

Lek. Katarzyna Kozikowska^{1,3}, dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP¹⁻³

¹Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

²Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

³II Klinika Pediatrii CMKP w Warszawie

Dyrektor CMKP: prof. dr hab. n. med. Ryszard Gellert

Zastosowanie amoksycyliny i amoksycyliny z kwasem klawulanowym w codziennej praktyce pediatrycznej

The use of amoxicillin and amoxicillin with clavulonic acid in pediatric practice

Summary

Bacterial infections in children are less common than viral, but they require adequate antibiotic treatment. By definition, antibiotics are substances which destroy bacteria by various mechanisms. There are several groups of antibiotics, the division is based on their mechanism of action. The most numerous and the most frequently used group in children are β -lactam antibiotics. We have a wide range of antibiotics, but the number of microorganisms that are multi-drug-resistant is constantly increasing. Amoxicillin has a wide range of action and because of that is a first line treatment in many cases in children. The biggest concern is acquired resistance to amoxicillin. In many cases it is due to a specific enzyme – β -lactamase production. The solution for those patients may be the use of amoxicillin with β -lactamase inhibitor – clavulanic acid, which restores the original spectrum of amoxicillin and gives a chance for successful treatment.

Keywords: amoxicillin, amoxicillin with clavulanic acid, indications, antibiotic, children

Słowa kluczowe: amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, wskazania, antybiotyki, dzieci

Zakażenia bakteryjne u dzieci są mniej powszechne niż infekcje wirusowe, ale wymagają celowanego leczenia antybiotykami. Zgodnie z definicją antybiotyki to substancje, które w różnych mechanizmach doprowadzają do zniszczenia bakterii. Wyróżniamy kilka grup antybiotyków, podział opiera się na ich mechanizmie działania. Obecnie dysponujemy szeroką gamą antybiotyków, przy czym liczba drobnoustrojów opornych na kolejne substancje stale rośnie. Najliczniejszą i najczęściej wykorzystywaną grupą u dzieci są antybiotyki β -laktamowe, w tym amoksycylina i amoksycylina z kwasem klawulanowym. Amoksycylina jest penicyliną aminobenzyłową o szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego. W populacji pediatrycznej w wielu sytuacjach klinicznych jest antybiotykiem pierwszego wyboru. Największym problemem w odniesieniu do amoksycyliny

jest nabyta oporność drobnoustrojów. W wielu przypadkach wynika ona z wytwarzania przez patogen specyficznego enzymu inaktywującego – β -laktamazy. Rozwiązaniem dla tych chorych może być zastosowanie amoksycyliny z inhibitorem β -laktamazy – kwasem klawulanowym, co przywraca pierwotne spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej amoksycyliny i daje szansę na powodzenie terapii.

W populacji pediatrycznej większość infekcji to zakażenia o etiologii wirusowej^[1]. Ich leczenie polega zazwyczaj na doraźnym eliminowaniu uciążliwych objawów. Zdecydowanie rzadziej obserwujemy zakażenia bakteryjne, gdzie podstawą terapii są antybiotyki. Inaczej niż w przebiegu infekcji wirusowej, objawy zakażenia bakteryjnego mogą być bardzo nasilone, a tempo ich narastania szybkie. W niektórych przypadkach, np. posocznicy o etiologii *Neisseria meningitidis*, czas od wy-

Oryginalny i refundowany^{1,3,4}

Duża dawka*

na zapalenie ucha środkowego^{2,4}



* amoksyacyliny.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek z penicylin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Wystąpienie w przeszłości ciężkiej natychmiastowej reakcji nadwrażliwości (tj. anafilaksji) na inny lek beta-laktamowy (tj. cefalosporynę, karbapenem lub monobaktam). Wystąpienie w przeszłości żółtaczki lub zaburzeń czynności wątroby spowodowanych przez amoksyacylinę lub kwas klawulanowy. **Działania niepożądane:** występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) – biegunka*, nudności*, wymioty oraz kandydoza skóry i błon śluzowych. Bardzo często ($\geq 1/10$) w przypadku tabletek powlekanych. *Nudności są częściej związane ze stosowaniem większych dawek doustnych. Jeśli objawy żołądkowo-jelitowe są znaczące, mogą być zmniejszone poprzez zażywanie produktu Augmentin z posiłkiem.

