



АМОКСИЛ-К

ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ В АМБУЛАТОРНИЙ ПРАКТИЦІ



АМОКСИЛ-К 1000. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 125 мг. **АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш калію клавуланату і мікрокристалічної целюлози у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. **Показання¹.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентальневолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти. **АМОКСИЛ-К.** Порошок для розчину для ін'єкцій. 1 флакон містить стерильної суміші (5:1) амоксициліну натрієвої солі та клавуланату калієвої солі, у перерахуванні на амоксицилін 1,0 г і клавуланову кислоту 0,2 г. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амокси-К мікроорганізмами, таких як: тяжкі інфекції горла, носа та вуха (мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами); загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу); негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентальневолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток і суглобів, у т.ч. остеомиєліт; внутрішньочеревні

інфекції; інфекції статевих органів у жінок. Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах: шлунково-кишковий тракт; органи малого таза; голова та шия; жовчні шляхи. **Протипоказання².** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції².** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Травний тракт: діарея, нудота, блювання. З боку гепатобіліарної системи: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ; гепатити та холестатична жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфолювативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Нірки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Виробник:** АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139). **Категорія відпуску:** Відпускається за рецептом лікаря.

1. Вказані показання відносяться до обох препаратів Амоксил-К 1000 та Амоксил-К 625.

2. Вказані протипоказання та побічні реакції відносяться до препаратів Амоксил-К, Амоксил-К 625 та Амоксил-К 1000. Перелік наведено у скороченому вигляді (для більш детального ознайомлення див. ІМЗ лікарських засобів).

Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів Амоксил-К 1000; Амоксил-К 625; Амоксил-К. Інформація про лікарські засоби виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. РП: № UA/10656/01/01 необмежений з 12.03.2015 р.; № UA/10915/01/01 необмежений з 20.08.2015 р.; № UA/15934/01/01 від 28.04.2017 р. до 28.04.2022 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 05.01.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей





Пероральний амоксицилін/клавуланат: роль у сучасній амбулаторній терапії поширених інфекцій

До 1960 р. вся родина β-лактамів містила лише два антибіотики вузького спектра дії на грампозитивні бактерії – пеніцилін G і пеніцилін V. У лабораторії Beecham ампіцилін синтезували в 1961 р., а амоксицилін – у 1970 р. Обидві молекули виявили широкий спектр дії проти збудників інфекцій дихальних шляхів, а також поширеного збудника інфекцій сечовивідних шляхів (ICSH) – *Escherichia coli*. Однак амоксицилін продемонстрував чудову пероральну абсорбцію, яка забезпечувала експозицію в плазмі крові приблизно вдвічі більшу, ніж в ампіциліну. В 1981 р. амоксицилін був поєднаний з клавуланатом – першим інгібітором β-лактамази, який був впроваджений в клінічну практику для вирішення нових проблем, спричинених стійкими штамми *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella spp.* і *Bacteroides fragilis* [1]. У свій 40-річний ювілей амоксицилін/клавуланат залишається одним з найчастіше призначуваних антибіотиків у світі. В цьому огляді аналізуються фармакологічні показники та роль перорального амоксициліну/клавуланату в сучасній амбулаторній практиці в умовах зростання антибіотикорезистентності збудників.

Ще в 1945 році на церемонії нагородження Нобелівською премією Александер Флемінг попереджав про небезпечні наслідки неправильного використання антибіотиків та розвитку антибіотикорезистентності. Невдовзі загана проблема набула катастрофічних масштабів і вже до 1954 року близько половини всіх штамів стафілокока були нечутливими до існуючих антибіотиків. Вивчення причин і механізмів розвитку стійкості різних бактерій до антибіотиків дозволило науковцям виявити фермент β-лактамазу, здатний руйнувати один із зв'язків в β-лактамовому ядрі природних і напівсинтетичних пеніцилінів. У результаті антибіотики втрачали спорідненість зі своєю мішенню (пеніцилінов'язуючими білками) і ставали неактивними.

Пошук засобів, які могли б захистити антибіотики від впливу цього ферменту, привели до відкриття клавуланової кислоти. Діючи як сильний і необоротний інгібітор β-лактамази, клавуланова кислота захищала β-лактамний антибіотик від інактивації. Комбінація амоксициліну та клавуланової кислоти дозволила створити потужний антибактеріальний препарат широкого спектру дії, що і сьогодні має широкий ряд показів до застосування.

