

**THE PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC STUDY BY  
USING MONTE CARLO SIMULATION TO PREDICT THE  
EFFECTIVENESS OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM  
AGAINST EXTENDED SPECTRUM  $\beta$ -LACTAMASE  
PRODUCING *ESCHERICHIA COLI* AND *KLEBSIELLA  
PNEUMONIAE***



**JANTANA HOUNGSAITONG**

**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**

**2010**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

THE PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC STUDY BY USING MONTE CARLO SIMULATION TO PREDICT THE EFFECTIVENESS OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM AGAINST EXTENDED SPECTRUM  $\beta$ -LACTAMASE PRODUCING *ESCHERICHIA COLI* AND *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

JANTANA HOUNGSAITONG 5136821 PYCP/M

M.Sc. in Pharm (CLINICAL PHARMACY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: BUSBA CHINDAVIJAK, Ph.D. (CLINICAL PHARMACOKINETIC), PATTARACHAI KIRATISIN, Ph.D. (MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY)

ABSTRACT

The objective of this study was to determine minimum inhibitory concentration (MIC) distribution, dosage regimens and infusion times of piperacillin/tazobactam that provided the optimal pharmacodynamic effect against extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing organism infections.

A 10,000 virtual patient Monte Carlo simulation was performed for piperacillin/tazobactam (10 different dosage regimens). Published pharmacokinetic parameters in log-normal distributions and MIC from the present study were incorporated. The MIC distribution was tested with 300 isolates of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from hospitalized patients at Siriraj hospital, Thailand, and a biphasic pattern was found. The MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> and %R (resistance) for piperacillin/ tazobactam against ESBL-producing *K. pneumoniae* were 32  $\mu$ g/mL, >256  $\mu$ g/mL, and 34%, and against ESBL-producing *E.coli* were 6  $\mu$ g/mL, 256  $\mu$ g/mL, and 18.5%, respectively. The simulation revealed that at the same daily doses of piperacillin, the extended and continuous infusion provided a higher target attainment rate over 0.5 hr intermittent infusions.

In conclusion, prolonged and continuous infusion regimens were more appropriate than intermittent infusion against ESBL- producing organisms.

KEY WORDS: PIPERACILLIN/TAZOBACTAM/ MONTE CARLO SIMULATION/  
ESBL-PRODUCING GRAM NEGATIVE ORGANISMS

157 pages

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ โดยใช้แบบจำลองมอนติ คาร์โล เพื่อประเมินประสิทธิภาพของพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแตมในการต้านเชื้อเอสเชอริเชีย โคลิและเชื้อเครปเชียลา นิวโมเนอีที่สร้างเอนซัยม์เบต้าแลคทาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย

THE PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC STUDY BY USING MONTE CARLO SIMULATION TO PREDICT THE EFFECTIVENESS OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM AGAINST EXTENDED SPECTRUM  $\beta$ -LACTAMASE PRODUCING *ESCHERICHIA COLI* AND *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

จันทนา ห่วงสายทอง 5136821 PYCP/M

ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: บุญบา จินดาวิจักขณ์, Ph.D. (CLINICAL PHARMACOKINETIC),  
ภัทรชัย กীরดีสิน, Ph.D. (MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY)

#### บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาค่าการกระจายของระดับความเข้มข้นน้อยที่สุดที่สามารถต้านเชื้อที่สร้างเอนซัยม์เบต้าแลคทาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย และรูปแบบการบริหารยาที่ให้ค่าทางเภสัชพลศาสตร์ที่เหมาะสม

ทำการจำลองเภสัชจลนศาสตร์ของพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแตม (บริหารยา 10 รูปแบบ) ใน 10,000 คนเสมือนโดยอาศัยแบบจำลองมอนติ คาร์โล และค่าเภสัชจลนศาสตร์แสดงแบบถ้อยถนอร์มอลที่ได้จากบทความตีพิมพ์ร่วมกับค่าระดับความเข้มข้นที่น้อยที่สุดที่สามารถต้านเชื้อ (MIC) ที่ได้ในการศึกษานี้ ทั้งนี้ได้ทดสอบค่าการกระจายของระดับความเข้มข้นน้อยที่สุดที่สามารถต้านเชื้อเอสเชอริเชีย โคลิและเชื้อเครปเชียลา นิวโมเนอีที่สร้างเอนซัยม์เบต้าแลคทาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย จากโรงพยาบาลศิริราชจำนวน 300 ไอโซเลต และพบค่าการกระจายมีรูปแบบ 2 ส่วน โดย MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>, และ ร้อยละการคือยาของเครปเชียลา นิวโมเนอีมีค่าเท่ากับ 32 มกค/มล., >256 มกค/มล. และร้อยละ 34 และเอสเชอริเชีย โคลิเท่ากับ 6 มกค/มล., 256 มกค/มล. และร้อยละ 18.5 ตามลำดับ ผลการจำลองพบว่าการบริหารยาพิเพอราซิลลินที่มีขนาดยาต่อวันเท่ากัน การเพิ่มระยะเวลาบริหารยา และการบริหารยาแบบต่อเนื่องสามารถให้อัตราการเข้าถึงระดับยาเป้าหมายสูงกว่าการบริหารยาระยะสั้น

การเพิ่มระยะเวลาบริหารยาและการบริหารยาแบบต่อเนื่องของยาพิเพอราซิลลิน/ ทาโซแบคแตมเหมาะสมในการต้านเชื้อสร้างเอนซัยม์เบต้าแลคทาเมสชนิดฤทธิ์ขยายมากกว่าบริหารยาระยะสั้นเป็นรอบๆ