

УДК 615.33:[577.182:547.466]

## Амоксициллин/сульбактам – новый представитель ингибиторозащищенных бета-лактамов

Р.С. Козлов, А.В. Веселов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Бета-лактамы являются наиболее применяемым классом антибактериальных препаратов, как при амбулаторных, так и при госпитальных инфекциях. Одним из основных механизмов формирования бактериальной резистентности к ним является продукция бета-лактамаз. Для решения этой проблемы были созданы ингибиторы бета-лактамаз – клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется несколько фиксированных комбинаций

бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, в основе большинства из которых содержится антибиотик из группы аминопенициллинов. В данной статье представлены фармакологические, микробиологические и клинические данные о новом представителе ингибиторозащищенных бета-лактамов – амоксициллине/сульбактаме.

**Ключевые слова:** бета-лактамазы, ингибиторы бета-лактамаз, амоксициллин/сульбактам, антимикробная активность, фармакокинетика, клиническое применение.

### Amoxicillin/Sulbactam – a New Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitor Combination

R.S. Kozlov, A.V. Veselov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Beta-lactams are the most commonly used class of antimicrobial agents for the treatment of community-acquired and nosocomial infections. One of the resistance mechanisms for this class is a production of beta-lactamases. To overcome this problem, the beta-lactamase inhibitors - clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam, - have been developed. Currently, there are several combinations of beta-lactams/beta-lactamase inhibitors available on pharmaceutical market. Most of them have an amino-

penicillin as antibiotic component. This paper provides an overview of pharmacology, microbiological and clinical data concerning a new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination – amoxicillin/sulbactam.

**Key words:** beta-lactamases, beta-lactamase inhibitors, amoxicillin/sulbactam, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use.

Контактные данные:

Роман Сергеевич Козлов

Тел.: (4812) 61 13 21, 61 13 27

Эл. почта: roman@antibiotic.ru

## Бета-лактамы и бета-лактамазы

Бета-лактамы антибиотиков, к которым относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы, являются наиболее применяемым классом антибактериальных препаратов, как при амбулаторных, так и при госпитальных инфекциях [1]. Это связано с особенностями данной группы препаратов: высокой бактерицидной активностью в отношении большинства возбудителей; хорошим распределением в организме; низкой токсичностью; относительно низкой стоимостью.

Говоря о лечении инфекций вообще, необходимо отметить три основных проблемы, которые существуют на сегодняшний день: 1) отсутствие или недостаток микробиологической диагностики; 2) микст-инфекции; 3) резистентность к антибиотикам. Все три проблемы тесным образом связаны между собой, при этом краеугольным камнем является распространение штаммов микроорганизмов с лекарственной устойчивостью.

Появление устойчивых штаммов, продуцирующих бета-лактамазы, значительно ограничило применение пенициллинов. Первые сведения о появлении штаммов стафилококков и кишечной палочки, в отношении которых пенициллин был неактивен, относятся к началу 40-х годов прошлого века. Механизмы формирования резистентности могут быть различными. Одним из основных механизмов устойчивости бактерий к бета-лактамам антибиотикам является продукция бета-лактамаз – ферментов, разрушающих путем гидролиза бета-лактамно кольцо антибиотиков. Грамположительные бактерии продуцируют бета-лактамазы непосредственно

в околоклеточное пространство, где и происходит инактивация антибиотика. Грамотрицательные микроорганизмы продуцируют бета-лактамазы в периплазматическое пространство и, соответственно, инактивируют антибиотик после его проникновения в клетку до связывания с *пенициллинсвязывающими белками* (ПСБ). Наибольшее клиническое значение имеет именно продукция бета-лактамаз грамотрицательными микроорганизмами. Продукция бета-лактамаз может быть конституциональной или индуцированной, последняя связана с предшествующим приемом пациентом бета-лактаманых антибиотиков [2].

Существует несколько типов бета-лактамаз, клиническая классификация которых представлена в табл. 1. В основе данной классификации лежат гидролитическая активность, генетическая характеристика, особенности аминокислотных последовательностей, электрофоретические особенности ферментов и др. Наиболее важными являются бета-лактамазы III и V классов, так как они наиболее часто встречаются в клинической практике [3].

С микробиологической точки зрения наиболее полной является классификация бета-лактамаз, которая представлена в обзоре К. Bush и соавт. и является в настоящее время основополагающей при проведении бактериологических исследований и при характеристике полученных данных. Согласно данной классификации все бета-лактамазы подразделяются на молекулярные классы А, В, С и D [4].

Наиболее важными с клинической точки зрения являются *бета-лактамазы* широкого и *расширенного* спектра (БЛРС). Основными свойствами бета-лактамаз широкого спектра являются: 1) спо-

Таблица 1. Клиническая классификация бета-лактамаз (по Richmond и Sykes)

Класс	Характеристика	Продуценты	Основной субстрат	Ингибирование сульбактамом
I	Хромосомные (конституциональные или индуцированные)	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Yersinia</i> spp., <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Providencia</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.	Цефалоспорины	Нет
II	Хромосомные (конституциональные или индуцированные)	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Пенициллины	Да
III	Плазмидные (конституциональные)	<i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>H. influenzae</i> , <i>Neisseria</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.	Пенициллины Цефалоспорины	Да
IV	Хромосомные (конституциональные)	<i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.	Пенициллины Цефалоспорины	Да
V	Плазмидные (конституциональные)	<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.	Пенициллины	Да
VI	Хромосомные (конституциональные)	<i>Bacteroides</i> spp.	Цефалоспорины	Да

Таблица 2. Препараты, содержащие ингибиторы бета-лактамаз [9]

Ингибитор	Антибиотик	Оригинальный препарат	Компания-производитель
Клавуланат	Амоксициллин	Аугментин®	GlaxoSmithKline
	Тикарциллин	Тиментин®	GlaxoSmithKline
Сульбактам	Ампициллин	Уназин®	Pfizer
	Амоксициллин	Трифамокс ИБЛ®	Bago
	Цефоперазон	Сульперазон®	Pfizer
Тазобактам	Пиперациллин	Зосин®	Wyeth

способность гидролизовать природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения, частично цефоперазон и цефамандол (устойчивы цефалоспорины II–IV поколений и карбапенемы); 2) чувствительность к действию ингибиторов; 3) плазмидная локализация генов. Наибольшую опасность представляют БЛРС, так как они характеризуются способностью гидролизовать цефалоспорины I–III поколений, в меньшей степени IV поколения; они за редкими исключениями чувствительны к действию ингибиторов и имеют плазмидную локализацию генов. Клинически важным является тот факт, что БЛРС не способны подвергаться гидролизу карбапенемы [5, 6].

