

# XÁC ĐỊNH HIỆU QUẢ PHỐI HỢP HAI CARBAPENEM IN VITRO TRÊN CÁC CHỦNG *K. PNEUMONIAE* SINH CARBAPENEMASE

Phạm Hồng Nhung<sup>✉</sup>, Nguyễn Mỹ Linh

Trường Đại học Y Hà Nội

*Thử nghiệm đánh giá hiệu quả phối hợp hai carbapenem bằng Etest trên 50 chủng *K. pneumoniae* đề kháng carbapenem ở các mức độ khác nhau được cho thấy cặp phối hợp ertapenem + meropenem có hiệu quả hiệp đồng tác dụng trên 3 chủng, cộng tác dụng trên 47 chủng còn cặp cặp phối hợp ertapenem + imipenem có hiệu quả hiệp đồng tác dụng trên 7 chủng, cộng tác dụng trên 43 chủng. Không có hiện tượng đối kháng tác dụng khi phối hợp các cặp kháng sinh khác nhau trên cả 50 chủng. Khả năng hiệp đồng tác dụng của phối hợp ertapenem + imipenem có xu hướng tăng lên khi MIC carbapenem thấp. Phối hợp hai carbapenem là một lựa chọn điều trị có thể cân nhắc cho các nhiễm trùng *K. pneumoniae* kháng carbapenem.*

**Từ khoá:** *K. pneumoniae*, phối hợp hai carbapenem.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kháng kháng sinh luôn là một vấn đề đáng quan ngại không chỉ của ngành y tế mà còn là vấn đề của toàn xã hội. Nhiễm trùng gây ra bởi các vi khuẩn kháng kháng sinh làm kéo dài thời gian điều trị, tăng chi phí, tăng tỉ lệ tàn tật và tử vong.<sup>1</sup> Với tình trạng kháng thuốc ngày càng gia tăng, vấn đề kháng kháng sinh đã được Tổ chức Y tế liệt kê là một trong mười mối đe dọa với sức khỏe toàn cầu trong năm 2019.<sup>2</sup> Trong đó, Enterobacterales kháng carbapenem (CRE) là một trong các vi khuẩn dẫn đầu trong danh sách các vi khuẩn kháng thuốc nguy hiểm nhất.<sup>3</sup> Trong thập kỉ qua, CRE là tác nhân phổ biến gây nhiễm trùng bệnh viện nghiêm trọng với tỉ lệ tử vong vượt quá 50% trong một số báo cáo.<sup>4</sup>

Các kháng sinh có thể lựa chọn điều trị CRE rất hạn chế bao gồm polymyxins, tigecycline, fosfomycin và aminoglycosides. Tuy nhiên, tỉ lệ CRE kháng các kháng sinh này đang ngày càng gia tăng.<sup>4,5</sup> Điều đó đòi

hỏi cần có các hướng nghiên cứu mới trong điều trị CRE. Một số thuốc mới được nghiên cứu trong điều trị CRE bao gồm: cefiderocol, plazomicin, eravacycline ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam nhưng chưa ra đời hoặc chưa được đưa ra thị trường sử dụng nên chiến lược nâng cao hiệu quả của các thuốc sẵn có như tăng liều, thay đổi chế độ, cách thức dùng thuốc hay phối hợp các kháng sinh là những giải pháp tình thế đang được nghiên cứu và áp dụng. Trong đó, phối hợp hai carbapenem được coi là một trong những liệu pháp điều trị cứu cánh cho nhiễm trùng nặng do CRE.<sup>6,7</sup> Các nghiên cứu hiện có về liệu pháp phối hợp hai carbapenem đưa ra các kết quả không thống nhất về khả năng hiệp đồng, điều này có thể do các nghiên cứu được thực hiện trên các chủng vi khuẩn khác nhau về cơ chế và mức độ đề kháng.<sup>6-14</sup> Do đó, cần tiếp tục thực hiện các nghiên cứu in vitro để làm rõ hơn hiệu quả phối hợp hai carbapenem đối với các chủng CRE.

