

Амоксицилін та амоксицилін/клавуланат — оптимальні антибіотики першої лінії

Оптимізація застосування антибіотиків (АБ) є важливим завданням науково-медичної спільноти та ключовою метою Глобального плану дій щодо антибіотикорезистентності (АБР) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (WHO, 2015). Нещодавно ВООЗ було опубліковано книгу WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book (ВООЗ: АБ доступу, спостереження та резерву; 2022), де надано прості рекомендації щодо оптимального емпіричного лікування поширених бактерійних інфекцій у дітей та дорослих.

Класифікацію АБ на препарати доступу, спостереження та резерву (табл. 1) було уперше запропоновано ВООЗ у 2017 р., а переглянуто в 2019 та 2021 рр. Для оптимізації якості призначення АБ перевагу слід надавати препаратам доступу, які мають вузький спектр дії. Натомість надмірне застосування АБ групи спостереження необхідно зменшувати. Для забезпечення безпечного й ефективного застосування АБ і стримування наростання АБР щонайменше 60% призначуваних у кожній країні АБ мають належати до групи доступу (WHO, 2019).

Опубліковані ВООЗ дані свідчать, що свої провідні позиції серед оптимальних АБ за найпоширеніших інфекцій дотепер утримують амоксицилін та амоксицилін/КК (амоксицилін + клавуланова кислота). Відповідно до книги WHO AWaRe,

в умовах первинної ланки медичної допомоги амоксицилін – препарат вибору при гострому середньому отиті, фарингіті, стоматологічних інфекціях, позагоспітальній пневмонії легкого ступеня тяжкості, загостреннях хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Амоксицилін/КК – препарат вибору за гострого локалізованого лімфаденіту, інфекцій шкіри та м'яких тканин, інфекцій, асоційованих з опіками й ранами, інфекцій нижніх відділів сечових шляхів. У разі гострого синуситу препаратами вибору можуть бути й амоксицилін, і амоксицилін/КК.

В умовах стаціонару амоксицилін – препарат вибору при позагоспітальній пневмонії у дітей, амоксицилін/КК – за госпітальної пневмонії, нетяжкої інтраабдомінальної інфекції, фебрильної нейтропенії

з низьким ризиком тяжких інфекцій (Zanichelli V. et al., 2023).

Амоксицилін – напівсинтетичний пеніцилін, що використовується з 1970-х рр. Як сам собою, так і в комбінації з інгібітором β -лактамази КК цей препарат – найвикористовуваніший пеніцилін не лише в Європі (European Centre for Disease Prevention and Control, 2017); ВООЗ називає амоксицилін АБ ключового доступу (Sharland M. et al., 2018).

Амоксицилін має давню історію створення і вивчення. У другій половині ХХ ст. вузький спектр дії першого АБ (пеніциліну) зумовив потребу в пошуку похідних засобів із бактерицидною активністю щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Із цією метою вченими британської лабораторії Beecham у 1961 р. створено ампіцилін, а в 1972 р. – новий напівсинтетичний АБ (амоксицилін), який відрізнявся від ампіциліну додаванням до бензенового кільця однієї гідроксильної групи. КК також було ізольовано працівниками Beecham зі *S. clavuligerus* у 1974 р. Хоча КК теж містить β -лактамне кільце, вона малоефективна як АБ. Натомість КК запобігає гідролізу амоксициліну та інших пеніцилінів бактерійними β -лактамазами (Huttner A. et al., 2019).

Амоксицилін зв'язується з пеніцилін-зв'язувальним білком 1А, який має ключове значення для синтезу стінки бактерійної

