Srinagarind Hosp Med J 1990 ; 5(1) : 53-62

เอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมเมสและสารยับยั้งเอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมเมส
(β-Lactamases and β-Lactamase inhibitors)

ไพฑูรย์ บุญมา,. พ.บ.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

(β-Lactamases and β-Lactamase inhibitors)
Paithoon Boonma, MD.
Department of Medicine Khon Kaen University Khon Kaen 40002

β-Lactamases are the major enzymatic mechanism of most resistant bacteria. They found in many kinds of the pathogen which may be constitutive or inducible. Sulbactam and clavulanic acid are the most ideal β-Lactamase inhibitors which inhibit enzyme class II, III, IV and V of Richmond and Sykes classification. The inhibitors are effectively reduced the MIC of amoxycillin or ampicillin in clinical usage
Key word : β-Lactamases and β-Lactamase inhibitors

บทนำ

กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพของบักเตรี สามารถแบ่งออกเป็น 2 วิธีใหญ่ ๆ[1] ได้แก่กลไกอาศัยเอ็นซัยม์และกลไกไม่อาศัยเอ็นซัยม์ การดื้อยาต้านจุลชีพโดยไม่อาศัยเอ็นซัยม์ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงที่ผนังเซล (Altered permeability) เพื่อลดหรือห้ามไม่ให้ยาต้านจุลชีพผ่านเข้าสู่ภายในเซลได้ และการเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่งยาต้านจุลชีพออกฤทธิ์ (Alteration of the targer site) เป็นต้น สำหรับการสร้างเอ็นซัยม์ของบักเตรีเพื่อทำลายฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพนั้น ในปัจจุบันนับว่าเป็นปัญหาที่สำคัญของการดื้อยาต้านจุลชีพโดยเชื้อบักเตรีสามารถสร้างเอ็นซัยม์ต่าง ๆ (ตารางที่ 1) มาย่อยโครงสร้างที่สำคัญของยาต้านจุลชีพ มีผลทำให้ยานั้นถูกทำลาย หรือประสิทธิภาพลดลง

ยาต้านจุลชีพกลุ่มเบต้าแลคแตมได้แก่ เพนิซิลลิน และ เซฟาโลสปอรินส์ เป็นกลุ่มยาที่ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายและกว้างขวาง เนื่องจากมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อบักเตรีแกรมบวก แกรมลบ, aerobe และ anaerobe, สามารถบริหารยาได้หลายทางและมีฤทธิ์ข้างเคียงค่อนข้างต่ำ ในปัจจุบันปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่มนี้มีมากขึ้นโดยพบได้กับโรคติดเชื้อที่เกิดในและนอกโรงพยาบาล และกลไกการดื้อยาของเชื้อเหล่านี้ที่สำคัญคือการสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมเมส

เบต้าแลคแตมเมส (β-lactamases)[2][3]

มีเอ็นซัยม์อย่างน้อย 3 ชนิดที่จุลชีพสร้างขึ้นเพื่อทำลายฤทธิ์ของยาเบต้าแลคแตม (รูปที่ 1) ได้แก่ anidase หรือ acylase และ esterase ซึ่งออกฤทธิ์ที่ amide bond และ acetoxy methyl group ตามลำดับ ส่วนเบต้าแลคแตมเมสออกฤทธิ์ที่เบต้าแลคแตม ring โดย amidase และเบต้าแลคแตมเมสเป็นเอ็นซัยม์ที่สามารถทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนิซิลินและเศฟาโลสปอรินส์ สำหรับ esterase จะมีผลต่อเฉพาะเศฟาโลสปอรินส์ชนิดที่มี acetoxymethyl group ที่ตำแหน่ง C_3

เอ็นซัยม์ทั้ง 3 ชนิดนี้ เบต้าแลคแตมเมสมีความสำคัญที่สุด เนื่องจากเอ็นซัยม์ hydrolyzed ที่วงเบต้าแลคแตม มีผลทำให้ยาถูกทำลาย ในขณะที่ acylase และ esterase ทำให้ฤทธิ์ต้านจุลชีพของยาเบต้าแลคแตมลดลงเท่านั้น

