

АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА

1. Амоксициллин+клавулановая кислота.

2. Амоксиклав, Гексал, Амоксиклав, Аугментин, Курам, Моксиклав, Ранклав.

3. Средства для профилактики и лечения инфекций (Антибактериальные средства).

4. Комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты - ингибитора β-лактамаз. Действует бактерицидно, угнетает синтез бактериальной стенки.

Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы): *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus anthracis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*; анаэробных грамположительных бактерий: *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*; аэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы): *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter jejuni*; анаэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы): *Bacteroides spp.*, включая *Bacteroides fragilis*. Клавулановая кислота ингибирует II, III, IV и V типы β-лактамаз, неактивна в отношении β-лактамаз I типа, продуцируемых *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Acinetobacter spp.* Клавулановая кислота обладает более высокой тропностью к пенициллиназам, чем вводимый одновременно амоксициллин, благодаря чему образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под действием β-лактамаз.

5. Уровень убедительности доказательств А. Эффективность амоксициллина+клавулановой кислоты подтверждается данными микробиологических исследований и опытом клинического применения препарата. В связи с чувствительностью основных патогенов доказана эффективность амоксициллина+клавулановой кислоты, при внебольничных пневмониях, синусите, среднем отите (затяжном и хроническом течении), при обострении хронической инфекции мочевыводящих путей.

6. Цена за 1 таблетку (250 + 125 мг) от 11,06 до 13,71 руб.[1]; за 1 таблетку (250 + 62,5 мг) – 11,2 руб.[2].

Прием препарата внутрь при внебольничной пневмонии не менее эффективен, чем его внутривенное введение; однако у больных, получавших антибиотик перорально длительность пребывания в стационаре была меньше. Эффективность амоксициллина+клавулановая кислота была такой же, как и при использовании цефалоспоринов III поколения.

Имеются данные анализа «затраты - эффективность» о фармакоэкономических преимуществах амоксициллина+клавулановой кислоты (амоксиклава при приеме внутрь) перед цефалоспорином I и II поколения, эритромицином, тетрациклином, ко-тримоксазолом, азитромицином (сумамедом), амоксициллином при лечении обострений хронического бронхита.

Показаны фармакоэкономические преимущества амоксиклава (при приеме внутрь) при лечении (затяжного или хронического) синусита и отита у детей.

7. Антибиотик широкого противомикробного спектра действия. Содержит полусинтетический пенициллин – амоксициллин, который оказывает бактерицидное действие за счет подавления синтеза клеточной стенки бактерий. Клавулановая кислота ингибирует большинство клинически значимых β-лактамаз.

После приема внутрь оба компонента быстро абсорбируются в желудочно – кишечном тракте. Одновременный прием пищи не влияет на степень абсорбции. Время достижения C_{max} – 45 мин. После приема внутрь в дозе 375 мг и 625 мг C_{max} амоксициллина – 3,7 мг/л и 6,5 мг/л, соответственно, клавулановой кислоты – 2,2 мг/л и 2,8 мг/л, соответственно. После внутривенного введения в дозе 1,2 г и 600 мг C_{max} амоксициллина – 105,4 мкг/мл и 32,2 мкг/мл, соответственно, клавулановой кислоты – 28,5 мкг/мл и 10,5 мкг/мл, соответственно.

Связь с белками плазмы: амоксициллин - 17-20%, клавулановая кислота - 22-30%. Оба компонента метаболизируются в печени: амоксициллин - 10% дозы, клавулановая кислота - 50% дозы. $T_{1/2}$ после приема в дозе 375 мг и 625 мг - 1 ч и 1,3 ч для амоксициллина, 1,2 ч и 0,8 ч - для клавулановой кислоты, соответственно. $T_{1/2}$ после внутривенного введения в дозе 1,2 г и 600 мг – 0,9 ч и 1,07 ч для амоксициллина, 0,9 ч и 1,12 ч - для клавулановой кислоты, соответственно. Выводится в основном почками (клубочковая фильтрация и канальцевая секреция) причем 50-78% и 25-40% дозы амоксициллина и клавулановой кислоты соответственно выводится в неизменном виде в течение первых 6 ч после приема.

8. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: инфекции верхних дыхательных путей (бронхит, пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого), инфекции ЛОР-органов (синусит, тонзиллит, средний отит), инфекции желчевыводящих путей (холангит, холецистит), кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллезное носительство), инфекции мочеполовой системы и органов малого таза (пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, простатит, цервицит, сальпингит, сальпингоофорит, тубоовариальный абсцесс, эндометрит, бактериальный вагинит, септический аборт, послеродовый сепсис, пельвиоперитонит, мягкий шанкр, гонорея), инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы, абсцесс, флегмона, раневая инфекция), остеомиелит, эндокардит, менингит, сепсис; перитонит, послеоперационные инфекции. Профилактика инфекций в хирургии.

9. Гиперчувствительность (в том числе к цефалоспорином и другим β-лактамам антибиотикам), инфекционный мононуклеоз (в том числе при появлении кореподобной сыпи), фенилкетонурия (для лекарственных форм, содержащих в качестве вспомогательного вещества аспартам).

10. Микробиологические критерии имеют значение для прогноза клинической эффективности, поэтому перед применением антибиотика определяют чувствительность к нему выделенных возбудителей.

Клинические: ранние (1 – 2 суток) – субъективная оценка больного о результатах лечения, температурная реакция; поздние – подтверждение эрадикации возбудителя, лабораторные и инструментальные подтверждения выздоровления.

11. Внутрь (дозы приведены в пересчете на амоксициллин), режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от тяжести течения и локализации инфекции, чувствительности возбудителя. Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 250 мг 3 раза в сутки. При тяжелом течении инфекций - 500 мг 3 раза в сутки или по 1 г 2 раза в сутки.

Детям до 12 лет в виде суспензии, сиропа или капель для приема внутрь, 3 раза в сутки. Разовая доза устанавливается в зависимости от возраста: для детей в возрасте 7-12 лет - 250 мг; 2-7 лет - 125 мг; 9 мес - 2 лет

– 62,5 мг, кратность назначения - 3 раза в сутки. В тяжелых случаях дозы могут быть удвоены. Дозы при пероральном приеме для детей 9 мес - 2 лет - 20-40 мг/кг/сут. в 3 приема, для детей 2-12 лет - 20-50 мг/кг/сут. в 3 приема в зависимости от тяжести инфекции.

Для детей в возрасте младше 9 мес доза для перорального приема не установлена. При приготовлении суспензии, сиропа и капель в качестве растворителя следует использовать воду.

При внутривенном введении взрослым и подросткам старше 12 лет вводят 1,2 г 3 раза в сутки, при необходимости - 4 раза в сутки. Максимальная суточная доза - 6 г. Для детей 3 мес. - 12 лет - 25 мг/кг (30 мг/кг в расчете на весь препарат) 3 раза в сутки; в тяжелых случаях - 4 раза в сутки; для детей до 3 мес: недоношенным и в перинатальном периоде - 30 мг/кг 2 раза в сутки, в постперинатальном периоде - 25 мг/кг 3 раза в сутки.

Продолжительность курса лечения - до 14 дней.

Для профилактики послеоперационных инфекций при операциях, продолжительностью менее 1 ч, вводят в дозе 1,2 г внутривенно во время вводной анестезии. При более длительных операциях - по 1,2 г каждые 6 ч в течение суток. При высоком риске инфицирования введение может быть продолжено в течение нескольких дней.

DDD=1 г (перорально, парентерально).

12. Нарушение функции желудочно - кишечного тракта и водно-электролитного баланса. Лечение симптоматическое, эффективен гемодиализ.

13. При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кроветворения, печени и почек.

С целью снижения риска развития побочных эффектов со стороны желудочно - кишечного тракта, следует принимать препарат во время еды.

Возможно развитие суперинфекции за счет роста нечувствительной к нему микрофлоры, что требует соответствующего изменения антибактериальной терапии.

При назначении больным с сепсисом возможно развитие реакции бактериолиза (реакция Яриша-Герксгеймера).

У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции к цефалоспориновым антибиотикам.

Поскольку таблетки - комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты по 250 мг и 500 мг содержат одинаковое количество клавулановой кислоты (125 мг), 2 таблетки по 250 мг не эквивалентны 1 таблетке по 500 мг.

