezpieczne, jeśli stosuje się je ściśle według wskazań określonych w ulotkach – biorąc pod uwagę zarówno dawkowanie jak i długość trwania leczenia. *Geriatrics 2023;17:39-42. doi: 10.53139/G.20231707*

Słowa kluczowe: zakażenia układu moczowego, furazydyna, działania niepożądane

Summary

Introduction. Urinary tract infections are diagnosed in men and women of all ages, but their incidence increases in the elderly. In women, it is facilitated by the smaller distance between the external urethral orifice and the anus and the vestibule of the vagina (a reservoir of uropathogenic microorganisms) with a changed vaginal flora in older women – a smaller number of lactobacilli that inhibit the growth of pathogenic bacteria facilitates this process. One of the over-the-counter drugs for cystitis and urinary tract infections is furazidine. **Material and methods.** We present the case of a 72-year-old female patient who developed gastrointestinal complications during the use of the drug – nausea and excessive gas. **Results.** Discontinuation of the drug resulted in a gradual reduction of reported symptoms. **Conclusions.** OTC drugs are widely available and are intended for use in the most common ailments. They contain active substances considered safe if they are used strictly according to the indications specified in the leaflets – taking into account both the dosage and the duration of the treatment. *Geriatrics 2023;17:39-42. doi: 10.53139/G.20231707*

Keywords: urinary tract infections, furazidine, adverse effects

Wstęp

Zakażenie układu moczowego (ZUM) definiowane jest jako obecność drobnoustrojów w drogach moczowych powyżej zwieracza pęcherza moczowego, które rosną na podłożach rutynowo stosowanych w labora-

toriach mikrobiologicznych. U osób zdrowych drogi moczowe są jałowe, z wyjątkiem dalszego odcinka cewki moczowej, w której bytują głównie saprofityczne gronkowce koagulazoujemne (np. *Staphylococcus epidermidis*), pałeczki pochwowe (*Haemophilus vaginalis*),

paciorkowce niehemolizujące, maczugowce i pałeczki kwasu mlekowego (*Lactobacillus*). Drobnoustroje chorobotwórcze kolonizują układ moczowy głównie drogą wstępującą. Pierwszym etapem takiego rozwoju ZUM jest kolonizacja ujścia cewki moczowej przez bakterie uropatogenne. Proces ten zachodzi łatwiej u kobiet na co wpływa mniejsza odległość ujścia cewki moczowej od odbytu oraz przedsionek pochwy, który jest rezerwuarem drobnoustrojów uropatogennych – u starszych kobiet zmieniona flora pochwy, z mniejszą ilością pałeczek kwasu mlekowego hamujących wzrost bakterii chorobotwórczych ułatwia ten proces. Kolejnym etapem jest przedostanie się drobnoustrojów do pęcherza moczowego, u kobiet często podczas stosunku płciowego. U osób ze sprawnymi mechanizmami obronnymi kolonizacja kończy się na wysokości pęcherza moczowego. Prawdopodobieństwo zakażenia nerek wzrasta wraz z czasem pozostawania bakterii w pęcherzu. Zakażenia krwiopochodne lub limfopochodne stanowią ~2% wszystkich ZUM, ale są to przypadki najcięższe, występujące u chorych w ciężkim stanie klinicznym, z upośledzoną odpornością [1-3].

Najczęstszymi patogenami są: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* i *Staphylococcus saprophyticus* (zakażenia seksualne). Obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany – od bezobjawowego ZUM po ciężką sepsę (urosepsę). Spektrum objawów to: związane z oddawaniem moczu (dysuria, częstomocz, nykturia), mimowolne oddawanie moczu (w zapaleniu pęcherza moczowego zwykle u starszych kobiet z obniżeniem narządu rodno, może mieć charakter wysiłkowy lub niezależny od wysiłku), ból okolicy nadłonowej (w zapaleniu pęcherza moczowego) lub lędźwiowej, wyciek z cewki moczowej (typowy objaw zapalenia cewki moczowej). Objawy ogólne, jak gorączka, dreszcze, ból głowy, nudności, wymioty, zwykle wskazują na zakażenie górnego odcinka układu moczowego. Cuchnący mocz występuje głównie u chorych na niebakteryjne zapalenie pęcherza moczowego lub zapalenie pochwy [1,4].

