

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу *Метресса, розчин для інфузій 0,5 %*

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

- *Інфекції центральної нервової системи (включаючи абсцес мозку, менінгіт)*

Менінгіт поширений у всіх країнах світу. Особливо висока захворюваність в деяких країнах Африки (Чад, Нігер, Нігерія, Судан) - в 40-50 разів вище, ніж у країнах Європи. Точні показники захворюваності менінгітом невідомі. Дослідження показали, що у західних країнах бактеріальний менінгіт зустрічається приблизно у 3 чоловік на 100000 жителів.

- *Інфекції легень і плеври (включаючи некротизуючу пневмонію, аспіраційну пневмонію, абсцес легень)*

Щороку на пневмонію хворіють близько 450 мільйонів людей, 7 відсотків населення планети; вона також стає причиною близько 4 мільйонів смертей [<https://www.bsmu.edu.ua/uk/news/events/5170-aktualni-pitannya-diaagnostiki-ta-likuvannya-pnevmoniy> // Актуальні питання діагностики та лікування пневмоній. БДМУ].

- *Ендокардит*

Захворюваність інфекційним ендокардитом в останній час зросла в 3-4 рази. З найбільшою частотою (до 86%) хвороба розвивається у працездатного населення у віці 20-50 років [https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=21&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwixicPf28XkAhVh_CoKHUV_AgY4FBAWMAB6BAgBEAI&url=http%3A%2F%2Fsntumsa.pl.ua%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2FconferenceUMSA%2F2013_med_statti_.doc&usg=AOvVaw0xmMAuBgQWiO6NLOT_8L27 // Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини].

- *Інфекції шлунково-кишкового тракту і черевної порожнини, включаючи перитоніт, абсцес печінки, інфекції після операцій на товстій або прямій кишці, гнійні ураження абдомінальної або тазової порожнини*

Гострий поширений перитоніт є одним з найтяжчих та найчастіших захворювань в абдомінальній хірургії. Існують дані, що 16-20 % гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини ускладнюються гострим поширеним перитонітом. В Україні з приводу перитоніту щорічно лікують майже 30 000 хворих

[http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/hospital_surgery/lectures_stud/uk/med/lik/ptn/4/04%20%D0%B3%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%B9%20%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BD%D1%96%D1%82..htm // Гострий перитоніт. Етіопатогенез, класифікація, клініка, діагностика, диф.діагностика, лікувальна тактика, принципи оперативного лікування].

- *Гінекологічні інфекції (включаючи ендометрит після гістеректомії або кесаревого розтину, пологову гарячку, септичний аборт)*

Частота гінекологічних інфекцій в різних популяціях коливається в межах від 30 % до 80 % [<https://m-l.com.ua/?aid=287> // Інфекції, що передаються статевим шляхом. Б. М. Венцківський // Мистецтво лікування].

- *Інфекції ЛОР-органів і ротової порожнини (включаючи ангіну Сімановського-Плаута-Вінсента)*

Інфекційні захворювання ЛОР-органів - дуже велика група запальних захворювань, кожне з яких людина переносить кілька разів у житті. Значення цих захворювань визначається їх надзвичайною поширеністю, особливо в дитячому віці.

- *Інфекції кісток і суглобів (включаючи остеомієліт)*

На остеомієліт частіше хворіють хлопчики-підлітки. Процес звичайно локалізується в довгих трубчастих кістках (стегнова, великогомілкова та ін.). Хронізація – до 30%. Летальність – 1%.

Гострий гематогенний остеомієліт зустрічається головним чином у дитячому віці, причому близько 30 % дітей захворюють у віці до 1 року.

○ *Газова гангрена*

За даними літератури, під час Першої світової війни анаеробна інфекція виникала у 2-15% поранених, а під час Другої світової війни - у 0,5-2%. Під час воєнних конфліктів другої половини ХХ ст. вдалося знизити рівень цього інфекційного ускладнення за рахунок поєднання первинної хірургічної обробки з введенням антибіотиків, однак у подальшому (у тому числі під час воєнного конфлікту початку ХХІ ст.) результати лікування цієї інфекції, що базувалися на етіотропному підході, дещо погіршилися внаслідок появи штамів мікроорганізмів, здатних швидко виробляти резистентність до антибіотиків. У 75% випадків анаеробний процес розвивається при пораненнях нижньої кінцівки [<https://www.umj.com.ua/article/100108/gazova-gangrena-spetsializovana-ta-visokospetsializovana-dopomoga> // Газова гангрена: спеціалізована та високоспеціалізована допомога. Устінов О.В.].

