

ประสิทธิภาพการใช้ยาในกลุ่ม Carbapenems
ร่วมกับยา Fosfomycin ต่อเชื้อ
Acinetobacter baumannii ที่ดื้อยาหลายกลุ่ม

นางสาวธิดานี สมุทรสกุลเจริญ
นางสาวปณิตา กิจจานนท์

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2557

Effectiveness of carbapenems in combination therapy
with fosfomycin on Multidrug-Resistant
Acinetobacter baumannii

MISS TICHANEE SAMUTSAKULCHAROEN
MISS PANITA KITJANONT

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY

2014

โครงการพิเศษ

เรื่อง ประสิทธิภาพการใช้ยาในกลุ่ม Carbapenems ร่วมกับยา Fosfomycin
ต่อเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อยาหลายกลุ่ม

(นางสาวธิดาณี สมุทรสกุลเจริญ)

(นางสาวปณิตา กิจจานนท์)

(ผศ.ดร. มัลลิกา ชมนาวัง)

อาจารย์ที่ปรึกษา

(ผศ.ดร. ปรีชา มณฑานติกุล)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

ประสิทธิภาพการใช้อยากกลุ่ม Carbapenems ร่วมกับยา Fosfomycin ต่อเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อยาหลายกลุ่ม

ธิดานี สมุทรสกุลเจริญ, ปณิศา กิจจานนท์

อาจารย์ที่ปรึกษา: มัลลิกา ชมนาวัง*, ปรีชา มณฑานติกุล**

*ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: อะซิเน็ตแบคทีเรีย บอมาเนีย, คาร์บาเพนิมส์, ฟอสโฟมัยซิน, การให้ยาร่วมกัน, เซดเกอร์บอร์ด

โครงการพิเศษนี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenems ได้แก่ biapenem, imipenem, meropenem และ doripenem ร่วมกับยา fosfomycin ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่พบว่ามีฤทธิ์ดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายกลุ่ม (Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*) ซึ่งเชื้อที่ใช้ในการทดลองแยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจำนวน 3 แห่งตามภูมิภาคต่างๆของประเทศไทย จำนวนทั้งหมด 111 ตัวอย่าง โดยนำมาคัดกรองได้ MDR *A. baumannii* จำนวน 99 ตัวอย่าง และทำการทดสอบศึกษาประสิทธิภาพในการใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกันด้วยวิธี broth microdilution checkerboard จากการทดสอบ พบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกันของทั้ง 4 คู่ยาส่วนใหญ่ให้ผลในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อเป็นแบบ indifference และ synergism ตามลำดับ โดยที่การใช้ยา biapenem ร่วมกับ fosfomycin ให้ผลทดสอบแบบ synergism เป็นจำนวนมากที่สุดเมื่อเทียบกับคู่ยาอื่นๆ รวมทั้งมีค่า FIC index ที่น้อยที่สุด โดยมีค่าเท่ากับ 0.18 และจากผลทางสถิติพบว่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผลที่เป็น synergism และ indifference ในแต่ละคู่ยา พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกคู่ยา นอกจากนี้การเปรียบเทียบผล indifference ระหว่างแต่ละคู่ยา พบว่า คู่ยา imipenem ร่วมกับ fosfomycin เมื่อเทียบกับคู่ยา meropenem ร่วมกับ fosfomycin และเทียบกับคู่ยา doripenem ร่วมกับ fosfomycin มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นเพียงการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ แม้จะมีแนวโน้มที่ดีในการใช้ยาทั้งสองกลุ่มร่วมกันแต่ก็ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมระหว่างการใช้ยาร่วมกันของทั้งสองกลุ่มทั้งทางห้องปฏิบัติการ การศึกษาในสัตว์ทดลอง และการศึกษากับผู้ป่วยต่อไป

Abstract

Effectiveness of carbapenems in combination therapy with fosfomycin on Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*

Tichanee Samutsakulcharoen, Panita Kitjanont

Project advisor : Mullika Chomnawang*, Preecha Montakantikul**

*Department of Microbiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword : *Acinetobacter baumannii*, Carbapenems, Fosfomycin, Drug combination, Checkerboard

The aim of this project is to study *in vitro* effectiveness of combination between carbapenems (imipenem, meropenem, doripenem and biapenem) and fosfomycin against multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from hospitals located in different regions of Thailand. The 99 out of 111 clinical isolates were selected as MDR *A. baumannii* by disk diffusion method. To determine the effectiveness of combinations, the checkerboard assay was performed and calculated for FIC index (FICI). The results showed that most drug combinations were indifference ($0.5 < \text{FICI} \leq 4$) and synergism ($\text{FICI} \leq 0.5$). Interestingly, there were no antagonism ($\text{FICI} > 4$) observed in our study. Among all combinations, biapenem and fosfomycin gave the most synergistic results with the minimal FICI at 0.18. There were statistically significant different between synergistic and indifference results in each combination. The indifference results of imipenem plus fosfomycin is statistically significant different to meropenem plus fosfomycin and doripenem plus fosfomycin.

Based on the experiment, the combinations of carbapenems and fosfomycin tend to have effectiveness result. However, this result was the summary from only *in vitro* study. Therefore, *in vivo* and clinical studies in human are still needed.