

# Амоксициллин-сульбактам – клиническая фармакология и эффективность (обзор литературы)

В.Е.Митрохин, Т.Н.Курбетьева, Е.В.Брякотнина  
Областная клиническая больница, Новосибирск

**β**-Лактамы были первыми антибиотиками, которые стали применяться в медицине и, по существу, они дали начало эпохе современной антибактериальной химиотерапии. Первым в клинической практике (1941 г.) появился бензилпенициллин. В конце 1950-х годов были синтезированы первые полусинтетические пенициллины, в начале 1960-х – цефалоспорины, в середине 1980-х – карбапенемы. В настоящее время многие β-лактамы исключены из практики, однако некоторые препараты этого класса сохраняют ведущие позиции во многих областях антимикробной химиотерапии.

Современные β-лактамы антибиотика, 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 лекарственных средств: высокой бактерицидной активностью в отношении большинства возбудителей, хорошим распределением в организме, низкой токсичностью, относительно низкой стоимостью.

β-Лактамы обладают широким спектром антимикробного действия, включающим грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы; они не действуют на микоплазмы, микроорганизмы, локализующиеся внутри клеток (хламидии, риккетсии, легионеллы, бруцеллы и др.), так как плохо проникают в клетки, анаэробы, метициллинорезистентные стафилококки. Мисшенью действия β-лактамов антибиотиков в микробной клетке являются пенициллинсвязывающие белки (ПСБ), ферменты, участвующие в синтезе основного компонента наружной мембраны микроорганизмов (пептидогликана). Связывание β-лактамов с ПСБ ведет к инактивации ПСБ, прекращению роста и последующей гибели микробной клетки. Доступ β-лактамов антибиотиков к ПСБ ограничивают ферменты

– β-лактамазы, инактивирующие антибиотика.

Говоря о лечении инфекций вообще, необходимо отметить три основные проблемы:

- 1) отсутствие или недостаток микробиологической диагностики;
- 2) микстинфекции;
- 3) резистентность к антибиотикам.

Все три проблемы тесным образом связаны между собой. Основным является распространение штаммов микроорганизмов с лекарственной устойчивостью. В этом отношении большой интерес представляет отдельная группа комбинированных препаратов, состоящих из β-лактамоантибиотика (пенициллины, цефалоспорины) и ингибитора β-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам) и получивших название "ингибиторзащищенные β-лактамы".

Одним из новых представителей данного класса антибиотиков является амоксициллин-сульбактам. Достоинства амоксициллин-сульбактама перед другими ингибиторзащищенными пенициллинами определяются свойствами его компонентов [2].

**Амоксициллин:**

– имеет оптимальные фармакокинетические характеристики – высокую биодоступность, скорость всасывания, распределение, в том числе при энтеральном применении;

– обладает высокой активностью в отношении пневмококков, причем даже высокий уровень резистентности последних, наблюдающийся в некоторых регионах, можно частично преодолеть путем увеличения дозы антибиотика;

– проявляет более высокую по сравнению с ампициллином бактерицидную активность в отношении других чувствительных к ампициллину штаммов, в том числе при парентеральном введении антибиотиков.

**Сульбактам:**

– является необратимым ингибитором многих плазмидных и некоторых хромосомных β-лактамаз;

– наиболее устойчив в водных растворах (возможность длительного хранения приготовленных лекарственных форм);

– активен при энтеральном и парентеральном введении (возможность ступенчатой терапии);

– хорошо проникает (70–80%) в ткани легкого и мочевыводящие пути (возможность лечения актуальных внебольничных инфекций);

– не индуцирует продукцию хромосомных β-лактамаз;

– обладает антибактериальной активностью в отношении аэробов (например, *Acinetobacter spp.*) и анаэробов (*Bacteroides fragilis*), что позволяет использовать его для лечения абдоминальных инфекций в хирургии, а также *N. gonorrhoeae*.