**Ингибиторы бета-лактамаз и препараты, их содержащие.** Для решения проблемы резистентности, обусловленной продукцией бета-лактамаз, было избрано несколько стратегий. В частности были попытки создания молекул, изначально имеющих более высокую устойчивость к действию бета-лактамаз. Однако основные исследования были направлены на поиск клинически значимых комбинаций бета-лактаманых антибиотиков и ингибиторов бета-лактамаз.

Ингибиторы бета-лактамаз представляют собой такие же бета-лактаманые структуры, имеющие низкий аффинитет к ПСБ, но образующие стабильные комплексы с бета-лактамазами. Благодаря своей способности подавлять активность бета-лактамаз ингибиторы защищают от гидролиза чувствительные к ним антибиотики. К ингибиторам бета-лактамаз, которые в настоящее время нашли клиническое применение, относятся: клавуланат (клавулановая кислота), сульбактам и тазобактам. Клавулановая кислота была получена в середине 70-х годов при биосинтезе *Streptomyces* spp. Сульбактам и тазобактам структурно являются полусинтетическими производными пеницилловой кислоты, а точнее ее солями – сульфонами. Все они имеют одинаковый механизм действия, который направлен на связывание и образование стабильных комплексов с бета-лактамазами [7, 8].

«Идеальный» ингибитор бета-лактамаз должен обладать следующими свойствами:

- высоким аффинитетом к клинически значимым бета-лактамазам;
- необратимым подавлением ферментов;
- активностью при минимальной концентрации в органических жидкостях;
- отсутствием индуцирующего влияния на продукцию бета-лактамаз;
- одинаковой фармакокинетикой с «препаратом-партнером»;
- возможностью перорального и парентерального применения;
- отсутствием токсичности или ее минимальными проявлениями.

Комбинации антибактериальных препаратов с ингибиторами бета-лактамаз появились еще в начале 1980-х годов и зарекомендовали себя как наиболее эффективная терапия при инфекциях, вызванных штаммами, продуцирующими бета-лактамазы.

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется несколько доступных комбинаций бета-лактаманых и ингибиторов бета-лактамаз, большинство из которых в основе имеют антибиотик из группы пенициллинов (табл. 2).

#### **Амоксициллин/сульбактам: характеристика препарата**

##### **Фармакология и общая характеристика**

Амоксициллин/сульбактам представляет собой комбинацию из амоксициллина и ингибитора бета-лактамаз сульбактама.

Амоксициллин является полусинтетическим пенициллином с расширенным спектром активности из группы аминопенициллинов (рис. 1). Амоксициллин близок по клинико-фармакологическим свойствам к ампициллину, однако имеет ряд особенностей.

Кардинальными отличиями амоксициллина от ампициллина являются:

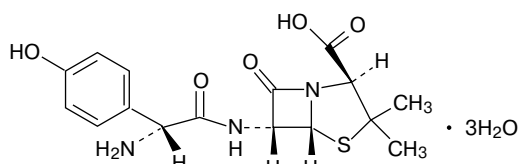


Рис. 1. Структура амоксициллина

– более высокая биодоступность при приеме внутрь (до 95%);

– более высокие и стабильные концентрации в крови и других биологических жидкостях;

– более высокая активность в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Helicobacter pylori* [10].

Сульбактам, как уже было сказано, является полусинтетическим производным пеницилловой кислоты (рис. 2). Является необратимым ингиби-

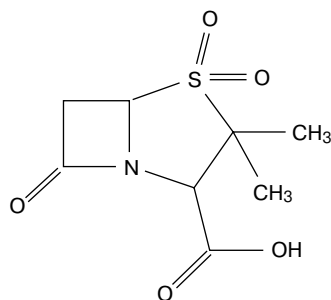


Рис. 2. Структура сульбактама

тором и по своим характеристикам удовлетворяет условиям «идеального» ингибитора бета-лактамаз:

– высокая стабильность и активность в жидких средах;

– возможность применения как внутрь, так и парентерально (внутримышечно и внутривенно);

– хорошее проникновение в ткани организма;

– не индуцирует выработку бета-лактамаз;

– проявляет самостоятельную бактерицидную активность в отношении *Neisseria gonorrhoeae* и *Acinetobacter* spp. [8].

В отличие от клавуланата сульбактам более стабилен в водном растворе, обладает самостоя-

тельной антибактериальной активностью и более устойчив к действию большинства плазмидных бета-лактамаз. Сульбактам воздействует на бета-лактамазы II–IV классов, вызывая их необратимую блокаду [8].

В табл. 3 перечислены фармацевтические формы амоксициллина/сульбактама и соотношения антибиотиков в фиксированных комбинациях [11].

### Спектр антимикробной активности

**Амоксициллин.** Спектр антимикробной активности амоксициллина *in vitro* в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов приближается к таковому у ампициллина. Как и другие пенициллины амоксициллин оказывает бактерицидное действие. Разрушается бета-лактамазами. Амоксициллин высокоактивен *in vitro* в отношении грамположительной микрофлоры, включая *Staphylococcus aureus* (только метициллиночувствительные штаммы – MSSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Enterococcus faecalis*. В случае грамотрицательной микрофлоры амоксициллин проявляет активность *in vitro* в отношении *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* (индолположительные штаммы устойчивы), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* (только пенициллиночувствительные штаммы). Следует отметить, что активность в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* касается только штаммов, не продуцирующих бета-лактамазы. Он не действует на штаммы *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, продуцирующих бета-лактамазы класса I, а также на неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы, в частности *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Действует на *Helicobacter pylori*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium diphtheriae*, *Treponema pallidum*, *Yersinia pestis* [10].

**Амоксициллин/сульбактам.** Присутствие ингибитора бета-лактамаз обуславливает активность препарата в отношении штаммов, продуцирующих данные ферменты. Наибольший синергизм действия отмечается в отношении штаммов, у которых продукция бета-лактамаз является основным механизмом формирования резистентности – *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis*. Сам по себе сульбактам *in vitro* обладает очень низкой антимикробной активностью, за исключением штаммов *N. gonorrhoeae* и *Acinetobacter* spp. (табл. 4) [8].

Среди грамположительных бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, наибольшее значение

Таблица 3. Лекарственные формы, содержащие комбинации амоксициллина с сульбактамом

Форма выпуска	Соотношение амоксициллин/сульбактам, мг	Путь введения
Суспензия	125/125	
Таблетки, суспензия	250/250	Внутрь
Таблетки	500/500	
Раствор для инъекций	500/250	Внутривенно, внутримышечно
	1000/500	

Таблица 4. *In vitro* активность ингибиторов бета-лактамаз

Микроорганизмы	МПК, мг/л		
	Клавуланат	Сульбактам	Тазобактам
<i>Enterobacteriaceae</i>	16–128	32→128	128–4096
<i>P. aeruginosa</i>	256	>512	>512
<i>S. aureus</i>	16	32→256	32
<i>Acinetobacter</i> spp.	4–16	0,5–2	4–32
<i>Haemophilus</i> spp.	32	128	64
<i>Neisseria</i> spp.	0,03–8	0,03–2	–

имеют золотистые стафилококки. Примерно 80–90% всех штаммов *S. aureus* в настоящее время продуцируют бета-лактамазы. Однако, несмотря на то, что большинство штаммов *метициллинорезистентных стафилококков* (MRSA) также продуцируют данные ферменты, механизм устойчивости к метициллину не связан с продукцией бета-лактамаз и комбинация с ингибиторами бета-лактамаз не приводит к появлению активности в отношении таких штаммов [12, 13].