1. White AR, et al. JAC 2004;53(Suppl1):i3-20. 2. Hryniewicz W. et al., Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. 3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. 4. ChPL Augmentin ES, sierpień 2020

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Augmentin ES, (600 mg + 42,9 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesziny doustnej **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** 1 ml sporządzonej zawiesziny doustnej zawiera amoksyacylinę trójwodną w ilości odpowiadającej 120 mg amoksyacyliny i potasu klawulanian w ilości odpowiadającej 8,58 mg kwasu klawulanowego. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każdy millilitr zawiesziny doustnej zawiera 2,72 mg aspartamu (E951). Aromat produktu leczniczego Augmentin ES zawiera maltodekstrynę (glukozę).**POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Proszek do sporządzania zawiesziny doustnej. Białawy proszek. **SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE Wskazania do stosowania** Augmentin ES wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych, wywołanych lub uznanych za prawdopodobnie wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* opornego na penicylinę, u dzieci w wieku od 3 miesięcy i masie ciała mniejszej niż 40 kg: - ostre zapalenie ucha środkowego; - pozaszpitalne zapalenie płuc. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. **Dawkowanie i sposób podawania** **Dawkowanie** Dawki są wyrażone w odniesieniu do zawartości amoksyacyliny z kwasem klawulanowym z wyjątkiem określenia dawek w odniesieniu do pojedynczego składnika. Określając dawkę produktu Augmentin ES do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy brać pod uwagę: przewidywane patogeny i ich prawdopodobną wrażliwość na środki przeciwbakteryjne; ciężkość i umiejscowienie zakażenia; wiek, masę ciała, czynności nerek pacjenta jak podano poniżej. Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta. *Dorośli i dzieci o masie ciała >40 kg* Ze względu na brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu Augmentin ES u dorosłych i młodzieży [40 kg, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń w tej populacji. *Dzieci o masie ciała <40 kg (w wieku >3 miesięcy)* Zalecana dawka produktu Augmentin ES proszek do sporządzania zawiesziny doustnej to (90 + 6,4 mg)/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Augmentin ES u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy. *Zaburzenie czynności nerek* Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z kłrensem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 ml/min. U pacjentów z kłrensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min., nie jest zalecane stosowanie produktu Augmentin ES, ze względu na brak zaleceń dotyczących możliwości dostosowania dawki. *Zaburzenie czynności wątroby* Należy zachować ostrożność podczas dawkowania, kontrolując regularnie czynność wątroby. *Sposób podawania* Produkt Augmentin ES jest przeznaczony do podawania doustnego. Aby zminimalizować występowanie możliwej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego produkt Augmentin ES należy łączyć z posiłkiem. Należy wstrząsnąć butelką z lekiem w celu rozluźnienia proszku, dodać zaleconą ilość wody, odwrócić do góry dnem i wstrząsać. Należy wstrząsnąć butelką przed podaniem każdej dawki. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancje czynne, na którekolwiek z penicylin lub na którekolwiek substancję pomocniczą. Wystąpienie w przeszłości ciężkiej natychmiastowej reakcji nadwrażliwości (tj. anafilaksji) na inny lek beta-laktamowy (tj. cefalosporyny, karbapenem lub monobaktam). Wystąpienie w przeszłości żółtaczki lub zaburzeń czynności wątroby spowodowanych przez amoksyacylinę lub kwas klawulanowy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Przed rozpoczęciem leczenia amoksyacyliną z kwasem klawulanowym niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny lub cefalosporyny lub inne leki beta-laktamowe. U pacjentów leczonych penicylinami notowano występowanie ciężkich, sporadycznie zakończonych zgonem, reakcji uczuleniowych (w tym reakcje anafilaktoidalne i ciężkie niepożądane reakcje skórne). Możliwość wystąpienia takich reakcji jest większa u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u osób z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna należy przerwać leczenie amoksyacyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia. Jeśli jest pewne, że przyczyną zakażenia są drobnoustroje wrażliwe na amoksyacylinę, należy rozważyć zamiast stosowanego połączenia amoksyacyliny z kwasem klawulanowym na samą amoksyacylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi. Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki. Należy unikać stosowania amoksyacyliny z kwasem klawulanowym w przypadku podejrzenia mononukleozy zakaźnej, ponieważ stwierdzono związek pomiędzy występowaniem odropodobnych wysypek, a zastosowaniem amoksyacyliny u pacjentów z mononukleozą zakaźną. Podawanie allopurynolu w czasie leczenia amoksyacyliną może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia skórnych reakcji alergicznych. Długotrwałe stosowanie może czasami powodować rozwój drobnoustrojów niewrażliwych na ten lek. Uogólniony rumień z krostkami i gorączką, występujący na początku leczenia, może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalised exanthemous pustulosis). Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie produktu Augmentin i jest przeciwwskazane wszelkie dalsze podawanie amoksyacyliny. Amoksyacylinę z kwasem klawulanowym należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zdarzenia dotyczące wątroby notowano przeważnie u pacjentów płci męskiej i w podeszłym wieku i mogą być związane z przedłużającym się leczeniem. Te zdarzenia bardzo rzadko notowano u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe zwykle pojawiają się podczas lub tuż po zakończeniu leczenia, ale w niektórych przypadkach mogą nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Są one zwykle przemijające. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, w krańcowo rzadkich przypadkach notowano zgony. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub jednocześnie przyjmujących inne leki o znanym możliwym oddziaływaniu na wątrobę. Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym amoksyacyliny, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie jelita grubego związane z antybiotykiem, należy natychmiast odstawić amoksyacylinę z kwasem klawulanowym, przeprowadzić badanie lekarskie pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit. W czasie długotrwałego leczenia zaleca się okresowe badania czynności narządów wewnętrznych, w tym nerek, wątroby i układu krwiotwórczego. U pacjentów otrzymujących amoksyacylinę z kwasem klawulanowym rzadko notowano wydłużenie się czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania leków zmniejszających krzepliwość krwi należy prowadzić odpowiednie kontrole. Może być konieczna modyfikacja dawek leków przeciwzakrzepowych w celu utrzymania właściwego zmniejszenia krzepliwości krwi. U pacjentów ze zmniejszoną objętością wydalanego moczu bardzo rzadko obserwowano krystalurię, szczególnie podczas leczenia parenteralnego. Podczas podawania dużych dawek amoksyacyliny, zaleca się zapewnienie odpowiedniej podaży płynów i wydalania moczu, aby zminimalizować możliwość tworzenia się kryształków amoksyacyliny w moczu. U pacjentów z cewnikiem w pęcherzu moczowym, należy regularnie sprawdzać drożność cewnika. Jeśli w czasie leczenia amoksyacyliną oznacza się glukozę w moczu, zaleca się użyć metody enzymatycznej z zastosowaniem oksydazy glukozowej, ponieważ zastosowanie nieenzymatycznych metod oznaczania glukozy może prowadzić do występowania fałszywie dodatnich wyników. Zawartość kwasu klawulanowego w produkcie Augmentin ES może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez białko komórkowe krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa. Odnotowywano pozytywne wyniki testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, wykrywającego grzyby z rodzaju krodplidaków (*Aspergillus*) u pacjentów otrzymujących amoksyacylinę z kwasem klawulanowym, u których nie stwierdzono późnie zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus*. Stwierdzono reakcje krzyżowe polisacharydów i polifuranoz nie pochodzących z grzybów *Aspergillus* z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Z tego względu interpretację pozytywnych wyników testu u pacjentów otrzymujących amoksyacylinę z kwasem klawulanowym należy dokonywać uważnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi. Sporządzona zawieszina doustna Augmentin ES zawiera w jednym ml 2,72 mg aspartamu (E951), który jest źródłem fenylalaniny. Te postać leku należy stosować ostrożnie u pacjentów z fenylketonurią. Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu u niemowląt w wieku poniżej 12 tygodni. Augmentin ES w postaci proszku do sporządzania zawiesziny doustnej zawiera maltodekstrynę (glukozę). Pacjenci z rzadkim zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. **Działania niepożądane** Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty. Działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku na rynek są przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i według częstości występowania. Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzania klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Kandydoza skóry i błon śluzowych	Często
Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia)	Rzadko
Trombocytopenia	Rzadko