## Клиническая эффективность амоксициллина-сульбактама при лечении инфекций различной локализации

Инфекция	Число пациентов	Клиническая эффективность, %
Верхних дыхательных путей (у детей)	153	94–100
Нижних дыхательных путей (у детей)	97	97–100
Мочевыводящих путей	198	83–99
Половой системы	164	90–98
Гонорея	233	83–97
Обострение хронического бронхита	87	83–96
Другие (внебольничная пневмония у взрослых, инфекции кожи и мягких тканей, холецистит, периоперационная профилактика)	364	87–94

– близость физико-химических свойств сульбактама и амоксициллина способствует образованию стабильного комплекса между ними [3];

– в отличие от клавуланата не вызывает побочного эффекта, как диарея;

– может вводиться не только внутривенно, но и внутримышечно.

Присоединение сульбактама к амоксициллину позволило расширить спектр действия антибиотика за счет грамотрицательных бактерий (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp.), продуцирующих хромосомные  $\beta$ -лактамазы класса А. Амоксициллин-сульбактам активен в отношении метициллинчувствительных стафилококков, *Moraxella catarhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией  $\beta$ -лактамаз. Амоксициллин/сульбактам не действует на метициллинорезистентные стафилококки, множественно-резистентные пневмококки (т.е. возбудители, устойчивость которых к пеницилинам не связана с продукцией  $\beta$ -лактамаз) и синегнойную палочку.

Выбор сульбактама в качестве "партнера" для амоксициллина был обусловлен еще и сходством их фармакокинетических параметров. Так, например, максимальная концентрация амоксициллина и сульбактама при приеме внутрь 1 таблетки амоксициллина-сульбактама (250 мг амоксициллина и 250 мг сульбактама пивоксила) достигается в плазме через 90 мин и составляет для амоксициллина  $6,18 \pm 1,45$  мкг/мл, а для сульбактама  $4,5 \pm 0,7$  мкг/мл. При внутримышечном введении пик концентрации в плазме отмечается через 45 мин. Результаты экспериментальных исследований показали, что наиболее оптимальным соотношением амоксициллина и сульбактама для пероральных форм является 1:1, а для парентеральных – 2:1. Оба препарата широко распределяются в организме, проникают через плацентарный барьер и в грудное молоко, плохо проходят через гематоэнцефалический барьер. При воспалении мозговых оболочек проницаемость через гематоэнцефалический барьер увеличивается. Большая часть введенной дозы (75–80%) выводится через почки в неизменном виде, при этом в моче создаются бактерицидные концентрации для чувствительных микроорганизмов.

Амоксициллин-сульбактам выпускается в виде форм как для парентерального (внутримышечного и внутривенного), так и перорального введения. При этом сульбактам, обладающий низкой биодоступностью при приеме внутрь, в таблетированных формах используется в виде пролекарства сульбактама пивоксила (*pivoxyl sulbactam*). После приема внутрь оба активных компонента препарата быстро абсорбируются в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи на биодоступность не влияет. Сульбактам пивоксил подвергается гидролизу в кишечной стенке с образованием сульбактама, при этом в крови достигаются терапевтические концентрации последнего. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет для обоих препаратов 1–2 ч, период полувыведения – около 1 ч. Связывание с белками плазмы крови составляет для амоксициллина 20%, для сульбактама 40%, т.е. клинически незначимо. Существование форм как для парентерального, так и для перорального введения позволяет применять амоксициллин-сульбактам в режиме "ступенчатой" терапии, т.е. начинать лечение с внутривенного или внутримышечного введения, а после улучшения клинического состояния пациента переходить на прием препарата внутрь. Существуют специальные формы (суспензия), предназначенные для детей младшего возраста.

Антациды, глюкозамин, слабительные замедляют и снижают, а аскорбиновая кислота повышает абсорбцию амоксициллин-сульбактама. При совместном применении с метотрексатом выведение последнего замедляет-

# ТРИФАМОКС ИБЛ®

амоксициллин + сульбактам (ингибитор бета-лактамаз: ИБЛ)



## Вершина мастерства в единстве партнеров



### Препарат выбора для лечения:

- инфекций верхних и нижних дыхательных путей
- инфекций ЛОР органов
- инфекций кожи и мягких тканей
- госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии
- и профилактики инфекционных осложнений при хирургических вмешательствах

Представительство АО «Лабораториос Багó»  
Москва, 119571, ул. 26-ти Бакинских Комиссаров, д. 9, офисы 22,23.  
Тел/факс (многоканальный): +7 (495) 980-66-03.  
e-mail: info@bago.ru

**Багó**

Этика на службе здоровья  
www.bago.ru

ся. Амоксициллин-сульбактам повышает эффективность непрямых антикоагулянтов, уменьшает эффективность пероральных контрацептивов. При сочетании с аллопурином возрастает риск развития кожной сыпи.