Tại Trung tâm Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai là nơi thường xuyên tiếp nhận điều trị các ca bệnh nặng, *K. pneumoniae* đa kháng là một trong các tác nhân gây bệnh hàng đầu với tỉ lệ phân lập là 15,2% và độ nhạy cảm với

Tác giả liên hệ: Phạm Hồng Nhung

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hongnhung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 15/07/2022

Ngày được chấp nhận: 15/08/2022

carbapenem chỉ còn khoảng 40%.<sup>15,16</sup> Do vậy, nghiên cứu phối hợp hai carbapenem trên các chủng *K. pneumoniae* sẽ là cơ sở lý thuyết cho việc lựa chọn phác đồ điều trị này trên thực tế.

Với các lý do nêu trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu sau: Đánh giá hiệu quả phối hợp hai carbapenem trên các chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase bằng kỹ thuật Etest.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Các chủng *K. pneumoniae* đề kháng carbapenem theo cơ chế sinh carbapenemase phân lập được tại Trung tâm Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019 đến 2020.

#### Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Các chủng *K. pneumoniae* có các giá trị MIC carbapenem ở các mức độ đề kháng khác nhau (MIC imipenem và meropenem từ 1 -> 32 µg/ml).

#### Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Các chủng *K. pneumoniae* phân lập được từ cùng một bệnh nhân.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả.

**Cỡ mẫu:** 50 chủng chọn có chủ đích.

#### Nội dung nghiên cứu

+ Thu thập các chủng *K. pneumoniae* đã được xác định kháng carbapenem theo phương pháp kháng sinh hệ thống tự động thường quy

tại Bệnh viện Bạch Mai.

+ Lựa chọn đủ 50 chủng có các giá trị MIC carbapenem ở các mức độ đề kháng khác nhau. Ưu tiên các chủng có MIC carbapenem thấp để đảm bảo mặc dù đã kháng carbapenem nhưng nếu hiệp đồng tác dụng khi phối hợp, MIC đủ thấp để tính liều điều trị an toàn cho bệnh nhân.

+ Xác định MIC của ertapenem, meropenem, imipenem bằng kỹ thuật Etest.

+ Để đánh giá phối hợp hai kháng sinh, từ giá trị MIC đã xác định được bằng phương pháp Etest, đặt hai dải Etest vuông góc nhau tại vị trí MIC của mỗi dải.

+ Đọc giá trị MIC của mỗi kháng sinh sau khi đặt phối hợp và tính FIC theo công thức.

**Công thức:**  $\Sigma FIC = FIC$  của kháng sinh A + FIC của kháng sinh B, trong đó:

+ FIC của kháng sinh A = MIC của A trong phối hợp/MIC của A đơn lẻ.

+ FIC của kháng sinh B = MIC của B trong phối hợp/MIC của B đơn lẻ.

- Hiệp đồng tác dụng khi  $\Sigma FIC \leq 0,5$ .

- Cộng tác dụng khi  $0,5 < \Sigma FIC \leq 4$ .

- Đối kháng tác dụng khi  $\Sigma FIC > 4$ .

+ Thực hiện xác định MIC của carbapenem bằng Etest với chủng *P. aeruginosa* ATCC 27853 mỗi lần làm.

**3. Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu chỉ thực hiện trên các chủng vi khuẩn, không can thiệp đến bệnh nhân và cũng không thay đổi phác đồ điều trị của bệnh nhân.