Przemijająca agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Anafilaksja	Częstość nieznana
Zespół choroby posurowiczej	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Przemijająca nadmierna ruchliwość	Częstość nieznana
Drgawki	Częstość nieznana
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Biegunka	Często
Nudności ¹	Często
Wymioty	Często
Niestrawność	Niezbyt często
Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego ²	Częstość nieznana
Czarny język włochaty	Częstość nieznana
Przebarwienia zębów ³	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT ⁴	Niezbyt często
Zapalenie wątroby ⁵	Częstość nieznana
Żółtaczka zastoinowa ⁵	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁶</i>	
Wysypka skórna	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Pokrzywka	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana
Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	Częstość nieznana
Pęcherzowe złuszcżające zapalenie skóry	Częstość nieznana
Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)	Częstość nieznana
Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Śródmięszkowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria	Częstość nieznana

- Nudności są częściej związane ze stosowaniem większych dawek doustnych. Jeśli objawy żołądkowo-jelitowe są znaczące, mogą być zmniejszone poprzez stosowanie amoksyacyliny z kwasem klawulanowym z posiłkiem.
- W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego
- Bardzo rzadko opisywano powierzchowne przebarwienia zębów u dzieci. Odpowiednia higiena jamy ustnej może pomóc zapobiec wystąpieniu przebarwień, które zwykle można usunąć podczas szczotkowania.
- Umiarkowane zwiększenie AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane.
- Te zdarzenia zauważono w przypadku stosowania innych penicylin i cefalosporyn
- Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości.

Zgłaszanie podejrzanym działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanym działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanwe działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlandia. **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I NAZWA ORGANU, KTÓRY JE WYDAŁ** Pozwolenie nr: 12306 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp. **DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU** Sierpień 2020 r.

Wszystkie działania niepożądane produktów leczniczych należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu www.urpl.gov.pl lub stronie głównej GSK - pl.gsk.com

CENA DETALICZNA / WYSOKOŚĆ DOPLATY ŚWIADCZENIOBIORCY: Augmentin 875 mg + 125 mg 14 tabl. – 30,87 zł / 17,73 zł, 20 tabl. – 37,55 zł/18,78 zł*. Augmentin 500 mg + 125 mg 14 tabl. – 17,58 zł/10,07 zł* Augmentin 250 mg + 125 mg 21 tabl. – 13,58 zł/7,95 zł*; Augmentin ES proszek do p. zawiesziny doustnej 642,9 mg/5 ml x 1 fl. 50 ml – cena detaliczna: 23,37 zł*, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 16,42 zł*; Augmentin ES proszek do p. zawiesziny doustnej 642,9 mg/5 ml x 1 fl. 100 ml – cena detaliczna: 37,51 zł*, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 23,61 zł*.

* Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.

stąpienia pierwszych objawów do stanu zagrożenia zdrowia i życia pacjenta jest tak krótki, że szybkość podania właściwego antybiotyku decyduje o całkowitym rokowaniu pacjenta.

Nazwa antybiotyków pochodzi z greki, gdzie *anti* oznacza „przeciw”, a *bios* „życie”. Zgodnie z definicją antybiotyku to naturalne bądź syntetyczne związki, które w określonym stężeniu wpływają na struktury komórkowe lub procesy metaboliczne mikroorganizmów, hamując ich wzrost, podziały i doprowadzając do zniszczenia^[2]. Wyróżniamy kilka grup antybiotyków z uwzględnieniem mechanizmu ich działania. Inny podział obejmuje klasyfikację na leki działające bakterio-bójczo – powodujące zabicie drobnoustroju i bakteriostatycznie – hamujące rozwój mikroorganizmu. Od czasu wynalezienia penicyliny w 1928 roku przez Alexandra Fleminga powstało wiele substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Tempo opracowywania i testowania nowych substancji jest jednak znacznie wolniejsze niż wytwarzanie przez bakterie mechanizmów chroniących je przed liżą. Obecnie dysponujemy szeroką gamą antybiotyków, jednak z uwagi na rosnącą liczbę drobnoustrojów opornych na kolejne substancje leczenie zakażeń bakteryjnych powinno odbywać się w oparciu o lokalne dane epidemiologiczne, zgodnie z najnowszymi rekomendacjami^[3].