Среди грамотрицательных бактерий существует значительно большее и разнообразное число видов, продуцирующих бета-лактамазы. Клинически значимыми являются штаммы *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*. В табл. 5 приведены показатели активности аминопенициллинов и их комбинаций с ингибиторами бета-лактамаз [14]. Клинически важным является появление у амоксициллина/сульбактама активности в отношении *Acinetobacter* spp.

Комбинация амоксициллина/сульбактама в отношении бета-лактамазопродуцирующих штаммов *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *S. aureus* была активной, по данным одного из *in vitro* исследований, против 78, 83 и 91% штаммов соответственно [15]. В другом *in vitro* исследовании были сравнены между собой три комбинации аминопенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз: амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам и ампициллин/сульбактам. Все три комбинации продемонстрировали одинаковую активность в отношении штаммов *E. coli*, *Klebsiella* spp., *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *P. mirabilis*, однако комбинации, содержащие сульбактам, были более активны в отношении *Acinetobacter baumannii* и *B. fragilis* [14].

### Фармакокинетика

Амоксициллин быстро и почти полностью (до 95%) абсорбируется при приеме внутрь. Прием пищи не влияет на полноту и скорость абсорбции. Приблизительно на 20% связывается с белками

плазмы. Быстро распределяется и создает терапевтические концентрации в бронхиальном секрете, мокроте, плевре, синусах, миндалинах, слюне, желчных путях, коже, брюшной полости, яичниках, простате, синовиальной жидкости, эндометрии, миометрии, костях и спинномозговой жидкости. Общий объем распределения составляет около 22 л с центральным объемом распределения порядка 14 л. Большая часть препарата выводится с мочой в активной форме. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) амоксициллина составляет около 1 ч.

Сульбактам имеет высокую биодоступность при парентеральном введении, однако при приеме внутрь недостаточно полно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. В связи с этим было синтезировано несколько пролекарств, в частности пивсульбактам, который обладает высокими показателями биодоступности при приеме внутрь. Фармакокинетические параметры сульбактама аналогичны таковым амоксициллина, в связи с чем их совместное применение не оказывает отрицательного влияния на фармакокинетику препарата в целом. На 75–80% выводится с мочой, а период полувыведения, как и у амоксициллина, составляет около 1 ч (табл. 6). Сульбактам хорошо распределяется в тканях организма с общим объемом распределения порядка 19–28 л (центральный объем распределения 10–16 л).

При исследованиях на здоровых добровольцах при приеме внутрь одной дозы 250 мг амоксициллина + 250 мг сульбактама максимальные сывороточные концентрации через 1,5 ч составили 6,2 мг/л для амоксициллина и 4,5 мг/л для сульбактама [16]. В другом исследовании при назначении комбинации, содержащей 500 мг амоксициллина и 500 мг сульбактама, максимальные сывороточные концентрации были достигнуты через 2 ч и составили 11,3 мг/л для амоксициллина и 9,1 мг/л для сульбактама (рис. 3).

Высокие концентрации, создаваемые в моче, адекватны для оказания бактерицидного действия в отношении большинства клинически значимых штаммов, включая резистентные *in vitro* [17].

При назначении внутримышечно препарата, содержащего 1000 мг амоксициллина и 500 мг сульбактама, 12 женщинам с целью хирургической профилактики максимальные концентрации амоксициллина составили 10,9 мг/л, сульбактама – 8,2 мг/л, причем показатели биодоступности

Таблица 5. *In vitro* активность аминопенициллинов и их комбинаций с ингибиторами бета-лактамаз

Микроорганизмы	Препараты	Диапазон МПК, мг/л	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л
<i>Escherichia coli</i>	Ампициллин	2–≥2048	128	≥2048
	Амоксициллин	2–≥2048	128	≥2048
	Ампициллин/сульбактам	2/1–512/256	8/4	64/32
	Амоксициллин/клавуланат	4/2–256/128	8/4	64/32
	Амоксициллин/сульбактам	2/1–512/256	8/4	64/32
<i>Proteus mirabilis</i>	Ампициллин	0,5–2048	2	128
	Амоксициллин	0,5–1024	2	128
	Ампициллин/сульбактам	0,5/0,25–128/64	2/1	16/8
	Амоксициллин/клавуланат	0,5/1–128/64	2/1	64/32
	Амоксициллин/сульбактам	0,5/0,25–128/64	2/1	16/8
<i>Klebsiella</i> spp.	Ампициллин	8–≥2048	128	2048
	Амоксициллин	8–≥2048	128	2048
	Ампициллин/сульбактам	4/2–512/256	64/32	256/128
	Амоксициллин/клавуланат	4/2–512/256	16/8	128/64
	Амоксициллин/сульбактам	4/2–512/256	64/32	256/128
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Ампициллин	0,03–256	2	32
	Амоксициллин	0,01–256	2	32
	Ампициллин/сульбактам	0,12/0,06–8/4	0,25/0,1	2/1
	Амоксициллин/клавуланат	0,06/0,03–8/4	0,5/0,25	1/0,5
	Амоксициллин/сульбактам	0,12/0,06–8/4	0,25/0,1	2/1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ампициллин	8–512	64	128
	Амоксициллин	4–512	64	128
	Ампициллин/сульбактам	0,25/0,12–32/16	0,5/0,25	8/4
	Амоксициллин/клавуланат	1/0,5–256/128	8/4	64/32
	Амоксициллин/сульбактам	0,25/0,12–64/32	0,5/0,25	8/4
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ампициллин	0,12–128	0,5	8
	Амоксициллин	0,06–128	0,5	8
	Ампициллин/сульбактам	0,12/0,06–2/1	0,5/0,25	2/1
	Амоксициллин/клавуланат	0,12/0,06–4/2	1/0,5	2/1
	Амоксициллин/сульбактам	0,06/0,03–2/1	0,5/0,25	2/1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Ампициллин	≤0,03–8	0,03	2
	Амоксициллин	≤0,03/≤0,03–	0,03	2
	Ампициллин/сульбактам	0,25/0,12	0,03/0,01	0,03/0,01
	Амоксициллин/клавуланат	≤0,03/≤0,03–	0,03/0,01	0,03/0,01
	Амоксициллин/сульбактам	0,25/0,12	0,03/0,01	0,03/0,01
<i>Bacteroides fragilis</i>	Ампициллин	2–>128	16	>128
	Амоксициллин	2–>128	16	>128
	Ампициллин/сульбактам	0,5/0,25–4/2	1/0,5	4/2
	Амоксициллин/клавуланат	0,5/0,25–4/2	4/2	16/8
	Амоксициллин/сульбактам	0,5/0,25–4/2	1/0,5	4/2

соответствовали таковым при внутривенном введении препарата [18].