Zakażenia dolnych dróg moczowych charakteryzuje skłonność do nawracania i utrzymywania się w postaci przewlekłej lub bezobjawowej. Za zakażenie nawrotowe uważa się objawową infekcję, która pojawiła się trzykrotnie w ciągu roku lub dwukrotnie w ciągu 6 miesięcy. Do nawrotu zakażenia dolnych dróg moczowych dochodzi najczęściej w pierwszym roku po pierwotnej infekcji. Na ponowne wystąpienie zakażenia mają wpływ te same czynniki, utrzymujące się, które

spowodowały zakażenie pierwotne, jak również niestosowanie odpowiedniej profilaktyki i nieprzestrzeganie uznanych zasad leczenia [5,6].

ZUM są trzecim najczęstszym (po infekcjach dróg oddechowych i infekcjach przewodu pokarmowego) rodzajem infekcji na całym świecie, niezależnie od wieku, płci i statusu społeczno-ekonomicznego. Jednak osoby starsze są szczególnie wrażliwe na rozwój ZUM ze względu na związane z wiekiem zmiany fizjologiczne organizmu, występowanie bakteriomoczu, dużą częstość występowania chorób współistniejących oraz częste hospitalizacje. Częstość występowania ZUM wśród pacjentów ambulatoryjnych w podeszłym wieku szacuje się na 12–29 na 100 osobolat ryzyka, podczas gdy wśród pensjonariuszy zakładów opieki długoterminowej odsetek ten wynosi 44–58 na 100 osobolat ryzyka [7-11].

U kobiet w starszym wieku występują także zaburzenia w oddawaniu moczu związane ze zmianami statyki narządu rodno, które obniżają przednią ścianę pochwy i tylną ścianę pęcherza moczowego. Nastęstwem tej zmiany jest różnego stopnia nietrzymanie moczu oraz zaleganie moczu po mikcji, co stwarza warunki miejscowe do utrzymywania się zakażenia okolicy urogenitalnej. Chęć zmniejszenia objawów nietrzymania czy popuszczania moczu wiąże się często z kolejnym niekorzystnym działaniem, jakim jest ograniczenie przyjmowania płynów. Zaburzenia mikcyjne pojawiają się również w chorobach neurologicznych wieku starszego (choroba Parkinsona, Alzheimer) i po uszkodzeniu rdzenia kręgowego [12,13].

Jednym z leków dostępnych bez recepty na zapalenie pęcherza moczowego i infekcje dróg moczowych jest furazydyna.

Opis przypadku

Pacjenta, lat 72, zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu trwających od kilku dni dolegliwości: częste oddawanie moczu, ból i pieczenie podczas oddawania moczu oraz ból podbrzusza. Pacjentka przed wizytą stosowała leki roślinne (żurawina, brzoza), które nie zmniejszyły odczuwanych dolegliwości. Po trzech dniach chora zrezygnowała z ziołoterapii i rozpoczęła bez konsultacji z lekarzem przyjmowanie furazydyny jako leku OTC. W pierwszym dniu pacjentka przyjęła 400 mg furazydyny na dobę, od drugiego dnia stosowała dawkę 300 mg/dobę. W drugim dniu terapii u chorej wystąpiły powikłania ze strony przewodu pokarmowego – nudności oraz nadmierne oddawanie

gazów. Pacjentka nie kojarząc tych dolegliwości ze stosowanym leczeniem zaczęła stosować dimetykon (40 mg po posiłkach i przed snem) oraz dietę lekkostrawną. Zmiana postępowania nie przyniosła poprawy klinicznej. Chora zgłosiła się do lekarza, który zlecił wykonanie posiewu moczu, odstawienie furazydyny oraz włączył antybiotykoterapię empiryczną – skojarzony preparat trimetoprim z sulfametoksazolem, z poprawą. Badanie posiewu moczu potwierdziło zakażenie *Escherichia coli* 10⁵ oraz wrażliwość na stosowany antybiotyk. Pacjenta od kilku lat chorująca na nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca leczone skutecznie i bezpiecznie dobowym schematem: bisoprolol 5 mg, amlodypina 5 mg, perindopril 5 mg, torasemid 10 mg, kwas acetylosalicylowy 75 mg, atorwastatyna 20 mg.

Dyskusja

Furazydyna, chemioterapeutyk o szerokim spektrum działania to pochodna nitrofuranu działająca na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Lek wykazuje działanie bakteriostatyczne, m.in. na *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus faecalis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter*. Ponadto furazydyna wykazuje działanie przeciwprwotniakowe i słabe przeciwrzybcze. Chemioterapeutyk nie jest skuteczny w przypadku zakażenia pałeczką ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) i większości szczepów pałeczek odmienia (*Proteus vulgaris*). Siła działania leku zależy od pH środowiska – najsilniejsze działanie furazydyna wykazuje w środowisku kwaśnym (pH 5,5) z kolei środowisko zasadowe osłabia jej działanie. Silne działanie bakteriostatyczne leku jest związane z aromatycznym podstawnikiem z grupy nitrowej. Pochodne nitrofuranu ulegają przez bakteryjne flawoproteiny redukcji do aktywnych pochodnych, które oddziałują na bakteryjne białka rybosomalne i inne związki niezbędne do syntezy białek komórkowych lub kwasów nukleinowych. Złożony i wielotorowy mechanizm zaburzania procesów życiowych w komórce bakteryjnej powoduje, że od czasu wprowadzenia do terapii tej grupy leków nie powstał istotny klinicznie problem rozwijania się na nie oporności. Prawdopodobnie wielokrotne i jednoczesne mutacje mogące prowadzić do nabycia oporności na pochodne nitrofuranu, są letalne dla większości drobnoustrojów. Nie obserwuje się występowania krzyżowej oporności na pochodne nitrofuranu z antybiotykami i sulfonamidami [14-17].

Furazydyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego; w przypadku przyjmowania leku z posiłkiem o dużej zawartości białka dostępność biologiczna leku zwiększa się o 40–50%. Lek osiąga stężenie terapeutyczne w moczu, niewielkie stężenia we krwi i tkankach. Pochodne nitrofuranu w 85% są wydalone przez nerki na drodze sekrecji przez kanaliki, a około 15% jest metabolizowane w wątrobie i nerkach. W przypadku osłabienia funkcji wydzielniczej nerek metabolizowana jest większa część przyjętej dawki leku. Nitrofurany w moczu o odczynie słabo kwaśnym oraz w moczu o odczynie zasadowym ulegają rozkładowi, co utrudnia ich wchłanianie zwrotne i przenikanie do tkanek, natomiast przyspiesza ich wydzielenie. Z kolei kwaśne środowisko moczu sprzyja przekształceniu nitrofuranów w całe cząsteczki, które łatwo rozpuszczają się w lipidach oraz dobrze przenikają do tkanek. Ułatwia to ich wchłanianie zwrotne i kumulację w tkankach oraz zwiększa ryzyko wystąpienia objawów toksycznych. Dlatego nie zaleca się przyjmowania jednocześnie z nitrofuranami kwasu askorbinowego oraz innych leków zakwaszających mocznik [14,15].

W porównaniu z innymi lekami z grupy nitrofuranu podczas stosowania furazydyny rzadziej zgłaszane są przez pacjentów bóle głowy, szumy uszne i nudności. Zaburzeniem żołądkowo-jelitowym, które jest często rejestrowane podczas terapii to nadmierne oddawanie gazów. Mogą wystąpić także inne powikłania np. wymioty, zaparcie, biegunka, objawy dyspeptyczne, bóle brzucha, zmniejszone łaknienie, zapalenie trzustki oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych [14,15,18]. U pacjentów przyjmujących pochodne nitrofuranu co najmniej 6 miesięcy mogą wystąpić różne powikłania ze strony układu oddechowego. Ostre reakcje z nadwrażliwości objawiały się gorączką, dreszczami, kaszlem, bólami w klatce piersiowej, dusznością, wysiękiem do jamy opłucnowej, zmianami w obrazie radiologicznym płuc i eozynofilią. Objawy najczęściej szybko ustępowały po odstawieniu leku [15,19,20]. W przypadku przyjmowania leku dłużej niż 2 tygodnie, należy zalecić przyjmowanie witaminy z grupy B (nikotynamid i tiaminę) ponieważ podczas stosowania nitrofuranów zdarzały się przypadki zapalenia nerwu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe poniżej 30 ml/min/1,73 m²) należy zachować ostrożność. Lek nie może być stosowany przez chorych z niedoborem

dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej z powodu ryzyka rozwoju hemolizy [14-15,18].

Profil bezpieczeństwa leku pozwala na jego zakup jako leku OTC (ang. *Over-The-Counter Drug*), zgodnie z ustawodawstwem europejskim, określanym jako produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza.

Podsumowanie

Pierwotne i nawrotowe zakażenia dolnych dróg moczowych są rozpoznawane i leczone u kobiet i mężczyzn w każdym wieku, ale częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem.

Większość pacjentów stosuje do ich leczenia, jeszcze przed konsultacją z lekarzem, leki OTC z furazydyną. Zgłaszanie działań niepożądanych tego typu produktów leczniczych pozwala na weryfikację bezpieczeństwa takiego leku, szczególnie w populacji geriatrycznej. W tej grupie wiekowej pacjentów liczne

zmiany – w farmakokinetyce, farmakodynamice, stylu życia, a także zaburzenia odżywiania – mogą być przyczyną odmiennej reakcji na leki w porównaniu do młodszych grup wiekowych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.8>.
2. Detweiler K, Mayers D, Fletcher SG. Bacteruria and Urinary Tract Infections in the Elderly. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):561-8.
3. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clin Geriatr Med*. 2016; 32(3):523-38.
4. <https://pulsmedycyny.pl/kobieca-przypadlosc-czyli-zakazenie-drog-moczowych>.
5. European Association of Urology Guidelines 2022. Urological infections. <https://uroweb.org/guideline/>.
6. Przytacz M. Nawracające niepowikłane zakażenia układu moczowego. *Przegl Urol* 2021; 3: 76-9.
7. Gajdác M, Ábrók M, Lázár A, et al. Urinary Tract Infections in Elderly Patients: A 10-Year Study on Their Epidemiology and Antibiotic Resistance Based on the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) Classification. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(9):1098.
8. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016, 29, 73-9.
9. Ioannou P, Plexousaki M, Dimogerontas K et al. Characteristics of urinary tract infections in older patients in a tertiary care hospital in Greece. *Geriatr. Gerontol. Int*. 2020, 20, 1228-33.
10. Tannou T, Koeberle S, Manckoundia P et al. Multifactorial immunodeficiency in frail elderly patients: Contributing factors and management. *Med. Mal. Infect*. 2019, 49, 167-72.
11. Zeng G, Zhu W, Lam W et al. Treatment of urinary tract infections in the old and fragile. *World J. Urol*. 2020, 38, 2709-20.
12. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(8):844-54.
13. Krebs J, Stoyanow J, Wöllner J i wsp. Immunomodulation for primary prevention of urinary tract infections in patients with spinal cord injury during primary rehabilitation: pilot trial (UROVAXOM pilot). *Trials* 2021; 22: 677.
14. <https://indeks.mp.pl/leki>.
15. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl>.
16. Klesiewicz K, Karczevska E, Nowak P et al. Comparative in vitro studies of furazidin and nitrofurantoin activities against common uropathogens including multidrug-resistant strains of *E. coli* and *S. aureus* *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2018;75(3): 803-12.
17. <https://drugs.ncats.io/drug/K2R4N34Y9I>.
18. <https://www.rxlist.com/furadantin-side-effects-drug-center.htm>.
19. Zielonka TM, Demkow U, Kuś J. Płucna reakcja po furazydynie (Furagin). *Pol Arch Med Wewn*. 1997;97(5):465-72.
20. Kowalski TJ, Henry MJ, Zlabek JA. Furazolidone-induced pulmonary hypersensitivity. *Ann Pharmacother*. 2005;39(2):377-9.