

HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN IN VITRO CỦA DAPTOMYCIN VỚI CÁC CHỦNG STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Ngô Thị Hào¹, Nguyễn Khắc Tiệp² và Phạm Hồng Nhung^{1,3,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Dược Hà Nội

³Bệnh viện Bạch Mai

210 chủng *Staphylococcus aureus* phân lập từ bệnh phẩm máu tại khoa Vi sinh, Bệnh viện Bạch Mai năm 2022 và 2023 được xác định giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của daptomycin bằng phương pháp vi pha loãng. 11 chủng được lựa chọn ngẫu nhiên để xác định đường cong diệt khuẩn theo thời gian và ảnh hưởng của nồng độ vi khuẩn đến hoạt tính của daptomycin và vancomycin. Kết quả cho thấy, 75,7% chủng nghiên cứu là MRSA. Tất cả các chủng nghiên cứu đều nhạy cảm với daptomycin, giá trị MIC nằm trong khoảng 0,125 - 0,75 µg/ml. Daptomycin có tác dụng diệt khuẩn nhanh hơn vancomycin, sau khi tiếp xúc với kháng sinh trong 8 giờ, daptomycin đã có tác dụng diệt khuẩn ở 9/11 chủng (giảm trung bình 4,13-log₁₀ CFU/ml) trong khi vancomycin chỉ làm giảm trung bình 2,15-log₁₀ CFU/mL so với ống chứng không có kháng sinh. Việc xác định giá trị MIC daptomycin và MIC vancomycin ở các nồng độ vi khuẩn thấp, trung bình và cao cho thấy, tác dụng của cả daptomycin và vancomycin đều bị ảnh hưởng bởi nồng độ vi khuẩn, tức là tác dụng của kháng sinh giảm đi khi tăng nồng độ vi khuẩn, đặc biệt khi tăng từ nồng độ vi khuẩn trung bình lên cao, giá trị MIC của daptomycin tăng hơn 256 lần và MIC vancomycin tăng hơn 112 lần.

Từ khóa: *Staphylococcus aureus*, MIC, daptomycin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Staphylococcus aureus là một trong những nguyên nhân chính gây ra các bệnh nhiễm trùng cả ở ngoài cộng đồng và trong bệnh viện. Nó có thể gây ra các bệnh nhiễm trùng từ nhẹ đến nặng như nhiễm trùng da, mô mềm, viêm khớp, viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn huyết... Tỷ lệ MRSA khác nhau giữa các khu vực. Tại Việt Nam, tỷ lệ MRSA khoảng 60 - 80%.^{1,2} Hiện nay, vancomycin là lựa chọn đầu tay để điều trị MRSA, tuy nhiên, vancomycin gây ra một số lo ngại khi sử dụng như hoạt tính diệt khuẩn chậm, khả năng thâm nhập mô hạn chế, độc tính cao với thận, cũng như đã ghi nhận các

trường hợp *S. aureus* kháng vancomycin.^{3,4} Do đó, việc sử dụng daptomycin thay thế vancomycin ngày càng được quan tâm, đặc biệt là ở những bệnh nhân thất bại khi điều trị với vancomycin, khi nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vancomycin cao hoặc ở những bệnh nhân không dung nạp vancomycin. Daptomycin cho thấy kết quả điều trị không thua kém, hoặc thậm chí khả quan hơn vancomycin ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết hay viêm nội tâm mạc.^{5,6} Daptomycin là một kháng sinh có hoạt tính diệt khuẩn nhanh, tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ, vì vậy hiệu quả của daptomycin tương quan tốt nhất với tỷ lệ nồng độ đỉnh trên nồng độ ức chế tối thiểu (C_{peak}/MIC) hoặc tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trên nồng độ ức chế tối thiểu (AUC/MIC).⁷ Theo nghiên cứu trước đây, việc đạt tỷ lệ AUC/MIC > 666 và $C_{peak}/MIC > 60$ sẽ đảm

Tác giả liên hệ: Phạm Hồng Nhung

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hongnhung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 21/07/2023