การแบ่งชนิดของเบต้าแลคแตมเมส

เชื้อบักเตรีแกรมบวกและแกรมลบแทบทุกชนิดสามารถสร้างเบต้าแลคแตมเมสได้ เนื่องจากเอ็นซัยม์ที่บักเตรีต่าง ๆ สร้างขึ้นมีคุณสมบัติต่างกันมาก ได้มีการแบ่งชนิดของเบต้าแลคแตมเมสหลายอย่างได้แก่ แบ่งตาม substrate, inhibiting of enzyme activity, isoelectric point focusing, immunogenic, molecular weight และ genetic

Richmond และ Sykes (1973)[4] ได้แบ่งชนิดของเบต้าแลคแตมเมส โดยใช้ substrate และ inhibitor profile เป็นหลัก ซึ่งเป็นที่ยอมรับและใช้เรียกชนิดของเอ็นซัยม์อย่างกว้างขวาง ต่อมาได้ถูกดัดแปลงโดย Sykes และ Matthew (1976)[5] โดยใช้ genetic control ร่วมด้วย (รูปที่ 2)

Genetic control แบ่งออกเป็นชนิดที่ควบคุมการสร้างเอ็นซัยม์โดย chromosome และ plasmid ซึ่งในธรรมชาติพบได้ทั้งเชื้อบักเตรีแกรมลบและแกรมบวก โดยเชื้อหนึ่ง ๆ สามารถสร้างเอ็นซัยม์ได้หลายชนิด (ตารางที่ 2)

เบต้าแลคแตมเมสที่ควบคุมโดย chromosome

เชื้อบักเตรีทั่ว ๆ ไป มีการควบคุมการสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมเมสด้วย chromosome โดยสามารถตรวจพบได้ในบริเวณ periplasmic space (ระหว่าง cell wall และ cell membrane) แต่มีปริมาณแตกต่างกันในแต่ละชนิด บักเตรีบางชนิด เช่น Hemophilus หรือ Klebsiella มีปริมาณเบต้าแลคแตมเมสต่ำมาก แต่ถ้ามียาต้านจุลชีพอยู่ด้วยเชื้อสามารถสร้างเอ็นซัยม์เพิ่มขึ้น (inducible enzyme) ในขณะที่เชื้อบางชนิดสร้างเอ็นซัยม์ปริมาณมากได้โดยไม่อาศัยยาต้านจุลชีพกระตุ้นเรียกว่า constitutive enzyme

เบต้าแลคแตมเมสที่ถูกควบคุมการสร้างโดย chromosome มี 3 ชนิดตามการแบ่งของ Richmond และ Sykes คือ penicillinases, cephalosporinases และชนิด Broad spectrum มีฤทธิ์เป็นทั้ง penicillinases และ cephalosporinases

Penicillinases (Richmond-Sykes type II) ตัวอย่างเชื้อที่สร้างเอ็นซัยม์ได้แก่ S. aureus และ Streptomyces และแกรมลบอื่น ๆ (ตารางที่ 2) โดยทั่วไปเป็นชนิด constitutive

Cephalosporinases (Richmond-sykes Type I) พบส่วนใหญ่ในเชื้อแกรมลบ และมักเป็นแบบ inducible ยกเว้นเชื้อบางชนิดเช่น E. Coli มักเป็น constitutive

Broad spectrum ของ chromosomally mediated หรือ Richmond-sykes Type IV พบในเชื้อที่สำคัญคือ Klebsiella spp.

เบต้าแลคแตมเมสที่ควบคุมการสร้างโดย Plasmid

Plasmid หรือ extrachromosomal elements

ของ DNA มักมี gene ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิดประกอบอยู่ กลไกการดื้อยาโดยอาศัย plasmid เป็นสื่อนี้มีความสำคัญกว่าชนิด chromosome เป็นสื่อมาก กล่าวคือ plasmid สามารถถ่ายทอดไปยังบักเตรีสายพันธุ์เดียวกันหรือต่างสายพันธุ์ก็ได้ โดยวิธี conjugation, transduction หรือ transformation มีผลทำให้เกิดเชื้อบักเตรีที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายขนานขึ้นในเวลาเดียวกันหลาย ๆ สายพันธุ์ ปัจจุบันเบต้าแลคแตมเมสกลุ่ม plasmid เป็นสื่อ มีที่สำคัญคือชนิด TEM โดยพบจากเชื้อแกรมลบต่าง ๆ ได้ถึง 77.44% (การตรวจของ Matthew, 1979 จากบักเตรีแกรมลบจำนวน 363 stain)[6]

