

**EFFECTS OF AMIKACIN, CEFTAZIDIME, AND FOSFOMYCIN
COMBINATION AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT
*PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

MANAT SITTHICHAJ

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHARMACY
(CLINICAL PHARMACY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2006**

**ISBN-974-04-7877-8
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

ผลการใช้ อะมิกาซิน และเซฟตาซิดิม ร่วมกับ ฟอสโฟไมซิน ในการต้านเชื้อชูโดโมนาส แอโรจิโนซา ที่คือยาหลายขนาน (EFFECTS OF AMIKACIN, CEFTAZIDIME, AND FOSFOMYCIN COMBINATION AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*)

มานัส สิทธิชัย 4737149 PYCP/M

ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: ปรีชา มณฑานติกุล, Pharm.D., BCPS., มล.สุมาลย์ สาระยา, Ph.D. (Pharmacokinetics), จิระชัย วัชรารุท, M.D. (Diplomate Thai Board of Internal Medicine, Diplomate Thai Board of Internal Medicine Infectious Disease)

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลทางห้องปฏิบัติการของการใช้ อะมิกาซิน และเซฟตาซิดิม ร่วมกับฟอสโฟไมซิน ในการต้านเชื้อชูโดโมนาส แอโรจิโนซาที่คือยาหลายขนาน และใช้หลักเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ เพื่อหาข้อกำหนดการบริหารยา (dosage regimen) ที่เหมาะสมที่สุดในการรักษาโรคติดเชื้อดังกล่าว โดยทำการทดลองที่ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ตั้งแต่ กรกฎาคม พ.ศ. 2548 ถึง มีนาคม พ.ศ. 2549 กับเชื้อจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลชลบุรี ทั้งหมด 34 สายพันธุ์ ที่มีการดื้อยาในระดับสูง โดยมีค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ร้อยละ 50 และ ร้อยละ 90 (MIC_{50} และ MIC_{90}) ของ อะมิกาซิน เซฟตาซิดิม และ ฟอสโฟไมซิน เป็น $> 256 \mu\text{g/mL}$ $> 256 \mu\text{g/mL}$ และ $> 1024 \mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ ผลการให้ยาร่วมกันระหว่าง อะมิกาซิน และเซฟตาซิดิม นั้นสามารถลด MIC ของเชื้อลงได้ 14 สายพันธุ์ (ร้อยละ 41.18) มีดัชนี fractional inhibitory concentration (FIC) เฉลี่ย 1.61 ± 0.53 โดยจัดเป็น synergism 1 ครั้ง (ร้อยละ 2.94) additivity 33 ครั้ง (ร้อยละ 97.06) ทั้งนี้ไม่พบการต้านฤทธิ์กัน

การทดสอบให้ ฟอสโฟไมซิน ร่วมกับ อะมิกาซิน และ เซฟตาซิดิม ด้วยวิธี agar well พบว่าจำนวนสายพันธุ์ที่ถูกลบยังมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น และการเพิ่มความเข้มข้นของ ฟอสโฟไมซิน ที่ให้ร่วมกับอะมิกาซิน และ เซฟตาซิดิม พบว่าช่วยเพิ่มฤทธิ์ของสูตรยาสามรายการดังกล่าว โดยได้ผลการยับยั้งเชื้อที่ดีเมื่อใช้ความเข้มข้นของ ฟอสโฟไมซิน ที่ไม่น้อยกว่าค่า MIC ของ ฟอสโฟไมซิน การศึกษาในครั้งนี้สรุปว่าการใช้หลักการเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ เพื่อหาข้อกำหนดการบริหารยามักได้ขนาดยาที่ใช้สูงมาก อย่างไรก็ตามหากเป็นเชื้อที่มีค่า MIC ของ อะมิกาซิน เซฟตาซิดิม และ ฟอสโฟไมซิน น้อยกว่าหรือเท่ากับ $80 \mu\text{g/mL}$ $50 \mu\text{g/mL}$ และ $200 \mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ สูตรยาดังกล่าวอาจเป็นทางเลือกในการรักษาโรคติดเชื้อชูโดโมนาส แอโรจิโนซาที่คือยาหลายขนานได้

110 หน้า ISBN 974-04-7877-8

EFFECTS OF AMIKACIN, CEFTAZIDIME, AND FOSFOMYCIN COMBINATION AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

MANAT SITTHICHAI 4737149 PYCP/M

M.Sc. in Pharm (CLINICAL PHARMACY)

THESIS ADVISORS: PREECHA MONTAKANTIKUL, Pharm.D., BCPS., M.L.SUMARN SARAYA, Ph.D. (Pharmacokinetics), JIRACHAI WIWARAWOOTH, M.D. (Diplomate Thai Board of Internal Medicine, Diplomate Thai Board of Internal Medicine Infectious Disease)

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the *in vitro* effects of triple combination; amikacin, ceftazidime, and fosfomycin on multidrug-resistant *Pseudomona aeruginosa* (MDR-PA) clinical isolates and to determine the optimal dosage regimen of this combination by using pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) approach. This study, designed as an experimental study, was performed at the Department of Microbiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University during July 2005 to March 2006. The study comprised 34 MDR-PA clinical isolates from patients admitted at Chonburi Hospital. They showed high level resistance with the minimum inhibitory concentration at 50% (MIC₅₀) and MIC₉₀ of amikacin, ceftazidime, and fosfomycin, at > 256 µg/mL, > 256 µg/mL, and > 1024 µg/mL, respectively. The combination of amikacin and ceftazidime can decrease the MIC of either amikacin or ceftazidime within 14 isolates (41.18%). According to the fractional inhibitory concentration (FIC) index, there was 1 synergism (2.94%) and 33 additivities (97.06%) with the mean FIC index 1.61±0.53. More importantly, none of them showed antagonistic activities.

The agar well method demonstrated that the addition of fosfomycin to the combination of amikacin and ceftazidime could increase the number of susceptible isolates. For instance, the higher concentration of fosfomycin provided the trends of greater activities of the triple combination. In addition, concentration of fosfomycin which was used in combination with amikacin and ceftazidime should be at least its MIC to optimize antimicrobial interaction. Throughout, the calculated dosage regimen based on PK/PD data resulted in extremely huge dosage. However, if the strain had MIC against amikacin, ceftazidime, and fosfomycin equal to or less than 80 µg/mL, 50 µg/mL, and 200 µg/mL, respectively, this combination would be a candidate for treatment of MDR-PA infections. In conclusion, the study demonstrated that this triple combination might be of benefit to overcome the organism.

**KEY WORDS : AMIKACIN/CEFTAZIDIME/FOSFOMYCIN/COMBINATION/
MULTIDRUG-RESISTANT/*PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.**