Хорошие показатели биодоступности амоксициллина/сульбактама были также обнаружены и при исследованиях у детей. При однократном приеме из расчета 17 мг/кг каждого из компонентов сывороточные концентрации амоксициллина и сульбактама составили 10,9 и 8,2 мг/л соответственно (рис. 4) [19].

По данным большого количества исследований, фармакокинетические показатели аминопенициллинов у беременных варьируют, что влияет на выбор дозы препаратов у данной категории

пациентов. В отношении амоксициллина/сульбактама было проведено сравнительное исследование. Комбинация в составе 1000 мг амоксициллина и 500 мг сульбактама назначалась внутримышечно двум группам: беременным на сроках от 30 до 36 нед и небеременным женщинам. Целью исследования было определение максимальной сывороточной концентрации, времени для ее достижения ( $T_{max}$ ) и ПФК. Было обнаружено, что данные показатели одинаковы в обеих исследуемых группах, что позволило сделать вывод о возможности применения у беременных стандартных режимов дозирования (рис. 5) [18].

Таблица 6. Фармакокинетические параметры ингибиторов бета-лактамаз [8]

Параметр	Клавулановая кислота		Сульбактам		Тазобактам внутривенно
	внутри	внутривенно	внутри	внутривенно	
Связь с белками, %	20–25		35–40		23
$C_{max}^1$ , мг/л	2,8	13,8	8,9	55	34,4
$T_{max}^2$ , ч	1,3		1,0		
$T_{1/2}$ , ч	0,8	0,8	0,9	1,1	0,8–0,9
ПФК <sup>3</sup> , (мг × ч)/л	7	17	16,7	62	41–43
Экскреция с мочой, %	43	49	66	77	55

Примечание: <sup>1</sup> максимальная сывороточная концентрация; <sup>2</sup> время достижения максимальной сывороточной концентрации; <sup>3</sup> площадь под фармакокинетической кривой.

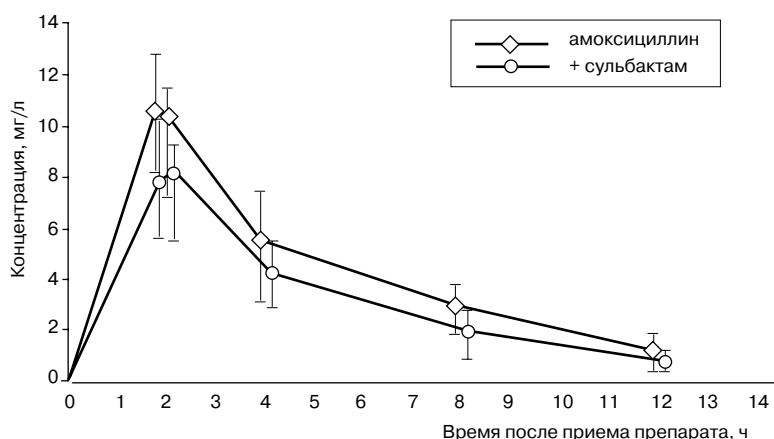


Рис. 3. Концентрации амоксициллина и сульбактама в сыворотке крови после приема препарата внутрь (амоксициллин 500 мг + сульбактам 500 мг)

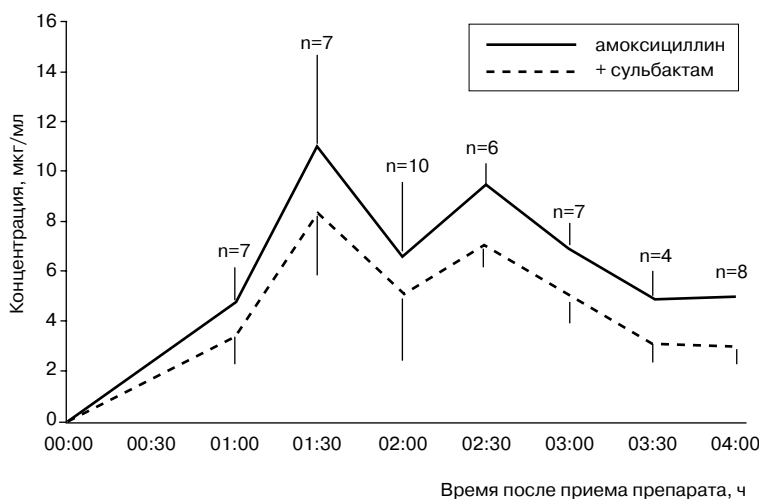


Рис. 4. Концентрации амоксициллина и сульбактама в сыворотке крови у детей после приема препарата внутрь (амоксициллин 17 мг/кг + сульбактам 17 мг/кг)

Проводились сравнительные исследования фармакокинетики комбинаций аминопенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз. В эквивалентных дозах комбинации, содержащие амоксициллин, создают более высокие плазменные концентрации, нежели препараты на основе ампициллина, что является ключевым фактором для реализации бактерицидного эффекта аминопенициллинов. Комбинации амоксициллина с клавуланатом и сульбактамом обладали одинаковыми фармакокинетическими показателями [20].

### Клинические исследования

Данные клинических исследований на более чем 2000 пациентов, а также применение в клинической практике более 10 лет подтвердили практическое значение амоксициллина/сульбактама как у взрослых пациентов, так и у детей. При лечении наиболее часто встречающихся амбулаторных инфекций, в частности в ситуациях, когда имеет место проблема резистентности, амоксициллин/сульбактам демонстрирует клиническую эффективность, достигающую 95% [21]. Эффективность и переносимость амоксициллина/сульбактама была оценена в большом клиническом исследовании, включившем пациентов общего профиля, беременных и детей. Среди 226 пациентов, принявших участие в данном исследо-

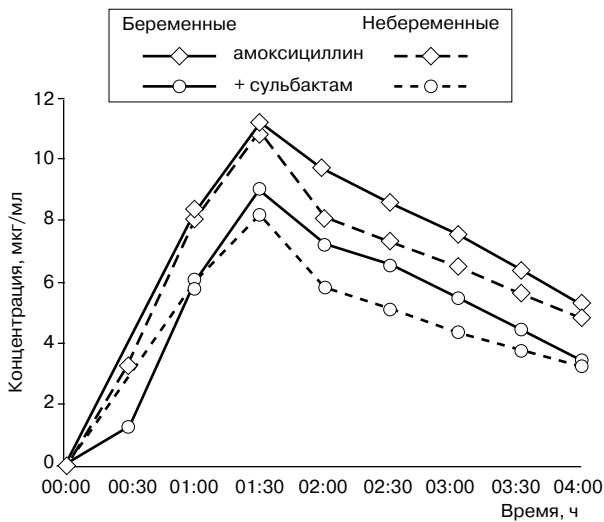


Рис. 5. Фармакокинетика амоксициллина и сульбактама у беременных и небеременных женщин (1000 мг амоксициллина + 500 мг сульбактама внутримышечно)

вании, клиническая эффективность составила 99%. Нежелательные явления были зарегистрированы только у 5,7%, а прекратили лечение 0,8% пациентов [22].