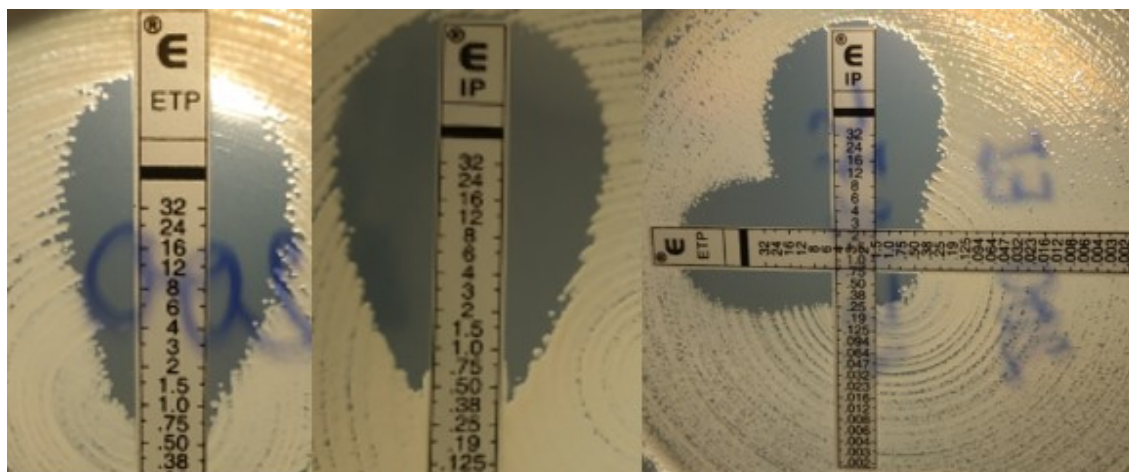
## III. KẾT QUẢ

**Bảng 1. Hiệu quả phối hợp ertapenem + meropenem và ertapenem + imipenem**

Hiệu quả tương tác	Phối hợp ertapenem + meropenem	Phối hợp ertapenem + imipenem
Hiệp đồng	3	7
Cộng tác dụng	47	43
Đối kháng	0	0
Tổng số chủng	50	50

Đối với cặp phối hợp ertapenem + meropenem, có 3/50 (6%) chủng có tương tác hiệp, có 47/50 (94%) chủng quan sát thấy tương tác cộng tác dụng. Khi phối hợp ertapenem + imipenem, có 7/50 (14%) chủng có hiệp đồng

tác dụng, 43/50 (86%) chủng có tương tác cộng tác dụng. Không có hiện tượng đối kháng nào khi thử nghiệm phối hợp ertapenem + meropenem cũng như ertapenem + imipenem trong 50 chủng được thử nghiệm.



Hình 1. Etest ertapenem và imipenem thử nghiệm đơn thử nghiệm phối hợp (cộng tác dụng)

Bảng 2. Mức độ tương tác giữa ertapenem + imipenem và ertapenem + meropenem theo MIC ertapenem

MIC đơn ertapenem ( $\mu\text{g/ml}$ )	meropenem + ertapenem		imipenem + ertapenem		Tổng số chủng
	Hiệp đồng	Cộng tác dụng	Hiệp đồng	Cộng tác dụng	
0,5	0	0	0	0	1
1	0	1	0	1	2
2	0	3	0	1	1
4	0	4	1	3	3
8	0	2	1	1	4
16	0	1	0	1	15
32	1	1	1	1	2
> 32	2	35	4	33	37
Tổng	3	47	7	43	50

Theo MIC ertapenem, tỷ lệ xuất hiện hiệp đồng tác dụng chủ yếu thấy ở các chủng có MIC ertapenem không quá cao cho cả cặp phối hợp ertapenem với imipenem và ertapenem với meropenem.

**Bảng 3. Mức độ tương tác giữa 2 kháng sinh trong phối hợp ertapenem + imipenem theo MIC imipenem**

MIC imipenem (µg/ml)	Hiệp đồng	Cộng tác dụng	Tổng số chủng
0,5	0	4	4
1	0	2	2
2	2	7	9
4	0	15	15
8	3	6	9
16	0	3	3
32	0	2	2
> 32	2	4	6
Tổng	7	43	50

Theo MIC imipenem, các chủng xuất hiện hiệp đồng tác dụng khi thử nghiệm có MIC bằng 2, 8 hoặc > 32 µg/ml. Không thấy các chủng ở các MIC khác có hiện tượng hiệp đồng tác dụng.

