Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2013 жылғы "25" 02
№ 200 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік заттың медицинада
қолданылуы жөніндегі
нұсқаулық
МЕТРОНИДАЗОЛ**

Саудалық атауы
Метронидазол
Халықаралық патенттелмеген атауы
Метронидазол
Дәрілік түрі
Инфузияға арналған 5 мг/мл ерітінді
Құрамы
100 мл препараттың (1 бөтелке) құрамында
белсенді зат – 500 мг метронидазол,
қосымша заттар: натрий хлориді, инъекцияға арналған су
Сипаттамасы
Түссізден ашық-сары түске дейінгі мөлдір сұйықтық.
Фармакотерапиялық тобы
Бактерияларға қарсы жүйелік әсер ететін препараттар. Бактерияларға қарсы басқа да препараттар. Имидазол туындылары. Метронидазол
АТХ коды J01XD01
Фармакологиялық қасиеттері
Фармакодинамикасы
Протозойға қарсы және микробтарға қарсы препарат, 5-нитроимидазол туындысы.
Әсер ету механизмі анаэробтық микроорганизмдер мен қарапайымдылардың жасушаішілік тасымалдаушы протеиндерімен метронидазолдың 5-нитротобының биохимиялық қалпына келуі болып табылады. Метронидазолдың қалпына келтірілген 5-нитротобы микроорганизм жасушаларының ДНҚ-мен өзара әрекеттесіп, нуклеин қышқылдарынан синтезін тежейді, бұл бактериялардың жойылуына әкеледі.
Мыналарға қарсы белсенді: Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Lamblia spp., сондай-ақ облигаттық анаэробтар Bacteroides spp. (соның ішінде Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus), Fusobacterium spp., Veillonella spp., Prevotella (Prevotella bivia, Prevotella buccae, Prevotella disiens) және кейбір грамоң микроорганизмдер (Eubacter spp., Clostridium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.). Осы штамдардың ең төмен басым концентрациялары 0,125-6,25 мкг/мл құрайды.
Амоксициллинмен бірігіп, Helicobacter pylori-ге белсенділік танытады (амоксициллин метронидазолға төзімділіктің пайда болуын басады). Метронидазолға аэробтық микроорганизмдер және факультативтік анаэробтар сезімтал емес, бірақ аралас флора (аэробтар және анаэробтар) болған кезде метронидазол әдеттегі аэробтарға қарсы тиімді антибиотиктермен бірге синергиялық тұрғыдан әсер етеді.
Ісіктердің сәулеге сезімталдығын арттырады, дисульфирамға ұқсас реакцияларды тудырады, репаративті үдерістерді стимуляциялайды.
Фармакокинетикасы
Сіңу қабілеті жоғары, организмнің көптеген тіндерінде және сұйықтығында, өкпені, бүйректі, бауырды, теріні, жұлын сұйықтығын, миды, өтті, сілекейді, амниотикалық сұйықтықты, абсцесс қуысын, қынаптық секретті, ұрықтық сұйықтығын, емшек сүтін қоса есептегенде, бактерицидті концентрацияға жете отырып, гематоэнцефалдық бөгет және плаценталы бөгет арқылы өтеді.
Таралу көлемі: ересектерде – шамамен 0,55 л/кг, жаңа туған нәрестелерде – 0,54 - 0,81 л/кг.
Қан плазмасында ең жоғары концентрациясы (Cmax) дозаға байланысты 6 мкг/мл-ден 40 мкг/мл-ге дейінді құрайды. Ең жоғары концентрацияға жету уақыты (TCmax) – 1-3 сағат. Плазма ақуыздарымен байланысуы – 10 - 20 %.