Ngày được chấp nhận: 30/08/2023

bảo hiệu quả trong việc điều trị MRSA.⁸ Do đó, việc xác định chính xác giá trị MIC giúp cho bác sĩ lâm sàng có thể tính toán chính xác liều tối ưu nhất cho từng bệnh nhân, nâng cao hiệu quả điều trị và dự phòng xuất hiện chủng kháng thuốc. Tuy nhiên, tác dụng của daptomycin bị ảnh hưởng đáng kể ở các nồng độ vi khuẩn khác nhau, tức là, vi khuẩn có thể nhạy cảm với kháng sinh ở mật độ thấp và trung bình, tuy nhiên, khi mật độ vi khuẩn cao, chúng trở nên đề kháng với kháng sinh đó.⁹ Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với các mục tiêu:

1) Xác định giá trị MIC của daptomycin trên các chủng *S. aureus* phân lập được từ bệnh phẩm máu tại Bệnh viện Bạch Mai.

2) So sánh thời gian diệt khuẩn của daptomycin và vancomycin trên một số chủng *S. aureus*.

3) Xác định ảnh hưởng của mật độ vi khuẩn đến hoạt tính của daptomycin và vancomycin với một số chủng *S. aureus*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

210 chủng *S. aureus* phân lập từ bệnh phẩm máu được định danh bằng máy định danh MALDI TOF tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 2/2022 đến tháng 6/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Chủng *S. aureus* đầu tiên phân lập được ở mỗi bệnh nhân.

Tiêu chuẩn loại trừ

Chủng *S. aureus* được phân lập trùng lặp trên cùng một bệnh nhân.

2. Phương pháp

Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 7/2022 đến tháng 6/2023.

Địa điểm nghiên cứu

Khoa Vi sinh – Bệnh viện Bạch Mai

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện.

Cỡ mẫu tối thiểu: Theo hướng dẫn CLSI M39 5th edition, để thu được dữ liệu thống kê hợp lý về tỷ lệ vi khuẩn nhạy cảm với kháng sinh, cỡ mẫu tối thiểu cần có là 30 chủng.

Thực tế lấy được 210 chủng *S. aureus* từ bệnh phẩm máu.

Quy trình nghiên cứu

+ Xác định các chủng MRSA bằng phương pháp khoan giấy khuếch tán, sử dụng khoan giấy cefoxitin 30 µg, kết quả được phiên giải theo CLSI M100 33rd edition.

+ Xác định giá trị MIC daptomycin của các chủng *S. aureus* bằng phương pháp vi pha loãng theo hướng dẫn CLSI M07-A10.

+ Xác định đường cong diệt khuẩn theo thời gian của daptomycin và vancomycin: 210 chủng nghiên cứu được xếp theo thứ tự thời gian phân lập được, cứ mỗi 20 chủng lấy ra 1 chủng, thu được 11 chủng *S. aureus* cho thử nghiệm này. Ủ $5 \times 10^5 - 10^6$ CFU/mL *S. aureus* trong canh thang Muller Hilton hiệu chỉnh cation (CAMHB) cùng kháng sinh với nồng độ 1MIC ở 35°C, daptomycin được sử dụng cùng canh thang CAMHB bổ sung Ca^{2+} nồng độ 50 µg/mL. Cấy đếm canh thang trên ở các thời điểm 0h, 2h, 4h, 8h, 24h để xác định số khuẩn lạc còn lại trong môi trường. Thời điểm có tác dụng diệt khuẩn là thời điểm giảm ít nhất 99,9% vi khuẩn ($\geq 3\text{-log}_{10}$ CFU/ml) so với ống chứng không có kháng sinh, thời điểm có tác dụng kìm khuẩn khi kháng sinh làm giảm $< 3\text{-log}_{10}$ CFU/ml so với với ống chứng không chứa kháng sinh.¹⁰

+ Xác định ảnh hưởng của mật độ vi khuẩn đến hoạt tính của daptomycin và vancomycin: Sử dụng 11 chủng trong thử nghiệm xác định đường cong diệt khuẩn theo thời gian ở trên và