**Bảng 4. Mức độ tương tác giữa 2 kháng sinh trong phối hợp ertapenem + meropenem theo MIC meropenem**

MIC meropenem (µg/ml)	Hiệp đồng	Cộng tác dụng	Tổng số chủng
0,5	0	2	2
1	0	5	5
2	0	2	2
4	0	5	5
8	1	6	7
16	1	10	11
32	0	3	3
> 32	1	14	15
Tổng	3	47	50

Theo MIC meropenem, các chủng xuất hiện hiệp đồng tác dụng khi thử nghiệm có MIC bằng 8, 16 hoặc > 32 µg/ml. Không thấy các chủng ở các MIC khác có hiện tượng hiệp đồng tác dụng.

#### IV. BÀN LUẬN

Khi xem xét trong phối hợp hai carbapenem, đối với cả 3 loại carbapenem trong nghiên cứu, quy ước giá trị MIC > 32 µg/ml cho các chủng có MIC ≥ 64 µg/ml. Điều này có thể dẫn tới đánh

giá sai khả năng tương tác của một số chủng từ hiệp đồng trở thành cộng tác dụng. Tuy nhiên, thực tế chúng tôi đã thử nghiệm xác định MIC của các chủng có MIC  $\geq 64$   $\mu\text{g/ml}$  thì đều thấy chúng có MIC  $> 128$   $\mu\text{g/ml}$ , lớn hơn rất nhiều 64  $\mu\text{g/ml}$ . Dựa trên kết quả trong các nghiên cứu trước đây, chúng tôi nhận thấy tương tác hiệp đồng xuất hiện tại nồng độ phối hợp thấp nhất là  $0,125 \times \text{MIC}$  của mỗi kháng sinh.<sup>12</sup> Do đó, các chủng có MIC  $> 128$   $\mu\text{g/ml}$  nếu có hiệp đồng tác dụng thì có khả năng giảm MIC tới ngưỡng 32  $\mu\text{g/ml}$  không có giá trị thực tiễn trên lâm sàng, bởi vì, chế độ liều tối ưu đối với meropenem là 2g truyền 3h mỗi 8h có thể đạt PK/PD mục tiêu ( $T > \text{MIC} = 50\%$ ) ở MIC tối đa bằng 8  $\mu\text{g/ml}$ .<sup>17</sup> Đây cũng là giới hạn MIC với imipenem ở chế độ liều tối ưu 500mg truyền liên tục trong 3h mỗi 3h.<sup>18</sup> Do vậy, việc quy ước giá trị MIC như vậy cũng sẽ không ảnh hưởng đến việc xem xét tác dụng khi phối hợp hai kháng sinh về ý nghĩa lâm sàng.

Khi thử nghiệm phối hợp ertapenem + imipenem, trong 7 chủng xuất hiện hiệp đồng khi phối hợp có 5 chủng tương tác hiệp đồng giảm  $0,25 \times \text{MIC}$  ertapenem và  $0,25 \times \text{MIC}$  imipenem (FIC = 0,5), 2 chủng tương tác hiệp đồng giảm  $0,125 \times \text{MIC}$  ertapenem và  $0,125 \times \text{MIC}$  imipenem (FIC = 0,25). Kết quả này của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu in vitro trước đây ghi nhận rằng mỗi carbapenem trong phối hợp hai carbapenem chỉ có khả năng giảm MIC xuống từ 4 đến 8 bậc pha loãng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3 chủng có hiệp đồng tác dụng khi phối hợp ertapenem + meropenem (3/50 chủng). Các nghiên cứu khác nhau cũng cho các kết quả hiệp đồng tác dụng của cặp phối hợp này cũng khác nhau. Nghiên cứu của Laurent Poirel thực hiện kỹ thuật bằng kỹ thuật checkerboard không có tương tác hiệp đồng nào được quan sát trên 20 chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem

thực hiện phối hợp ertapenem + meropenem.<sup>12</sup> Nghiên cứu của A. Oliva và cộng sự cũng bằng phương checkerboard cho thấy 12/39 (30,7%) chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem có hiệp đồng.<sup>13</sup> Với các nghiên cứu đưa ra tỉ lệ hiệp đồng rất lớn, lên tới 11/14 (78%)<sup>8</sup>, chúng tôi nhận thấy sự khác biệt về tỉ lệ này là do sự khác biệt về tiêu chuẩn phiên giải hiệp đồng, nó bao gồm cả các trường hợp  $0,5 < \text{FIC} \leq 1$  được xem xét là có hiệp đồng một phần và sử dụng phương pháp đánh giá là checkerboard cùng với phương pháp diệt khuẩn theo thời gian (time kill assay). Những sự khác biệt rất lớn giữa các nghiên cứu khác nhau có thể đến từ nguồn chủng thử nghiệm có cơ chế đề kháng khác nhau, từ kỹ thuật thử nghiệm khác nhau cũng như tiêu chuẩn phiên giải khác nhau.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không xem xét đến tính chính xác của tỷ lệ hiệp đồng tác dụng thực sự bởi vì sự quy ước MIC  $> 32\text{ml}$  cho các chủng có MIC  $\geq 64$   $\mu\text{g/ml}$  có thể làm bỏ qua một số chủng có hiệp đồng như đã nhận xét và cách chọn mẫu của chúng tôi cũng là chọn chủ đích chứ không phải chọn mẫu ngẫu nhiên. Thực tế là, các chủng đề kháng carbapenem phân lập được tại Bệnh viện Bạch Mai có một tỷ lệ cao là đề kháng rất cao với MIC  $\geq 128$   $\mu\text{g/ml}$ . Ở đây, chúng tôi đặt cao tính ứng dụng của thử nghiệm hiệp đồng cho thực tiễn lâm sàng để có thể áp dụng cho việc hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân trên thực tế.

Khi so sánh hai cặp phối hợp, ertapenem + imipenem cho thấy khả năng có hiệu quả hiệp đồng tốt hơn phối hợp ertapenem + meropenem với độ tin cậy 99,9% ( $p = 0,003 < 0,01$ ). Các nghiên cứu phối hợp hai carbapenem hiện có tập trung nghiên cứu chủ yếu là các cặp phối hợp giữa ertapenem với meropenem hoặc với doripenem còn imipenem rất ít được nghiên cứu vì đặc tính cấu trúc hóa học kém bền vững của imipenem, gây ra trở ngại khi sử dụng liệu

pháp truyền kéo dài. Dù vậy, chúng tôi tìm thấy một nghiên cứu invitro của Poirel và cộng sự so sánh các phối hợp carbapenem khác nhau trên 20 chủng *K. pneumoniae* ủng hộ kết luận các phối hợp hai carbapenem chứa imipenem là hiệu quả nhất.<sup>12</sup> Kết luận này có thể được giải thích khi xem xét khía cạnh động học enzyme của carbapenemase. Cả 3 nhóm enzyme (KPC, NDM, OXA-48) đều có ái lực với imipenem kém hơn meropenem.<sup>19,20</sup> Do đó, khi phối hợp imipenem với ertapenem, ertapenem sẽ thể hiện vai trò là chất ức chế cạnh tranh tốt hơn so với phối hợp meropenem với ertapenem.