Көктамыр ішіне 500 мг-ды 20 минут бойы енгізген кезде қан сарысуындағы ең жоғары концентрация 1 сағаттан кейін – 35,2 мкг/мл, 4 сағаттан кейін – 33,9 мкг/мл, 8 сағаттан кейін – 25,7 мкг/мл; кейінгі енгізу кезіндегі қан плазмасындағы ең төмен концентрация (Cmin) – 18 мкг/мл, ең жоғары концентрацияға жету уақыты – 30 - 60 минут, емдік концентрация 6 - 8 сағат бойы сақталады. Өттің түзілуі қалыпты болған кезде метронидазолдың өттегі концентрациясы препаратты көктамыр ішіне енгізгеннен кейін плазмадағы концентрациядан едәуір артып кетуі мүмкін. Организмде метронидазолдың 30 - 60%-ға жуығы гидроксилдену, тотығу және глюкурондану арқылы метаболизденеді. Негізгі метаболиті де (2-оксиметронидазол) протозойға және микробтарға қарсы әсер етеді.
Бауыр қызметі қалыпты болған кездегі жартылай шығарылу кезеңі – 8 сағат (6 сағаттан 12 сағатқа дейін), бауырдың алкогольдік зақымдануында – 18 сағат (10 сағаттан 29 сағатқа дейін), жаңа туған нәрестелерде: жүктіліктің мынадай мерзімінде босанғанда – 28 - 30 аптасында – шамамен 75 сағат, 32 - 35 аптасында – 35 сағат, 36 - 40 аптасында – 25 сағат. Бүйректер арқылы 60 - 80%-ы (20%-ы өзгермеген күйінде), ішек арқылы 6 -15%-ы шығарылады.
Бүйректік клиренсі – 10,2 мл/мин. Бүйрек қызметі бұзылған науқастарға қайталап енгізгеннен кейін қан сарысуында метронидазолдың жиналып қалуы байқалуы мүмкін (сондықтан бүйрек қызметінің жеткіліксіздігі ауыр болатын науқастарда қабылдау жиілігін азайтқан жөн).
Метронидазол және негізгі метаболиттері гемодиализ кезінде қаннан тез шығарылады (жартылай шығарылу кезеңі 2,6 сағатқа дейін қысқарады). Перитонеальді диализде аздаған мөлшерде шығарылады.
Қолданылуы
- протозой жұқпаларында: ішектен тыс амебиазда, бауырдың амебалық абсцесін қоса есептегенде, ішек амебиазында (амебалы дизентерия), трихомониазда, гиардиазисте, балантидиазда, лямблиозда, тері лейшманиозында, трихомонадты вагинитте, трихомонадты уретритте
- Bacteroides spp.-ден (соның ішінде Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus) болған жұқпаларда: сүйектер мен буындардың жұқпаларында, орталық жүйке жүйесінің жұқпаларында, соның ішінде менингитте, ми абсцесінде, бактериялық эндокардитте, пневмонияда, эмпиемада және өкпе абсцесінде, сепсисте
- Clostridium spp., Peptococcus және Peptostreptococcus түрлерінен болған жұқпаларда: құрсақ қуысының жұқпаларында (перитонитте, бауыр абсцесінде), кіші жамбас ағзаларының жұқпаларында (эндометритте, фаллопий түтікшелері мен аналық без абсцестерінде, қынап күмбезінің жұқпаларында)
- жалған жарғақшалы колитте (антибиотиктерді қолданумен байланысты)
- Helicobacter pylori-мен байланысты гастрит немесе 12 елі ішектің ойық жарасы
- операциядан кейінгі асқынулардың алдын алуға (әсіресе жиекті ішекте және тік ішек маңы аймағында, аппендэктомияда, гинекологиялық операцияларда)
- ісіктері бар науқастарға сәуле емін жүргізгенде – радиосенсибилизациялаушы дәрілік зат ретінде, ісіктің төзімділігі ісік жасушаларындағы гипоксияға негізделген жағдайларда.
Қолдану тәсілі және дозалары
Көктамыр ішіне.
Ересектерге және 12 жастан асқан балаларға бастапқы 0,5 - 1 г дозада көктамыр ішіне тамшылатып (инфузия ұзақтығы – 30 - 40 минут), ал содан кейін әрбір 8 сағат сайын 500 мг-нан минутына 5 мл жылдамдықпен. Жағымдылығы жақсы болғанда алғашқы 2 - 3 инфузиядан кейін сорғалатып енгізуге көшеді. Емдеу курсы – 7 күн. Қажет болған жағдайда көктамыр ішіне енгізуді ұзақ уақыт жалғастырады. Ең жоғары тәуліктік дозасы – 4 г. Көрсетілімдері бойынша, дозаны 400 мг-нан тәулігіне 3 рет ішке қабылданатын демеуші дозаға көшіреді.