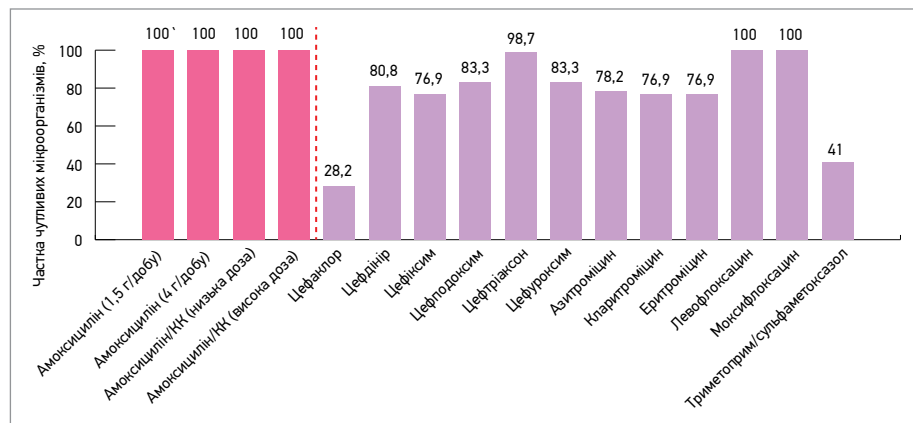


Рис. Чутливість отриманих в Україні ізолятів *S. pneumoniae* до різних АБ

Таблиця 1. Класифікація АБ за системою WHO AWaRe

Група	Характеристики	Приклади
АБ доступу	Мають вузький спектр дії, мало побічних ефектів, низький потенціал АБР, невисоку вартість. Рекомендовані для емпіричного лікування більшості поширених інфекцій, мають бути широко доступними	Амікацин; амоксицилін; амоксицилін + клавуланова кислота (КК); ампіцилін; бензатин бензилпеніцилін; бензилпеніцилін; цефалексин; цефазолін; хлорамфенікол; кліндаміцин; клоксацилін; доксицилін; гентаміцин; метронідазол; нітрофурантоїн; феноксиметилпеніцилін; прокаїн бензилпеніцилін; сульфаметоксазол + триметоприм; триметоприм
АБ спостереження	Мають вищий потенціал АБР, їх слід використовувати в тяжких пацієнтів в умовах стаціонару. Потрібно ретельно моніторувати їхнє застосування, щоб уникнути надмірного призначення	Азитроміцин; цефіксим; цефотаксим; цефтазидим; цефтріаксон; цефуроксим; ципрофлоксацин; кларитроміцин; меропенем; піперацилін + тазобактам; ванкоміцин
АБ резерву	Препарати порятунку, які слід застосовувати лише для лікування тяжких інфекцій, спричинених мультирезистентними патогенами	Цефідерокол; цефтазидим + авібактам; колістин; фосфоміцин; лінезолід; меропенем + ваборбактам; плазоміцин; поліміксин В

клітини. Незворотне зв'язування β -лактамного кільця амоксициліну з С-термінальним доменом цього білка інактивує останній і перешкоджає синтезу пептидогліканів. За відсутності достатньої кількості пептидогліканів стінка бактерійної клітини розтягується, а її проникність зростає, що зрештою спричиняє лізис і смерть клітини. Після перорального прийому амоксицилін швидко всмоктується; біодоступність речовини в здорових добровольців становить 77-93%. Амоксицилін добре проникає до легень, печінки, простати, м'язів, випоту в середньому вусі та секрету гайморової пазухи, кісток, жовчного міхура, синовіальної рідини (Huttner A. et al., 2019; Arancibia A. et al., 1980; Thabit A.K. et al., 2019). КК, своєю чергою, зв'язується із сериновим залишком активної ділянки β -лактамази, що зумовлює реструктуризацію та активацію КК. Активована КК зв'язується з іншим амінокислотним залишком β -лактамази, стійко інактивуючи її (Huttner A. et al., 2019).

Значна частка штамів патогенних мікроорганізмів, які спричиняють основні інфекції, є чутливою не лише до амоксициліну/КК, а й до «чистого» амоксициліну (табл. 2). Провідна перевага призначення комбінації амоксицилін/КК – досягнення кращого антибактеріального «перекриття» без застосування другого АБ групи доступу чи АБ групи спостереження.

У 2011-2013 рр. Україна була учницею великого міжнародного дослідження АБР SOAR. У 8 дослідницьких центрах України отримано 134 ізоляти *S. pneumoniae* та 67 ізолятів *H. influenzae*. Чутливість

S. pneumoniae до амоксициліну/КК становила 100%; натомість до цефалоспоринов та макролідів – 95,5 і 88,1% відповідно. Триметоприм/сульфаметоксазол виявився практично неактивним щодо пневмококів. Усі штами *H. influenzae* були чутливими до амоксициліну/КК, цефтріаксону, ципрофлоксацину, цефіксиму та левофлоксацину; натомість до триметоприму/сульфаметоксазолу – лише 59,7%. Загалом повноцінна активність щодо обох цих мікробних видів спостерігалася лише для 3 АБ: амоксициліну/КК, цефтріаксону та левофлоксацину (Фещенко Ю. та співавт., 2016). Останній етап SOAR (2016-2017) також виявив 100% чутливість *S. pneumoniae* до амоксициліну/КК, амоксициліну та препаратів групи резерву (фторхінолонів) (рис.). Натомість чутливість до цефтріаксону склала 98%, до цефподоксиму та цефдініру – 83%, до цефіксиму – 77%. Активність проаналізованих макролідів стосовно *S. pneumoniae* знизилася і склала 78% для азитроміцину, 77% – для кларитроміцину та еритроміцину (Togumkuney D. et al., 2020).

