**<甲硝唑>**

**【特别警示】**

本药对大小鼠有致癌毒性，应遵循适应症用药，避免不必要的应用。(FDA药品说明书-甲硝唑片)

**【药物名称】**

中文通用名称：甲硝唑

英文通用名称：Metronidazole

其他名称：夫纳捷、弗来格、华适、甲硝达唑、甲硝基羟乙唑、甲硝羟乙唑、丽芙、麦芙欣、麦斯特、咪唑尼达、迷尔脱、灭滴灵、灭滴唑、耐瑞、尼美欣、平洁、柔乐克、舒瑞特、天力宁、威迪乐、硝基羟乙唑、牙康、一孚晴、Clont、Curatek、Elyzol、Flagyl、Fossyol、Metronidazolum、Metrozine、Noritate、Novonidazol、Rozex、Vandazole、Zidoval。

**【药理分类】**

女性生殖系统用药>>其它女性生殖系统药

皮肤及皮下用药>>皮肤抗感染药>>皮肤抗真菌药

口腔科用药

抗感染药>>合成抗菌药>>硝基咪唑类

抗感染药>>抗寄生虫药>>抗原虫药>>抗阿米巴药

抗感染药>>抗寄生虫药>>抗原虫药>>抗滴虫药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.用于治疗阴道滴虫病。

2.用于治疗肠道及组织内阿米巴病(如阿米巴痢疾、胸腔阿米巴病等)。

3.用于治疗小袋虫病和皮肤利什曼病、麦地那龙线虫感染、贾第虫病等。

4.用于各种厌氧菌感染，如败血症、心内膜炎、脓胸、肺脓肿、腹腔感染、盆腔感染、妇科感染、骨和关节感染、脑膜炎、脑脓肿、皮肤软组织感染、艰难梭菌引起的抗生素相关肠炎、幽门螺杆菌相关胃炎或消化性溃疡。

5.作为某些污染或可能污染手术的预防用药，如结肠直肠择期手术。

6.口颊片、含片、粘贴片可用于治疗厌氧菌所致的牙周感染(如牙龈炎、牙周炎、冠周炎、口腔溃疡等)。

7.凝胶、乳膏等外用制剂可用于炎症性丘疹、脓庖、酒渣鼻红斑、毛囊虫皮炎、疥疮、痤疮等的局部治疗及细菌性阴道病的治疗。

8.洗液可用于冲洗伤口或化脓疮口。

**其他临床应用参考**

1.用于预防性侵害受害者性传播疾病。

2.用于克罗恩病。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·滴虫病

1.口服给药  一次0.2g，一日4次，疗程7日，可同时使用栓剂。

·肠道阿米巴病

1.口服给药  一次0.4-0.6g，一日3次，疗程7日。

·肠道外阿米巴病

1.口服给药  一次0.6-0.8g，一日3次，疗程20日。

·贾第虫病

1.口服给药  一次0.4g，一日3次，疗程5-10日。

·麦地那龙线虫病

1.口服给药  一次0.2g，一日3次，疗程7日。

·小袋虫病

1.口服给药  一次0.2g，一日2次，疗程5日。

·皮肤利什曼病

1.口服给药  一次0.2g，一日4次，疗程10日，间隔10日后重复一疗程。

·厌氧菌感染

1.口服给药  一日0.6-1.2g，分3次用药，疗程为7-10日。

2.静脉滴注  首次剂量为15mg/kg，继以7.5mg/kg维持，一次最大剂量不超过1g，每6-8小时1次，疗程不低于7日。使用本药磷酸二钠盐者，一次0.915g，溶于100ml氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中，在1小时内缓慢滴注，每8小时1次，疗程7日。