Клінічне застосування при інфекціях дихальних шляхів і шкіри

Амоксицилін/клавуланат є препаратом вибору для лікування респіраторних інфекцій, таких як гострий бактеріальний синусит, гострий середній отит, загострення хронічного бронхіту та негоспітальна пневмонія. За допомогою численних проспективних і ретроспективних клінічних досліджень підтверджена ефективність пероральної терапії амоксициліном/клавуланатом при легких та помірних інфекціях дихальних шляхів [1, 3]. Препарат охоплює весь спектр типів збудників: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. Доки стійкість до пеніцилінів у *S. pneumoniae* є дуже низькою, а мультирезистентні штамми *H. influenzae* не набули поширення, амоксицилін/клавуланат залишається ефективним препаратом вибору. Слід зазначити, що користь від додавання клавуланату до амоксициліну обмежується лактамазопозитивними штаммами *H. influenzae* та *M. catarrhalis*, які, утім, є досить поширеними. Наприклад, 16,9% ізолятів *H. influenzae* в одному дослідженні [4] та 12,6% ізолятів в іншому випробуванні продукували β-лактамази [5]. Оскільки β-лактамазорезистентність не є типовою для *S. pneumoniae*, клавуланат не відіграє ролі при лікуванні суто пневмококових інфекцій. Цим пояснюється рекомендація Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та експертних товариств застосування амоксициліну/клавуланату як другої лінії терапії за негоспітальної пневмонії, оскільки в більшості випадків немає необхідності розширювати спектр антибактеріальної активності; амоксицилін (без клавуланату) є досить ефективним. Інша причина полягає у тому, що додавання клавуланату до амоксициліну підвищує частоту побічних ефектів (переважно діареї).

Американське торакальне товариство (ATS) і Американське товариство з інфекційних хвороб (IDSA) рекомендують використовувати амоксицилін/клавуланат у поєднанні з макролідом або доксицикліном для амбулаторного лікування негоспітальної бактеріальної пневмонії у дорослих із супутніми захворюваннями [6].

Відповідно до розробленої фахівцями Національного інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського сучасної клінічної настанови «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика» у пацієнтів І клінічної групи (легкий перебіг захворювання, відсутність супутньої патології та прийому антибіотиків протягом останніх 3 міс), показана пероральна антибіотикотерапія із використанням амоксициліну як препарату вибору. Зазначена рекомендація обумовлена здатністю амоксициліну ефективно пригнічувати життєдіяльність майже всіх патогенів, які спричиняють розвиток пневмонії в цієї когорти хворих (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*). Альтернативною стратегією вважається пероральний прийом макроліду чи доксицикліну.

У хворих II клінічної групи із негоспітальною пневмонією легкого перебігу за наявності супутньої патології та/або прийому антибіотиків протягом останніх 3 міс препаратом вибору є пероральний амоксицилін/клавуланат або ампіцилін/сульбактам. Зазначені АБ ефективно пригнічують ріст, а також розмноження *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, представників родини *Enterobacteriaceae*.

Клінічне застосування при ІСШ

Емпірична терапія неускладнених ІСШ, які не потребують госпіталізації (циститів, пієлонефритів), полягає у призначенні пероральних антибіотиків, таких як нітрофурантоїн, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфоміцин, фторхінолон (левофлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), а також амоксициліну/клавуланату. Дослідження SENTRY, під час якого вивчали чутливість ізолятів кишкової палички, зібраних від пацієнтів з ІСШ у США в 2017 р., продемонструвало високу сприйнятливості (77,9%) до амоксициліну/клавуланату [7]. Інші опубліковані дослідження також свідчать про зниження чутливості сучасних ентеробактерій, що спричиняють ІСШ, до амоксициліну/клавуланату. Це явище є частиною більшої тенденції до зростання поширеності β-лактамаз розширеного спектра (ESBL) у поєднанні з пеніциліназою OXA-1.

Враховуючи наведені дані потенційно корисною вважають комбінацію амоксициліну/клавуланату із цефподоксимом або цефтибутеном [8, 9].

Пропозиція щодо додавання препарату 875/125 мг до переліку основних лікарських засобів ВООЗ

Цьогоріч експертним комітетом з відбору ліків для внесення до Переліку основних лікарських засобів ВООЗ запропоновано додати до цього переліку таблетовану форму амоксициліну/клавуланату в дозуванні 875/125 мг для лікування легкої позалікарняної пневмонії та внутрішньочеревних інфекцій у дорослих [10].

Амоксицилін/клавуланат міститься в Переліку основних лікарських засобів ВООЗ понад двох десятиліть (з 1997 р.). Наразі до Переліку внесено такі лікарські форми та дозування:

- порошок для приготування розчину для ін'єкцій: 500/100 мг у флаконі; 1000/200 мг у флаконі;
- порошок для приготування перорального розчину: 125/31,25 мг на 5 мл; 250 мг/62,5 мг на 5 мл;
- таблетки: 500/125 мг; 875/125 мг.

