

# Zastosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym w przypadkach klinicznych

Application of amoxicillin with clavulanic acid in clinical cases

dr n. med. Robert Kuthan

Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

PDF FULL-TEXT  
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 10.02.2014

**Słowa kluczowe:** amoksycylina, kwas klawulanowy, antybiotyki, leczenie.

**Streszczenie:** Amoksycylina jest półsyntetycznym antybiotykiem  $\beta$ -laktamowym z grupy aminopenicylin. Wykazuje aktywność bakteriobójczą wobec licznych mikroorganizmów tlenowych i beztlenowych. Działanie amoksycyliny może być rozszerzone o bakterie wytwarzające  $\beta$ -laktamazy przez połączenie jej z kwasem klawulanowym. W takiej postaci lek jest powszechnie stosowany zarówno w opiece ambulatoryjnej, jak i w lecznictwie zamkniętym. W artykule przedstawiono ogólną charakterystykę leku, wskazania i ograniczenia stosowania, dawkowanie z uwzględnieniem rekomendacji Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) oraz Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (CHMP EMA).

**Key words:** amoxicillin, clavulanic acid, antibiotics, treatment.

**Abstract:** Amoxicillin is a semisynthetic  $\beta$ -lactam antibiotic of the aminopenicillins group. It expresses bactericidal activity against aerobic and anaerobic bacteria. Amoxicillin activity may be extended over  $\beta$ -lactamases producing bacteria by combining it with clavulanic acid. Amoxicillin with clavulanic acid is widely used both in general practices and in hospitals. The article gives a general description of the drug, the indications and limitations of use, dosage including recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and of the Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency (CHMP EMA).

## Wprowadzenie

Lek jest kompozycją amoksycyliny – półsyntetycznego antybiotyku  $\beta$ -laktamowego z grupy aminopenicylin i kwasu klawulanowego. Główną składową jest antybiotyk amoksycylina, w formie trójwodzianu amoksycyliny, o właściwościach bakteriobójczych. Mechanizm działania amoksycyliny polega na zaburzeniu syntezy ściany komórkowej bakterii, w wyniku którego dochodzi do lizy komórki. Kwas klawulanowy, będący naturalnym metabolitem *Streptomyces*

*clavuligerus*, również posiada aktywność przeciwbakteryjną, ale w stężeniach bardzo wysokich, przekraczających możliwości praktycznego stosowania u człowieka. W leku kwas klawulanowy występuje w formie soli potasowej. Odpowiednio dobrany ilościowo do amoksycyliny kwas klawulanowy praktycznie nieodwracalnie inhibuje  $\beta$ -laktamazy bakteryjne szczepów opornych na ampicylinę i amoksycylinę.

W zależności od postaci leku: tabletki, syrop, proszek do sporządzania zawiesiny

doustnej oraz roztwory iniekcji dożylnych, stosunek amoksycyliny do kwasu klawulanowego wynosi od 16:1 (1 gram amoksycyliny na 62,5 mg kwasu klawulanowego) do 2:1 (250 mg amoksycyliny na 125 mg kwasu klawulanowego) [1].

Preparaty do stosowania doustnego zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w następujących stosunkach: 2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1, 16:1. Stosunek obu substancji w formie leku do podawania parenteralnego to 5:1 oraz 10:1.

Tak duże zróżnicowanie stosunku omawianych substancji przeciwbakteryjnych jest bardzo istotne, gdyż umożliwia wybór odpowiedniego stężenia substancji czynnej leku – amoksycyliny – w zależności od domniemanego lub potwierdzonego badania mikrobiologicznego patogenu, jednostki chorobowej, wieku pacjenta i drogi podania leku.

Należy podkreślić, że preparaty o składzie amoksycylina i kwas klawulanowy w stosunku 14:1 oraz 16:1 umożliwiają zastosowanie leku w szczególnych sytuacjach klinicznych.

Preparat o zwiększonej zawartości amoksycyliny w stosunku do kwasu klawulanowego (proporcja 14:1) jest dostępny w Polsce jako proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Zaleca się go do leczenia dzieci od 3. m.ż., o masie ciała mniejszej niż 40 kg, chorujących na ostre zapalenie ucha środkowego lub pozaszpitalne zapalenie płuc, w których potwierdzonym lub podejrzanym czynnikiem etiologicznym są penicylinooporne szczepy *Streptococcus pneumoniae*, oznaczane akronimem PRSP (ang. *Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*). Natomiast preparat zawierający omawiane substancje w stosunku 16:1 to lek dostępny na rynku krajowym w formie tabletek

o spowolnionym uwalnianiu. Zalecany jest do leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc, o potwierdzonej lub prawdopodobnej etiologii PRSP, u młodzieży od 16. r.ż. oraz dorosłych.

Taka kompozycja obu składników leku daje spektrum antybakteryjne odpowiadające ampicylinie i amoksycylinie, rozszerzone dodatkowo o szczepy odporne wytwarzające  $\beta$ -laktamazy [2, 3].

### Spektrum przeciwbakteryjne

W spektrum aktywności amoksycyliny z kwasem klawulanowym znajdują się m.in. bakterie tlenowe i beztlenowe, należące do następujących rodzajów i gatunków:

- *Staphylococcus aureus* (z wyjątkiem szczepów metycylinoopornych – MRSA), które są odporne na wszystkie z obecnie stosowanych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych, w tym na amoksycylinę z kwasem klawulanowym, z wyjątkiem cefalosporyn o udowodnionej aktywności wobec szczepów MRSA i potwierdzonej laboratoryjnie wrażliwości [4]
- *Proteus mirabilis* oraz *Escherichia coli* izolowane z moczu, dla których wartość minimalnego stężenia hamującego (MIC) jest  $\leq 8$  mg/L, dla pozostałych gatunków z rodziny *Enterobacteriaceae*, podobnie jak dla *E. coli* oraz *P. mirabilis* izolowanych z materiałów klinicznych innych niż mocz; aby uznać szczep za wrażliwy na amoksycylinę z kwasem klawulanowym wartość MIC musi być  $\leq 0,5$  mg/L [4]
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Bacteroides fragilis*
- *Streptococcus* spp., w tym *S. pneumoniae* o obniżonej wrażliwości na penicylinę

- *Enterococcus* spp.
- *Neisseria meningitidis*
- *Listeria monocytogenes*
- *Peptostreptococcus* spp.
- *Clostridium* spp., z wyjątkiem *C. difficile*
- *Corynebacterium* spp.
- *Actinomyces israelii*
- *Salomonella* spp.
- *Shigella* spp.

Szerokie spektrum przeciwbakteryjne tego antybiotyku doustnego w stosunku do drobnoustrojów tlenowych i beztlenowych stanowi o jego przydatności w zwalczaniu zakażeń mieszanych, tj. wywołanych przez kilka gatunków bakterii tlenowych, jak też tlenowych i beztlenowych, w różnych przypadkach klinicznych [5].

### **Zastosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym w przypadkach klinicznych**

Antybiotyk dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, szczególnie gdy zostanie podany na początku posiłku (Tmax. wynosi ok. 1 godz po podaniu per os). Biodostępność antybiotyku wynosi od 74 do 92%. Ok. 17-20% wiąże się białkami osocza. Półokres aktywności amoksycyliny wynosi ok. 78 minut, a kwasu klawulanowego ok. 60-70 minut, ale w stanach uszkodzenia wątroby nawet do 3 godz. Antybiotyk uzyskuje dobrą przenikalność: do płynu otrzewnowego, żółci, płynu stawowego, płynu opłucnowego, wydzielin ropnych, ucha środkowego, jajników, macicy. Duże stężenia osiąga w moczu, płwocinie, kościach, okostnej, błonie śluzowej oskrzeli, mleku kobiecym. Lek nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Ok. 7-25% antybiotyku metabolizowane jest do nieaktywnego kwasu penicyli-

wego. Po podaniu per os 60-80% amoksycyliny i ok. 35% kwasu klawulanowego wydalane jest przez nerki.

W większości eradykację bakterii osiąga się w ciągu 3-5 dni terapii, nawet w stosunku do szczepów wielolekoopornych, wrażliwych na amoksycylinę z kwasem klawulanowym [6, 7].

Zastosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym w przypadkach klinicznych obejmuje:

- Zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym: ostre zapalenie zatok, ucha środkowego, ropnie okołomigdałkowe, głównie wtedy, gdy czynnikiem etiologicznym są: *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* oraz bakterie beztlenowe (także w infekcjach mieszanych tlenowce/beztlenowce) [8]. Niejednokrotnie amoksycylina z kwasem klawulanowym jest nieprawidłowo przepisywana pacjentom, u których rozpoznano anginę paciorkowcową (czynnik etiologiczny *Streptococcus pyogenes*), na co wskazuje także rekomendacja Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) działającego przy Europejskiej Agencji Leków (EMA), zalecająca usunięcie zapalenia migdałków ze wskazań do stosowania leku [1].
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych (zaostření przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenie płuc) [9]. Amoksycylina z kwasem klawulanowym jest lekiem z wyboru w empirycznym leczeniu, gdy podejrzanym czynnikiem etiologicznym jest *H. influenzae*, *M. catarrhalis* lub *S. pneumoniae*.
- Zakażenia układu moczowego, gdy czynnikiem prawdopodobnym lub po-

twierdzonym są  $\beta$ -laktamazo-dodatnie szczepy *E. coli*, *N. gonorrhoeae* oraz bakterie beztlenowe.

- Zakażenia skóry i tkanek miękkich: zakażenia ran, w tym rany po ugryzieniach zwierząt, ropnie, czyrączność.
- Zapalenie tkanki łącznej, szczególnie w przypadkach, w których czynnikiem etiologicznym są: *S. aureus* (szczepy  $\beta$ -laktamazo-dodatnie, metycylinowrażliwe), *E. coli*, *Klebsiella* spp.
- Zakażenia kości i stawów o etiologii *S. aureus*, pałeczki Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae*.
- Zakażenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, wątroby [11] wywołane przez bakterie beztlenowe, paciorkowce kałowe – rodzaj *Enterococcus*, pałeczki Gram-ujemne.
- Zakażenia w stomatologii – ropnie okołozębowe wywołane przez beztlenowce lub ziarenkowce Gram-dodatnie [12].
- Zakażenia mieszane wywołane szczepami bakterii tlenowych i beztlenowych, jak np.: zapalenie otrzewnej, zapalenie dróg żółciowych, ropnie piersi, zachyłkowe zapalenie płuc, powikłania pooperacyjne wewnątrz jamy brzusznej, posocznica połogowa, poronienia septyczne, zakażenia jamy brzusznej [13].

Amoksycylina z kwasem klawulanowym nie wykazuje aktywności wobec bakterii atypowych z rodzajów *Mycoplasma*, *Chlamydia* oraz *Chlamydophila*, które są częstymi czynnikiem etiologicznymi zakażenia układu oddechowego oraz układu moczowo-płciowego.

Przeciwwskazania do stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym to: nadwrażliwość na składniki leku, penicyliny lub inne antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, żółtaczką /

lub zaburzenia czynności wątroby, szczególnie związane ze stosowaniem amoksycyliny lub kwasu klawulanowego, czy innych penicylin w wywiadzie.

W przypadku upośledzenia czynności nerek – umiarkowanego lub ciężkiego stopnia – należy zmodyfikować dawkowanie.

W przypadku podania leku w czasie mononukleozy zakaźnej, której czynnikiem etiologicznym jest wirus Epsteina-Barr, dochodzi do wystąpienia osutki odropodobnej.

### Interakcje z innym lekami

Probenecyd zmniejsza wydzielanie amoksycyliny w kanalikach nerkowych – stosowanie go z amoksycyliną prowadzi do wzrostu stężenia i wydłużenia połowicznego czasu trwania aktywności antybiotyku. Neomycyna inhibuje wchłanianie amoksycyliny. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz sulfonamidy podwyższają stężenie amoksycyliny we krwi i wydłużają czas działania antybiotyku.

Amoksycylina i kwas klawulanowy zwiększają toksyczność metotreksatu. Preparat zawierający amoksycylinę z kwasem klawulanowym podany jednocześnie z allopurynolem zwiększa częstotliwość występowania osutki, ponadto może wydłużyć czas krwawienia i czas protrombinowy. Należy zatem brać pod uwagę ten fakt, gdy stosuje się równoległe leki przeciwzakrzepowe.

Zmniejszenie skuteczności antybiotyku wywołuje jednoczesne stosowanie antybiotyków: makrolidowych, tetracyklin, rifampicyny, chloramfenikolu oraz leków moczopędnych (szybsze usuwanie).

Wzrost aktywności przeciwbakteryjnej antybiotyku wywołują: probenecyd, salicylany, indometacyna, fenylobutazon.

Amoksycylina z kwasem klawulanowym (jak i inne antybiotyki szerokospektralne)

obniża skuteczność doustnych leków antykonceptyjnych i zwiększa wchłanianie digoksyny.

W praktyce szpitalnej preparatu do stosowania *i.v.* nie można mieszać z preparatami krwiopochodnymi i innymi płynami zawierającymi białka, jak np. hydrolizaty białka, oraz emulsjami tłuszczowymi przeznaczonymi do podawania *i.v.*

Ponadto leku w formie *i.v.* nie można podawać jednocześnie z antybiotykami z grupy aminoglikozydów ze względu na niezgodność farmakodynamiczną (utrata aktywności przeciwbakteryjnej aminoglikozydu).

Podawanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami testów na obecność glukozy w moczu, w których stosowany jest  $\text{CuSO}_4$ , dlatego wówczas należy wykorzystać testy glukozowe oparte na metodach enzymatycznych (oksydaza glukozy).

Amoksycylina z kwasem klawulanowym może też w niektórych przypadkach wywoływać fałszywe odczyny Coombsa (w wyniku wiązania niespecyficznego przez krwinki czerwone IgG i albuminy).

### **Odczyny niepożądane po podaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym** <sup>[13]</sup>

Najczęściej występującymi odczynami niepożądanymi są:

- zapalenie jamy ustnej
- biegunka
- mdłości
- wymioty.

Rzadziej mogą wystąpić:

- świąd
- osutka plamista
- zapalenie pochwy i grzybica
- pokrzywka
- wzrost poziomu AST i ALT

- żółtaczką zastoinową
- śródmiąższowe zapalenie nerek
- zapalenie wątroby
- rumień wielopostaciowy
- toksyczna rozptywna martwica naskórka
- złuszczające zapalenie skóry.

Przejęciowo może też wystąpić:

- eozynofilia
- leukopenia
- małopłytkowość
- niedokrwistość hemolityczna.

Przy przedawkowaniu pojawiają się zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, objawiające się zazwyczaj zawrotami głowy, bezsennością, pobudzeniem, rzadziej drgawkami.

Leczenie objawowe polega na wyrównaniu równowagi kwasowo-zasadowej. Lek z organizmu można usunąć stosując hemodializę. Ze względu na to, że lek zaliczany jest do kategorii B wg FDA, w czasie ciąży należy ograniczyć do minimum stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym. W okresie laktacji, ze względu na przenikanie leku do mleka matki, można go stosować z zachowaniem ostrożności [14, 15].

W czasie długotrwałego leczenia zalecane jest badanie czynności nerek, układu krwionośnego i wątroby.

Aby zmniejszyć objawy niepożądane, lek powinno się podawać na początku posiłku. Na zmniejszenie niektórych działań niepożądanych ma wpływ stosowanie probiotyków podczas całej terapii, a przy długotrwałych terapiach – podawanie przed probiotykami preparatów przeciwwrzybiczych miejscowych (zapobieganie kandydozie jamy ustnej i pochwy). Lek nie ma wpływu na sprawność psychofizyczną.

## Terapia celowana i empiryczna

Najsukuteczniejsza i najwłaściwsza jest terapia celowana, czyli taka, w której stosujemy właściwy antybiotyk dobrany według wyniku oznaczenia antybiotykowrażliwości. Taką terapię musi poprzedzić właściwe pobranie materiału biologicznego i przesłanie go do diagnostyki mikrobiologicznej w wymagany sposób, który zapewni uzyskanie prawidłowego wyniku badań bakteriologicznych. Uzyskany wynik oznaczenia lekowrażliwości wyhodowanego szczepu bakteryjnego (również z oznaczeniem przynależności gatunkowej) stanowi o sukcesie terapii poprzez dobór właściwego chemioterapeutyku. Ma to zasadnicze znaczenie dla zdrowia pacjenta, ale także jest istotne ze względów ekonomicznych (brak potrzeby stosowania drugiego, a nawet trzeciego leku oraz skrócenie czasu leczenia).

Aspekty epidemiologiczne terapii celowanej to: eradykacja szczepu, zapobieganie selekcji szczepów opornych, ograniczenie rozprzestrzeniania się drobnoustrojów patogennych.

## Diagnostyka mikrobiologiczna

Pobranie materiału biologicznego powinno nastąpić przed podaniem leku. W wyjątkowych przypadkach można pobrać materiał po podaniu antybiotyku do 72 godz., szczególnie wtedy, gdy stan pacjenta nie poprawia się po podaniu 2-3 dawek leku.

Szczegółowe zasady pobierania oraz transportowania materiału do badania, zgodnie z obowiązującymi przepisami, określa laboratorium wykonujące badanie.

Każdorazowo przed przepisaniem pacjentowi amoksycyliny z kwasem klawulanowym należy przeprowadzić wywiad dotyczący występowania alergii, w szczególności nadwrażliwości typu I na penicyliny, cefalosporyny lub inne antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, a także

uzyskać informacje dotyczące wcześniejszego stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym i ewentualnego wystąpienia efektów niepożądanych podczas jego podawania.

## Dawkowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym

### Dawkowanie preparatów doustnych

Dzieci od 2. m.ż. do 2. r.ż.:
0,078 g p.o. – syrop lub zawiesina – co 8 godz.
Dzieci od 2. r.ż. do 6. r.ż. (o masie ciała 13-21 kg):
0,156 g p.o. – syrop lub zawiesina – co 8 godz.
Dzieci od 7. do 12. r.ż. (o masie ciała 22-44 kg):
0,312 g p.o. – syrop lub zawiesina – co 8 godz.
Dzieci powyżej 12. r.ż. oraz dorośli:
0,375 g p.o. – co 8 godz. w zakażeniach lekkich
0,625 g p.o. – co 8 godz. w zakażeniach umiarkowanych
0,750 g p.o. – co 8 godz. lub 1,0 g p.o. co 12 godz. w zakażeniach ciężkich
1,2 g i.v – co 8 godz. lub co 6 godz. w zakażeniach bardzo ciężkich.

Dawka u dzieci z ciężkim zakażeniem może być podwojona.

### Dawkowanie preparatów parenteralnych u dzieci

Dzieci w wieku od 0 do 3 miesięcy:
30 mg/kg masy ciała, co 12 godz., a powyżej 7. dnia terapii co 8 godz.
Dzieci w wieku od 3 miesięcy do 12 lat:
30 mg/kg masy ciała (20-40 mg/kg m.c./dobę), co 12 godz., a powyżej 7. dnia terapii co 8 lub 6 godz.

Wrzaz z poprawą stanu klinicznego pacjenta istnieje możliwość zastosowania leku w terapii sekwencyjnej; początkowo parenteralnie, następnie w formie doustnej [1].

## Podsumowanie

Należy zwrócić szczególną uwagę na fakt, że dotychczasowe popularne dawkowanie amoksyliny z kwasem klawulanowym (w stosunku 4:1) 2 razy na dobę nie jest obecnie zalecane przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi działający przy Europejskiej Agencji Leków. Rekomendowane jest podawanie leku 3 razy na dobę, przy zachowaniu możliwości zmniejszenia częstotliwości dawkowania do 2 razy na dobę w przypadkach niewydolności nerek i wątroby [1]. Szczególnie w przypadku ciężkich schorzeń nerek oraz u pacjentów hemodializowanych może zaistnieć konieczność zmodyfikowania dawkowania, zależnie od stanu pacjenta, dawki antybiotyku oraz lokalizacji zakażenia.

Z uwagi na dostępność wielu preparatów amoksyliny z kwasem klawulanowym, każdorazowo w przypadku konieczności zastosowania zmodyfikowanego schematu dawkowania zaleca się szczegółowe zapoznanie się z charakterystyką produktu leczniczego. Leczenie zakażenia za pomocą

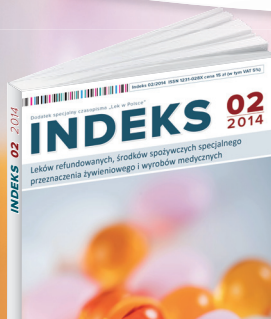
amoksyliny z kwasem klawulanowym nie powinno trwać dłużej niż 14 dni.

## Piśmiennictwo

1. www.ema.europa.eu European Medicines Agency
2. Zapun A., Contreras-Martel C., Vernet T. Penicillin-binding proteins and  $\beta$ -lactam resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* 2008. 32: 361-385.
3. Garan J. Performance in practice: bacteriological efficacy in patients with drug-resistant *S. pneumoniae*. 2004. *Clin. Microbiol. Infect.* 10 Suppl. 2: 28-35.
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. <http://www.eucast.org>
5. Ahmetagić S., Jusufović E., Ceugić D. i wsp. Analysis of amoxicillin-clavulanic acid (Xiclav) efficacy and the possibility of Elary switch from parental to oral therapy in the treatment of infections. 2003. *Med. Arh.* 57(5-6):263-266.
6. Salerno F., Cazzaniga M. Therapeutic strategies and emergence of multiresistant bacterial strains. 2010. *Intern. Emerg. Med.* 5 Suppl. 1: 45-51.
7. Roede B. M., Bresser P., El Monssaoui R. i wsp. Three vs 10 days of amoxicillin-clavulanic acid for type 1 acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind study. 2007. *Clin. Microbiol. Infect.* 13(3): 284-290.
8. Brook I., Foote P. A., Hausfeld J. N. Eradication of pathogens from the nasopharynx after therapy of acute maxillary sinusitis with low or high-dose amoxicillin/clavulanic acid. 2005. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 26(5): 416-419.
9. Brambilla C., Kastanakis S., Knight S. i wsp. Cefuroxime and cefuroxime axetil versus amoxicillin plus clavulanic acid in the treatment of Lower respiratory tract infections. 1992. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 11(2): 118-124.
10. Sempios I. I., Dimopoulos G., Korbilla I. P. i wsp. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. 2007. *Eur. Resp. J.* 29:1127-1137.
11. Ricart E., Soriano G., Novella M. T. i wsp. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infection in cirrhotic patients. 2000. *J. Hepatol.* 32(4): 596-602.
12. Sulejmanagić N., Sulejmanagić H., Ljutović Z. i wsp. Combined application of amoxicillin and clavulanic acid after oral surgical interventions. 2005. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 5(1): 61-68.
13. Gresser U., Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – review of the literature. 2001. *Eur. J. Med. Rev.* 6(4): 139-149.
14. Benyamini L., Merlob P., Stahl B. i wsp. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. 2005. *Ther. Drug Monit.* 27(4): 499-502.
15. Salvo F., De Sarro A., Caputi A. P. i wsp. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. 2009. *Expert. Opin. Drug Saf.* 8(1): 111-118.

dr n. med. Robert Kuthan  
e-mail: rkuthan@yahoo.com

# Aktualna lista refundacyjna



ZGODNA Z PUBLIKACJĄ:



Ministerstwa Zdrowia

Bezpłatna wersja elektroniczna do pobrania na [www.lekwpolsce.pl](http://www.lekwpolsce.pl)  
Wersja papierowa dla prenumeratorów „Leku w Polsce” cena 15 zł  
(wraz z kosztami wysyłki)

Zamów już teraz: [www.medyk.com.pl](http://www.medyk.com.pl) ☎ infolinia 801 55 45 42