·牙龈炎、牙周炎及冠周炎治疗

1.局部给药  (1)将本药口颊片置于牙龈和龈颊沟间含服，一次3mg，于餐后含服，一日3次，临睡前加含3mg。(2)将本药口腔粘贴片黏附于口腔患处，一次5mg，一日3次，餐后使用，最后一次临睡前1小时左右使用。(3)本药口含片，一次连续含7.5-10mg，一日3-4次。(4)将本药胶浆含漱液10滴，滴于50ml温开水中，摇匀后含漱3-5分钟吐出，一日3次，连用7日。冠周炎、单纯性牙周炎(牙周袋≥5mm)者，在含漱的同时，需用原液对龈袋盲囊及牙周袋进行局部冲洗，每牙2ml，一日1次，连续冲洗3日。

·肠道感染

1.口服给药  一次0.5g，一日3次。

·幽门螺杆菌相关性胃炎及消化性溃疡

1.口服给药  一次0.5g，一日3次，并与其他抗生素联用，疗程7-14日。

·假膜性肠炎

1.口服给药  一次0.5g，一日3-4次。

·厌氧菌性阴道病、滴虫性阴道炎

1.口服给药  使用本药缓释片治疗细菌性阴道病，一次0.75g，一日1次，置于阴道深处，疗程7日。

2.阴道给药  (1)阴道泡腾片：一次0.2-0.4g，每晚1次，疗程7日。(2)栓剂：一次0.5g，一日1次，置于阴道后穹窿处，疗程7-10日。(3)阴道凝胶：用于细菌性阴道病时，每日早、晚各1次，一次5g(相当于甲硝唑37.5mg)，5-7日为一疗程。患者取斜卧位，取下给药器的前盖，把给药器前端插入阴道深处，推动助推杆，使凝胶进入阴道深处。

·酒渣鼻红斑

1.局部给药  清洗患处后，适量涂用本药凝胶，每日早、晚各1次。疗程2周，连用8周。

·炎症性丘疹、脓庖

1.局部给药  清洗患处后，适量涂用本药凝胶，每日早、晚各1次。疗程4周。

·毛囊虫皮炎、疥疮、痤疮

1.局部给药  清洁患处后，适量局部涂擦本药乳膏，轻揉片刻，每日早、晚各1次。

·冲洗伤口或化脓疮口

1.局部给药  直接冲洗，或用纱布、脱脂棉蘸后湿敷或洗涤。

◆肾功能不全时剂量

厌氧菌感染合并肾衰竭者，全身给药间隔时间应延长至12小时。

◆肝功能不全时剂量

原有肝脏疾病患者，剂量应减少。

**儿童**

◆常规剂量

·滴虫病

1.口服给药  一日15-25mg/kg，分3次给药，服用7-10日。

·阿米巴病

1.口服给药  一日35-50mg/kg，分3次给药，10日为一疗程。

·贾第虫病、麦地那龙线虫病、小袋虫病

1.口服给药  一日15-25mg/kg，分3次给药，连服10日。

·厌氧菌感染

1.口服给药  一日20-50mg/kg。

2.静脉滴注  按体重计算剂量同“成人”项。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·滴虫病

1.口服给药  (1)指南剂量：单次2g(优先使用)；或一次0.5g，一日2次，连用7日(替代疗法)。(2)说明书剂量：一次250mg，一日3次；或一次0.375g，一日2次，连用7日；或一次0.5g，一日2次，连用7日。

·急性阿米巴痢疾

1.口服给药  一次0.75g，一日3次，连用5-10日。

·阿米巴肝脓肿

1.口服给药  一次0.5-0.75g，一日3次，连用5-10日。

·贾第虫病

1.口服给药  一次0.25g，一日3次，连用5日。

·厌氧性脓肿、厌氧菌感染

1.口服给药  一次7.5mg/kg，每6小时1次，最大剂量为一日4g。

2.静脉给药  负荷剂量为一次15mg/kg，给药1小时。维持剂量为一次7.5mg/kg，每6小时1次。负荷剂量给药6小时后开始使用维持剂量，最大剂量为一日4g。

·酒渣鼻

1.局部给药  使用本药1%乳膏，于感染部位涂一薄层，一日1次；或使用本药0.75%乳膏、洗剂或凝胶，于感染部位涂一薄层，一日2次(早晚各1次)。

·细菌性阴道炎

1.口服给药  (1)说明书剂量：使用本药缓释片，一次0.75g，一日1次，连用7日。(2)指南剂量：对于非妊娠期妇女，一次0.5g，一日2次，连用7日。对于妊娠期妇女，一次0.5g，一日2次；或一次0.25g，一日3次，连用7日。