12 жасқа дейінгі балаларға бір реттік 7,5 мг/кг дозадағыдай үлгіде тағайындайды.
Іріңді-сепсистік ауруларда әдетте емнің 1 курсын жүргізеді.
Алдын алу мақсатында ересектерге және 12 жастан асқан балаларға операция қарсаңында к/і 0,5-1 г-нан, операция жасалатын күні және келесі күні тәулігіне 1,5 г дозада (әрбір 8 сағат сайын 500 мг) к/і тамшылатып енгізуге тағайындайды. 1-2 күннен кейін демеуші емге көшеді. Бүйрек қызметінің созылмалы жеткіліксіздігі бар және креатинин клиренсі минутына 30 мл-ден аз болатын және/немесе бауыр қызметінің жеткіліксіздігі бар науқастарға ең жоғары тәуліктік дозасы – 1 г-нан аспайды, қабылдау саны – тәулігіне 2 рет.
Сәулелендіруді бастамас бұрын 0.5 - 1 сағат ішінде радиосенсибилизациялаушы дәрілік зат ретінде 160 мг/кг немесе дене бетінің шаршы метріне шаққанда 4 - 6 г дозаны к/і тамшылатып енгізеді. Әрбір сәуле емінің сеансының алдында 1 - 2 апта бойы қолданады. Сәулемен емдеудің қалған кезеңінде метронидазолды қолданбайды. Ең жоғары бір реттік дозасы 10 г-нан аспауы тиіс, курстық - 60 г. Сәулеленуден болған уыттануды қайтару үшін 5% декстроза ерітіндісін, гемодез немесе 0,9% натрий хлориді ерітіндісін тамшылатып енгізу қолданылады.

Жағымсыз әсерлері

- *ас қорыту жүйесі тарапынан:* диарея, тәбеттің нашарлауы, жүректің айнуы, құсу, ішектің шаншуы, іш қатулар, ауыздың «металл» дәм тату, ауыз ішінің кеберсуі, глоссит, стоматит, панкреатит
- *жүйке жүйесі тарапынан:* бас айналу, қимыл үйлесімінің бұзылуы, атаксия, сананың шатасуы, тітіркенгіштік, депрессия, қатты қозғыштық, әлсіздік, ұйқысыздық, бас ауыру, құрысулар, елестеулер, шеткергі невропатия
- *аллергиялық реакциялар:* есекжем, тері бөртпесі, тері гиперемиясы, мұрынның бітелуі, қызба, артралгиялар
- *несеп шығару жүйесі тарапынан:* дизурия, цистит, полиурия, несепті ұстай алмау, кандидоз, несептің қызыл-қоңыр түске боялуы
- *жергілікті реакциялар:* тромбофлебит (инъекция жасаған жерде ауыру, гиперемия немесе ісіну)
- *тағы басқалар:* нейтропения, лейкопения, ЭКГ-де Т тісшесінің тегістелуі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- метронидазолға немесе басқа да нитроимидазолдың басқа да туындыларына асқын сезімталдық
- лейкопения (соның ішінеде сыртартқыда)
- орталық жүйке жүйесінің органикалық зақымдануы (соның ішінде эпилепсия)
- бауыр қызметінің жеткіліксіздігі (үлкен дозаларды тағайындаған жағдайда)
- жүктілік кезеңі (әсіресе I триместрде)
- лактация кезеңі.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Әсері тікелей емес антикоагулянттардың әсерін күшейтеді, ол протромбиннің түзілу уақытын арттырады.
Дисульфирамға ұқсас, этанолдың жақпаушылығын тудырады.
Дисульфираммен бір мезгілде қолдану әртүрлі неврологиялық симптомдардың пайда болуына әкеп соқтыруы мүмкін (тағайындау арасындағы аралық – кем дегенде 2 апта).
Метронидазолды көктамыр ішіне енгізу үшін басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.
Циметидин метронидазолдың метаболизмін тежейді, ол оның қан сарысуындағы концентрациясының артуына және жағымсыз құбылыстардың пайда болу қаупінің артуына әкеп соқтыруы мүмкін.
Бауырда микросомальді тотығу ферменттерін стимуляциялайтын препараттарды (фенобарбитал, фенитоин) бір мезгілде тағайындау метронидазолдың элиминациясын жылдамдатуы мүмкін, соның нәтижесінде оның плазмадағы концентрациясы төмендейді.
Литий препараттарымен бір мезгілде қабылдаған кезде соңғысының плазмадағы концентрациясы жоғарылауы және уыттану симптомдары пайда болуы мүмкін.
Деполяризациялаңбайтын миорелаксанттармен (векуроний бромиді) біріктіруге болмайды.
Сульфаниламидтер метронидазолдың микробтарға қарсы әсерін күшейтеді.