○ *Септицемія з тромбофлебітом*

Сепсис на сьогоднішній день лишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної охорони здоров'я в світі. Згідно з даними офіційної статистики США щороку від сепсису помирають близько 200 тис. осіб [<https://urgent.com.ua/ua-issue-article-657> // Актуальність проблеми сепсису у світі та в Україні. С.О. Дубров].

○ *Профілактичне застосування метронідазолу перед гінекологічними та інтраабдомінальними операціями з високим ризиком анаеробних інфекцій*

Частота гінекологічних інфекцій в різних популяціях коливається в межах від 30 % до 80 %. Внутрішньочеревні інфекції лідирують у структурі гнійно-септичних ускладнень у загальній хірургічній практиці, а ускладнені внутрішньочеревні інфекції посідають друге місце у статистиці інфекційної захворюваності та серед причин смерті після пневмонії [<http://health-ua.com/article/32819-meropenem-efektivnst-bezpeka-monoterap-priemrichnomu-lkuvann-ntraabdomnal> // Меропенем: ефективність і безпека монотерапії при емпіричному лікуванні інтраабдомінальних інфекцій. Н. Позднякова].

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

○ *Інфекції центральної нервової системи (включаючи абсцес мозку, менінгіт)*

Є дані, що дев'ять пацієнтів отримували лікування метронідазолом (400-600 мг 3 рази на добу через кожні 8 годин) який вводився перорально або внутрішньовенно, пеніцилін (0,6 г кожні 6-годин) або ампіцилін (0,5 г кожні 6 годин), та гентаміцин (80 мг через кожні 8 годин), схему згодом модифікували відповідно до бактеріальної флори абсцесу. У всіх пацієнтів виявили отогенні мозкові абсцеси. Вісім з дев'яти пацієнтів мали швидке та повне одужання, а у одного пацієнта після проведеної складної операції залишилася післяопераційна мозкова атаксія [[H.R.INGHAM, J.B.SELKON, C.M.ROXBY, Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole, British Medical Journal, 1977, 2, 991-993](#)].

○ *Інфекції легень і плеври (включаючи некротизуючу пневмонію, аспіраційну пневмонію, абсцес легень)*

Є дані, що у дослідженні порівнювали ефективність та безпеку ертапенему та цефепіму з метронідазолом як початкового лікування дорослих із пневмонією, набутою в установах кваліфікованої допомоги або в лікарняних умовах поза інтенсивної терапії. За оцінкою тесту результатів лікування через 7-14 днів після завершення всієї дослідної терапії пневмонія була усунена або стан хворого істотно покращився у 89 (87,3%) із 102 клінічно оцінених реципієнтів ертапенему та 80 (86%) із 93 клінічно оцінених реципієнтів цефепіму та метронідазолу [[Yakovlev SV, Strachounski LS, Woods GL, Adeyi B, McCarroll KA, Ginanni JA, Friedland IR, Wood CA, DiNubile MJ, Ertapenem versus cefepime for initial empirical treatment of pneumonia acquired in skilled-care facilities or in hospitals outside the intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 Oct;25\(10\):633-41](#)].

○ *Інфекції шлунково-кишкового тракту і черевної порожнини, включаючи перитоніт, абсцес печінки, інфекції після операцій на товстій або прямій кишці, гнійні ураження абдомінальної або тазової порожнини*

Пацієнти з клінічно підтвердженим діагнозом внутрішньочеревної інфекції були рандомізовані за однією з двох схем лікування: цефепім 2 г в/в кожні 12 годин плюс метронідазол 500 мг в/в кожні 8 год або іміпенем-циластатин 500 мг в/в кожні 6 годин. Тривалість спостереження становила 30

днів. З 122 пацієнтів включених у дослідження 60 пацієнтів були рандомізовані на цефепім+метронідазол, а 61 на імipенем-циластатин. Лікування цефепімом+метронідазолом було успішним у 52 (87%) пацієнтів, а імipенем-циластатин у 44 (72%) пацієнтів. Мікробіологічне викорінення було встановлено в однакових пропорціях в обох групах (цефепім+метронідазол, 43; імipенем-циластатин, 38) [Garbino J, Villiger P, Caviezel A, Matulionyte R, Uckay I, Morel P, Lew D., A randomized prospective study of cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. Infection. 2007 Jun;35(3):161-6].