2.阴道给药  (1)说明书剂量：使用本药0.75%阴道凝胶，一次0.0375g，一日1-2次，连用5日。(2)指南剂量：对于非妊娠期妇女，一次0.0375g，一日1次，连用5日。

·细菌性脑膜炎

1.静脉给药  负荷剂量为一次15mg/kg，给药1小时。维持剂量为一次7.5mg/kg，每6小时1次。负荷剂量给药6小时后开始使用维持剂量，最大剂量为一日4g。

·艰难梭菌相关腹泻(包括假膜性结肠炎)

1.口服给药  用于轻至中度初发或首次复发，一次0.5g，一日3次，连用10-14日。

·胃肠道幽门螺杆菌感染

1.口服给药  (1)三联疗法，本药一次0.5g，一日2次，联合使用克拉霉素一次0.5g，一日2次，并联用标准剂量的质子泵抑制药。(2)四联疗法，本药一次0.25g，一日4次，并联合使用次水杨酸铋一次0.525g，一日4次；盐酸四环素一次0.5g，一日4次；雷尼替丁一次0.15g，一日2次，或其他标准剂量的质子泵抑制药，连用14日。

·预防胃肠道手术后感染

1.静脉给药  一次15mg/kg，给药时间为30-60分钟，于外科手术前1小时给完。起始剂量后6和12小时再分别静脉给药7.5mg/kg，给药时间为30-60分钟。

·预防性侵害受害者性传播疾病

1.口服给药  一次2g，联合肌内注射头孢曲松0.25g或口服头孢克肟0.4g，并联合口服阿奇霉素1g或口服多西环素一次0.1g，一日2次，连用7日。

◆肾功能不全时剂量

轻至中度肾功能不全[肾小球滤过率(GFR)＞10ml/min]者，无需调整剂量。重度肾功能不全(GFR＜10ml/min)者，推荐使用常规剂量50%的剂量，并保持原有用药间隔。

◆肝功能不全时剂量

有严重肝脏疾病的患者推荐使用低于常规剂量的剂量。

◆透析时剂量

血液透析后应给予维持剂量。进行腹膜透析的患者应使用正常剂量50%的剂量。接受持续动脉-静脉血液滤过(CAVH)或持续静脉-静脉血液滤过(CVVH)的患者无需调整剂量。

**儿童**

◆常规剂量

·急性阿米巴痢疾

1.口服给药  一日35-50mg/kg，分3次服用，连用10日。最大剂量为单剂0.75g。

·阿米巴肝脓肿

1.口服给药  一日50mg/kg，分3次服用，连用7日。最大剂量为单剂0.75g。

·贾第虫病

1.口服给药  一日15mg/kg，分3次服用，连用7-10日。最大剂量为单剂0.25g。

·厌氧菌感染

1.静脉滴注  起始负荷剂量为一次15mg/kg，静脉滴注60分钟。足月产婴儿，维持剂量为一次7.5mg/kg，每24小时1次，于初始剂量48小时后使用。足月产婴儿(1-4周龄)，维持剂量为一次7.5mg/kg，每12小时1次，于初始剂量24小时后使用。婴幼儿和儿童，维持剂量为一日30mg/kg，分次使用，每6小时1次。最大剂量为一日4g。

◆肾功能不全时剂量

肾功能不全者用药参见成人“肾功能不全时剂量”项。

◆肝功能不全时剂量

肝功能不全者用药参见成人“肝功能不全时剂量”项。

◆透析时剂量

接受血液透析、腹膜透析者用药参见成人“透析时剂量”项。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

1.口服给药  本药缓释片空腹服用时缓释特性保持较佳，宜在餐前1小时或餐后2小时整药吞服。

2.静脉滴注  静脉滴注速度宜慢，一次滴注时间应超过1小时，并避免与其他药物一起滴注。

3.其他  本药含漱液不宜口服，含漱时须稀释后使用。

**【禁忌症】**

1.对本药或其他硝基咪唑类药物过敏或有过敏史者。

2.活动性中枢神经疾病患者。

3.血液病患者。

4.妊娠期妇女。

5.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.肝功能不全者。

2.儿童。

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童使用本药应谨慎。

**老人**

肝功能下降的老年患者本药血浆清除率降低，应注意监测血药浓度并调整剂量。

**妊娠期妇女**

1.国内资料提示本药可通过胎盘、进入胎儿血循环，妊娠期妇女禁用。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为B级。