นอกจากเบต้าแลคแตมเมสสามารถ hydrolysis ที่วงเบต้าแลคแตมแล้ว เบต้าแลคแตมเมสยังมีฤทธิ์เป็น nonhydrolytic enzyme อีกคือ trapping โดยเอ็นซัยม์จะจับกับยาต้านจุลชีพเบต้าแลคแตมอย่างแน่น ทำให้ตัวยาต้านจุลชีพไม่เหลือไปจับกับ protein binding penicillin ซึ่งเป็นที่ออกฤทธิ์ของยาได้ เอ็นซัยม์นี้พบได้จากเชื้อ Enterobacter, Serratia และ Pseudomonas เป็นต้น โดยเป็นชนิด chromosomally mediate และแบบ inducible (Richmond-Sykes type I) ซึ่งมีผลทำให้เกิดการดื้อต่อยากลุ่มเซฟาโลสปอรินส์

การออกฤทธิ์ของเบต้าแลคแตมเมส สรุปได้ดังปฏิกริยาดังนี้[7]

$$E+S \rightleftharpoons E \cdot S \longrightarrow E\text{-}S' \longrightarrow E+P$$

เมื่อ E = enzyme

S = substrate (β-lactam)

E.S = enzyme-substrate complex (reversible)

E-S′ = acylated enzyme

P = hydrolyzed or inactive substrate

เบต้าแลคแตมเมสเมื่อจับกับยาเบต้าแลคแตมในระยะแรก (E.S) จับตัวเป็น complex ซึ่งปฏิกริยานี้ยัง revesible ได้ แต่ถ้ามีการเปลี่ยนเป็น acylated enzyme แล้วเบต้าแลคแตมจะถูก hydrolyte ได้ผลสุดท้ายเป็น inactive substrate (P) ซึ่งไม่มีฤทธิ์เป็นยาต้านจุลชีพ ในขณะเดียวกัน enzyme จะกลับเกิดขึ้นมาใหม่สามารถไปออกฤทธิ์ยับยั้งยาเบต้าแลคแตมอื่น ๆ ได้อีก (รูปที่ 3)

ปริมาณเบต้าแลคแตมเมสของเชื้อแกรมบวกและแกรมลบมีแตกต่างกัน เชื้อแกรมบวก เช่น Staphylococcus aureus สามารถสร้างเอ็นซัยม์ได้ในปริมาณมากและปล่อยออกฤทธิ์นอกผนังเซล ในขณะที่เชื้อแกรมลบสร้างเอ็นซัยม์ปริมาณไม่มากและอยู่เฉพาะบริเวณ periplasmic space

การแก้ปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพโดยการสร้างเอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมเมสอาจแก้ไขได้ 2 อย่างคือ การสังเคราะห์หรือผลิตยาตัวใหม่ที่คงทนต่อการทำลายของเอ็นซัยม์มากขึ้น หรือการสังเคราะห์สารบางอย่างที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอ็นซัยม์เพื่อให้คงเหลือตัวยาไปออกฤทธิ์ต่อจุลชีพต่อไป

ในปัจจุบันพบว่ามีสารหลายชนิดรวมทั้งยาต้านจุลชีพบางอย่างมีคุณสมบัติเป็นสารยับยั้งการทำงานของเบต้าแลคแตมเมสได้ (ตารางที่ 3) แต่มี sulbactam และ clavulanic acid มีคุณสมบัติเข้าได้กับ β-lactamase inhibitor ในอุดมการณ์ (ตารางที่ 4) มากที่สุด โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเบต้าแลคแตมเมสได้แบบถาวร (irreversible) หรือเป็น "suicide inhibitor" ในขณะที่ cefoxitin, methicillin หรือ Isoxazoyl penicillin มีฤทธิ์เป็นสารยับยั้งเบต้าแลคแตมเมสแบบชั่วคราว (reversible)