- Гінекологічні інфекції (включаючи ендометрит після гістеректомії або кесаревого розтину, пологову гарячку, септичний аборт)

У пацієнтів з запальними процесами органів малого тазу проведено подвійне сліпе рандомізоване дослідження. Мікроорганізмом, який найчастіше зустрічався та вважався як збудник захворювання, був *Chlamydia trachomatis*. Досліджувані ліки в одній схемі призначалися в дозі пefлоксацин 800 мг/добу. В іншому режимі доксициклін вводили у початковій дозі 200 мг, а потім 100 мг щодня. В обох схемах додавали метронідазол, у дозі 500 мг кожні 8 год. Тривалість лікування становила не менше 10 днів, максимум 14 днів, мінімальна тривалість терапії з метою оцінки ефективності становила 5 днів. Обидві групи лікування показали хорошу відповідь на досліджувані схеми терапії. Пацієнти групи пefлоксацину 9 (45%) були виліковані, а у 10 пацієнтів (50%) стан значно покращився. У групі пацієнтів які використовували доксициклін 7 пацієнтів (35%) вилікували, а у 10 пацієнтів (50%) стан покращився [E.H. Witte, A.A.W. Petersa, I.B.C. Smit, та інші, A comparison of pefloxacin/metronidazole and doxycycline/metronidazole in the treatment of laparoscopically confirmed acute pelvic inflammatory disease. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 50 (1993) 153-158].

- Інфекції ЛОР-органів і ротової порожнини (включаючи ангіну Сімановського-Плаута-Вінсента)

Є дані про систематичний огляд випадків синдрому Лем'єрра (ЛС) за останні 5 років. Для ЛС характерний сепсис, який часто розвивається після ангіни або тонзиліту, а потім ускладнюється різними септичними емболіями і тромбозом внутрішньої яремної вени. Синдром часто асоціюється з такими збудниками інфекції як *Fusobacterium necrophorum*. Спостерігали в загальній складності 137 випадків ЛС, 47 з яких були заражені *F. necrophorum*, а інші - стафілококом та стрептококом. Ускладнення цього рідкісного, але важкого захворювання включали остеомієліт, менінгіт та гострий респіраторний дистрес-синдром. Цей огляд показав рівень смертності лише 2% та жоден із випадків не стосувався фузобактерій. Тривалість лікування становила від 4 до 6 тижнів. Використання карбапенему або піперациліну/тазобактаму в поєднанні з метронідазолом для лікування було оптимальним [Katrine M Johannesen, Uffe Bodtger, Lemierre's syndrome: current perspectives on diagnosis and management, Infection and Drug Resistance, 2016;9 221-227].

- Інфекції кісток і суглобів (включаючи остеомієліт)

Ретроспективний аналіз був проведений у 145 дорослих пацієнтів, які отримували комбіновану терапію метронідазолом при черевній/тазовій інфекції або діабетичній (глибокій) інфекції стопи/остеомієліті. 145 пацієнтів були у двох групах: 66 пацієнтів у групі прийому метронідазола у дозі 1 г на протязі 24 годин (група А) та 79 пацієнтів, які отримували метронідазол 500 мг кожні 6-8 годин (група В). 145 пацієнтів у дослідженні мали середній вік 66 років, 61% - жінки та 39% чоловіки. Автори роблять висновок, що для лікування інфекцій спричинених *B. fragilis*, як частина комбінованої терапії, метронідазол 1 г (в/в) на протязі 24 годин виявляється ефективним і не поступається багаторазовим схемам застосування метронідазолу, а саме 500 мг (в/в або перорально) через кожні 6 -8 годин [Wang S, Cunha BA, Hamid NS, Amato BM, Feuerman M, Malone B. Metronidazole single versus multiple daily dosing in serious intraabdominal/pelvic and diabetic foot infections. J Chemother. 2007 Aug;19(4):410-6].

- Газова гангрена

Спостерігали 11 випадків хворих з газовою гангrenoю. Два випадки мали мультимікробний міонекроз (клостридії в поєднанні з грампозитивними коками). 90% хворих склали чоловіки. Усі пацієнти перенесли широке хірургічне втручання та усі вводили протимікробні засоби, три з одинадцяти пацієнтів перенесли повторне втручання у рану після початкової операції. Пеніциліни, кліндаміцин або метронідазол були включені до початкової антибактеріальної схеми у 70% випадків. Іншими поширеними антимікробними засобами були ванкоміцин, гентаміцин, імipенем і