1 chủng MRSA ATCC 33591, định lượng giá trị MIC_L (MIC for low inocula) ở nồng độ vi khuẩn thấp (10⁴ CFU/mL), MIC_M (MIC for medium inocula) ở nồng độ vi khuẩn trung bình (10⁶ CFU/mL) và MIC_H (MIC for high inocula) ở nồng độ vi khuẩn cao (10⁸ CFU/mL) bằng phương pháp vi pha loãng với kháng sinh daptomycin và vancomycin.⁹

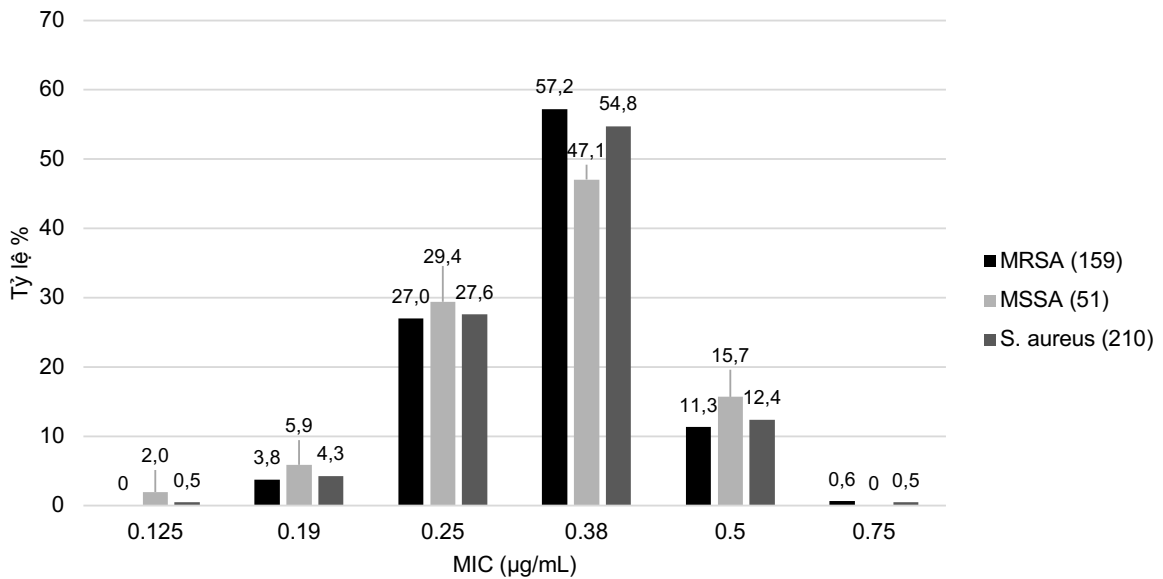
Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc của đạo đức nghiên cứu y học.

III. KẾT QUẢ

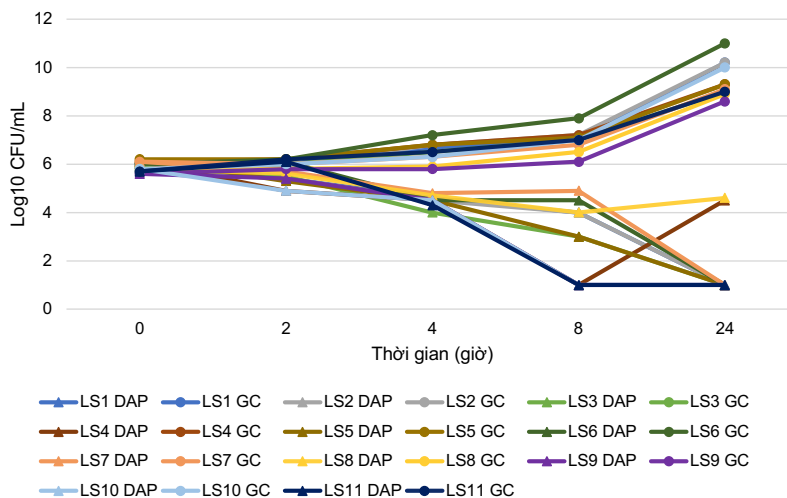


Biểu đồ 1. Phân bố giá trị MIC daptomycin với các chủng *S. aureus*

Trong 210 chủng *Staphylococcus aureus* phân lập được từ bệnh phẩm máu, tỷ lệ *S. aureus* đề kháng với methicilin là 75,7% (159 chủng) và tỷ lệ *S. aureus* nhạy cảm với methicilin là 24,3% (51 chủng).