Fisher และคณะ[9] ได้ให้หลักการของ suicide Inhibitor ดังนี้ (รูปที่ 4)

1. เป็น competitive binding กับเอ็นซัยม์ โดย inhibitor จับที่ตำแหน่งเดียวกันกับ เอ็นซัยม์ ออกฤทธิ์กับ substrate (antibiotic)

2. Inhibitor ถูกเอ็นซัยม์เปลี่ยนเป็น acyl enzyme เช่นเดียวกับเอ็นซัยม์เปลี่ยน substrate

3. เกิด product ที่มีคุณสมบัติยับยั้งเอ็นซัยม์ได้อย่างถาวร

Sulbactam และ clavulanic acid (รูปที่ 5) มีลักษณะโครงสร้างคล้ายกับยาเบต้าแลคแตม แต่มีความไวในการจับกับเอ็นซัยม์สูง (higher binding affinities) กว่ายาเบต้าแลคแตม ดังนั้นเมื่อให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพเบต้าแลคแตม เอ็นซัยม์จะถูกจับและทำลายฤทธิ์ก่อน คงเหลือยาต้านจุลชีพออกฤทธิ์ต่อจุลชีพต่อไป

Sulbactam และ clavulanic acid ยับยั้งเบต้าแลคแตมเมสชนิด Plasmid mediated ได้แก่ Richmond-Sykes ชนิดที่ II, III, IV และ V ได้ดี ส่วน chromosomally mediated ชนิดที่ I (cephalosporinase) นั้นยับยั้งได้น้อย เช่น Pseudomonas aeruginosa หรือ enterobacter บางชนิด (ตารางที่ 5) สามารถสร้างเบต้าแลคแตมเมส Richmond-Sykes type I ได้บ่อยดังนั้นการนำ sulbactam หรือ clavulanic acid มาใช้ร่วมกับยาเบต้าแลคแตมกลุ่มเพนิซิลลินหรือแอมพิซิลลินเพื่อหวังฆ่าเชื้อ Pseudomonas aeruginosa จึงไม่ค่อยได้ผล ทั้งนี้อาจเนื่องจาก เอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมเมสชนิดที่ 1 นี้สามารถออกฤทธิ์แบบ nonhydrolytic กับยาเบต้าแลคแตม[10]

การนำสารยับยั้งมาใช้ทางคลินิก มีแล้วได้แก่ clavulanic acid ร่วมกับ Amoxycillin ในอัตราส่วน 1:2 (W/W) มีชื่อการค้า Augmentin หรือร่วมกับ Ticarcillin ในอัตราส่วน 1:15 (W/W) มีชื่อการค้า Timentin เป็นต้น ส่วน sulbactam มีรายงานนำมาใช้ร่วมกับแอมพิซิลลินเช่นกัน ในอัตราส่วน 1:2 และมีชื่อการค้า Unasyn โดยเมื่อให้สาร inhibitor เหล่านี้ร่วมกับยาต้านจุลชีพเบต้าแลคแตมแล้วสามารถลด minimal inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อลงได้มาก ทั้งนี้มีผลเฉพาะต่อเชื้อที่ดื้อยาโดยมีการสร้างเอ็นซัยม์เท่านั้น ในตารางที่ 6 แสดงผลของ sulbactam และ clavulanic acid กับเบต้าแลคแตมต่อ MIC ของเชื้อต่าง ๆ

การเปรียบเทียบผลการรักษาของ sulbactam และ clavulanic acid เมื่อใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพในปัจจุบันยังมีน้อย แต่ตามรายงาน sulbactam มีผลต่อเอ็นซัยม์ type I cephalosporinase มากกว่า clavulanic acid (Fur and Neu 1979)[14]