цефалоспорины. У двох пацієнтів додатково проводили гіпербаричну оксигенацію, одному пацієнтові вводили полівалентний клостридійний антитоксин. У випадках спонтанної газової гангрені до антибактеріальної терапії *S. septicum* слід обов'язково включати ванкоміцин (1 г кожні 12 годин в/в) або метронідазол (500 мг кожні 8 годин в/в), оскільки цей вид клостридій може бути стійким до пеніциліну або кліндаміцину. Рання хірургічна обробка, антимікробне лікування та моніторинг хворого у відділенні інтенсивної терапії може привести до порятунку кінцівок у пацієнтів [John Aggelidakis, Konstantinos Lasithiotakis, Anastasia Topalidou, John Koutroumpas, Georgios Kouvidis, Paulos Katonis. Limb salvage after gas gangrene: a case report and review of the literature, *World Journal of Emergency Surgery*, 2011].

○ *Септицемія з тромбофлебітом*

Лікували 50 пацієнтів (29 жінок та 21 чоловік) з анаеробним сепсисом внутрішньовенним та пероральним введенням метронідазолу. Вік хворих коливався від 17-80 років, двоє дітей були у віці 6 і 11 років. 24 пацієнти отримували лише метронідазол, але інші 26 хворих також отримували інші препарати, як правило, гентаміцин або ампіцилін, 18 хворих отримували метронідазол внутрішньовенно, 10 пацієнтів приймали препарат лише перорально, а 22 пацієнта отримували метронідазол як внутрішньовенно так і перорально. У пацієнтів, які отримували лише метронідазол, виявилася хороша реакція на терапію у 20 з 24 випадків, але у 13 пацієнтів операція була невід'ємною частиною їх лікування. Клінічне покращення відмічалось у 7 пацієнтів, яким операція не проводилася, та це покращення можна віднести лише до призначення метронідазолу [SUSANNAH J EYKYN, IAN PHILLIPS. Metronidazole and anaerobic sepsis. *British Medical Journal*, 1976, 2, 1418-1421].

○ *Профілактичне застосування метронідазолу перед гінекологічними та інтраабдомінальними операціями з високим ризиком анаеробних інфекцій*

Проведено дослідження у 405 пацієнтів, які проходили апендицектомію, с метою оцінки профілактичного ефекту метронідазолу для запобігання післяопераційній інфекції. 200 пацієнтів отримували метронідазол, 205 - плацебо. Частота післяопераційної інфекції у пацієнтів з неперфорованим відростком становила 8% у групі плацебо та 1% серед тих, хто отримував метронідазол. У пацієнтів з перфорованим відростком відповідні показники склали 45% та 0% [Gottrup F. Prophylactic metronidazole in prevention of infection after appendectomy: report of a double-blind trial. *Acta Chir Scand*. 1980;146(2):133-6].

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

При нирковій недостатності період напіввиведення метронідазолу залишається незмінним, тому корекція дози не потрібна. Проте метаболіти метронідазолу у таких пацієнтів затримуються. Клінічне значення цього невідоме. Метронідазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку. Власні клінічні дослідження відсутні. Не отримано нових даних щодо ефективності лікування. Післяреєстраційні дослідження ефективності не плануються.

VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Гіперчутливість (анафілаксія, ангіоневротичний набряк, тяжкі шкірні реакції) (підвищена чутливість організму)</i>	Препарат не слід застосовувати при підвищеній чутливості до метронідазолу, інших препаратів з подібною хімічною будовою (нітроїмідазоли) або до будь-якого іншого компонента препарату	Моніторинг ранніх симптомів