Jak wspomniano, klinicysta w walce z zakażeniami bakteryjnymi ma do dyspozycji szeroką gamę antybiotyków. Najstarszą i najliczniejszą grupą są antybiotyki β -laktamowe. Nazwa grupy pochodzi od pierścienia β -laktamowego z wiązaniem amidowym w strukturze cząsteczki. Mechanizm działania wszystkich leków tej grupy polega na zahamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii, co powoduje niestabilność komórki i jej liżę^[4]. Z uwagi na aktywność przeciwdrobnoustrojową, korzystne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, antybiotyki β -laktamowe należą do jednych z najczęściej stosowanych nie tylko u dorosłych, ale także u dzieci. Niniejszy artykuł przybliży wskazania do stosowania przedstawicieli tej grupy – amoksycyliny i amoksycyliny z kwasem klawulanowym w populacji pediatrycznej.

Amoksycylina jest półsyntetyczną penicyliną o szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego^[5]. W Polsce dostępna jest wyłącznie w postaci doustnej – dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, biodostępność wynosi 15%–90%, stężenie maksymalne osiąga po 1–2 h od podania. Amoksycylina jest wydalana głównie z moczem, a działania niepożądane dotyczą przede wszystkim przewodu pokarmowego (ból brzucha, nudności, biegunka). Skuteczność terapeutyczna leku jest uzależniona od czasu, w którym utrzymuje się w danym środowisku w odpowiednim stężeniu^[6].

Stężenie konieczne do zahamowania syntezy ściany komórkowej bakterii (MIC – minimalne stężenie hamujące) różni się dla poszczególnych tkanek i drobnoustrojów. Im dłuższy czas utrzymywania się MIC, tym większa skuteczność leku. W tabeli (Tabela 1) przedstawiono gatunki drobnoustrojów, które zazwyczaj wykazują wrażliwość wobec amoksycyliny^[7]. Zakażenia spowodowane tymi drobnoustrojami można z sukcesem leczyć amoksycyliną. Niestety szereg drobnoustrojów, np. gronkowiec złocisty, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Legionella*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Bacteroides fragilis*, *Chlamydia* i *Mycoplasma*, wykazuje wrodzoną oporność wobec amoksycyliny^[7]. W praktyce oznacza to, że zakażenie którymkolwiek z wymienionych wyżej patogenów nie powinno być leczone amoksycyliną – takie postępowanie stwarza ryzyko nasilenia objawów i wystąpienia powikłań zakażenia u chorego. Największą trudnością w terapii amoksycyliną jest problem nabytej oporności drobnoustrojów. W większości przypadków wynika ona z wytwarzania przez bakterie enzymu – β -laktamazy hamującego aktywność biobójczą amoksycyliny^[8]. W związku z nadużywaniem antybiotyków nabytą oporność obserwuje się dla wielu patogenów, w tym odpowiadających za częste zakażenia u dzieci m.in. *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*^[9]. Skuteczność monoterapii amoksycyliną w takich przypadkach będzie niepełna bądź terapia będzie nieskuteczna. U części chorych rozwiązaniem będzie zastosowanie amoksycyliny z inhibitorem β -laktamazy – kwasem klawulanowym, co przywraca pierwotne spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej amoksycyliny i daje szansę na powodzenie terapii. Warto podkreślić, że problem nabytej oporności drobnoustrojów pokazuje, jak ważne jest leczenie w oparciu o badanie wrażliwości bakterii na antybiotyki (antybiogram). Badanie bakteriologiczne nie zawsze można i trzeba wykonywać, a niejednokrotnie je-

Tabela 1. Drobnoustroje zazwyczaj wrażliwe na amoksycylinę

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie:
☐ <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
☐ <i>Enterococcus faecalis</i>
☐ <i>Listeria monocytogenes</i>
☐ <i>Streptococcus agalactiae</i>
☐ <i>Streptococcus bovis</i>
☐ <i>Streptococcus pyogenes</i>
Tlenowe bakterie Gram-ujemne:
☐ <i>Helicobacter pylori</i>
Bakterie beztlenowe:
☐ <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Inne:
☐ <i>Borrelia</i>

go wynik jest ujemny pomimo jednoznacznego obrazu klinicznego. Celem ograniczenia lekooporności drobnoustrojów i optymalnego leczenia chorych we wszystkich sytuacjach powinniśmy dążyć do ustalenia czynnika etiologicznego zakażenia lub prowadzić terapię w oparciu o dane epidemiologiczne.