Về phân bố giá trị MIC daptomycin với các chủng *S. aureus*, tất cả các chủng trong nghiên cứu đều nhạy cảm với daptomycin, giá trị MIC phân bố trong khoảng 0,125 - 0,75 µg/

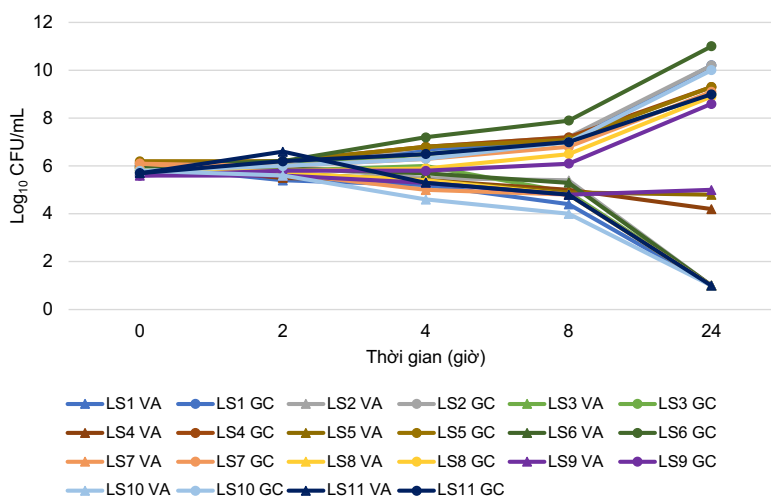
ml. Trong đó, tỷ lệ *S. aureus*, MRSA cũng như MSSA đều có MIC = 0,38 µg/ml chiếm tỷ lệ cao nhất, theo sau đó là tỷ lệ các chủng có MIC = 0,25 µg/ml. Trong các chủng nghiên cứu, chỉ có 1 chủng có MIC daptomycin bằng 0,125 µg/ml thuộc nhóm MSSA, cũng như chỉ có 1 chủng có MIC daptomycin bằng 0,75 µg/ml rơi vào nhóm MRSA.



Biểu đồ 2. Đường cong diệt khuẩn theo thời gian của daptomycin:
 Các đường GC (●) tương ứng với ống chứng không có kháng sinh,
 các đường DAP (▲) tương ứng với các ống ủ vi khuẩn và daptomycin

Kết quả thử nghiệm diệt khuẩn theo thời gian cho thấy, daptomycin có tác dụng diệt khuẩn nhanh hơn vancomycin. Thời điểm T8, daptomycin có tác dụng diệt khuẩn (giảm $\geq 3\text{-log}_{10}$ CFU/mL) ở 9/11 chủng (trừ chủng LS7 và LS8), trung bình giảm $4,13\text{-log}_{10}$ CFU/ml,

hơn nữa, từ thời điểm T4 daptomycin làm giảm trung bình $2,03\text{-log}_{10}$ CFU/mL vi khuẩn. Tại thời điểm T24, tất cả các chủng đều bị daptomycin tiêu diệt 99,9% (giảm trung bình $7,86\text{-log}_{10}$ CFU/mL).



Biểu đồ 3. Đường cong diệt khuẩn theo thời gian của vancomycin:
 Các đường GC (●) tương ứng với ống chứng không có kháng sinh,
 các đường VA (▲) tương ứng với các ống ủ vi khuẩn và vancomycin

Trong khi đó, vancomycin chỉ có tác dụng diệt khuẩn ở một chủng duy nhất tại thời điểm T8 (chủng LS10). Trung bình vancomycin làm giảm $1,27\text{-log}_{10}$ CFU/mL ở thời điểm T4 và $2,15\text{-log}_{10}$ CFU/mL ở thời điểm T8. Tuy nhiên, sau 24 giờ tiếp xúc với vancomycin, tất cả các chủng thử nghiệm đều bị tiêu diệt 99,9% (giảm trung bình $7,5\text{-log}_{10}$ CFU/mL).