Слід зауважити, що в умовах воєнних дій наростання АБР стає ще небезпечнішим. За період 2014-2020 рр. частота виявлення полірезистентних бактерій у ранах поранених в Україні була вищою, ніж у цивільних лікарнях України та інших європейських країн. Обумовлені війною руйнування інфраструктури, незадовільний доступ до води, харчових продуктів і засобів гігієни, відсутність належної утилізації сміття й неповноцінне надання медичних послуг додатково погіршують ситуацію.

Очікується, що в Україні внаслідок війни сформується резервуар антибіотикорезистентних мікроорганізмів, який згодом створить інфекційну небезпеку і для самої України, і для сусідніх країн (Petrosillo N. et al., 2023). Саме тому відповідальне призначення АБ лікарями первинної ланки впливає на збереження можливостей антибактеріальних препаратів для подальшого ведення поранених із мультирезистентною флорою. Це додатково обумовлює доцільність застосування амоксициліну та амоксициліну/КК у лікуванні амбулаторних пацієнтів.

Обирати оптимальну АБТ слід на основі клінічного сценарію, тобто залежно від наявного синдрому / хвороби, тяжкості перебігу, ступеня та швидкості доступу до медичної допомоги. Так, наслідки призначення амоксициліну, а не амоксициліну/КК у випадку резистентних до β -лактамів інфекцій навряд чи будуть небезпечними в пацієнта з нетяжкими симптомами та можливістю в будь-який момент повернутися до медичного закладу в разі погіршення стану чи відсутності покращення. Рекомендовані підходи представлено в таблиці 3 (Huttner A. et al., 2019).

Отже, оптимальними АБ першої лінії для більшості інфекційних процесів залишаються амоксицилін та амоксицилін/КК. Обирати оптимальну АБТ, у т. ч. здійснювати вибір між цими двома препаратами, слід індивідуально (на основі клінічного сценарію).

Таблиця 2. Клінічні синдроми, за яких призначається пероральний амоксицилін або амоксицилін/КК; основні причинні патогени та приблизна частка штамів, що є чутливими до монотерапії амоксициліном (Huttner A. et al., 2019)

Клінічний синдром	Найпоширеніші причинні бактерійні патогени		
	мікроорганізм	географічний регіон	приблизна частка штамів, чутливих до амоксициліну/КК, які є чутливими і до монотерапії амоксициліном, %
Позагоспітальна пневмонія	<i>S. pneumoniae</i>	всі регіони	100
	<i>H. influenzae</i>	Європа	86
	<i>S. aureus</i>	Європа	20-50
Фарингіт	<i>S. pyogenes</i>	всі регіони	100
	<i>S. pneumoniae</i>	всі регіони	100
	<i>C. diphtheriae</i>	Європа	100
	<i>Fusobacterium spp.</i>	Європа	50
	<i>M. catarrhalis</i>	Європа	5-10
Синусит	<i>S. pneumoniae</i>	всі регіони	100
	<i>H. influenzae</i>	див. вище	86
	<i>M. catarrhalis</i>	див. вище	5-10
	<i>S. aureus</i>	див. вище	20-50
	<i>S. pyogenes</i>	всі регіони	100
Середній отит	<i>S. pneumoniae</i>	всі регіони	100
	<i>H. influenzae</i>	див. вище	86
	<i>M. catarrhalis</i>	див. вище	5-10
	<i>S. aureus</i>	див. вище	20-50
	<i>S. pyogenes</i>	всі регіони	100
Інфекції сечових шляхів	<i>E. coli</i>	Європа	68
	<i>Klebsiella spp.</i>	всі регіони	0
	<i>Proteus spp.</i>	Європа	33
	Стрептококи групи В	всі	100
	<i>E. faecalis</i>	всі регіони	100
Ускладнені внутрішньочеревні інфекції	<i>E. coli</i>	див. вище	68
	<i>Bacteroides spp.</i>	Європа	1-2
	<i>Klebsiella spp.</i>	див. вище	0
	<i>E. faecalis</i>	всі регіони	100
	<i>Clostridium spp.</i>	Європа	2
Інфекції ран, шкіри та м'яких тканин, включаючи бешиху	<i>S. aureus</i>	див. вище	20-50
	Коагулазонегативні стафілококи	Європа	30-75
	<i>S. pyogenes</i>	всі регіони	100
	<i>S. agalactiae</i>	всі регіони	100
	<i>E. coli</i>	див. вище	68
Інфекції ділянки хірургічного втручання	<i>S. aureus</i>	див. вище	20-50
	Коагулазонегативні стафілококи	див. вище	30-75
	<i>E. faecalis</i>	всі регіони	100
	<i>E. coli</i>	всі регіони	55
	<i>S. aureus</i>	див. вище	20-50
Целюліт	<i>S. dysgalactiae</i>	всі регіони	100
	<i>S. pyogenes</i>	всі регіони	100
	<i>S. agalactiae</i>	всі регіони	100
	<i>E. coli</i>	див. вище	68
Гостра інфекційна діарея	<i>Campylobacter spp.</i>	Європа	0-98
	<i>Salmonella spp.</i>	Європа	70
	<i>H. influenzae</i>	див. вище	86
Загострення ХОЗЛ	<i>M. catarrhalis</i>	див. вище	5-10
	<i>S. pneumoniae</i>	всі регіони	100
	<i>H. parainfluenzae</i>	Європа	70
	<i>S. aureus</i>	див. вище	20-50
	<i>S. aureus</i>	див. вище	20-50
Інфекції кісток і суглобів	Коагулазонегативні стафілококи	див. вище	30-75
	<i>S. pyogenes</i>	всі регіони	100
	<i>E. faecalis</i>	всі регіони	100
	<i>E. faecalis</i>	всі регіони	100

Примітка: ні перелік синдромів, ні перелік мікроорганізмів не є всеохоплювальними, а наведені частки не можуть вважатися однозначно репрезентативними, оскільки в деяких випадках походять із невеликих досліджень.

Таблиця 3. Рекомендовані підходи до емпіричної терапії клінічних синдромів за допомогою перорального застосування амоксициліну чи амоксициліну/КК (Huttner A. et al., 2019)

Емпіричний терапевтичний підхід	Клінічний синдром	Коментар
Відтерміноване призначення амоксициліну	фарингіт	зазвичай має вірусне походження
	синусит	
	середній отит	
Відтерміноване призначення амоксициліну/КК	нетяжке загострення ХОЗЛ	часто має вірусне походження або патоген не виявляється
	неускладнені інфекції нижніх відділів сечових шляхів	перша лінія: нітрофурантоїн і фосфоміцин; друга лінія: амоксицилін/КК
	гостра інфекційна діарея	АБ зазвичай не рекомендовані
Амоксицилін	інфекції ран, шкіри та м'яких тканин	намагайтеся уникати АБ-терапії; стратегіями першої лінії є місцева обробка рани, очистка від детриту та дренування
	позагоспітальна пневмонія легкої або помірної тяжкості в пацієнтів із хорошим / швидким доступом до медичних закладів	необхідно виключити вірусну й атипову бактерійну етіологію на основі клінічної картини
Амоксицилін/КК	тяжка позагоспітальна пневмонія; позагоспітальна пневмонія будь-якої тяжкості в пацієнтів із незадовільним / відсутнім доступом до медичних закладів	за можливості застосовуйте АБ вузкого спектра
	тяжке загострення ХОЗЛ	
	інфекція в ділянці хірургічного втручання	
	ускладнена інтраабдомінальна інфекція	
	целюліт	
	інфекції кісток і суглобів	

Примітка: ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

АМОКСИЛ АМОКСИЛ-К ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР для лікування інфекцій в амбулаторній практиці