Амоксициллин-сульбактам не обладает эмбриотоксичностью и может применяться у беременных. Фармакокинетические параметры и дозы одинаковы у беременных и небеременных.

Учитывая минимальную токсичность, амоксициллин-сульбактам используют у детей всех возрастов, больных пожилого и старческого возраста. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек требуется коррекция дозы.

Противопоказания к назначению: непереносимость компонентов препарата, гиперчувствительность к β-лактамам в анамнезе, инфекционный мононуклеоз, неспецифический язвенный колит. С осторожностью следует применять препарат у больных с тяжелым нарушением функции почек и печени, колитом. Нежелательные побочные явления развиваются нечасто и, как правило, носят незначительный характер.

После 1984 г., когда на II Панамериканском конгрессе инфекционистов, проходившем в Буэнос-Айресе, рабочая группа проф. J.Casellas сделала первый доклад о препарате амоксициллин-сульбактам, эффективность антибиотика была подтверждена результатами многочисленных исследований и более чем 15-летней клинической практикой. Согласно данным метаанализа, С.Pensotti и соавт. клиническая эффективность амоксициллин-сульбактама при различных инфекциях варьирует от 83 до 100% [4] (таблица).

Препарат широко применяется в разных областях медицины в акушерстве, гинекологии, хирургии. Его используют для лечения респираторных, урологических инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, а также для профилактики или лечения инфекционных осложнений при хирургическом вмешательстве. За время использования препарата к нему не отмечено роста резистентности. Опубликованы результаты многих исследований, посвященных изучению клинической эффективности и безопасности амоксициллина-сульбактама при различных инфекциях у разных групп пациентов.

Следует помнить, что главной задачей любого антибиотика в рамках рациональной адекватной антибиотикотерапии является уничтожение подавляющего количества бактерий, находящихся в очаге инфекции, чтобы оставшаяся их часть бы-

ла эффективно элиминирована механизмами нормальной иммунной защиты организма. В настоящее время препарат амоксициллин-сульбактам имеет хорошие перспективы для применения при ряде инфекционных заболеваний.

### Внебольничная пневмония

Амоксициллин-сульбактам является эффективным средством для лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. Его эффективность при применении в среднем в течение 10 сут по 1 г 2 раза в день находится на уровне 90%. У детей эффективность выше и составляет 97% даже при осложненных формах заболевания, что сопоставимо с результатами лечения цефуроксимом [5]. Следует отметить хорошую переносимость препарата. При нетяжелой пневмонии у амбулаторных больных амоксициллин-сульбактам проявляет эффективность, сопоставимую с таковой других антибиотиков, эффективно подавляющих инфекцию в легких, – амоксициллином-клавуланатом, современными макролидами (азитромицин, кларитромицин) и цефуроксимом. Продолжительность лечения также совпадает (за исключением азитромицина, который применяется в течение 3 дней) [6].

Важно, что при пневмонии амоксициллин-сульбактам может так же, как и сочетание амоксициллина и клавуланата, использоваться по "ступенчатой" методике. Результаты лечения амоксициллин-сульбактамом, по данным неконтролируемых исследований, тождественны таковым при применении комбинации амоксициллина и клавуланата [7]. Это позволяет рассматривать амоксициллин-сульбактам в качестве средства первого ряда при внебольничной пневмонии у пациентов старших возрастных групп или имеющихотягощающую сопутствующую патологию; в качестве средства для комбинированного (с азитромицином) лечения тяжелой внебольничной пневмонии. При сравнении двух дозировок (содержания активных веществ амоксициллина и сульбактама по 500 мг/500 мг и 875 мг/125 мг соответственно 2 раза в сутки) у пациентов с внебольничными инфекциями нижних отделов респираторного тракта эффективность в обоих случаях в целом была сравнима.