**哺乳期妇女**

本药在乳汁中的浓度与血药浓度相当。动物试验显示本药对幼鼠具致癌作用，故哺乳期妇女禁用，疗程结束后24-48小时方可重新哺乳。

**【不良反应】**

1.心血管系统  可引起心电图上T波低平。

2.肌肉骨骼系统  可见一过性关节疼痛。

3.泌尿生殖系统  可见排尿困难、膀胱炎、多尿、尿失禁、盆腔压迫感、阴道或外阴干燥、性交困难、性欲减低，有阴道念珠菌感染的报道。经阴道给药可能出现尿频，念珠菌宫颈炎、阴道炎，外阴或阴道瘙痒、不适、烧灼感、刺激感(非念珠菌引起)及外阴肿胀等症状。

4.神经系统  可有头痛、眩晕、晕厥、共济失调，偶有感觉异常、肢体麻木、共济失调、多发性神经炎。高剂量时可引起抽搐、癫痫发作。部分患者长期用药时可产生持续周围神经病变。

5.精神  可有精神错乱、易激惹、抑郁、失眠。

6.胃肠道  胃肠道症状为最常见的不良反应，包括恶心、呕吐、腹部绞痛、口中金属味、腹泻、腹部不适、便秘、食欲减退、味觉改变、口干、舌炎、口腔炎等，通常不影响治疗。少有撤药时发生胰腺炎的报道。口腔局部用药时，可能引起口干、口涩、上唇麻木、口唇发痒、味觉改变、口腔黏膜轻微刺痛、恶心、呕吐及胃部不适，停药后多可消失。

