การศึกษาลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาไบอะพีเนมร่วมกับยาฟอสโฟมัยซินโซเดียม ต่อการต้านเชื้ออีซีเนโตแบคเตอร์ บอมมานิไอ โดยวิธี *In vitro* time-kill assay

นางสาวทิพรัตน์ อยู่สวัสดิ์
นายพลอนันต์ คงคาพิทักษ์กุล

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2560

PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC (PK/PD) CHARACTERISTIC OF BIAPENEM COMBINATION WITH FOSFOMYCIN SODIUM AGAINST *ACINETOBACTER BAUMANNII* BASED ON *IN VITRO* TIME-KILL ASSAY

MISS TIPPARAT YOOSAWAD
MR PONANAN KONGKAPITAKKUN

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY
2017

โครงการพิเศษ

เรื่อง การศึกษาลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาไบอะพีเนมร่วมกับยาฟอสโฟมัยซิน โซเดียม ต่อการต้านเชื้ออีซีเนโตแบคเตอร์บอมมานิไอโดยวิธี In vitro time-kill assay

.....

(นางสาวทิพรัตน์ อยู่สวัสดิ์)

.....

(นายพลอนันต์ คงคาพิทักษ์กุล)

.....

(รศ. ดร.ปรีชา มนทกานติกุล)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....

(รศ. ดร.มัลลิกา ชมนาวัง)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การศึกษาลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาไบอะพีเนมร่วมกับยาฟอสโฟมัยซิน โซเดียม ต่อการต้านเชื้ออซีเนโตแบคเตอร์ บอมานิอายโดยวิธี In vitro time-kill assay

ทิพรัตน์ อยู่สวัสดิ์, พลอนันต์ คงคาพิทักษ์กุล

อาจารย์ที่ปรึกษา : ปรีชา มนทกานติกุล*, มัลลิกา ชมนาวัง**

*ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : อะซีนีโตแบคเตอร์ บอมานิอาย, ไบอะพีเนม, ฟอสโฟมัยซิน, การให้ยาร่วมกัน, ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์, ไทม์คิล

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา biapenem ร่วมกับยา fosfomycin sodium ที่มีต่อประสิทธิภาพการต้านเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายกลุ่ม (Multidrug-Resistant *A. baumannii*) โดยวิธี time-kill assay ซึ่งเชื้อ *A. baumannii* ทั้งหมด 5 สายพันธุ์ที่ใช้ในการทดลองได้คัดเลือกมาจากตัวอย่างเชื้อที่มีผลการทดสอบเสริมฤทธิ์กันโดยวิธี chequerboard ที่มีลักษณะเป็น MDR *A. baumannii* โดยมีค่า MIC ของยา fosfomycin sodium ต่างกัน กำหนดให้ยาทั้งสองชนิดที่ 0.5, 1, 2 และ 4 เท่าของ MIC ทั้งในรูปแบบยาเดี่ยว และยาทั้งสองชนิดร่วมกัน นับจำนวนเชื้อที่ระยะเวลา 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง จากการทดลองพบว่า การให้ยาทั้งสองชนิดที่มีความเข้มข้น 2 และ 4 เท่าของ MIC ให้ประสิทธิภาพสูงสุดในการยับยั้งหรือฆ่าเชื้อภายใน 2 ชั่วโมง โดยที่ยา biapenem มีแนวโน้มควบคุมการเจริญของเชื้อได้ดีกว่ายา fosfomycin sodium และเมื่อให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันพบว่า การให้ความเข้มข้นยา biapenem อย่างน้อย 1 เท่าของ MIC ร่วมกับการเพิ่มความเข้มข้นของ fosfomycin sodium สามารถลดจำนวนเชื้อ และเพิ่มระยะเวลาในการยับยั้งหรือฆ่าเชื้อได้ดีขึ้น

การศึกษานี้ทำให้ทราบถึงลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาทั้งสองชนิด และแนวโน้มที่ดีในการใช้ยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกัน ซึ่งสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในด้านรูปแบบการบริหารยาอย่างเหมาะสม อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเชิงคลินิกเพิ่มเติมเพื่อประเมินประสิทธิภาพการรักษาจากการใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันกับผู้ป่วยต่อไป

Abstract

Pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) characteristic of biapenem combination with fosfomycin sodium against *Acinetobacter baumannii* based on *In vitro* time-kill assay

Tipparat Yoosawad, Polanan Kongkapitakkun

Project advisor : Preecha Montakantikul*, Mullika Chomnawang **

*Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

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

Keyword : *Acinetobacter baumannii*, biapenem, fosfomycin, antibiotic combination therapy, Pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) characteristic, time-kill

The objective of this present study was to study the pharmacokinetic and pharmacodynamics characteristics of combination therapy between biapenem and fosfomycin sodium that demonstrated inhibitory effect against Multidrug-Resistance *Acinetobacter baumannii*, which was testing by time-kill assay. There were five strains of MDR *A. baumannii*, differences in MIC of fosfomycin sodium selected by synergistic testing of chequerboard method. Time-kill assays were performed using biapenem and fosfomycin sodium as monotherapy and in combination at concentration of 0.5, 1, 2 and 4 times of the MICs. Viable cells were counted at 0-, 2-, 4-, 6-, 8-, 12-, 24-hour. The study of both agents demonstrated that 2 and 4 times of MIC were the maximally achievable either bacteriostatic or bactericidal against MDR *A. baumannii* within 2-hr. Biapenem was better than fosfomycin sodium for controlling bacterial growth and sustaining either inhibition or killing time. In combination biapenem at 1xMIC with higher concentration of fosfomycin sodium showed decreasing and maintaining of the bacteria.

This study exhibited pharmacokinetic and pharmacodynamics characteristics of both agents and good tendency for using combining two agents. These could be applicable for appropriately selecting drug administration. However, the further clinical studies should perform. In order to evaluate the efficacy of using the combination of two agents in patients.