Метаанализ 11 исследований *in vitro* активности амоксициллина/сульбактама выявил, что показатели чувствительности клинических штаммов к данному препарату составляют 76% для *E. coli*, 93% – для микст-культур, 100% – для *B. fragilis*, 57% – для *Klebsiella spp.* и 100% – для MSSA. В том же метаанализе были проанализированы результаты 30 клинических исследований, которые включали пациентов с инфекциями различных локализаций. Было показано, что клиническая эффективность амоксициллина/сульбактама составляет более 90% и может достигать 100%. Результатом метаанализа стало заключение, что амоксициллин/сульбактам имеет широкий спектр антимикробной активности *in vitro* и высокоэффективен при клиническом применении у пациентов с инфекциями дыхательной системы, мочевыводящих путей, гинекологическими и абдоминальными инфекциями, инфекциями кожи и мягких тканей, а также микст-инфекциями [23].

**Респираторные инфекции.** Амоксициллин/сульбактам продемонстрировал клиническую эффективность у пациентов с обострением хронического бронхита. В одном из открытых исследований амоксициллина/сульбактама у 31 пациента с обострением хронического бронхита данный препарат назначался в дозе 1000 мг (500 мг амоксициллина, 500 мг сульбактама) каждые 8 ч в течение 10 дней. Клиническая эффективность была отмечена

у 29 (94%) из 31 пациента [24]. В исследовании новой формы амоксициллина/сульбактама, содержащей 875 мг амоксициллина и 125 мг сульбактама, которая назначалась каждые 12 ч в течение 10 дней, была также отмечена высокая клиническая эффективность – 90%, причем число нежелательных явлений не превысило 4% [25].

Амоксициллин/сульбактам к настоящему времени прошел несколько клинических исследований у пациентов с пневмонией, включая как взрослых, так и детей, с высокими показателями клинической эффективности [26–28]. В многоцентровом исследовании, включившем 84 пациента с внебольничной пневмонией, амоксициллин/сульбактам назначался в дозе 1000 мг (875 мг амоксициллина и 125 мг сульбактама) 2 раза в сутки в течение 7 дней. В 62% возбудителем пневмонии был *S. pneumoniae*, а у 6,45% пациентов была диагностирована пневмококковая бактериемия. Клиническая эффективность была отмечена у 97,4% пациентов, а исчезновение лихорадки произошло в течение первых трех дней терапии практически у всех пациентов. Нежелательные явления были отмечены у 11,4% больных [29]. Клиническая и бактериологическая эффективность амоксициллина/сульбактама была также оценена у детей с осложненной внебольничной пневмонией в сравнении с цефуроксимом. В исследование было включено 62 пациента в возрасте от 3 мес до 15 лет. Клиническая эффективность в группе амоксициллина/сульбактама составила 97%, в группе сравнения – 100%. После завершения лечения такие показатели, как число дней лихорадки, продолжительность внутривенной терапии и длительность госпитализации, были одинаковы в обеих группах. Была отмечена хорошая переносимость обоих режимов терапии [30].

Эффективность амоксициллина/сульбактама была также показана в клинических исследованиях при остром синусите. В первом исследовании приняли участие 32 пациента. Назначение амоксициллина/сульбактама перорально или парентерально сопровождалось 100% клинической эффективностью [31]. В другом исследовании назначение амоксициллина/сульбактама привело к клинической эффективности у 92,5% пациентов, а у 7,5% было отмечено улучшение состояния.

Был проведен целый ряд клинических исследований амоксициллина/сульбактама при лечении острого среднего отита у детей, которые в целом показали, что клиническая эффективность амоксициллина/сульбактама при лечении данных инфекций составляет от 90 до 100% [32–35]. Недавно были опубликованы результаты двойного-слепого проспективного рандомизированного сравнитель-



ного исследования амоксициллина/сульбактама и амоксициллина/клавуланата у детей с острым средним отитом. В исследовании приняли участие 289 пациентов, у 247 из которых была проведена финальная оценка. Препараты назначались из расчета 80 мг/кг по амоксициллину (соотношение амоксициллин/сульбактам составило 4:1, амоксициллин/клавуланат – 7:1) 2 раза в сутки в течение 10 дней. Клиническая эффективность на 12–14-й и 24–28-й дни после лечения составила 98,3% (115/117) и 94,2% (97/103) для амоксициллина/сульбактама и 98,3% (115/117) и 95,1% (98/103) для амоксициллина/клавуланата соответственно [36].

**Инфекции мочевыводящих путей.** В связи с возрастающей частотой выделения штаммов, продуцирующих бета-лактамазы, прежде всего представителями грамотрицательной микрофлоры, применение ингибиторозащищенных бета-лактамных антибиотиков при инфекциях мочевыводящих путей становится одним из основных терапевтических подходов.

В одном из исследований амоксициллин/сульбактам применялся у женщин с инфекциями мочевыводящих путей (дизурия и поллакиурия). В исследовании приняли участие 58 пациенток. Препарат назначали в дозе 3 г/3 г, разделенной на 2 приема – одна доза эмпирически и одна доза после забора материала для бактериологического исследования. Была достигнута 100% клиническая и 95% бактериологическая эффективность. Результатом этого исследования стала рекомендация о том, что амоксициллин/сульбактам можно применять в виде однодневной терапии при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей, при условии полного обследования пациента на наличие хронических или рецидивирующих процессов или присутствия резистентных штаммов [37]. В другом исследовании, включившем 52 пациентки с острыми инфекциями нижних отделов мочевыводящих путей, наиболее частым возбудителем была *E. coli*, при этом только 64% штаммов были чувствительны *in vitro* к ампицилину. Терапия амоксициллином/сульбактамом в вышеуказанном режиме привела к клиническому излечению и бактериологической эрадикации у 90% пациенток [38].

С. Bantar и соавт. провели исследование образцов мочи 12 пациентов, которым амоксициллин/сульбактам назначался в дозе 500 мг/500 мг. Были исследованы 50 клинических штаммов *E. coli*, которые на основании пограничных сывороточных концентраций расценивались как резистентные к данной комбинации препаратов. В результате подавление роста было отмечено у 48 из 50 культур, что

было достигнуто благодаря высоким концентрациям препарата, создающимся в моче: 1700 мкг/мл – для амоксициллина и 1800 мкг/мл – для сульбактама [17].