สรุป

อุบัติการของเอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมเมสก่อให้เกิดปัญหาดื้อยาต้านจุลชีพมีเพิ่มมากขึ้น ซึ่งการแก้ปัญหาดังกล่าววิธีหนึ่งคือการใช้สารที่ยับยั้งการทำงานของเอ็นซัยม์ เช่น sulbactam หรือ clavulanic acid โดยสารทั้ง 2 สามารถยับยั้งการทำงานของเอ็นซัยม์ Richmond-Sykes ชนิดที่ II, III, IV และ V ได้ จากห้องทดลองพบว่าเมื่อให้สารยับยั้งนี้ร่วมกับยาต้านจุลชีพเบต้าแลคแตม เช่น แอมพิซิลลิน หรือ อมๆกซิซิลลิน จะลด MIC ของยาดังกล่าวต่อเชื้อต่าง ๆ ลง โดยสารยับยั้งทั้ง 2 มี เภสัชศาสตร์คล้ายกับแอมพิซิลลินหรืออมๆกซิซิลลินอยู่แล้ว จึงสามารถบริหารได้ง่าย และยังไม่เพิ่มฤทธิ์ข้างเคียงแต่อย่างใด

Table I Enzymes which bacterial detoxify antibiotics[1]

Drug	Enzyme
Chloramphenicol	Chloramphenical acetyl transferases
β-Lactams (Penicillns and cephalosporins)	β-lactamases
Aminoglycosides	Acetylation, Adenylylation or Phosphorylation

Table II Classification of β-lactamases on the basis of method of genetic transmission and substrate profile[5]

Type of transmission	Major substrate	Bacteria enzymes	Representative enzymes	Richmond-Sykes type
Chromosome (constitutive)	Penicillin	S. aureus Streptomyces P. mirabilis P. morganii P. aeruginosa P. thomasii		II
Chromosome (inducible)	Cephalospolins	Acinetobacter (constitutive) Aeromonas B. fragilis (constitutive)		I
		Citrobacter E. coli (costitutive) H. influenzae P.mirabilis Klebsiella	P99 ampC	
		P. aeruginosa Salmonella Serratia Shigella	Sabath and Abraham	
Chromosome	Broad spectrum	Enterobacter Klebsiella spp E. coli	K1	IV
R plasmid	Broad spectrum	Enterobacteriaceae	TEM-1,2, SHV-1, HMS-1	III
R plasmid	Isoxazoyl penicillins	Enterobacteriaceas P. aeruginosa	OXA-1-3 PSE-1-4	V

Table III Mechanisms of β-lactamase inhibitor[3][8]

β-lactamase inhibitor	Mechanisms of action
Reversible inhibitor	
Isoxazoyl penicillins	Competitive inhibitor
Cefoxitin	Competive inhibitor
Izumenolide	Noncompetitive inhibitor
Irreversible inhibitor	
p-chloromeruribenzoate	Amino acid modifying
Aztreonam	Active-site-directed inhibitor
Sulbactam, clavulanic acid	Suicide inhibitor

Table IV Characteristics of an ideal β-lactamase inhibitors[3]

1. Irreversible inhibition of β-lactamases
2. Wide spectrum of activity
3. Physiochemical compatibility with antibiotic
4. Stable in aqueous solution
5. Similar pharmacokinetic profile
6. Limited intrinsic adverse effects
7. Minimal additive toxicity with antibiotic

Table V Summary of mechanisms of antibiotic resistance in selective bacteria[2]

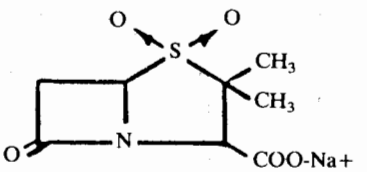
Microorganism	Antibiotic	Type of resistance	Prevalence*
Staphylococci	Penicillins	β-lactamase	Major
	Methicillin	Intrinsic and torelerance	Major
N. gonorrhoeae	Penicillin	β-lactamase (TEM-I)	Major
H. influenzae	Ampicillin	βlactamase (TEM-I)	Major
	Ampicillin	Intrinsic	Rare
Enterobacteriaceae	Penicillins and cephalosporins	β-lactamase and intrinsic Nonhydrolytic barrier	Major unknown
P. aeruginosa	Cephalosporins	β-lactamase (Type I) and Intrinsic	Major
	Carbenicillin	β-lactamase	Major
	Penicillin and Cephalosporins	Non hydrolytic barrier	unknown
B. fragilis	Cephalosporins	β-lactamase (Type I)	Major

* Since the exact prevalence is unknown, it is categorized as major (accounting for at least 50% of clinically important resistance), minor (<50%), or rare (<10%)