7.血液  少数患者可见白细胞减少，为可逆性。罕见血小板减少。

8.皮肤  少见荨麻疹、潮红、瘙痒。凝胶、乳膏等外用，偶有短暂红斑、皮肤干燥、烧灼感及皮肤刺激性反应。

9.过敏反应  部分患者用药后可出现面部潮红、皮疹、瘙痒、荨麻疹等过敏症状。

10.其他  可出现血栓性静脉炎。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.抗胆碱药：

结果：联用治疗瘢痕性胃、十二指肠溃疡，可提高疗效。

2.抑制肝微粒体酶活性的药物(西咪替丁等)：

结果：合用可减缓本药的代谢及排泄，延长本药的半衰期。

处理：合用时应注意监测血药浓度并调整剂量。

3.氯喹：

结果：与氯喹交替应用，可治疗阿米巴肝脓肿，但联用时可出现急性肌张力障碍。

4.薄荷脑：

结果：薄荷脑可促进本药经皮肤渗透吸收。

5.双硫仑：

结果：合用可出现精神症状。

机制：本药可干扰双硫仑的代谢。

处理：两药应至少间隔2周使用。

6.锂剂：

结果：在大剂量的锂剂治疗时合用本药，可引起血清锂浓度升高甚至锂中毒。

处理：应在加用本药治疗几日后测定血清锂浓度及肌酸酐水平。

7.口服抗凝药：

结果：本药能抑制华法林和其他口服抗凝药的代谢，增强其作用，引起凝血酶原时间延长。

8.甲氧氯普胺：

结果：甲氧氯普胺可减轻本药的胃肠道症状。

9.诱导肝微粒体酶的药物(苯妥英、苯巴比妥等)：

结果：合用可加速本药代谢，使血药浓度下降；而苯妥英的排泄减慢，血药浓度升高。

10.氢氧化铝、考来烯胺：

结果：氢氧化铝、考来烯胺可略降低本药的胃肠吸收，使生物利用度降低14.5%。

11.土霉素：

结果：合用可干扰本药清除阴道滴虫的作用。

12.糖皮质激素：

结果：合用可加速本药从体内排泄，使血药浓度下降31%。

处理：合用时需增加本药剂量。

**药物-酒精/尼古丁相互作用**

乙醇：

结果：合用可出现双硫仑样反应(面部潮红、头痛、眩晕、腹痛、胃痛、恶心、呕吐、气促、心率加快、血压降低、嗜睡、幻觉等)。

机制：本药可抑制乙醇代谢，引起体内乙醇蓄积，干扰乙醇的氧化过程。

处理：在本药治疗期间及停药后3日内，应避免接触含酒精饮品。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.本药不宜与含铝的针头和套管接触。

2.本药严禁用于食品和饲料加工。

3.滴虫感染需同时治疗其性伴侣。

4.念珠菌感染者应用本药，其症状会加重，需同时给予抗真菌治疗。

5.本药可自胃液持续清除，某些放置胃管作吸引减压者，可引起血药浓度下降。

6.本药局部用药可自黏膜吸收，长期大量使用后，可能产生与全身用药相同的不良反应及药物相互作用，需引起注意。

**交叉过敏**

本药与其他咪唑类药物可能存在交叉过敏。

**不良反应的处理方法**

用药中如出现运动失调或其他中枢神经系统症状时应停药。

**药物对检验值或诊断的影响**

1.本药可干扰天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶(LDH)、三酰甘油、己糖激酶等的检验结果，使其值降至零。

2.本药的代谢产物可使尿液呈深红色。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.肝功能减退者本药代谢减慢，药物及其代谢物易在体内蓄积，长期用药时应监测血药浓度。

2.重复一个疗程之前，应检查白细胞计数及分类。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.与牙科治疗相关的主要不良反应：味觉异常或金属味觉、舌炎、口腔炎、口干症(停药后唾液分泌恢复正常)以及舌苔。

2.牙科用药的常规剂量：(1)厌氧菌感染(脓肿)，成人，口服给药，一次0.5g，每6-8小时1次，不得超过一日4g。(2)放线共生放线杆菌所致牙周炎(单一疗法或联合用药)，成人，口服给药，一次0.5g，每8小时1次，连用8日。

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：用药后常引起头晕，有引起抑郁、失眠、意识模糊、惊恐发作、妄想、幻觉、精神分裂恶化的报道。

2.对精神障碍治疗的影响：(1)本药较少引起白细胞减少，与氯氮平和卡马西平合用应谨慎。(2)本药可能会减少锂的清除导致锂浓度升高，并有出现潜在的锂中毒可能，应监测血清锂浓度。

**【药物过量】**

**过量的表现**

药物过量时可有恶心、呕吐、共济失调、周围神经炎、惊厥发作等症状。

**过量的处理**

过量时无特效解毒药，以对症及支持治疗为主。

**【药理】**

**药效学**

本药为硝基咪唑衍生物，对大多数厌氧菌具有良好抗菌作用，但对需氧菌和兼性厌氧菌活性较差。此外，本药对滴虫、阿米巴原虫、麦地那龙线虫等病原体也有很强的作用。

◆作用机制  (1)可能抑制细菌脱氧核糖核酸的合成，干扰细菌的生长、繁殖，最终导致细菌死亡。本药对缺氧环境下生长的细胞和厌氧微生物有杀灭作用，且它在人体内还原时生成的代谢物，也具有抗厌氧菌作用，其杀菌浓度稍高于抑菌浓度。(2)可抑制阿米巴原虫氧化还原反应，使原虫氮链发生断裂。(3)此外，本药还有较强的杀灭滴虫的作用，但其作用机制未明。

◆抗菌谱  本药抗菌谱包括脆弱拟杆菌及其他拟杆菌属、梭形杆菌、产气梭状芽孢杆菌、真杆菌、韦容球菌、消化球菌和消化链球菌等。放线菌属、乳酸杆菌属、丙酸杆菌属对本药耐药。

