

## МЕТРОНИДАЗОЛ

### 1. Метронидазол.

2. Акваметро, Апо- Метронидазол, Клион, Медазол, Метрогил, Метроксан, Метронидазол, Метронидазол – Браун, Метронидазол – Никомед, Метронидазол – Тева, Метронидазола гемисукцинат, Розамет, Трихазол, Трихопол, Флагил.

3. Средства для профилактики и лечения инфекций (Противопротозойные и противомаларийные средства).

4. Противопротозойный и антибактериальный препарат, производное 5-нитроимидазола. Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Lambia spp.*, а также облигатных анаэробов: *Bacteroides spp.* (в том числе *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella (P.bivia, P.buccae, P.disiens)*, и некоторых грамположительных бактерий (*Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*). Минимальная подавляющая концентрация для этих штаммов составляет 0,125-6,25 мкг/мл.

В сочетании с амоксициллином проявляет активность в отношении *Helicobacter pylori* (амоксициллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу).

К метронидазолу не чувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергидно с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов.

Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает сенсibilизацию к алкоголю (дисульфирамоподобное действие), стимулирует репаративные процессы.

При местном применении оказывает противоугревое действие, механизм которого точно неизвестен (не связано с действием на клеща *Demodex folliculorum*, обнаруживаемого в волосяных фолликулах и секрете сальных желез, и с каким-либо влиянием на продукцию этого секрета).

Метронидазол для наружного применения неэффективен в отношении телеангиэктазий, отмечаемых при розовых угрях.

5. Уровень убедительности доказательств А. Доказана эффективность в качестве антианаэробного средства, в том числе при псевдомембранозном колите. Наиболее эффективный препарат в лечении лямблиоза, амебиоза.

6. Цена за 1 таблетку (250 мг) от 0,25 до 0,50 руб.[1]; от 0,19 до 1,90 руб.[2]; за 1 таблетку (200 мг) – 3,65 руб.[3].

Препарат самый доступный в группе антианаэробных и противопротозойных средств.

7. Метронидазол для наружного применения, возможно, обладает антиоксидантной активностью. Установлено, что он значительно снижает продукцию нейтрофилами активного кислорода, гидроксильных радикалов и водорода пероксида, которые являются потенциальными оксидантами, способными вызывать повреждение тканей в месте воспаления.

Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

Абсорбция - высокая (биодоступность не менее 80%). Обладает высокой проникающей способностью, достигая бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, спинномозговую жидкость, мозг, желчь, слюну, амниотическую жидкость, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко, проникает через гемато-энцефалический и плацентарный барьеры. Объем распределения: взрослые - примерно 0,55 л/кг, новорожденные – 0,54-0,81 л/кг.

$C_{max}$  составляет от 6 до 40 мкг/мл в зависимости от дозы. Время достижения  $C_{max}$  - 1-3 ч. Связь с белками плазмы - 10-20%.

При внутривенном введении 500 мг в течение 20 мин,  $C_{max}$  в сыворотке крови через 1 ч – 35,2 мкг/мл, через 4 ч – 33,9 мкг/мл, через 8 ч – 25,7 мкг/мл. Время достижения  $C_{max}$  - 30-60 мин, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 6-8 ч. При нормальной желчеобразовании концентрация метронидазола в желчи после внутривенного введения может значительно превышать концентрацию в плазме.

В организме метаболизируется около 30-60% метронидазола путем гидроксирования, окисления и глюкуронирования. Основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противопротозойное и противомикробное действие.

$T_{1/2}$  при нормальной функции печени - 8 ч (от 6 до 12 ч), при алкогольном поражении печени - 18 ч (от 10 до 29 ч), у новорожденных: родившихся при сроке беременности - 28-30 недель - примерно 75 ч, соответственно, 32-35 недель - 35 ч, 36-40 недель - 25 ч. Выводится почками 60-80% (20% в неизмененном виде), через кишечник - 6-15%.

Почечный клиренс – 10,2 мл/мин. У больных с нарушением функции почек после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови.

Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе ( $T_{1/2}$  сокращается до 2,6 ч). При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах.

8. Протозойные инфекции: внекишечный амебиоз, включая амёбный абсцесс печени, кишечный амёбиоз (амёбная дизентерия), трихомоноз, гиазидиоз, балантидиоз, лямблиоз, кожный лейшманиоз, трихомонадный вагинит, трихомонадный уретрит.