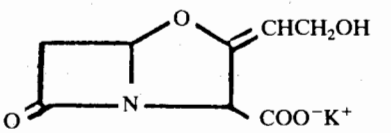
Table VI MIC of sulbactam and clavulanic acid plus β-lactam antibiotic as determined in noncomparative studies[11,12,13]

Bacteria	MIC 90 for clavulanic acid + **amoxycillin*** **(1:2 ratio)**	MIC 90 for sulbactam + **ampicillin*** **(1:2 ratio)**	MIC 90 for clavulanic acid + **Ticarcillin**** **(1:15 ratio)**
S. aureus			
Methicillin susceptible	2	2	64
Methicillin resistant	32	16	128
N. gonorrhoeae	0.44	0.31-2.5	1
H. influenzae	2	2.2	0.5-8
E. coli	64	102	32-64
Klebsiella spp	16	281	4-128
Indole-positive Proteus	83	184.5	1-8
Serratia spp	>128	28.9	64-128
Enterobacter spp	128	39	512
P. aeruginosa	>64	>100	512
Citrobacter freundii	>128	16	-
Citrobacter diversus	2	32	-
Salmonella	-	6.25	-
Bacteroides fragilis	0.5-0.8	5	4

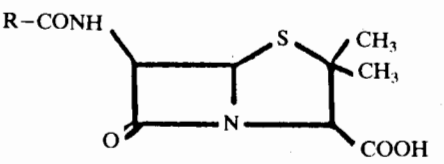
* All isolates were initially resistant (MIC>16 μg/ml) to ampicillin, amoxicillin
** Activity against clinical isolates



Sulbactam sodium
(sodium penicillanate sulfone)



Potassium clavulanate



Penicillin nucleus

Figure 5 Structural formulas of sulbactam, clavulanic acid and the penicillin nucleus.

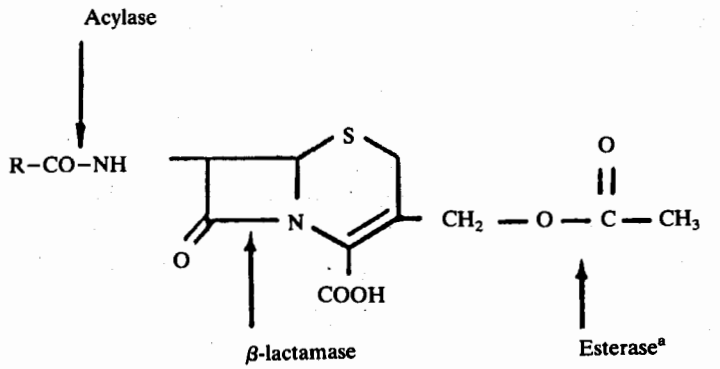


Figure 1. Illustration of sites of enzymatic attack on cephalosporins.
Acylases and β-lactamases are capable of attacking penicillins at corresponding locations within the penicllin nucleus.
[a]Only cephalosporins with an acetoxymethyl group at C-3 are susceptible to esterases.

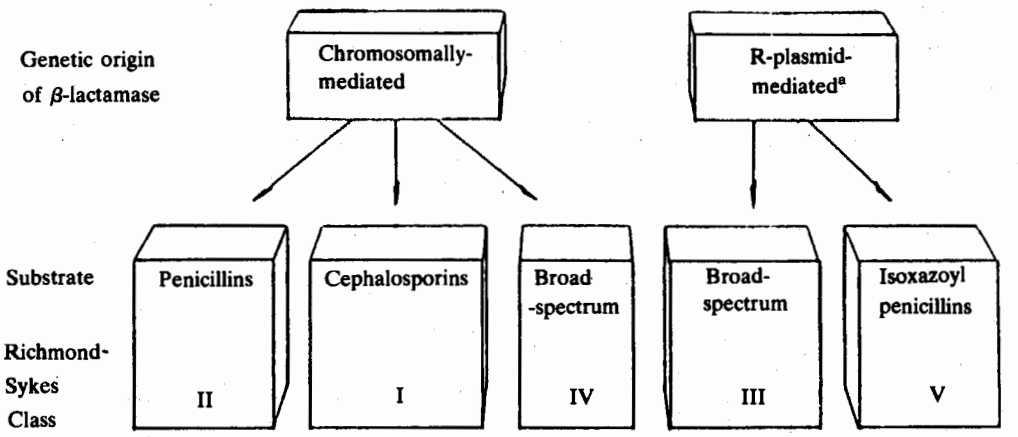


Figure 2. Mosified Sykes-Matthew classification system for β-lactamases (Sykes and Matthew, 1976).