**药动学**

口服或直肠给药后吸收迅速而完全，口服给药生物利用度可达80%以上。口服250mg、500mg或2g药物后，1-2小时达血药峰浓度，分别为6μg/ml、12μg/ml和40μg/ml。静脉给药20分钟后达血药峰浓度，有效浓度可持续12小时。单次静脉给药500mg，血药峰浓度为20μg/ml。

本药吸收后可广泛分布于各组织和体液中，能通过血-脑脊液屏障，健康人脑脊液中的药物浓度约为同期血药浓度的43%。药物在胎盘、乳汁、胆汁中浓度与同期血药浓度相近，在肝脓肿脓液、唾液、肺、骨、羊水、尿液、精液、阴道分泌物中也可达有效杀菌浓度。本药血清蛋白结合率低于5%，其表观分布容积为0.6-0.7L/kg。

本药部分在肝脏代谢，代谢产物也有抗菌作用。60%-80%的药物可随尿液排出(肾清除率为10ml/min)，其中约20%以原形药排出，其余以代谢产物(25%为葡萄糖醛酸结合物，14%为其他代谢结合物)形式排出。另有10%药物随粪便排出，14%药物从皮肤排出。健康成人半衰期为7-8小时，肾功能减退者单次给药后的药动学不变，但肝功能减退者清除减慢，酒精性肝硬化患者，半衰期可达18小时(范围为10-29小时)。血液透析可有效清除药物及其代谢产物(血液透析患者半衰期约为2.6小时)，但腹膜透析不能清除本药。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  本药的体外研究包括Ames试验显示有致突变作用。在哺乳动物中进行的研究未发现有基因损害作用。

◆生殖毒性  在小鼠中进行的6倍于人体最大推荐剂量(mg/m2)的致畸研究中，未见明显致畸作用。

◆致癌性  大剂量间歇性给药于大鼠可致肺癌和肝恶性肿瘤。长期口服给药于雌鼠可导致各种肿瘤，尤其可致乳腺及肝脏肿瘤。

**【制剂与规格】**

甲硝唑氯化钠注射液  (1)100ml(甲硝唑0.5g、氯化钠0.8g)。(2)250ml(甲硝唑0.5g、氯化钠2.25g)。

甲硝唑注射液  (1)10ml:0.05g。(2)20ml:0.1g。(3)100ml:0.5g。(4)250ml:0.5g。(5)250ml:1.25g。

甲硝唑葡萄糖注射液  250ml(甲硝唑0.5g、葡萄糖12.5g)。

甲硝唑片  (1)0.2g。(2)0.25g。(3)0.5g。

甲硝唑胶囊  0.2g。

甲硝唑缓释片  0.75g。

甲硝唑阴道泡腾片  0.2g。

甲硝唑栓  (1)0.5g。(2)1g。

甲硝唑乳膏   (1)10g:0.1g。(2)10g:0.3g。

甲硝唑凝胶  (1)10g:0.075g。(2)20g:0.15g。

甲硝唑阴道凝胶  (1)5g:0.0375g。(2)30g:0.225g。

甲硝唑口颊片  3mg。

甲硝唑口腔粘贴片  5mg。

甲硝唑口含片  2.5mg。

甲硝唑胶浆含漱液  (1)2ml:0.01g。(2)8ml:0.04g。(3)25ml:0.125g。

甲硝唑洗液  (1)100ml:0.2g。(2)500ml:1g。

注射用甲硝唑磷酸二钠  0.915g。

注射用甲硝唑  (1)0.025g。(2)0.05g。(3)0.1g。

**【贮藏】**

注射液：遮光，密闭保存。

片剂：遮光，密闭保存。

凝胶：遮光，密闭保存。

缓释片：遮光，密闭保存。

阴道泡腾片：遮光、密闭，阴凉干燥处(不超过20℃)保存。

栓剂：遮光、密闭，30℃以下保存。

口颊片：遮光，密闭保存。

口腔粘贴片：遮光，密闭保存。

粉针剂：遮光，密闭保存。