Активное применение амоксициллина-сульбактама пока не сопровождается таким активным увеличением устойчивости пневмококка, как, например, к левофлоксацину, не всегда продуманное позиционирование которого в качестве средства первого ряда при респираторных инфекциях уже имеет нега-

тивные последствия в виде неудачного лечения пневмококковой пневмонии.

### Обострение хронического бронхита

Амоксициллин-клавуланат является средством выбора при этой патологии. Учитывая сходную активность амоксициллин-сульбактама в отношении респираторных патогенов, можно ожидать также высокую клиническую эффективность последнего, однако для подтверждения этого требуются клинические исследования. Рекомендованная доза должна составлять 1 г (500 мг амоксициллина и 500 мг сульбактама) с интервалом 8 ч.

### Острый средний отит у детей

В качестве средства выбора многие годы рассматривается амоксициллин. У часто болеющих детей (риск резистентных микроорганизмов) может назначаться амоксициллин-сульбактам.

### Острый риносинусит

Острый бактериальный синусит является чрезвычайно распространенной бактериальной инфекцией. Ведущая роль в его этиологии принадлежит пневмококку и гемофильной палочке. Эффективность ампициллина и амоксициллина при этой инфекции может существенно снижаться за счет выработки β-лактамаз гемофильной палочкой. Кроме того, после лечения амоксициллином рецидивы острого синусита встречаются достоверно чаще, чем после терапии комбинацией амоксициллина и клавуланата [8]. Основной тенденцией при лечении заболевания является использование ингибиторозащищенных аминопенициллинов или макролидов [9]. Амоксициллин-сульбактам проявляет высокую клиническую эффективность (не менее 98%) при остром синусите и остром среднем отите, если его применяют в течение 10 дней в дозе 500 мг 3 раза в сутки у взрослых и 80 мг/кг у детей. Результаты клинического и бактериологического излечения тождественны таковым при сочетанной терапии амоксициллином и клавуланатом, а количество нежелательных реакций, прежде всего гастроинтестинальных, – меньше. Анализ применения амоксициллина-сульбактама также выявил экономическую целесообразность его использования при остром синусите [10].

### Внебольничные абдоминальные и гинекологические инфекции

Ампициллин-сульбактам и комбинация амоксициллина с клавула-

натом рассматриваются как средства выбора. Амоксициллин-сульбактам можно назначать по этому показанию. Учитывая высокую антианаэробную активность, амоксициллин-сульбактам не требует сочетания с антианаэробными средствами (метронидазолом или клиндамицином) как цефалоспориновые антибиотики.

### Неосложненные и осложненные инфекции кожи и мягких тканей

Амоксициллин-сульбактам потенциально высокоэффективен при этих инфекциях, включая наиболее сложные для лечения ситуации, такие как диабетическую стопу (без признаков сепсиса).

### Инфекции мочевыводящих путей

Основными патогенами, вызывающими инфекции мочевыводящих путей, являются кишечная палочка и сапрофитный стафилококк, которые в большинстве случаев вырабатывают β-лактамазы, разрушающие аминопенициллины. Средствами выбора при лечении инфекций мочевыводящих путей считаются ингибиторзащищенные пенициллины, фторхинолоны и цефалоспорины III поколения.

Амоксициллин-сульбактам, обладая устойчивостью к β-лактамазам, также считается эффективным антибиотиком, обеспечивающим 96,6% успеха при лечении острого цистита, причем у женщин он применялся в суточной дозе 3 г амоксициллина и 3 г сульбактама, разделенных на 2 приема [11]. При этом эффективность препарата составила 90%, эрадикационный рейтинг – 98%. Сопоставимой эффективностью при применении в виде коротких курсов лечения обладают комбинация амоксициллина и клавуланата (по 1 г 2 раза в сутки в течение 3 дней), фосфомицина трометамол (2 г однократно), ципрофлоксацин (0,5–1 г один раз в сутки в течение 3 дней). Более длительные курсы лечения предусмотрены при рециди-

вах цистита или обострении хронического пиелонефрита. Подобно цефиксиму и амоксициллину-клавуланату амоксициллин-сульбактам может при условии соотнесения риска и пользы применяться для лечения пиелонефрита и бактериурии в период беременности [12].