<p><i>Дисульфірамоподібний ефект (прояви побічних ефектів, які спостерігаються при застосуванні дисульфіраму)</i></p>	<p>Під час терапії метронідазолом та протягом щонайменше 48 годин слід уникати вживання алкогольних напоїв через можливість розвитку побічних реакцій, таких як припливи, тахікардія, запаморочення і нудота (дисульфірамоподібний ефект). Одночасне застосування дисульфіраму може спричинити сплутаність свідомості або навіть психотичні реакції. Комбінації цих препаратів необхідно уникати, метронідазол допустимо призначати не раніше ніж через 2 тижні після завершення терапії дисульфірамом</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів</p>
<p><i>Псевдомембранозний коліт (діарея викликана Clostridium difficile)</i></p>	<p>Тяжка стійка діарея, що виникає під час лікування або протягом наступних тижнів, може бути зумовлена псевдомембранозним колітом (у більшості випадків спричинена <i>Clostridium difficile</i>). Це захворювання кишечника, причиною якого слугує лікування антибіотиками, може бути небезпечним для життя і вимагає негайного відповідного лікування</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів</p>
<p><i>Пригнічення функції кісткового мозку і гемопоезу (Пригнічення функції кісткового мозку і кровотворення)</i></p>	<p>Пацієнтам з тяжкими ураженнями печінки, порушеним гемопоезом (включаючи гранулоцитопенію), метронідазол слід застосовувати лише у випадку, якщо очікувана користь переважає потенційну небезпеку</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів</p>
<p><i>Судоми, міоклонус та периферична нейропатія (судоми, м'язові спазми, зміни з боку периферичних нервів)</i></p>	<p>Повідомляли про судомні напади, міоклонус і периферичну нейропатію, яка характеризується переважно онімінням або парестезією кінцівок у пацієнтів, які отримували метронідазол. Поява аномальних неврологічних симптомів вимагає негайної оцінки співвідношення «користь/ризик» для продовження терапії</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів</p>
<p><i>Застосування у пацієнтів із активними або хронічними розладами центральної або периферичної нервової системи</i></p>	<p>У пацієнтів з тяжкими активними або хронічними розладами периферичної та центральної нервової системи існує ризик неврологічного загострення, тому метронідазол слід застосовувати з обережністю</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів</p>
<p><i>Печінкова недостатність</i></p>	<p>У пацієнтів із синдромом Коккейна спостерігалися випадки стрімкого розвитку тяжкої гепатотоксичності/гострої печінкової недостатності, в тому числі з летальним наслідком, при прийомі препаратів, що містять метронідазол, призначених для системного застосування. Пацієнтам цієї групи метронідазол слід застосовувати після проведення ретельної оцінки співвідношення «користь/ризик» та лише за умови відсутності будь-якого альтернативного лікування. Контроль функції печінки слід проводити безпосередньо перед початком застосування препарату,</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів</p>

	протягом його застосування та після завершення лікування препаратом до повернення показників функції печінки до норми або до початкових значень. Якщо під час застосування препарату аналізи функції печінки демонструють помітно підвищені показники, то застосування препарату слід припинити	
Подовження інтервалу QT і torsade de pointes при одночасному застосуванні метронідазолу та аміодарону (порушення серцевого ритму на електрокардіограмі при одночасному застосуванні метронідазолу та аміодарону)	При одночасному застосуванні метронідазолу та аміодарону повідомлялося про подовження інтервалу QT і розвиток torsade de pointes. При застосуванні аміодарону у комбінації з метронідазолом може бути доцільним моніторинг інтервалу QT на ЕКГ. Пацієнтам, які лікуються амбулаторно, слід порадити звернутися до лікаря при появі симптомів, що можуть вказувати на torsade de pointes, таких як запаморочення, прискорене серцебиття або втрата свідомості	Моніторинг ранніх симптомів

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів	Тривале застосування метронідазолу може призвести до надмірного зростання нечутливих бактерій і найпростіших. Тяжка стійка діарея, що виникає під час лікування або протягом наступних тижнів, може бути зумовлена псевдомембранозним колітом (у більшості випадків спричинена <i>Clostridium difficile</i>). Це захворювання кишечника, причиною якого слугує лікування антибіотиками, може бути небезпечним для життя і вимагає негайного відповідного лікування. Не слід призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику
Мутагенна активність та підвищення частоти розвитку певних пухлин при довготривалій терапії	Тривалість лікування метронідазолом або препаратами, що містять інші нітроїмідазоли, не повинна перевищувати 10 днів. Лише в особливих випадках у разі нагальної потреби період лікування можна подовжити, обов'язково здійснюючи відповідний клінічний і лабораторний моніторинг (особливо кількості лейкоцитів). Можливість повторного курсу інфузійної терапії метронідазолом розглядати лише в окремих клінічних ситуаціях. Слід чітко дотримуватися цих обмежень, оскільки не можна виключати можливої мутагенної активності метронідазолу, а також через підвищення частоти розвитку певних пухлин, що було зафіксоване у дослідженнях на тваринах

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю	При нирковій недостатності період напіввиведення метронідазолу залишається незмінним, тому корекція дози не потрібна. Проте метаболіти метронідазолу у таких пацієнтів затримуються. Клінічне значення цього невідоме

<i>Застосування пацієнтів літнього віку</i>	у	Метронідазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку
---	---	---

VI.2.5 РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ЯВЛЯЮТЬСЯ УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовується.

VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Не застосовується.