[a]Includes TEM, SHV-1, HMS-1, OXA, and PSE enzymes.

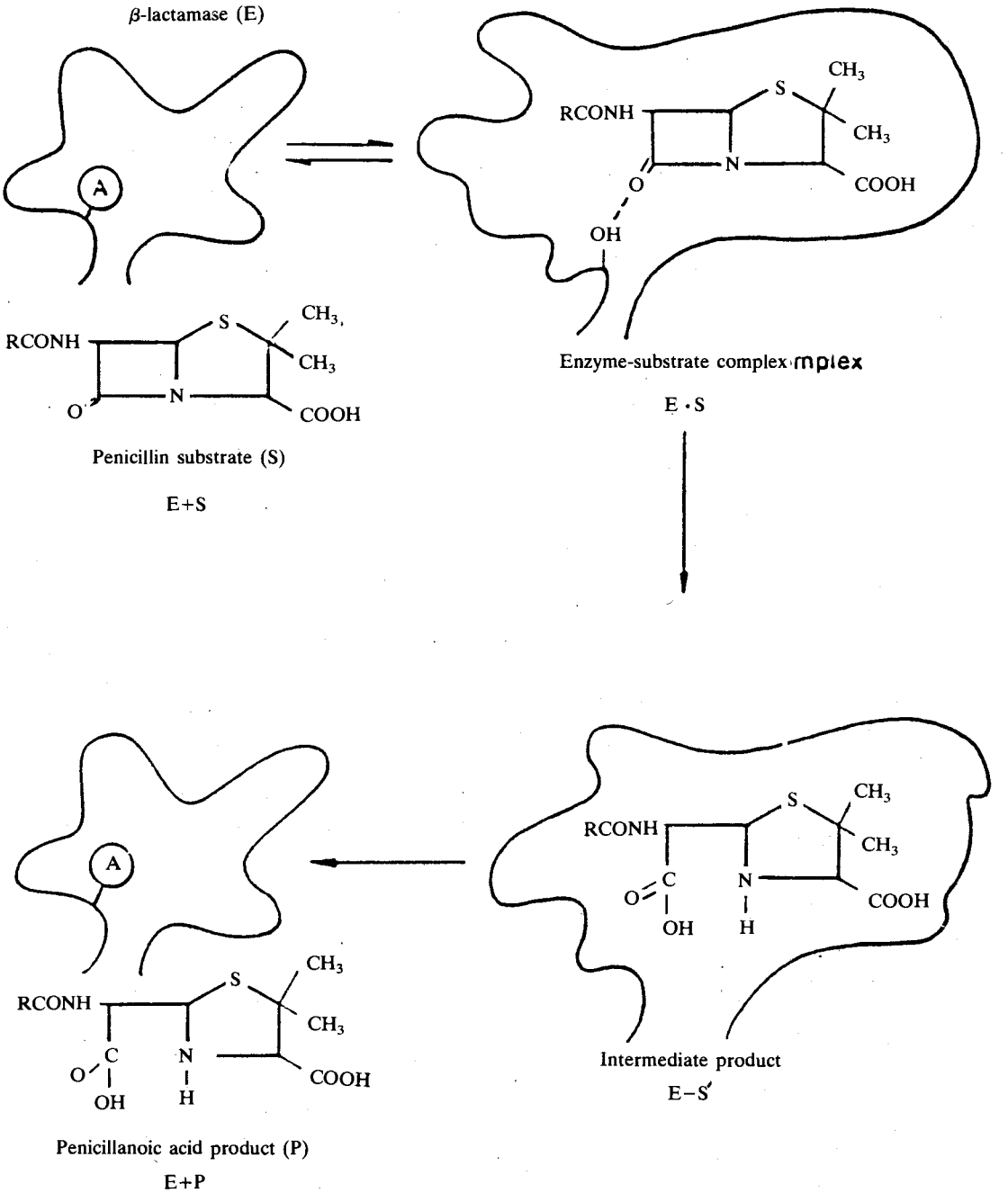
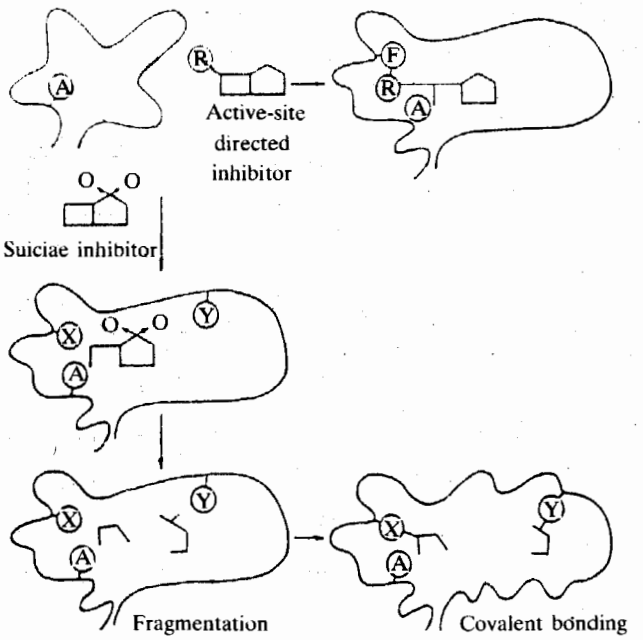