Từ kết quả phân loại theo MIC ertapenem (Bảng 2), có 1/3 chủng có MIC ertapenem = 4 µg/ml, 1/4 chủng có MIC ertapenem = 8 µg/ml, 1/2 chủng có MIC ertapenem = 32 µg/ml và 4/37 chủng có MIC ertapenem > 32 µg/ml xuất hiện hiệp đồng tác dụng. Mặc dù không thể kết luận được xu hướng có thể có hiệp đồng tác dụng theo giá trị MIC ertapenem vì số lượng chủng thử nghiệm trong nghiên cứu này chưa đủ lớn và phân bố chủng theo các giá trị MIC cũng không đồng đều nhưng kết quả nghiên cứu cũng là một gợi ý rằng xu hướng khả năng hiệp đồng tăng lên khi MIC ertapenem không quá cao. Cần làm thêm thử nghiệm này trên số lượng chủng lớn hơn, đa dạng hơn về giá trị MIC cũng như về các cơ chế kháng để có thể đưa được ra các kết luận chắc chắn hơn.

Khi phân tích kết quả phân loại hiệu quả tương tác khi phối hợp kháng sinh theo MIC imipenem, số chủng xuất hiện hiệp đồng trên tổng số chủng theo MIC imipenem (Bảng 3), có 2/9 chủng có MIC imipenem = 2 µg/ml, 3/9 chủng có MIC imipenem = 8 µg/ml và 2/6 chủng có MIC imipenem > 32 µg/ml xuất hiện hiệp đồng tác dụng. Số lượng chủng có MIC imipenem = 4 µg/ml là lớn nhất nhưng không có chủng nào có MIC imipenem = 4 µg/ml có tương tác hiệp đồng tác dụng. Có vẻ như có

một xu hướng khác với kết quả dựa trên MIC ertapenem. Những chủng MIC imipenem > 32 µg/ml có xu hướng hiệp đồng nhiều hơn so với các chủng có MIC nhỏ hơn. Tuy nhiên, khi xem xét kỹ hơn những chủng có MIC imipenem = 4 µg/ml, có 13/15 chủng này có MIC ertapenem > 32 µg/ml. Điều này có thể là nguyên nhân dẫn đến việc không xuất hiện hiệp đồng tác dụng ở nhóm chủng này bởi khả năng hiệp đồng giảm đi khi MIC ertapenem cao như đã nhận xét.

Việc tương tác hiệp đồng thể hiện rõ nét hơn ở 2 chủng có MIC đơn của cả ertapenem và imipenem thấp so với 5 chủng có MIC đơn của cả ertapenem và imipenem cao hơn (FIC = 0,375 so với FIC = 0,5) càng củng cố kết luận về mối liên hệ giữa MIC carbapenem thấp với khả năng cao xuất hiện hiệp đồng.

Chúng tôi cũng quan sát thấy 1 chủng có MIC carbapenem thấp (ertapenem/imipenem = 2/1) nhưng không có tương tác hiệp đồng. Mặc dù chủng này đã được xác định có mang gen tổng hợp carbapenemase (OXA-48), nhưng có thể việc bộc lộ kiểu hình đề kháng carbapenem quá yếu trên chủng này là nguyên nhân dẫn đến không thấy có tương tác hiệp đồng khi phối hợp hai kháng sinh này với nhau.

Vì trong 50 chủng được thử nghiệm phối hợp ertapenem với meropenem chỉ thấy có 3 chủng có hiệp đồng tác dụng là quá ít để có thể phân tích chi tiết hơn. Lý do của sự hiệp đồng xảy ra rất thấp ở cặp phối hợp này là vì ái tính của meropenem với các enzyme carbapenemase mạnh hơn nhiều so với imipenem nên khi phối hợp imipenem với ertapenem, ertapenem sẽ thể hiện vai trò là chất ức chế cạnh tranh tốt hơn so với phối hợp meropenem với ertapenem.<sup>19,20</sup>