### Неосложненная гонорея

Препаратом выбора является цефтриаксон в однократной дозе (или цефотаксим). В качестве пероральных препаратов обычно рекомендуются фторхинолоны. В то же время устойчивость гонококков к фторхинолонам в Российской Федерации превышает 10%, что лимитирует использование препаратов этой группы. Альтернативой им может быть амоксициллин-сульбактам.

Таким образом, амоксициллин-сульбактам, комбинация полусинтетического пенициллина широкого спектра действия амоксициллина и ингибитора β-лактамаз сульбактама, является эффективным и безопасным препаратом, который может быть рекомендован для лечения различных категорий пациентов. Начавшиеся широкомасштабные пострегистрационные испытания амоксициллин-сульбактама ("Трифамокс ИБЛ"R) позволят определить его фармакоэкономическую перспективу, но уже сейчас можно сделать вывод о преимуществах данного препарата над сочетанием амоксициллина и клавуланата.

Можно отметить имеющуюся принципиальную потребность в антибиотиках такого класса, возможность реально осуществлять с их помощью столь необходимую ротацию препаратов, являющуюся одним из элементов программы эффективного сдерживания антибиотикорезистентности. Минимизация нежелательных эффектов за счет применения низкотоксичного ингибитора β-лактамаз обеспечит востребованность данной комбинации в педиатрической, акушерско-гинекологической и хирургической практике. В недалеком будущем появится

и более совершенная лекарственная форма амоксициллина-сульбактама с большим содержанием амоксициллина и меньшим – сульбактама [13], что позволит еще больше индивидуализировать лечение и улучшить комплаентность как за счет улучшения переносимости, так и за счет меньшей кратности назначения.

### Литература

1. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Ингибиторзащищенные пенициллины. Важная веха в истории β-лактамовых антибиотиков. *Consilium medicum* 2006; 4 (2).
2. Карпов О.И. Клинико-фармакологическая характеристика амоксициллина+сульбактама. *Фарматека*. 2005; 19.
3. Карпов О.И. Клиническая фармакология растворимой формы амоксициллина/клавуланата. *Фарматека*. 2005; 12: 30–5.
4. Зайцев А.А., Романовских А.Г., Синопальников А.И. Новые возможности в лечении внебольничной пневмонии у взрослых. 2006; 4 (6).
5. Casellas JM Jr, 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 (9): 1225–33.
6. Lovera D, Arbo A. Treatment of childhood complicated community-acquired pneumonia with amoxicillin/sulbactam. *J Chemother* 2005; 17 (3): 283–88.
7. Finch R, Schurmann D, Collins O et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2002; 46 (6): 1746–54.
8. Pensotti C, Arduino R, Giannone C et al. Meta-analysis sobre la actividad in vitro e in vivo, eficacia y tolerancia de la combinacion amoxicilina+sulbactam en humanos. *Pren Med Argent* 1998; 85: 515–22.
9. Brook I, Gober AE. Antimicrobial resistance in the nasopharyngeal flora of children with acute maxillary sinusitis and maxillary sinusitis recurring after amoxicillin therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (2): 399–402.
10. Карпищенко С.А., Карпов О.И. Амоксициллин/сульбактам в решении проблемы острого синусита. *РМЖ*
11. Dolmann A, De la Canal A, Lombardi D et al. Evaluacion de la asociacion amoxicilina-sulbactam (Ax-Sb) administrada cada 12 horas en la exacerbacion de bronquitis cronica. *Estudio multicentrico. IX Congr Panameric Infect Guatemala*. 1999; poster. 1230.
12. Карпов О.И., Айламазян Э.К. Инновация в антимикробной защите в акушерстве и гинекологии: амоксициллин/сульбактам. *Журн. акуш. и жен. бол.* 2006; IV (2): 85–90.
13. Lipsky BA, Itani K, Norden C. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (1): 17–24.