Figure 3 Reaction pathway for enzymatic hydrolysis of β-lactam antibiotic.
E = enzyme; S = substrate; A = active binding site; E . S = enzyme . substrate complex; E–S′ = acylated enzyme; P = hydrolyzed substrate.



A = active site

F = remote site

X and Y = other, unidentified sites

Figure 4

Diagrammatic representation of irreversible enzyme inhibition (adapted from Bush and Sykes, 1983). Enzyme is covalently bound and is not regenerated.

เอกสารอ้างอิง

1. Davies J. General mechanisms of antimicrobial resistance. Rev Infect Dis 1:1979; 23-29.
2. Labia R. β-Lactamase inhibition : concepts and therapeutic implications. Advanced therapeutic communications 1984.
3. Acar JF, Gutmann L, Williamson R (ed), β-lactamase inhibition : pharmacology, antimicrobial activity and pharmacolinetics. Advanced therapeutic communications 1985.
4. Richmond MH, Sykes RB. The beta-Lactamases of gram-negative bacterial and their possible physiological role. Adv. Microb Physiol. 1973, 9:1-88.
5. Sykes RB, Matthew M. The β-Lactamases of gramnegative bacteria and their role in resistance to β-Lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 1976, 2:115-157.
6. Matthew M, Plasmid-mediated β-Lactamases of gram-negative bacteria ; properties and distribution. J Antimicrob Chemother 1979, 5:349-358.
7. Abeles RH, Maycock AL, Suicide enzyme inactivators. Acc Chem Res 1976, 9:313-319.
8. Bush K, Sykes RB. Methodology for the study of β-lactamase. Antimicrob Agents Chemother, 1986; 30:6-10.
9. Fisher J, Charnas RL, Bradley SM, et al. Inactivation of The RTEM β-lactamase from Escherichia coli. Interaction of penam sulfones with enzyme. Biochem 1981; 20:2726-2731.
10. Sanders CC, Sanders WE Jr. Emergence of resistance during therapy with the newer β-lactam antibiotics; role of inducible β-lactamases and implications for the future. Rev Infect Dis 1983; 5:639-648.
11. Campoli-Richards DM, Brogden RN. Sulbactam/ampicillin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic propertics and therapeutic use. Durgs 1987; 33:577-609.
12. Bush K, β-Lactamas inhibitors from laboratory to clinic Clin Microbial Rev 1988; 1:109-123.
13. Sutherland R, Beale AS, Boon RJ, et al. Antibacterial acitivity of ticarcillin in the presence of clavulanate potassium, Am J Med, 1985; 79 (5B) 13-24.
14. Fu KP, Heu HC. Comparative inhibition of β-lactamases by novel β-lactam compound. Antimicrob Agents Chemother 1979a; 16:561-564.