## V. KẾT LUẬN

Phối hợp ertapenem + imipenem (7/50 chủng) cho thấy khả năng hiệp đồng tốt hơn phối hợp ertapenem + meropenem (3/50 chủng). Khả năng hiệp đồng tác dụng của phối

hợp ertapenem + imipenem có xu hướng tăng lên khi MIC carbapenem thấp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Antimicrobial resistance. Accessed June 8, 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
2. WHO. Ten health issues WHO will tackle this year. Accessed June 9, 2019. <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
3. WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Accessed June 8, 2019. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
4. Trecarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Virulence*. 2017;8(4):470-484.
5. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic options. *Front Microbiol*. 2019;10:80.
6. Souli M, Karaiskos I, Masgala A, Galani L, Barmpouti E, Giamarellou H. Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2017;36(7):1305-1315.
7. De Pascale G, Martucci G, Montini L, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: A two-center, matched case-control study. *Crit Care*. 2017;21(1):173.
8. Oliva A, Gizzi F, Mascellino MT, et al. Bactericidal and synergistic activity of double-carbapenem regimen for infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;22(2):147-153.
9. Cprek JB, Gallagher JC. Ertapenem-containing double-carbapenem therapy for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60(1):669-673.
10. Cancelli F, Oliva A, De Angelis M, Mascellino MT, Mastroianni CM, Vullo V. Role of double-carbapenem regimen in the treatment of infections due to carbapenemase producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A single-center, observational study. *BioMed Res Int*. 2018. doi: 10.1155/2018/2785696.
11. Mashni O, Nazer L, Le J. Critical review of double-carbapenem therapy for the treatment of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Pharmacother*. 2019;53(1):70-81.
12. Poirel L, Kieffer N, Nordmann P. In vitro evaluation of dual carbapenem combinations against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):156-161.
13. Oliva A, Scorzoloni L, Cipolla A, et al. In vitro evaluation of different antimicrobial combinations against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: The activity of the double-carbapenem regimen is related to meropenem MIC value. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(7):1981-1984.
14. Galani I, Nafplioti K, Chatzikonstantinou M, Souli M. In vitro evaluation of double-carbapenem combinations against OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates using time-kill studies. *J Med Microbiol*. Published online March 21, 2018. doi: 10.1099/jmm.0.000725.
15. Hsu L-Y, Apisarnthanarak A, Khan

- E, Suwantarant N, Ghafur A, Tambyah PA. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1):1-22.
16. Phạm Hồng Nhung, Đào Xuân Cơ, Bùi Thị Hào. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các trực khuẩn Gram âm phân lập tại Khoa Điều trị tích cực Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Nghiên cứu Y học.* 2017;109(4).
17. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (When) Might we still consider treating with carbapenems?. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(8):1135-1141.
18. Couffignal C, Pajot O, Laouenan C, et al. Population pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients with suspected ventilation-associated pneumonia and evaluation dosage regimens. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(5):1022-1034.
19. Walther-Rasmussen J, Hoiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(3):470-482.
20. Docquier J-D, Calderone V, De Luca F, et al. Crystal structure of the OXA-48  $\beta$ -Lactamase reveals mechanistic diversity among class D carbapenemases. *Chem Biol.* 2009;16(5):540-547.

## Summary

### THE EVALUATION OF IN VITRO EFFECT OF DOUBLE CARBAPENEMS ON CARBAPENEMASE PRODUCING *K. PNEUMONIAE* ISOLATES

The effectiveness of the combination of double carbapenems by Etest was evaluated on 50 strains of carbapenem resistant *K. pneumoniae*. The combination of ertapenem and meropenem showed synergic effect on the 3 of 50 strains and additional effect on 47 remaining strains, while 7 of 50 strains and 43 of 50 strains showed synergic and additional effects respectively, in the testing combination of ertapenem and imipenem. There was no antagonism observed in all 50 strains. The potential synergic effect of the combination ertapenem and imipenem tends to increase when the carbapenem MIC is low. Double carbapenems use is a promising treatment option for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* infections.

**Keywords:** *K. pneumoniae*, double carbapenem.