Было проведено исследование по применению амоксициллина/сульбактама при инфекциях верхних и нижних отделов мочевыводящих путей у детей. Препарат назначался в виде суспензии в дозе 60–100 мг/кг в сутки (30–50 мг/кг в сутки каждого компонента). После 15 дней терапии показатели клинической и бактериологической эффективности составили 88,9–91,3% для нижних и 84,6% для верхних отделов мочевыводящих путей [39].

**Гонококковые инфекции.** Комбинация амоксициллина/сульбактама оказалась клинически эффективной при лечении гонококковых инфекций. При исследовании данного препарата у 100 пациентов с неосложненной острой гонореей однократный прием амоксициллина/сульбактама (3 г амоксициллина/3 г сульбактама) в виде суспензии привел к 100% клинической и бактериологической эффективности. Следует отметить, что 39% штаммов были продуцентами бета-лактамаз [40]. В другом исследовании, включившем 97 мужчин с гонококковым уретритом и 4 женщины с гонококковым цервицитом, которым амоксициллин/сульбактам применялся в вышеуказанном режиме (таблетки вместо суспензии), клиническая эффективность составила 94%. В 6% случаев были отмечены эпизоды реинфекции [41]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании после однократного приема амоксициллина/сульбактама при гонококковом уретрите [42].

**Инфекции в акушерстве и гинекологии.** Ряд клинических исследований подтвердил клиническую эффективность амоксициллина/сульбактама при лечении инфекций в акушерстве и гинекологии [43–45]. В нескольких исследованиях данная комбинация препаратов исследовалась при эндометрите – одной из наиболее распространенных акушерско-гинекологических инфекций. В одном из них приняли участие 28 пациенток с острым эндометритом после родов или аборта, у которых была достигнута высокая клиническая эффективность при ступенчатой терапии амоксициллином/сульбактамом (внутримышечное введение препарата с последующим переходом на прием препарата внутрь – максимум 7 дней, минимум 2 дня) [46]. Эти результаты были подтверждены в другой работе, в которой данный препарат по той же схеме применялся у 25 пациенток с эндометритом. У 23 из 25 больных была достигнута клиническая эффективность, а двум пациенткам для ее достижения потребовалось присоединение терапии аминогликозида-

ми. Также была отмечена и хорошая переносимость препарата [47].

Другой частой инфекционной патологией в акушерстве и гинекологии является бактериальный вагиноз. У 30 пациенток с данным заболеванием терапия амоксициллином/сульбактамом в дозе 1000 мг каждые 12 ч в течение 5 дней сравнивалась с метронидазолом в дозе 500 мг каждые 12 ч в течение 7 дней. Клиническая эффективность была несколько выше в группе метронидазола, однако ее показатель в группе амоксициллина/сульбактама был также клинически приемлемым. При этом следует принять во внимание, что терапия амоксициллином/сульбактамом была на 2 дня короче. Кроме того, необходимо помнить, что применение производных имидазола противопоказано во время беременности [48].

Амоксициллин/сульбактам применялся с целью антибактериальной профилактики у пациенток при планировании операции кесарева сечения. В исследование были включены 144 пациентки. Препаратом сравнения был цефуроксим в дозе 1500 мг внутривенно. Амоксициллин/сульбактам в дозе 1000 мг/500 мг был сравним по клинической эффективности и переносимости с цефуроксимом [49].

**Хирургические инфекции.** В клиническом исследовании у пациентов с инфицированными хирургическими ранами верхних отделов живота как пероральная, так и парентеральная терапия амоксициллином/сульбактамом приводила к быстрой ликвидации клинических проявлений в 94% случаев. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами были *E. coli* и *S. aureus* [50].

Эффективность пероральной и парентеральной терапии амоксициллином/сульбактамом была исследована у 32 пациентов с острым холециститом. Клиническая эффективность составила 95% с хорошим уровнем переносимости терапии. Неэффективность терапии была зафиксирована только у одного пациента с карциномой желчного пузыря с инвазией во внутривенные протоки; выделенным микроорганизмом был *E. cloacae* [51].

Амоксициллин/сульбактам прошел клиническое исследование в качестве препарата для периоперационной антибиотикопрофилактики у детей при планирующихся операциях на органах желудочно-кишечного тракта. Амоксициллин/сульбактам (100 мг/кг в сутки в качестве нагрузочной дозы, затем по 50 мг/кг в сутки) сравнивался с хлорамфениколом (75 мг/кг в сутки с нагрузочной дозой в 50 мг/кг) в комбинации с гентамицином (5 мг/кг в сутки в качестве нагрузочной дозы, затем 3 мг/кг в сутки) и показал возможность использо-

вания в качестве препарата для периоперационной антибиотикопрофилактики у детей с хорошими показателями клинической эффективности [52].

**Другие области применения.** Амоксициллин/сульбактам в дозе 30 мг/кг в сутки (по амоксициллину) прошел сравнительное исследование при сепсисе у новорожденных. Препаратом сравнения был ампициллин/сульбактам, который применялся в дозе 75 мг/кг в сутки (по ампициллину). Уровень клинической эффективности через 7 дней после начала терапии составил 100% в обеих группах, при этом не было зарегистрировано ни одного серьезно-го нежелательного явления [53].

### Безопасность

Нежелательные явления при использовании амоксициллина/сульбактама и профиль переносимости этого препарата в целом были оценены в метаанализе, который включил в себя данные более 30 клинических, *in vitro* и *in vivo* исследований. Всего в анализ были включены 1294 пациента. Только у 9,8% (127) больных были зарегистрированы нежелательные явления, среди которых наиболее частыми были диарея, тошнота, рвота, абдоминальный дискомфорт и кожная сыпь. Только в 1% (13) случаев потребовалась отмена терапии в связи с нежелательными лекарственными реакциями при применении амоксициллина/сульбактама [23].

При анализе отчета о результатах применения амоксициллина/сульбактама с 1999 по 2001 гг. был оценен профиль безопасности препарата у 446 пациентов, 222 из которых составили дети, принявшие участие в 4 клинических исследованиях препарата в этот период [25, 35, 45, 49]. В целом наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были проявления со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, абдоминальный болевой синдром, тошнота, рвота, анорексия. У одного пациента было отмечено появление эритемы. Среди всех 446 проанализированных пациентов только четверем потребовалась отмена препарата.

При прямом сравнении амоксициллина/клавуланата и амоксициллина/сульбактама в двух клинических исследованиях у пациентов с неосложненными инфекциями мочевыводящих путей и острым средним отитом частота нежелательных явлений при пероральном приеме препаратов достоверно не отличалась [54, 55], однако клинически важным является появление сообщений о гепатотоксических реакциях (наиболее часто – холестатический гепатит) при применении амоксициллина/клавуланата [56].