Експерти обґрунтовують пропозицію щодо додавання препарату 875/125 мг можливістю використання більшої дози амоксициліну при збереженні активності клавуланової кислоти для лікування позалікарняної пневмонії та внутрішньочеревних інфекцій, які, ймовірно, будуть спричинені бактеріальними ізолятами, що продукують β-лактамази, в пацієнтів, котрим підходить пероральне лікування. Вища доза амоксициліну рекомендується для емпіричного лікування тяжких інфекцій або інфекцій, спричинених стійкими мікроорганізмами.

Комбінація амоксициліну із клавулановою кислотою рекомендується ВООЗ для лікування легкої позалікарняної пневмонії, оскільки вона є ефективною проти найімовірніших бактеріальних збудників – *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, включно зі штамми, що продукують β-лактамази, а також завдяки тому, що вона безпечна та доступна.

Амоксицилін/клавуланат – особливо прийнятний варіант для пацієнтів із позалікарняною пневмонією, які мають більший ризик смерті в разі невдалого початкового емпіричного лікування. Наприклад, це пацієнти із множинними супутніми захворюваннями, які часто є уразливішими до інфекцій, або хворі з більш високим ризиком резистентних інфекцій через часте використання антибіотиків.

Клінічна і бактеріологічна ефективність препарату 875/125 мг є високою (>90% для клінічної та ≈80-90% для мікробіологічної ефективності) наприкінці лікування за даними досліджень, під час яких застосовували це дозування [11]), в т.ч. у регіонах з високою поширеністю пеніцилінорезистентних штамів *S. pneumoniae* [12].

Амоксицилін/клавуланат також рекомендується в Переліку ВООЗ як варіант першого вибору для емпіричного лікування позалікарняних легких внутрішньочеревних інфекцій (наприклад, гострого холециститу, гострого холангіту, дивертикуліту, гнійного абсцесу печінки) в пацієнтів, які не є критично хворими (без підозри на сепсис або септичний шок).

Дослідження SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в якому бере участь й Україна, спрямоване на визначення чутливості штамів основних збудників респіраторних захворювань (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) до різних груп антибіотиків. При цьому використовувалися стандартизовані загальноновизнані методи виявлення чутливості бактерій до антибіотиків із визначенням мінімальної інгібувальної концентрації. Цей підхід дав змогу виявити навіть невеликі зміни резистентності, а також провести моніторинг її динаміки. Після проведення трьох періодів (зрізів) дослідження виявилось, що загальноприйнята думка про ефективність багатьох антибіотиків не зовсім збігається з даними реальної картини антибіотикорезистентності збудників респіраторних захворювання на території України. Зокрема, з'ясувалося, що до амоксициліну/клавуланату чутливі 97-100% штамів *S. pneumoniae*. А от такі широко використовувані антибіотики, як азитроміцин, цефуроксим, кларитроміцин, еритроміцин і пеніцилін, за останніми даними продемонстрували істотне зниження активності щодо пневмокока (в середньому на 15-25%).

В Україні комбінація амоксициліну із клавулановою кислотою для пероральної терапії представлена багатьма виробниками та торговельними марками, в тому числі препаратами Амоксил-К 625 (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг/125 мг) та Амоксил-К 1000 (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 875 мг/125 мг) від вітчизняного виробника АТ «Київмедпрепарат», що входить до складу корпорації «Артеріум». Наявність різних дозувань дає можливість оптимізувати схему терапії для кожного пацієнта. Амоксил-К 625 можна рекомендувати представникам педіатричної популяції. Дітям віком 6-12 років із масою тіла 25-40 кг препарат призначають із розрахунку 20/5-60/15 мг/кг на добу, яку розподіляють на три прийоми. Цю форму також можна використовувати в дорослих і дітей із масою тіла >40 кг: у такому разі застосовують добову дозу 1500/375 мг, яку розподіляють на три прийоми. Іншу форму випуску (Амоксил-К 1000 мг) призначають дітям віком від 12 років із масою тіла <40 кг у діапозні 25/3,6-45/6,4 мг/кг на добу в два прийоми. Добова доза для дорослих і дітей із масою тіла >40 кг становить 1750/250 мг у два прийоми.

Висновки

Лікарі, які регулярно призначають амоксицилін/клавуланат в амбулаторних умовах, повинні усвідомлювати переваги й обмеження цього препарату. Комбінація краще підходить для лікування легких і помірної тяжкості респіраторних інфекцій, при цьому дозування має відповідати тяжкості захворювання. Незважаючи на більш ніж 40-річний досвід клінічного застосування, комбінація амоксициліну + клавуланова кислота й досі займає провідні позиції в настановах із лікування бактеріальних інфекцій. Наразі основні збудники респіраторних інфекцій продовжують зберігати до неї високу чутливість (до 95-100%), про що переконливо свідчать результати масштабного міжнародного дослідження SOAR. Також варто вкотре нагадати: щоб і надалі берегти дієву зброю в боротьбі інфекціями, лікарі мають забезпечити відповідальне призначення антибіотиків, особливо емпірично в амбулаторних умовах.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко