



Опыт применения амоксициллина/клавуланата в амбулаторной педиатрической практике

Б.М. Блохин, В.Ю. Стешин

Амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, воздействуя на основные бактериальные возбудители внебольничных инфекций дыхательных путей, являются базовыми антибактериальными препаратами для лечения респираторных инфекций у детей в амбулаторной практике. Амоксициллин/клавуланат в соотношении компонентов 7 : 1 применяется у детей при бактериальных инфекциях различной степени тяжести. Более высокое содержание амоксициллина позволяет преодолеть устойчивость большинства пенициллинорезистентных пневмококков, а снижение суточной дозы клавуланата дает возможность улучшить переносимость препарата при сохранении высокой активности в отношении β -лактамаз.

Ключевые слова: амоксициллин/клавуланат, респираторная инфекция, педиатрия.

Антибактериальные препараты широко применяются для лечения инфекционных заболеваний более 70 лет. Успехи антибактериальной терапии очевидны, появились новые препараты с высокой эффективностью и с меньшими нежелательными явлениями. Однако с середины 1990-х годов процесс разработки и внедрения в практическую медицину новых антимикробных препаратов замедлился, а резистентность возбудителей существенно возросла. Это обусловлено широким распространением антибиотиков и повышением их доступности [1]. При этом наибольшее количество антибиотиков назначается врачами первичного звена для лечения острых респираторных инфекций. Всемирная организация здравоохранения разработала план выхода из этого тупика, призывая все заинтересованные стороны – руководителей системы здравоохранения, практикующих врачей и провизоров, а также фармацевтическую промышленность к реализации конкретных мер по борьбе с нарастающей антибиотикорезистентностью и бесконтрольным применением антимикробных средств [2].

Кафедра поликлинической и неотложной педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.

Борис Моисеевич Блохин – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой.

Вадим Юрьевич Стешин – канд. мед. наук, доцент.

Контактная информация: Стешин Вадим Юрьевич, Vadimstyu@rambler.ru

Спектр действия амоксициллина/клавуланата

С 2014 г. в Российской Федерации приняты стандарты определения антибиотикочувствительности (EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)), которые позволяют проводить сравнительный анализ с другими странами [3, 4].

К основным бактериальным возбудителям внебольничных инфекций дыхательных путей, выделение которых рассматривается как показание для назначения антибактериальной терапии, относится ограниченная группа микроорганизмов: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *S. pyogenes*, причем первый занимает ведущее место [1, 5].

Наиболее репрезентативные данные в России по чувствительности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* получены в многоцентровом исследовании ПеГАС I–III, в котором было установлено, что пневмококки лишены способности продуцировать β -лактамазы, а механизм их резистентности обусловлен модификацией пенициллиносвязывающего белка [6, 7]. Ингибиторозащищенные аминопенициллины не имеют существенных преимуществ перед амоксициллином в отношении пневмококка (табл. 1).

Резистентность *H. influenzae* обусловлена продукцией β -лактамаз, что приводит к неэффективности аминопенициллинов. По результатам исследования ПеГАС III, резистентность к амоксициллину среди клинических штаммов *H. influenzae* (n = 433) в 2006–2009 годах состави-



Таблица 1. Динамика резистентности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в РФ (ПеГАС I–III) (по [6], с сокращениями)

Препарат	ПеГАС I (1999–2003 годы; n = 791)			ПеГАС II (2004–2005 годы; n = 913)			ПеГАС III (2006–2009 годы; n = 715)		
	У/Р, %	Р, %	МПК _{90*} мг/л	У/Р, %	Р, %	МПК _{90*} мг/л	У/Р, %	Р, %	МПК _{90*} мг/л
Пенициллин	7,8	1,9	0,06	6,9	1,2	0,06	9,1	2,1	0,125
Амоксициллин	0	0,1	0,25	0	0,3	0,06	0,4	0	0,060
Амоксициллин/клавуланат	0	0	0,06	0	0,3	0,06	0,4	0	0,060

Обозначения здесь и в табл. 2: У/Р – умеренно резистентные, Р – резистентные штаммы, МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация в отношении 90% исследованных штаммов.

ла менее 3% (табл. 2), но штаммов, устойчивых к амоксициллину/клавуланату, не выявлено [7]. Исходя из этих данных, можно утверждать, что применение ингибиторозащищенных аминопенициллинов имеет преимущества в раннем возрасте, когда роль *H. influenzae* в этиологии респираторных заболеваний максимальна.

M. catarrhalis относится к редким, маловирулентным респираторным патогенам и характеризуется высокой природной чувствительностью к большинству аминопенициллинов. У этого возбудителя отмечается большая частота продукции β-лактамаз, но хорошая чувствительность к ингибиторам (клавуланат, сульбактам) [8].

Микробиологические особенности *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* (главным образом, внутриклеточный цикл развития) объясняют неэффективность в клинической практике антибиотиков пенициллинового ряда, в том числе ингибиторозащищенных.

Что касается *S. pyogenes* (β-гемолитические стрептококки группы А – БГСА), то устойчивых штаммов к пенициллинам (в том числе к амоксициллину) не выявлено до настоящего времени, поэтому ингибиторозащищенные аминопенициллины при этой инфекции не используются.

Амоксициллин имеет давнюю историю практического применения как у взрослых, так и в педиатрической практике. Являясь производным ампициллина, он относится к подклассу аминопенициллинов – полусинтетических антибиотиков из класса пенициллинов. Как и другие β-лактамы, аминопенициллины оказывают бактерицидное действие за счет угнетения синтеза клеточной стенки бактерий.

Аминопенициллины активны в отношении грамположительных кокков (стрептококков, пневмококков, энтерококков, пенициллинчувствительных стафилококков), грамположительных палочек (листерий, коринебактерий), грамотрицательных кокков (нейссерий), некоторых грамотрицательных палочек (гемофильной палочки, хеликобактера, отдельных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*), многих анаэроб-

ных бактерий, спирохет, актиномицетов [9]. Особенно важен тот факт, что амоксициллин обладает наибольшей активностью в отношении типичных возбудителей бактериальных респираторных инфекций. При этом амоксициллин по сравнению с ампициллином имеет существенно лучшую фармакокинетику, обеспечивая стабильно высокие концентрации препарата в крови и тканях [10].

Существенным недостатком амоксициллина является невысокая устойчивость перед β-лактамазами, что приводит к антибиотикорезистентности. Эффективным методом преодоления резистентности бактерий, обусловленной продукцией β-лактамаз, служит применение комбинации антибиотиков с ингибиторами β-лактамаз, такими как соли клавулановой кислоты, сульбактам, тазобактам и др. Ингибиторы также являются β-лактамами, но не обладают собственной антимикробной активностью. Они нейтрализуют ферменты бактерий, защищая антибиотик от гидролиза.

Основные фармакокинетические параметры амоксициллина и клавуланата сходны. Оба компонента хорошо всасываются после приема внутрь. Биодоступность амоксициллина достигает 95%, клавуланата – более 60% [9]. Прием пищи не влияет на степень всасывания. Оба компонента хорошо проникают в большинство тканей и жидкостей организма, включая легкие, среднее ухо, плевральную, перитонеальную и синовиальную жидкости, печень, небные миндалины, мышечную ткань, желчный пузырь, секрет придаточных пазух носа, слюну. Амоксициллин и клавуланат проникают через плацентарный

Таблица 2. Резистентность *H. influenzae* к антимикробным препаратам в РФ в 2006–2009 годах (ПеГАС III; n = 433) (по [7], с сокращениями)

Препарат	У/Р, %	Р, %	МПК _{90*} мг/л
Амоксициллин	1,6	1,2	1,0
Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам	0	0	0,5



барьер, но практически не поступают в грудное молоко. Концентрации обоих компонентов в спинномозговой жидкости низкие, в связи с чем препарат не рекомендуется применять при менингите [9, 10]. Амоксициллин и клавуланат характеризуются низким связыванием с белками плазмы – 20 и 30% соответственно [11]. Амоксициллин выводится почками практически в неизменном виде путем тубулярной секреции и клубочковой фильтрации. Клавуланат подвергается более интенсивному метаболизму в печени, выводится в основном путем клубочковой фильтрации, частично в виде метаболитов. Период полувыведения амоксициллина и клавуланата одинаковый – 1–1,5 ч [9].

Клиническая эффективность

Несмотря на то что комбинация амоксициллина с калиевой солью клавулановой кислоты (клавуланат) применяется уже более 35 лет, она сохраняет высокую активность против большинства бактериальных возбудителей внебольничных инфекций. Амоксициллин/клавуланат активен в отношении как чувствительных к амоксициллину штаммов, так и многих бактерий, продуцирующих β -лактамазы, – стафилококков, моракселл, гонококков, гемофильной и кишечной палочек, неспорообразующих анаэробов и др. За это время накоплены многочисленные данные о применении препарата при различных бактериальных инфекциях. Особое внимание уделяется использованию препарата при инфекции респираторной системы у детей. Исследования направлены в первую очередь на уточнение режима (кратности) применения препарата, соотношения компонентов, поиск наиболее эффективных лекарственных форм, мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей. Частота назначения ингибиторозащищенных форм амоксициллина неуклонно возрастает во всем мире в сравнении с амоксициллином, несмотря на общую тенденцию сокращения антибиотикотерапии в амбулаторной практике [12–14].

В первые годы применения амоксициллина/клавуланата препарат назначали в соотношении 2 : 1, а затем – в соотношении 4 : 1 каждые 8 ч. В процессе практического применения препарата выяснилось, что суточная доза клавуланата в этих соотношениях оказывается более высокой, чем необходимо для инактивации β -лактамаз. В то же время высокое содержание клавуланата приводит к повышению частоты нежелательных лекарственных реакций, особенно дисфункции желудочно-кишечного тракта [15–18]. Современной тенденцией является повышение доли амоксициллина в препарате. Более высокое со-

держание амоксициллина позволяет преодолеть устойчивость большинства пенициллинорезистентных пневмококков, а снижение суточной дозы клавуланата дает возможность улучшить переносимость препарата при сохранении высокой активности в отношении β -лактамаз [19].

В настоящее время на фармацевтическом рынке России представлено несколько вариантов соотношения действующих веществ в амоксициллине/клавуланате – 2 : 1, 4 : 1, 7 : 1, 14 : 1, 16 : 1. Предложено несколько лекарственных форм: таблетки, покрытые оболочкой, растворимые таблетки (квиктаб), порошок для приготовления пероральной суспензии, порошок для приготовления инъекционного раствора. В частности, Амоксиклав (Sandoz) выпускается в 9 фармацевтических формах, в том числе в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь с соотношением ингредиентов 7 : 1 (амоксициллин + клавуланат 400 + 57 мг/5 мл). У педиатра, естественно, возникает ряд вопросов о рациональном выборе препарата и его формы для достижения оптимального результата с минимумом побочных эффектов.

Безусловно, антибактериальные препараты следует назначать только при наличии достаточных оснований: доказанная или предполагаемая бактериальная инфекция, а также случаи необходимой антибиотикопрофилактики (особенно это касается БГСА). При острых заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов показанием к антибактериальной терапии являются синуситы, отиты, заглоточный абсцесс, тонзиллит, фарингит, острый бронхит с бактериальной суперинфекцией, пневмония. Если решение о назначении антибиотика принято, то препарат следует применять в адекватной дозе и в течение соответствующего срока. Под эгидой Всемирной организации здравоохранения в мире действует так называемая Antibiotics SMART Use Program – программа правильного, или рационального применения антибиотиков [20]:

- S (standard) – соответствие современным стандартам лечения, наличие доказательной базы, прописанной в национальных протоколах;
- M (mind) – разумность в выборе антибиотика (назначение только при бактериальной инфекции, терапия по принципу “лечи сразу рационально”);
- A (adequate) – адекватные дозы и сроки терапии;
- R (resistance) – выбор препарата с учетом локальной резистентности;
- T (time) – своевременное начало антибиотикотерапии.

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что для



получения надежного эффекта концентрации β -лактамовых антибиотиков должны превышать минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для возбудителя не менее 40% времени между приемами препарата. А максимальный эффект достигается при значении показателя $T > \text{МПК}$ (времени, в течение которого концентрация препарата превышает МПК) более 50% [21, 22].

Профиль безопасности

В отличие от амоксициллина/клавуланата с соотношением 2 : 1, 4 : 1 препараты, содержащие более высокие концентрации амоксициллина (7 : 1 и выше), в том числе Амоксиклав, способны поддерживать концентрацию, превышающую МПК_{90} для пневмококков, включая умеренно резистентные штаммы, и гемофильной палочки, на протяжении более 40% интервала времени между дозами при двукратном применении, что является фармакодинамическим условием эффективности β -лактамовых антибиотиков [18, 21, 23]. Применение амоксициллина/клавуланата при легких и среднетяжелых респираторных инфекциях рекомендуется из расчета 20 мг/кг по амоксициллину. При такой концентрации клавуланата побочных эффектов практически не наблюдается. При тяжелых респираторных инфекциях (пневмония, бронхит) требуются более высокие дозы амоксициллина (не менее 40 мг/кг/сут), но и частота побочных эффектов при этом увеличивается, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта [16, 24–26].

Основная доля в структуре нежелательных явлений при приеме амоксициллина/клавуланата приходится на синдром диареи, причем частота осложнений коррелирует с содержанием клавуланата [16, 27]. Диарея связана с повышенной перистальтикой кишечника и избыточным ростом бактерий *C. difficile* [28]. Другие побочные реакции (кандидоз, аллергические реакции, тромбоцитопения, головная боль, повышение уровня трансаминаз) относительно редки и носят транзиторный характер [29, 30]. В связи с этим появление на фармацевтическом рынке препаратов с повышенным количеством амоксициллина по отношению к клавуланату (Амоксиклав 400 + 57 мг/5 мл) важно для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, особенно у детей.

Форма выпуска Амоксиклава (порошок для приготовления суспензии) в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к препаратам для детского возраста. Наличие мерного шприца позволяет родителям точно дозировать препарат.

Собственный опыт

Наш опыт применения препарата Амоксиклав свидетельствует о его высокой эффективности и достаточной безопасности у детей. Под нашим наблюдением находилось 36 детей (15 мальчиков, 21 девочка) в возрасте от 2 до 13 лет, получавших Амоксиклав. Показанием к назначению антибиотика служили острые заболевания органов дыхания: острый бронхит с вероятной бактериальной суперинфекцией (17 детей), пневмония (19 детей). Во всех случаях Амоксиклав назначался в дозе 40–60 мг/кг (из расчета на амоксициллин) в два приема. Курсы лечения колебались от 5 дней (острый бронхит) до 10 дней (острая пневмония). Эффективность лечения не вызвала сомнений у 34 детей (94,4%). Положительная клиническая динамика (прекращение фебрильной лихорадки, улучшение самочувствия и физикальных данных) отмечалась в среднем на 2-е сутки при остром бронхите и на 3–4-е сутки при пневмонии, полное клиническое выздоровление наступало на 7–15-е сутки. Только в 2 случаях возникла необходимость в смене антибиотика (цефиксим, кларитромицин). Смена антибактериальной терапии была обусловлена сохранением высокой лихорадки более 2 дней без существенных клинических сдвигов. Нежелательные явления при приеме препарата были отмечены в 2 случаях (диарея в течение 2–3 дней). К отмене антибиотика нежелательные явления не привели. Сроки выздоровления не изменялись. Детям в обоих случаях был назначен эубиотик (лебенин) на 5–7 дней.

Заключение

Данные литературы, собственный клинический опыт применения амоксициллина/клавуланата (Амоксиклав) у детей позволяют говорить о достаточной эффективности препарата при минимуме нежелательных явлений. Широкий спектр действия Амоксиклава против основных возбудителей респираторных инфекций у детей дает основание рекомендовать препарат к применению в амбулаторной практике. Соотношение амоксициллина и клавуланата 7 : 1 дает возможность проводить антибактериальную терапию при респираторных заболеваниях у детей без существенных нежелательных явлений. При двукратном приеме препарат способен сохранять $T > \text{МПК}$ более 40%. Удобная детская форма выпуска и наличие мерной ложки существенно улучшают комплайнс.

Список литературы

1. Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В., Суворова М.П., Рафальский В.В., Таточенко В.К., Дронов И.А., Захаро-