## Дозирование

### Взрослые

При внутривенном или внутримышечном введении препарат амоксициллина/сульбактама вводится в дозе 500 мг или 1 г каждые 8 ч. При приеме внутрь: суспензия для приема внутрь – из расчета 2,5–10 мл каждые 8 ч; таблетки, покрытые оболочкой по 250 или 500 мг каждые 8 ч. При приеме суспензии у взрослых пациентов (>12 лет) с нарушением глотания препарат применяется в дозе 10 мл каждые 8 ч.

### Дети

#### Парентеральное введение:

- до 2 лет –  $\frac{1}{4}$  флакона, содержащего 500 мг амоксициллина + 250 мг сульбактама, каждые 8–12 ч;
- от 2 до 6 лет –  $\frac{1}{2}$  флакона, содержащего 500 мг амоксициллина + 250 мг сульбактама, каждые 6–8 ч;
- от 6 до 12 лет – 1 флакон, содержащий 500 мг амоксициллина + 250 мг сульбактама, каждые 6–8 ч.

#### Суспензия для приема внутрь:

- до 2 лет – по 2,5 мл каждые 8 ч;
- от 2 до 6 лет – по 5 мл каждые 8 ч;
- от 6 до 12 лет – по 5–10 мл каждые 8 ч.

## Литература

1. Available from: <http://www.imshealth.com>.
2. Poole K. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61:2200-23.
3. Richmond M.H., Sykes R.B. The beta-lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role. *Adv Microb Physiol* 1973; 9:31-88.
4. Bush K., Jacoby G., Medeiros A. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1211-33.
5. Sturenburg E., Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47:273-95.
6. Colodner R. Extended-spectrum beta-lactamases: a challenge for clinical microbiologists and infection control specialists. *Am J Infect Control* 2005; 33:104-7.
7. Maiti S.N., Phillips O.A., Micetich R.G., Livermore D.M. Beta-lactamase inhibitors: agents to overcome bacterial resistance. *Curr Med Chem* 1998; 5:441-56.
8. Kazmierczak A.  $\beta$ -Lactamase Inhibitors. In: *Antibacterial and antifungal Agents*. Bryskier A, editor. ASM-Press (Washington DC), 2005.
9. Available from [www.drugs.com](http://www.drugs.com).
10. Bryskier A. Penicillins. In: *Antibacterial and antifungal Agents*. Ed. Bryskier A. ASM-Press (Washington DC), 2005.
11. Available from [www.bago.com](http://www.bago.com).
12. Deshpande L.M., Fritsche T.R., Jones R.N. Molecular epidemiology of selected multidrug-resistant bacteria: a global report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49:231-6.
13. Stapleton P.D., Taylor P.W. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: mechanisms and modulation. *Sci Prog* 2002; 85:57-72.
14. Casellas J.M., Arenoso H.J., Soutric J.L., et al. Estudio comparative in vitro e in vivo de tres asociaciones suicidas de betalactamasas con aminopenicilinas. *Rev Esp Quimioter* 1993; 6:289-97.
15. D'Andrea E.M., Guaycochea S., Casellas J.M. Eficacia de la asociación amoxicilina-sulbactama en cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa (Estudio in vitro). III Congr Panamer Infect, Buenos Aires, 1984.
16. Dall L.L., Andreeta H.A., Soutric J.L., Arenoso H.J. Determinación en sangre de amoxicilina y sulbactama después de una dosis oral única. Cálculo de parámetros farmacocinéticos. *Prensa Méd Argent* 1990; 77:11-4.

## Заключение

Таким образом, большое число клинических исследований подтвердило, что амоксициллин/сульбактам является эффективным препаратом при лечении инфекций дыхательной системы, мочевыводящих путей, инфекций акушерско-гинекологического профиля, кожи и мягких тканей и др. Эффективность препарата доказана как при применении у взрослых, так и у детей разных возрастных групп. Широкий спектр антимикробной активности амоксициллина/сульбактама и наличие разных фармацевтических форм не исключают использование этого препарата в качестве антибиотика выбора по ряду показаний. Другим важнейшим аспектом является хороший профиль переносимости амоксициллина/сульбактама, включая его использование у детей и беременных. Суммируя вышесказанное, хотелось бы подчеркнуть, что в эпоху антибиотикорезистентности бактерий исключительно важным является наличие в арсенале практического врача препарата, способного преодолеть лекарственную устойчивость большинства клинических штаммов при высоких показателях клинической эффективности и хорошей переносимости препарата у разных категорий пациентов. Этим условиям в полной мере отвечает амоксициллин/сульбактам – новый представитель ингибиторозащищенных бета-лактамов.