Инфекции, вызываемые чувствительными к препарату бактериями: инфекции костей и суставов, менингит, абсцесс мозга, бактериальный эндокардит, пневмония, эмпиема и абсцесс легких, перитонит, абсцесс печени, эндометрит, эндомиометрит, абсцесс фаллопиевых труб и яичников, инфекции свода влагалища после хирургических операций, инфекции кожи и мягких тканей, сепсис, псевдомембранозный колит, в том числе (связанный с применением антибиотиков, гастрит или язва двенадцатиперстной кишки, связанные с *Helicobacter pylori*, розовые угри (в том числе постероидные), вульгарные угри, пролежни, трофические язвы, ожог, экзема, себорейная экзема, жирная себорея, себорейный дерматит, вялозаживающие раны, геморрой, трещины заднего прохода, профилактика послеоперационных осложнений.

9. Гиперчувствительность, лейкопения (в том числе в анамнезе), органические поражения центральной нервной системы (в том числе эпилепсия), печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз), беременность (I триместр), период лактации.

10. Клинические и лабораторные показатели выздоровления.

11. Внутрь во время или после еды, (или запивая молоком), не разжевывая. При трихомонозе - по 250 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней или по 400 мг 2 раза в сутки в течение 5-8 дней. Женщинам необходимо дополнительно назначать метронидазол в форме вагинальных свечей или таблеток. При необходимости, можно повторить курс лечения или повысить дозу до 0,75-1 г/сут. Между курсами следует сделать перерыв в 3-4 недели с проведением повторных контрольных лабораторных исследований. Альтернативной схемой лечения является назначение по 2 г однократно пациенту и его половому партнеру.

Детям 2-5 лет – по 250 мг/сут; 5-10 лет - 250-375 мг/сут, старше 10 лет – по 500 мг/сут. Суточную дозу разделяют на 2 приема. Курс лечения - 10 дней.

При лямблиозе - по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5-7 дней. Детям до 1 года - по 125 мг/сут, 2-4 лет - по 250 мг/сут, 5-8 лет - по 375 мг/сут, старше 8 лет - по 500 мг/сут (в 2 приема). Курс лечения - 5 дней.

При гиазидиозе - по 15 мг/кг/сут. в 3 приема в течение 5 дней. Взрослым: при бессимптомном амёбиозе суточная доза - 1-1,5 г (по 500 мг 2-3 раза в сутки) в течение 5-7 дней. При хроническом амёбиозе суточная доза – 1,5 г в 3 приема в течение 5-10 дней, при острой амёбной дизентерии – 2,25 г в 3 приема до прекращения клинических симптомов. При абсцессе печени - максимальная суточная доза – 2,5 г в 1 или 2-3 приема, в течение 3-5 дней, в комбинации с антибиотиками (тетра-

циклинами) и другими методами терапии. Детям 1-3 лет - 1/4 дозы взрослого, 3-7 лет - 1/3 дозы взрослого, 7-10 лет - 1/2 дозы взрослого.

При балантидиазе – по 750 мг 3 раза в сутки в течение 5-6 дней.

При язвенном стоматите взрослым назначают по 500 мг 2 раза в сутки в течение 3-5 дней; детям в этом случае препарат не показан.

При псевдомембранозном колите - по 500 мг 3-4 раза в сутки.

Для эрадикации *Helicobacter pylori* - по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней (в составе комбинированной терапии, например, в комбинации с амоксициллином 2,25 г/сут).

При лечении анаэробной инфекции максимальная суточная доза – 1,5-2 г.

При лечении хронического алкоголизма назначают по 500 мг/сут на период до 6 мес, но не более.

Для профилактики инфекционных осложнений - по 750-1500 мг/сут в 3 приема за 3-4 дня до операции, или однократно 1 г в первые сутки после операции. Через 1-2 дня после операции (когда уже разрешен прием внутрь) - по 750 мг/сут в течение 7 дней.

Суспензия для приема внутрь. Анаэробные бактериальные инфекции: детям – по 7 мг/кг каждые 8 ч, курс лечения - 7-10 дней; лямблиоз: детям 2-5 лет – по 200 мг/сут, 5-10 лет – по 300 мг/сут, 10-15 лет – по 400 мг/сут. Продолжительность лечения лямблиоза - 5 дней. Курс лечения можно повторить через 10-15 дней.

Парентерально. Взрослым и детям старше 12 лет в начальной дозе 0,5-1 г внутривенно капельно (длительность инфузий - 30-40 мин), а затем каждые 8 ч по 500 мг со скоростью 5 мл/мин. При хорошей переносимости после первых 2-3 инфузий переходят на струйное введение. Курс лечения - 7 дней. При необходимости внутривенное введение продолжают в течение более длительного времени. Максимальная суточная доза - 4 г. По показаниям осуществляют переход на поддерживающий прием внутрь в дозе по 400 мг 3 раза/сут. Детям в возрасте до 12 лет препарат назначают по той же схеме в разовой дозе – 7,5 мг/кг.

При гнойно-септических заболеваниях обычно требуется 1 курс лечения.

В профилактических целях взрослым и детям старше 12 лет препарат назначают внутривенно капельно по 0,5-1 г накануне операции, в день операции и на следующий день – 1,5 г/сут. (по 500 мг каждые 8 ч). Через 1-2 дня переходят на поддерживающую терапию внутрь.

Местно: наносят на предварительно очищенную кожу тонким слоем 2 раза в сутки, утром и вечером, в течение 3-9 недель. При необходимости накладывают окклюзионную повязку. Нанесение крема и геля можно чередовать. Средняя продолжительность лечения составляет 3-4 мес, терапевтический эффект обычно отмечается уже после 3 недель от начала лечения.

DDD=2 г (перорально, парентерально, ректально).

**12.** Тошнота, рвота, атаксия, в тяжелых случаях – периферическая нейропатия и эпилептические припадки. Лечение: симптоматическое, специфические антитоксические средства отсутствуют.

**13.** В период лечения противопоказан прием этанола (возможно развитие дисульфирамоподобной реакции: спастические боли в животе, тошнота, рвота, головная боль, внезапный прилив крови к лицу).

При длительной терапии необходимо контролировать картину периферической крови.

При лейкопении возможность продолжения лечения зависит от риска развития инфекционного процесса.

Появление атаксии, головокружения и любое другое ухудшение неврологического статуса больных требует прекращения лечения.

Может иммобилизовать трепонемы и приводить к ложноположительному тесту Нельсона.

Окрашивает мочу в темный цвет.

Лечение не прекращается во время менструаций. После терапии трихомониаза следует провести контрольные пробы в течение трех очередных циклов до и после менструации.

После лечения лямблиоза, если симптомы сохраняются, через 3-4 недели провести 3 анализа кала с интервалами в несколько дней. У некоторых успешно леченных больных непереносимость лактозы, вызванная инвазией, может сохраняться в течение нескольких недель или месяцев, напоминая симптомы лямблиоза.

**14.** В период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание. С осторожностью при беременности (II-III триместры), почечной или печеночной недостаточности.

Категория влияния на плод – В (FDA)

[http://www.drugbank.ca/drugBank/drugStructureFile/drug\\_files/fda\\_labels/DB00916.pdf](http://www.drugbank.ca/drugBank/drugStructureFile/drug_files/fda_labels/DB00916.pdf)

[http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/12623slr059\\_flagyl\\_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/12623slr059_flagyl_lbl.pdf)

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021806lbl.pdf>

При выраженных нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) суточная доза препарата должна быть уменьшена вдвое. Больным с хронической почечной недостаточностью и клиренсе креатинина менее 30 мл/мин или печеночной недостаточностью максимальная суточная доза - не более 1 г, кратность приема - 2 раза в сутки.

В комбинации с амоксициллином не рекомендуется применять у пациентов моложе 18 лет.

**15.** Диарея, анорексия, тошнота, рвота, кишечная колика, запоры, "металлический" привкус во рту, сухость во рту, глоссит, стоматит, панкреатит; головокружение; нарушение координации движений, атаксия, спутанность сознания, раздражительность, депрессия, повышенная возбудимость, слабость, бессонница, головная боль, судороги, галлюцинации, периферическая нейропатия; аллергические реакции (крапивница, кожная сыпь, гиперемия кожи, заложенность носа); лихорадка, артралгии; дизурия, цистит, полиурия, недержание мочи, кандидоз, окрашивание мочи в красно-коричневый цвет; тромбофлебит (боль, покраснение или отечность в месте инъекции), гиперемия, шелушение и жжение кожи, слезотечение; нейтропения, уплощение зубца Т на ЭКГ.