Айрықша нұсқаулар

Емделу кезеңінде этанолды қолдануға болмайды (дисульфирамға ұқсас мынадай реакциялар пайда болуы мүмкін: түйілу түріндегі абдоминальді ауыру, жүректің айнуы, құсу, бас ауыру, бетке кенеттен қан тебу).
18 жасқа толмаған емделушілерге амоксициллинмен біріктіріп қолдануға болмайды.
Ұзақ уақыт емдеген кезде қан көрінісіне бақылау жасау қажет.
Лейкопенияда емдеуді жалғастыру мүмкіндігі жұқпалы үдерістің пайда болу қаупіне байланысты болады.
Атаксияның, бас айналудың пайда болуы және науқастағы кез келген басқа да неврологиялық жағдайдың нашарлауы емдеуді тоқтатуды қажет етеді.
Трепонеманы иммобилизациялауы мүмкін және Нельсон тестінің жалғаноң болуына әкеп соғуы мүмкін.
Несепті қою қоңыр түске бояйды.
Әйелдерде трихомонадты вагинитті және еркектерде трихомонадты уретритті емдеген кезде жыныстық қатынасты қоя тұру қажет. Жыныстық жұптарды міндетті түрде бір мезгілде емдеу керек. Емдеуді етеккір кезінде тоқтатпайды. Трихомониазды емдегеннен кейін етеккірге дейін және етеккірден кейін кезекті 3 оралым бойы бақылау сынамасын жүргізген жөн.
Лямблиозды емдегеннен кейін, егер ауру симптомдары сақталса, 3 - 4 аптадан кейін бірнеше күндік аралықпен нәжіске 3 талдау жүргізу қажет (ойдағыдай емделген кейбір науқастарда инвазиядан болған лактозаның жақпаушылығы бірнеше апта немесе ай бойы сақталып, лямблиоз симптомдарын еске түсіруі мүмкін).
Препаратты лактация кезеңінде тағайындау қажет болған жағдайда емшек емізуді тоқтата тұрған жөн.

Сақтықпен

Жүктілік (II-III триместрлер), бүйрек/бауыр қызметінің жеткіліксіздігі.
Дәрілік заттың көлікті немесе қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері
Автомобильді жүргізгенде және зейінді жұмылдыруды және психомоторлы реакциялардың шапшаңдығын қажет ететін қауіпті қызмет түрлерімен айналысқанда сақ болған жөн.
Препараттың жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдаланылмаған бөтелкелерді абайлап ашып, ішіндегісін құбырға төгіп тастау керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: жағымсыз әсерлердің күшеюі, негізінен, жүректің айнуы, құсу және бас айналу; өте ауыр жағдайларда атаксия, парестезиялар және құрысулар байқалуы мүмкін.
Емі симптоматикалық.
Өзіне тән арнайы у қайтарғысы жоқ.
Ауыр жағдайларда гемодализ қолданылады.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Инфузияға арналған 5 мг/мл ерітінді резеңге тығынмен тығыздап жабылған, алюминий немесе біріктірілген қалпақшамен қаусырылған шыны бөтелкелерде 100 мл-ден. Бөтелкелер 1-ден 48-ге дейін медицинада қолданылуы жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі 1 - 5 нұсқаулықпен бірге гофрокартоннан жасалған жәшікке салынған.

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде, 10°С-ден 25°С-ге дейінгі температурада сақтау керек.
Мұздатып қатыруға болмайды. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханадан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

«Красфарма» ААҚ, Ресей

Тіркеу куәлігінің иесі

«Красфарма» ААҚ, Ресей

Тұтынушылардан шағымдарды қабылдайтын өндіруші, тіркеу куәлігінің иесі :

«Красфарма» ААҚ, Ресей.
660042, Красноярск қ-сы, 60 лет Октября к-сі, үй 2.
Тел./факс (391) 261-25-90 / 261-17-44.