17. Bantar C., Nicola F., Arenoso H.J., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amoxicillin-sulbactam, a novel aminopenicillin- $\beta$ -lactamase inhibitor combination, against *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1503-4.
18. Guntin R., Ortega Soler C.R., Gambaro E., et al. Niveles séricos de amoxicilina-sulbactama en embarazadas versus no embarazadas. *Obstet Ginecol Latino-Americanas* 1998; 56:149-56.
19. Mansilla E., Arabolaza M., Paoli B., et al. Niveles plasmáticos de amoxicilina (AX) y sulbactam (SB) en niños. VII Congr Latinoamer Infect Pediatr, Caracas 1997.
20. Arenoso H.J., Casellas J.M., Soutric J.L., et al. Serum levels, serum bactericidal power and killing curves in volunteers after aminopenicillins with  $\beta$ -lactamases suicidal inhibitors. *Proceedings of the 6<sup>th</sup> ECCMID*, Seville, 1993.
21. Giurno H. Amoxicilina+sulbactama en infecciones bacterianas agudas comunes en la práctica diaria. *Experiencia clínica en 37 pacientes ambulatorios*. *Comahue Médico* 1988; 18:17-9.
22. Vago T.A., D'Aquila I., Luongo A., Di Martino E. Evaluación de la tolerancia y eficacia clínicas de la asociación amoxicilina-sulbactama, en pediatría, en ginecología y en clínica médica. *Comahue Médico* 1989, 19:51-4.
23. Pensotti C., Arduino R., Giannone C., Stambouliau D. Meta-análisis sobre la actividad in vitro e in vivo, eficacia y tolerancia de la combinación amoxicilina (AM)-sulbactam (S) en humanos. *Prensa Méd Argent* 1998; 85:515-22.
24. Dolmann A.L., González R.M., Casellas J.M. Reagudización de bronquitis crónica. Evaluación de su tratamiento con amoxicilina + sulbactam. *Prensa Méd Argent* 1990; 77:28-31.
25. Dolmann A. Evaluación de la asociación amoxicilina-sulbactam administrada cada 12 horas en la exacerbación de bronquitis crónica. *Revista de la Asociación Panamericana de Infectología* 2000; 4:1-5.
26. Calafell E.O., Lura M.C. Amoxicilina-sulbactama en el tratamiento de las neumonías bacterianas en el adulto. *Prensa Méd Argent* 1990; 77:15-9.
27. Velázquez A., Pedreira W., Lasserra J., Bagnulo H. Amoxicilina-sulbactam en el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas bacterianas altas y bajas del adulto adquiridas en la comunidad. *Arch Med Int (Montevideo)* 1998; 2:55-63.
28. Pereira Silva T., Goldberg M., Farinati A., et al. Eficacia de la asociación amoxicilina-sulbactama en infecciones respiratorias bajas pediátricas. *Rev Hosp Niños Bs As* 1989; 31:93-7.
29. Jasovich A., Soutric J., Morera G., et al. Efficacy of amoxicillin-sulbactam, given twice-a-day, for the treatment of community-acquired pneumonia: a clinical trial based on a pharmacodynamic model. *J Chemother* 2002; 14:591-6.
30. Lovera D., Arbo A. Treatment of childhood complicated community-acquired pneumonia with amoxicillin/sulbactam. *J Chemother* 2005; 17:283-8.
31. Clavero C.A. Sinusitis aguda bacteriana. *Su tratamiento con amoxicilina-sulbactama*. *Comahue Médico* 1990; 20:24.
32. Lanöel J.L., Fernández Mc Laughlin G., Stambouliau D. Amoxicilina-sulbactama en otitis media aguda en niños. *Prensa Méd Argent* 1989; 76:235-7.
33. Clavero C.A. Otitis media aguda. Eficacia y tolerancia de la asociación amoxicilina-sulbactama. *Prensa Méd Argent* 1990; 77:20-3.
34. Lanöel J.L., Costa G., Fernández Mc Laughlin G., et al. Amoxicilina + sulbactam: Tratamiento de la otitis media aguda en pediatría con dos regímenes de dosificación. 6<sup>th</sup> International Congress of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Buenos Aires 1996.
35. Mansilla E. Actividad terapéutica de la asociación amoxicilina-sulbactam administrada cada 12 horas en niños con otitis media aguda. *Estudio multicéntrico*. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2000; 53:16-22.
36. Casellas J.M., Israele V., Marin M., et al. Amoxicillin-sulbactam versus amoxicillin-clavulanic acid for the treatment of non-recurrent-acute otitis media in Argentinean children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69:1225-33.
37. Alonso S., Farinati A., Thoroughgood V., et al. Amoxicilina-sulbactama en infecciones urinarias bajas de la mujer. *Ginecol Reprod* 1990; 2:27-35.
38. Sánchez Velazco H., Biganni L., Delgado, E.E. Tratamiento de la infección urinaria baja aguda de la mujer con monodosis de amoxicilina-sulbactama. *Prensa Méd Argent* 1990; 77:44-7.
39. Exeni R., Baigorri J., Brandi M. et al. Efectividad de amoxicilina-sulbactama en el tratamiento de infecciones urinarias. 28<sup>o</sup> Congreso Argentino de Pediatría, Argentina 1988.
40. Cahn P., Kaufman S., Guelfand L., et al. Tratamiento con monodosis de amoxicilina-sulbactama en gonorrea aguda. *Prensa Méd Argent* 1990; 77:24-7.
41. Lago J.J., Goyberg J.I., Aimar F.A., et al. Tratamiento de la uretritis y cervicitis gonocócica con amoxicilinasulbactama. *Prensa Méd Argent* 1992; 79:24-7.
42. Michaan M., Contarelli J., Alberich G., et al. Amoxicilina/sulbactam: Terapéutica de primera línea en las supuraciones genitales debidas a *Neisseria gonorrhoeae*. 2<sup>o</sup> Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología, Buenos Aires 1992.
43. Kremer Muller R.U., Olmos J.M., Monzón A., Casero R.D. Tratamiento de las infecciones gineco-obstétricas con amoxicilina-sulbactama. *Prensa Méd Argent* 1992; 79:7-11.
44. Gassibe E., Ampuero P., Rodríguez G.M., Crespín C. Amoxicilina-sulbactama en el tratamiento de infecciones ginecológicas bacterianas. *Prensa Méd Argent* 1992; 79:3-6.
45. Ortega Soler C.R., Farinati A., Gambaro E., et al. Terapia antibiótica secuencial parenteral-oral en el aborto infectado. *Revista de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la Provincia de Buenos Aires* 2001; 32:213-22.
46. Martín E., Crespín S., Arbona J.C. Tratamiento de las

- endometritis agudas con amoxicilina-sulbactama. Prensa Méd Argent 1992; 79:12-6.
47. Farinati A., Ortega Soler C., Pucheta P., et al. Amoxicilina-sulbactam en el tratamiento de la endometritis. VI Int Congr Clin Pharmacol Therapeutics, Buenos Aires 1996.
48. Tilli M., Jugo M., Frers C., et al. Amoxicilina + sulbactam en el tratamiento de la vaginosis bacteriana. VII Congreso Panamericano de Infectología. VI Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica. VI Congreso Colombiano de Infectología, Colombia 1995.
49. Ortega Soler, C.R., Guntin, R., Bos, N., et al. Profilaxis antibiótica en la cesárea intraparto. Amoxicilina-sulbactam versus cefuroxima. Obstetricia y Ginecología Latino-Americanas 1999; 57: 23-31.
50. Nayar J.R., Giménez M., Copello H., et al. Tratamiento de las infecciones de la piel y de los tejidos blandos mediante la asociación amoxicilina-sulbactama. Prensa Méd Argent 1990; 77:40-3.
51. Perera S.G., Lovesio C., Fusaro J.J., et al. Colectitis aguda: Su tratamiento con amoxicilina-sulbactama. Prensa Méd Argent 1992; 79:28-32.
52. Cecchini E., Cobos M. Profilaxis perioperatoria en cirugía pediátrica: evaluación de la asociación amoxicilina-sulbactama. Prensa Méd Argent 1992; 79:33-7.
53. Lee S.J., Park E.A. Efficacy and safety of amoxicillin-sulbactam and ampicillin-sulbactam in full term neonates. J Korean Soc Neonatol 2005; 12:17-24.
54. Chan K.H., Bluestone C.D., Tan L.S., et al. Comparative study of sultamicillin and amoxicillin-clavulanate: treatment of acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:24-8.
55. Schutz W. Treatment of uncomplicated urinary tract infections. Effectiveness and tolerance of sultamicillin compared with amoxicillin/clavulanic acid. Fortschr Med 1990; 108:365-8.
56. Berg P., Hahn E.G. Hepatotoxic reactions induced by beta-lactamase inhibitors. Eur J Med Res 2001; 6:535-42.