Amoksycylina może być stosowana w szerokim zakresie schorzeń. Według charakterystyki produktu leczniczego wskazania do jej zastosowania obejmują: zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego, skóry i tkanek miękkich, zakażenia stomatologiczne, niepowikłaną rzeżączkę, profilaktykę zapalenia wsierdza, wczesną postać boreliozy i eradykację *Helicobacter pylori* (jako element złożonej terapii wielolekowej). We wszystkich wskazaniach warunkiem do zastosowania amoksycyliny jest wrażliwość drobnoustroju wywołującego infekcję na amoksycylinę.

Zgodnie z Rekomendacjami postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego z 2016 roku u dzieci amoksycylina jest antybiotykiem z wyboru, gdy u pacjenta rozpoznaje się:

- ❑ ostre zapalenie ucha środkowego (1,5–2 g co 12 h u dzieci >40 kg, 75–90 mg/kg w 2 dawkach co 12 h u dzieci <40 kg, czas leczenia: 5 dni w przypadkach niepowikłanych u dzieci >2 r.ż. i dorosłych, 10 dni u dzieci <2 r.ż.)^[10],
- ❑ ostre zapalenie jam nosowych i zatok (1,5–2 g co 12 h u dzieci >40 kg, 75–90 mg/kg w 2 dawkach co 12 h u dzieci <40 kg, czas leczenia dla wszystkich chorych: 10 dni)^[10],
- ❑ pozaszpitalne zapalenie płuc (dzieci w wieku 4 msc–5 r.ż. 75–90 mg/kg w 3 dawkach co 8 h, czas leczenia: w lżejszych przypadkach 5 dni, w cięższych przypadkach 7–10 dni, UWAGA! U dzieci >5 r.ż. amoksycylinę należy podać w skojarzeniu z makrolidem)^[10].

Wskazaniem do zastosowania amoksycyliny są również:

- ❑ borelioza – rumień wędrujący, postać z zajęciem nerwów czaszkowych lub obwodowego układu nerwowego, boreliozowe zapalenie stawów (<33 kg 30 mg/kg m.c. co 8 h, ≥33 kg 1 g co 8 h, czas leczenia: 21 dni)^[11],
- ❑ eradykacja *Helicobacter pylori* – leczenie skojarzone z inhibitorem pompy protonowej, klarytromycyną lub metronidazolem (15–24 kg 500 mg co 12 h, 25–34 kg 750 mg co 12 h, >35 kg 1 g co 12 h, czas leczenia: 14 dni)^[12],
- ❑ profilaktyka antybiotykowa u pacjentów z niedoborami odporności, asplenią (przewlekłe 20 mg/kg mc w 1 dawce dobowej)^[13],
- ❑ profilaktyka antybiotykowa infekcyjnego zapalenia wsierdza u pacjentów przed zabiegami stomatologicznymi

(50 mg/kg u dzieci, 2 g u dorosłych jednorazowo przed zabiegiem)^[14].

Jak wspomniano powyżej, z uwagi na nierozważną gospodarkę antybiotykową i nadmierne ich ordynowanie bez precyzyjnego ustalenia wskazań narasta problem nabytej oporności na amoksycylinę^[15]. Zastosowanie inhibitora β-laktamazy – kwasu klawulanowego poszerza aktywność przeciwdrobnoustrojową amoksycyliny o szczepy wytwarzające β-laktamazę oraz bakterie beztlenowe. Po podaniu doustnym amoksycylina z kwasem klawulanowym dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, jej biodostępność wynosi około 70%^[16]. Amoksycylina z kwasem klawulanowym może być podawana zarówno doustnie, jak i pozajelitowo – jej podawanie można prowadzić ambulatoryjnie oraz w lecznictwie zamkniętym. Jest bezpieczna i dobrze tolerowana, profil działań niepożądanych jest zbliżony do amoksycyliny.