- ва И.Н., Заплатников А.Л., Геппе Н.А., Лобзин Ю.В., Абеуова Б.А., Бояджян Г.Г., Бакрадзе М.Д., Малахов А.Б., Мумладзе Э.Б., Мырзабекова Г.Т., Урсова Н.И. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016. Consilium Medicum. Педиатрия. 2016; 4: 10–20.
2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva, 2015. 28p.
 3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fourth informational supplement. M100–S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2014. 228p.
 4. 4.2. Методы контроля, биологические и микробиологические факторы. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Методические указания МУК 4.2.3115-13. М., 2014; 41с.
 5. Сечко Е.В., Козыро И.А., Сукало А.В., Лисицкая Т.И. Атипичные пневмонии у детей в современных условиях. Медицинский журнал 2009; 4: 90–94.
 6. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ 2010; 128с.
 7. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Катосова Л.К., Гудкова Л.В. и группа исследователей проекта ПеГАС. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2014; 16(1): 57–69.
 8. Волков И.К., Катосова Л.К., Щербакова Т.Ш., Клюкина Д.З. *Moraxella catarrhalis* при хронических и рецидивирующих инфекциях дыхательных путей у детей. Антибиотики и химиотерапия 2004; 49: 43–47.
 9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ 2007; 464с.
 10. Шухов В.С., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И., Зубков В.В. Антимикробная терапия у детей. М.: Гэотар-Медиа 2016; 320с.
 11. Drawz S.M., Bonomo R.A. Three decades of beta-lactamase inhibitors. Clin Microbiol Rev 2010; 23(1): 160–201.
 12. Angoulvant F., Skurnik D., Bellanger H., Abdoul H., Belletre X., Morin L., Aptecar M., Galli-Gibertini G., Bourdon O., Doit C., Faye A., Mercier J.C., Cohen R., Alberti C. Impact of implementing French antibiotic guidelines for acute respiratory-tract infections in a paediatric emergency department, 2005–2009. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 31(7): 1295–1303.
 13. Фокин А.А. Оптимизация мониторинга потребления антимикробных препаратов для системного применения на региональном уровне: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2010; 23с.
 14. Попович В.И. Современное видение проблемы лечения бактериальных инфекций лор-органов. Здоровье Украины 2014; 4: 30–31.
 15. Vree T.B., Dammers E., Exler P. Identical pattern of highly variable absorption of clavulanic acid from four different oral formulations of co-amoxiclav in healthy subjects. J Antimicrob Chemother 2003; 51(2): 373–378.
 16. Кожевин Р.В. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей, получающих антибактериальную терапию в амбулаторных условиях. Перинатология и педиатрия 2014; 3(59): 63–65.
 17. Easton J., Noble S., Perry C.M. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its use in the management of paediatric patients with acute otitis media. Drugs 2003; 63(3): 311–340.
 18. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Griffin M.R. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. JAMA 2009; 302(7): 758–766.
 19. Дронов И.А. Применение амоксициллина/клавуланата в педиатрической практике: актуальные вопросы. Русский медицинский журнал 2015; 23(18): 1091–1095.
 20. Sumpradit N., Chongtrakul P., Anuwong K., Pumtong S., Kongsomboon K., Butdeemee P., Khonglormyati J., Chomyong S., Tongyoung P., Losirivat S., Seesuk P., Suwanwaree P., Tangcharoensathien V. Antibiotics Smart Use: a workable model for promoting the rational use of medicines in Thailand. Bull World Health Organ 2012; 90(12): 905–913.
 21. Геппе А.Н., Розина Н.Н., Козлова Л.В., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Дронов И.А. Рациональная антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии у детей. Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение 2015; 1(1): 22–29.
 22. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., Lazareva A., Kozlov R., Kulichenko T., Namazova-Baranova L. Serotype distribution and antibiotic-resistance of paediatric *Streptococcus pneumoniae* in Moscow. 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, 2013. Abstract P2173.
 23. File T.M. Jr., Jacobs M.R., Poo1e M.D., Wynne B.; 546, 547, 548, 549, 550, 551, 556, 557 and 592 Clinical Study Groups. Outcome of treatment of respiratory tract infections due to *Streptococcus pneumoniae*, including drug-resistant strains, with pharmacokinetically enhanced amoxycillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents 2002; 20(4): 235–247.
 24. Бакрадзе М.Д., Гадля Д.Д., Рогова О.А., Хохлова Т.А., Таточенко В.К. О проблемах диагностики и лечения пневмоний у детей. Педиатрическая фармакология 2015; 12(3): 354–359.
 25. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет 2015; 64с.
 26. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей. Под ред. Баранова А.А. М., 2014; 21с.
 27. Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Ю.А., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? Русский медицинский журнал 2015; 23(3): 128–131.
 28. Chassany O., Michaux A., Bergmann J.F. Drug-induced diarrhoea. Drug Saf 2000; 22(1): 53–72.
 29. Симонова О.И., Катосова Л.К., Лазарева А.В. Особенности применения комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты у детей с хроническими заболеваниями легких. Вопросы современной педиатрии 2007; 6(4): 80–86.
 30. Котлуков В.К., Кузьменко Л.Г. Рациональная антибиотикотерапия инфекций дыхательных путей и лор-органов у детей в амбулаторной практике педиатра. Педиатрия 2008; 87(6): 110–117.

The Use of Amoxicillin/Clavulanate in Pediatric Inpatients

B.M. Blokhin and V.Yu. Steshin

Amoxicillin is the main antibiotic for the treatment of respiratory tract infections in pediatric inpatients. Amoxicillin and clavulanate in a ratio of 7 : 1 significantly expand the spectrum of amoxicillin activity. Amoxicillin/clavulanate is used for the treatment of bacterial respiratory tract infections of different severity in children without increase in adverse events related to clavulanate.

Key words: amoxicillin/clavulanate, respiratory tract infection, pediatrics.