14. С осторожностью при беременности и в периоде лактации, при тяжелой печеночной недостаточности, заболеваниях желудочно - кишечного тракта (в т.ч. при колите в анамнезе, связанным с применением пенициллинов), хронической почечной недостаточности.

При хронической почечной недостаточности уменьшают кратность введения в зависимости от клиренса креатинина. При клиренсе креатинина больше 30 мл/мин уменьшения дозы не требуется; при клиренсе креатинина 10-30 мл/мин лечение начинают с внутривенного введения 1,2 г, затем по 600 мг внутривенно или по 250-500 мг внутрь 2 раза в сутки; при клиренсе креатинина меньше 10 мл/мин - 1,2 г, затем по 600 мг/сут. внутривенно или 250-500 мг/сут. внутрь в один прием. Для детей дозы следует уменьшать таким же образом.

Гемодиализ снижает концентрацию в сыворотке крови, в связи с чем во время и в конце диализа дополнительно вводят по 500 мг препарата внутривенно.

Категория влияния на плод - В (FDA)

(<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/050785s006lbl.pdf>).

15. Тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени, повышение активности "печеночных" трансаминаз, в единичных случаях - холестатическая желтуха, гепатит, псевдомембранозный колит; аллергические реакции (крапивница, эритематозные высыпания, редко - мультиформная эритема, анафилактический шок, отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона, крайне редко - эксфолиативный дерматит); в отдельных случаях - флебит в месте внутривенного введения; кандидоз, развитие суперинфекции, обратимое увеличение протромбинового времени.

16. Антациды, глюкозамин, слабительные средства, аминогликозиды - замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию.

Бактерицидные антибиотики (в том числе аминогликозиды, цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин, рифампицин) оказывают синергидное действие; бактериостатические препараты (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды) - антагонистическое.

Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина К с увеличением протромбинового времени). При одновременном приеме непрямых антикоагулянтов, необходимо следить за показателями свертываемости крови.

Уменьшает эффективность пероральных контрацептивов, лекарственных средств, в процессе метаболизма которых образуется парааминобензойная кислота, этинилэстрадиола - риск развития кровотечений "прорыва".

Диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, нестероидные противовоспалительные препараты и другие препараты, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию амоксициллина (клавулановая кислота выводится в основном путем клубочковой фильтрации).

Аллопуринол повышает риск развития кожной сыпи.

17. В иных комбинациях амоксициллин-клавулановая кислота не производится.

18. Необходимо строго соблюдать режим введения препарата, четко придерживаясь приема рекомендованных доз через равные промежутки времени. При пропуске приема препарата его следует принять по возможности скорее. Если наступило время следующего приема препарата, то его дозу удваивать не следует. Необходимо соблюдать рекомендуемую длительность курса лечения, особенно при стрептококковой инфекции. При появлении признаков аллергической реакции (сыпь, крапивница, отек Квинке, зуд и других) следует прекратить прием препарата и незамедлительно обратиться к врачу.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (флаконы) 156,25 мг/5 мл, 312,5 мг/5 мл - 60, 120 мл (в комплекте с мерной ложкой); таблетки покрытые оболочкой (флаконы) 375, 500, 625 мг/125 мг; порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы) по 0,6 и 1,2 г; порошок для приготовления ка-

пель для приема внутрь для детей (флаконы темного стекла 20 мл) 62,5 мг/мл (в комплекте с дозировочной пипеткой); порошок для приготовления суспензии для приема внутрь форте (флаконы 100 мл) 312,5 мг/мл (в комплекте с дозировочной ложечкой); таблетки 1 г; таблетки покрытые оболочкой 250 мг/125 мг и 500 мг /125 мг (стрипы).

Фирмы: Hexal Pharma GmbH, Австрия; Lek D.D., Словения; GlaxoSmithKline, Великобритания; Novartis Biochemie Pharma Indonesia, Индонезия; Medochemie Ltd, Кипр; Ranbaxy Laboratories Ltd, Индия.

21. Список Б. Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. После приготовления суспензию следует хранить в холодильнике и использовать не более 7 дней.