Preparaty amoksycyliny z kwasem klawulanowym znalazły zastosowanie w leczeniu zakażeń dróg oddechowych, układu moczowego, skóry, kości i stawów^[16]. Profilaktycznie są stosowane w terapii zakażeń ran kłasnanych oraz okołoperacyjnie w chirurgii. Amoksycylina z kwasem klawulanowym nie jest antybiotykiem pierwszego wyboru w praktyce pediatrii POZ. W większości wskazań pozostaje lekiem drugiego rzutu, terapii skorygowanej.

W leczeniu ostrego zapalenia gardła i migdałków wskazana jest jako leczenie drugiego rzutu przy nieskuteczności leczenia penicyliną^[10]. Aktywność wobec bakterii tlenowych i beztlenowych pozwala jednak na zastosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym jako terapii z wyboru (obok nacięcia i drenażu) ropni okółomigdałkowych, będących nie tak rzadko spotykanym powikłaniem nieleczonej lub nieprawidłowo leczonej anginy^[17].

W ostrym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok obocznych nosa amoksycylina z kwasem klawulanowym również jest lekiem drugiej linii^[10]. Jej zastosowanie powinniśmy rozważyć przy nieskuteczności amoksycyliny oraz w leczeniu pacjentów, u których istnieje podwyższone ryzyko zakażenia drobnoustrojami o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę (w tym *S. pneumoniae*, *H. influenzae*) – chorzy z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, dzieci uczęszczające do żłobków/przedszkoli^[18]. W tych przypadkach uzasadnione jest zastosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym jako leczenia z wyboru.

Podobnie w terapii pozaszpitalnego zapalenia płuc – amoksycylina z kwasem klawulanowym jest leczeniem drugiego wyboru^[10].

U dzieci z ostrym zapaleniem ucha środkowego amoksycylina z kwasem klawulanowym powinna być stosowana w leczeniu skorygowanym – w przypadku braku poprawy po 2–3 dniach terapii amoksycyliną lub w sytuacji nawrotu choroby w ciągu 7 dni od zakończenia poprzedniej kuracji^[19].

Zakażenie dróg moczowych (ZUM) w populacji pediatrycznej występuje często, szczególnie u gorączkujących dzieci <5 r.ż. z czynnikami ryzyka ZUM. Częściej obserwuje się zakażenie dolnych dróg moczowych, gdzie leczeniem z wyboru są pochodne nitrofuranu, trimetoprymu i kotrimoksazolu^[19]. W empirycznej terapii zakażeń górnych dróg moczowych lekiem z wyboru są cefalosporyny II generacji^[19]. Amoksycylina z kwasem klawulanowym zarezerwowana jest dla przypadków z potwierdzoną wrażliwością – odsetek szczepów opornych na ten antybiotyk u dzieci jest wysoka, wynosi około 27%^[19].

Amoksycylina z kwasem klawulanowym jest lekiem z wyboru w ambulatoryjnym leczeniu niepowikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich u pacjentów z ranami kłusowymi^[20]. Czas kuracji wynosi 5–10 dni, w przypadkach powikłanych lub wymagających hospitalizacji okres ten należy wydłużyć do 7–14 dni. Kolejną grupą pacjentów, u których amoksycylina z kwasem klawulanowym jest lekiem pierwszego wyboru, są chorzy z gorączką neutropeniczną^[21]. Pacjenci w dobrym stanie klinicznym mogą być leczeni ambulatoryjnie. Skuteczność terapii należy ocenić nie dłużej niż po 72–96 h, w przypadku poprawy kontynuować leczenie minimum 48 h po ustąpieniu gorączki.