**16.** Метронидазол для внутривенного введения не рекомендуется смешивать с другими лекарственными средствами. Усиливает действие непрямых антикоагулянтов, что ведет к увеличению времени образования протромбина. Аналогично дисульфираму, вызывает непереносимость этанола. Одновременное применение с дисульфирамом может привести к развитию различных неврологических симптомов (интервал между назначением должен быть не менее 2 недель).

Циметидин ингибирует метаболизм метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных явлений. Одновременное назначение препаратов, стимулирующих ферменты микросомального окисления в печени (фенобарбитал, фенитоин), может ускорять элиминацию метронидазола, в результате чего понижается его концентрация в плазме.

При одновременном приеме с препаратами Li, может повышаться концентрация последнего в плазме и развитие симптомов интоксикации.

Не рекомендуется сочетать с недеполяризирующими миорелаксантами.

Сульфаниламиды усиливают противомикробное действие метронидазола.

**17.** Входит в состав комбинированных препаратов (Клион Д, Метрогил Дента, Хеликоцин, Гастростат, Гиналгин, Тержинан, Пилобакт).

**18.** При лечении трихомонадного вагинита и трихомонадного уретрита у мужчин во время приема препарата необходимо воздерживаться от половой жизни. Обязательно одновременное лечение половых партнеров. Препарат назначается толь-

ко под контролем врача, с соблюдением схемы применения. Больного информируют обо всех особенностях применения препарата и нежелательных реакциях на него, а также предупреждают об опасности применения алкоголя на фоне лечения метронидазолом, о возможном взаимодействии с другими лекарствами.

**19.** Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

**20.** Раствор для инфузий (флаконы полиэтиленовые) 500 мг – 100 мл; таблетки 250 мг; таблетки вагинальные 500 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200, 400 мг; суспензия для приема внутрь (флаконы) 200 мг/5 мл, 60, 100 мл; гель вагинальный (тубы) 10 мг/г – 30 г (в комплекте с аппликатором); гель для наружного применения (тубы) 1% - 15, 30, 50 г; раствор для инфузии (флаконы) 5 мг/мл – 20, 100 мл; раствор для инъекций (ампулы) 5 мг/мл – 20 мл; крем (тубы) 1% - 15 г; 25; раствор для инъекций (флаконы полиэтиленовые) 0,5% - 100 мл; таблетки (флаконы темного стекла) 250, 500 мг; свечи вагинальные, содержащие 500 мг метронидазола, 10 шт. в упаковке.

**Фирмы:** Aquarius Enterprises, Индия; Apotex Inc., Канада; Gedeon Richter, Венгрия; Belupo, Хорватия; Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия; Sanofi-Synthelabo, Франция; Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль; Jelfa Pharmaceutical Works SA, Польша; Promed Export Ltd, Индия; Polfarma Pharmaceutical Works SA, Польша; Ahlcon Parenterals Limited, Индия; Wockhardt Ltd, Индия; Indukern Chemie Canada Inc., Канада; Rivopharm SA, Швейцария; Balkanpharma Dupniza Ad, Болгария; Sanavita Gesundheitsmittel GmbH & Co KG, Германия; Creat Laboratories, Франция; Ranbaxy, Индия; Белмедпрепараты АО, Белоруссия; ICN-Лексредства ОАО, Россия; ICN-Марбиофарм ОАО, Россия; ICN-Томскхимфарм ОАО, Россия; Акрихин ОАО, Россия; Биосинтез ОАО, Россия; Брынцалов-А ЗАО, Россия; Дальхимфарм ОАО, Россия; Синтез АКО, Россия; Татхимфарм-препараты, Россия; В. Braun Melsungen, Германия; Nycomed Danmark AS, Дания; Jardan Co, Хорватия; Rusan Pharma Ltd, Индия; Polfarma SA, Польша; Rhone-Poulenc Rorer, Индия; KRKA, Словения.

**21.** Список Б.

Таблетки. В сухом, защищенном от света месте при температуре до +25°C.

Флаконы. При комнатной температуре. Не замораживать.

Гель, мазь, свечи. В темном месте при температуре от +4 до +6°C.