АМОКСИЛ-К 1000. Таблетки, вагеті п'явоков оболонков. 1 таблетка містить амоксицилін у формі амоксициліну тригідрату 875 мг, клавуланової кислоти (у формі каїю клавуланату) 125 мг. **АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, вагеті п'явоков оболонков. 1 таблетка містить амоксицилін тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш каїю клавуланату і мікрористаличної целолюзу у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит, гострий середній отит, підтверджене загострення хронічного бронхіту, негоспітальна пневмонія, цистит, пієлонефрит, інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліт, укуси тварин, тяжкі дентальні інфекції абсцесу з поширенням целюліту, інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліт. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжкої реакції гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринов, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Крововиливи та лімфатична система: обороти некроліз, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергичний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Шлунково-кишковий тракт: діарея, нудота, блювання. З боку гепатобіліарної системи: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ, гепатит та холестаза жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'яка, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пуритичний експлікативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустулоз. Нірки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалурия. **АМОКСИЛ.** Таблетки, 1 таблетка містить амоксицилін тригідрату у перерахуванні на амоксицилін – 250 мг або 500 мг. **Показання.** Інфекції органів дихання, сечостатевої системи, травного тракту (у тому числі у комбинації з метронідазолом або кларитроміцином застосовують для лікування захворювань, асоційованих із Helicobacter pylori), шкіри та м'яких тканин, спричинених чутливими до лікарського засобу мікроорганізмами. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: трихомонада або подібне застосування препарату може призвести до розвитку суперінфекції і надмірного росту нечутливих мікроорганізмів або дріжджів, що спричиняють кандидоз шкіри та слизових оболонок. З боку системи крові: еозинофілія, лімфоцитоз, анемія, лейкопенія (включаючи важку нейтропенію та агранулоцитоз), тромбоцитопенія, панцитопенія, мієлодисплазія, транкулоцитоз, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу. З боку імунної системи: тяжкі алергічні реакції, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, набряк гортані, сироваткову хворобу, алергичний васкуліт, анафілактичний шок, енантема, гіперемія, лихоманка, реакція Яриша-Герксгеймера. З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання. З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – гепатит, холестаза жовтяниця, помірне і короточасне підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ). З боку м'яких тканин та сечовидільної системи: гострий інтерстиціальний нефрит, кристалурия. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату та/або до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжкої реакції гіперчутливості (у т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринов, карбапенемів або монобактамів). Інфекційна мононуклеоз та лейкомоїдні реакції лімфатичного типу. **Виробник:** «Кіт Медікал» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сагаганського, 139). **Категорія відпуску:** Відпускається за рецептом лікаря.

1. Вказані показання, протипоказання по побічні реакції відносяться до препаратів Амоксил-К 1000 та Амоксил-К 625. Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Амоксил-К 1000, Амоксил-К 625, Амоксил. Інформація про лікарські засоби викладена для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. РП. № UA/10915/01/01 не обмеження з 20.08.2015 р., № UA/15934/01/01 не обмеження з 05.12.2021 р. № UA/10811/01/01 не обмеження з 26.04.2019 р., № UA/10811/01/02 не обмеження з 26.04.2019 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 20.12.2023 р.

Ближче до людей
ARTERIUM

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

АМОКСИЛ, АМОКСИЛ-К, АМОКСИЛ ДТ (виробництва АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум», Україна) – вітчизняні амоксицилін та амоксицилін/КК із доведеною під час проведення фармакокінетичних клінічних досліджень біоеквівалентністю оригінальному препарату (Артиш Б.І. та співавт., 2017). Під час порівняння таблеток АМОКСИЛУ-К із референсним препаратом (Аугментин, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Велика Британія) не виявлено відмінностей за максимальною концентрацією діючої речовини в плазмі крові та площею під кривою «концентрація – час». Отримані результати свідчать про доведену біоеквівалентність та хорошу переносимість АМОКСИЛУ-К (Артиш Б.І. та співавт., 2017).

Висока якість та цінова доступність* вивели АМОКСИЛ та АМОКСИЛ-К на лідерські позиції українського фармацевтичного ринку в сегменті АБ. Ці препарати мають широкую дозову лінійку. Так, АМОКСИЛ представлений у дозах 250 і 500 мг у формі звичайних таблеток, АМОКСИЛ ДТ – у дозі 500 мг у формі диспергованих таблеток. Своєю чергою, АМОКСИЛ-К представлено в дозах 500/125 мг і 875/125 мг у формі таблеток та в порошку для розчину для ін'єкцій (1,0/0,2 г у флаконі). Різні варіанти доз і лікарських форм надають лікарю можливість відповідно до чинних стандартів медичної допомоги застосовувати АМОКСИЛ й АМОКСИЛ-К у лікуванні найпоширеніших інфекцій у рутинній клінічній практиці.

Підготувала Лариса Стрільчук