W praktyce pediatrii POZ wskazania do stosowania antybiotyków są ograniczone. Większość infekcji to zakażenia o etiologii wirusowej, które nie wymagają leczenia celowanego, a jedynie starannej pielęgnacji chorego i eliminacji uciążliwych objawów. Ograniczenie użycia antybiotyków nie tylko zmniejsza ryzyko niekorzystnych działań ubocznych płynących z nioselektywnego działania chemioterapeutyków, ale również ogranicza problem narastania lekooporności drobnoustrojów. Należy pamiętać, że pediatra pracuje z pacjentem pozostającym w okresie intensywnego wzrostu i rozwoju, dla którego każda decyzja terapeutyczna może mieć dalekosiężne konsekwencje. Zgodnie z Narodowym Programem Ochrony Antybiotyków z 2016 roku antybiotyki powinny być stosowane wyłącznie wtedy, gdy są niezbędne. Leczeniem z wyboru w wielu przypadkach są β -laktamy stosowane krótko, lecz w wysokiej dawce. W większości wskazań amoksycylina jest lekiem pierwszego wyboru, a amoksycylina z kwasem klawulanowym może być stosowana jako lek II rzutu. Korekcji leczenia należy dokonywać w zależności od danej sytuacji klinicznej (ocena skuteczności leczenia, nadwrażliwość na dany lek).

Piśmiennictwo:

1. Dobrzańska A, Ryżko J, *Pediatrics*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2014, s. 269–315.
2. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019 Oct;51:72–80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733401.
3. Gajdás M. The Concept of an Ideal Antibiotic: Implications for Drug Design. *Molecules*. 2019; 24(5):892. <https://doi.org/10.3390/molecules24050892>.
4. Pandey N, Cascella M. Beta Lactam Antibiotics. [Updated 2021 Sep 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545311/>.
5. Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. Amoxicillin. 2021 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 29489203.
6. Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez M, J, González N, Echeverría O, Torrico M, Valdes L, Coronel P, Prieto J: β -Lactam Activity against Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Strains Exhibiting Higher Amoxicillin versus Penicillin Minimum Inhibitory Concentration Values: An in vitro Pharmacodynamic Simulation. *Chemotherapy* 2008;54:84–90. doi: 10.1159/000118659.
7. Charakterystyka produktu leczniczego, amoksycylina, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 500 mg/5 ml, materiały dostępne on-line.
8. Balaban, N.Q., Helaine, S., Lewis, K. et al. Definitions and guidelines for research on antibiotic persistence. *Nat Rev Microbiol* 17, 441–448 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0196-3>.
9. Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowy Instytut Leków: Wieloośrodkowe badanie wrażliwości na leki bakterii wywołujących zakażenia dróg oddechowych w środowisku pozaszpitalnym 2012–2016. Warszawa 2017, materiały dostępne online.
10. Hryniewicz W., Albrecht P., Radzikowski A. et al.: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2016. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Rekomendacje2016.pdf>.
11. Kuchar E, Jakże są wytyczne dotyczące leczenia boreliozy według National Institute for Health and Care Excellence?, 5000 pytań z pediatrii, Medycyna Praktyczna 2019, materiały dostępne on-line.
12. Rajindrajith, S., Devanarayana, N. M., & de Silva, H. J. (2009). *Helicobacter pylori* infection in children. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 15(2), 86–94. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.48964>.
13. Konradsen HB, Henriksen J. Pneumococcal infections in splenectomized children are preventable. *Acta Paediatr Scand*. 1991 Apr;80(4):423–7. doi: 10.1111/j.1651-2227.1991.tb11877.x. PMID: 2058391.
14. Thornhill, M.H., Dayer, M., Lockhart, P.B. et al. Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 19, 9 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0564-y>.
15. Adriaenssens N., Coenen S., Versporten A. et al.: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66 Suppl 6:vi3–12.
16. Charakterystyka produktu leczniczego, amoksycylina z kwasem klawulanowym, tabletki 250 mg+62,5 mg, materiały dostępne on-line.
17. Galio N.: Peritonsillar Abscess. *Am Fam Physician*. 2017; 95(8):501–506.
18. Brożek-Mądry E., Krzeski A. Europejskie wytyczne na temat zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa 2020 – EPOS 2020. *Magazyn Otorinolaryngologiczny* 2020; 75-76: 80–126.
19. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego. Red. Anna Wasilewska, wydanie II 2021.
20. Garlicki A., Jawień M., Pancewicz S. et al.: Postępowanie w zakażeniach bakteryjnych skóry i tkanek miękkich. *Przegl Epidemiol* 2020; 74(1): 89–107.
21. Czyż A. Powikłania infekcyjne w hematologii. *Hematologia* 2015; 6(2): 136–154.