Về việc đánh giá ảnh hưởng của mật độ vi khuẩn đến hoạt tính của daptomycin và vancomycin, kết quả thử nghiệm cho thấy cả daptomycin và vancomycin đều bị ảnh hưởng bởi các nồng độ vi khuẩn khác nhau. Với daptomycin, $MIC_L = 0,125 - 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, $MIC_M = 0,25 - 1$ $\mu\text{g/ml}$, và $MIC_H > 64$ $\mu\text{g/ml}$. Với vancomycin, ở nồng độ vi khuẩn thấp, trung bình và cao lần lượt có giá trị $MIC_L = 0,5 - 1$ $\mu\text{g/ml}$, $MIC_M = 1$ $\mu\text{g/ml}$ và $MIC_H > 64$ $\mu\text{g/ml}$. Kết

quả này cho thấy, khi tăng từ nồng độ 10^4 CFU/ml lên 10^6 CFU/ml, giá trị MIC của daptomycin và vancomycin không thay đổi đáng kể. Tuy nhiên, khi tăng từ nồng độ trung bình lên nồng độ vi khuẩn 10^8 CFU/ml, cả daptomycin và vancomycin đều bị ảnh hưởng rõ rệt bởi nồng độ vi khuẩn, với sự gia tăng MIC đáng kể (tăng hơn 256 lần ở daptomycin và tăng hơn 112 lần ở vancomycin). Sự gia tăng giá trị MIC của 2 loại kháng sinh không phải do xuất hiện chủng đột biến kháng thuốc. Chúng tôi đã cấy chuyển các chủng ở giếng có nồng độ kháng sinh cao nhất mà chúng vẫn phát triển ra thạch thường, ủ qua đêm rồi tiến hành xác định lại giá trị MIC của các chủng đó với nồng độ tiêu chuẩn 5×10^5 CFU/ml (theo CLSI M07-A10), kết quả cho thấy, tất cả các chủng vẫn nhạy cảm với cả 2 loại kháng sinh được thử nghiệm.

Bảng 1. Giá trị MIC daptomycin và MIC vancomycin ở các nồng độ *S. aureus* khác nhau

| Mã chủng | Daptomycin | | | Vancomycin | | |
|------------|------------|---------|---------|------------|---------|---------|
| | MIC_L | MIC_M | MIC_H | MIC_L | MIC_M | MIC_H |
| LS1 | 0,25 | 1 | > 64 | 0,5 | 1 | > 64 |
| LS2 | 0,25 | 0,5 | > 64 | 0,5 | 1 | > 64 |
| LS3 | 0,25 | 0,5 | > 64 | 1 | 1 | > 64 |
| LS4 | 0,25 | 0,5 | > 64 | 1 | 1 | > 64 |
| LS5 | 0,25 | 0,25 | > 64 | 1 | 1 | > 64 |
| LS6 | 0,25 | 0,5 | > 64 | 1 | 1 | > 64 |
| LS7 | 0,25 | 0,25 | > 64 | 1 | 1 | > 64 |
| LS8 | 0,125 | 0,25 | > 64 | 1 | 1 | > 64 |
| LS9 | 0,125 | 0,25 | > 64 | 1 | 1 | > 64 |
| LS10 | 0,25 | 0,5 | > 64 | 0,5 | 1 | > 64 |
| LS11 | 0,25 | 0,25 | > 64 | 1 | 1 | > 64 |
| ATCC 33591 | 0,25 | 0,5 | > 64 | 1 | 1 | > 64 |

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ MRSA lớn trong các bệnh nhiễm trùng do *S. aureus* tạo ra thách thức lớn cho các bác sĩ lâm sàng trong việc điều trị các bệnh này. Bên cạnh vancomycin là lựa chọn đầu tiên trong điều trị nhiễm khuẩn do MRSA, daptomycin cho thấy kết quả không thua kém, hay thậm chí khả quan hơn vancomycin trong điều trị nhiễm khuẩn huyết hay viêm nội tâm mạc do *S. aureus*.^{5,6} Trong nghiên cứu này, giá trị MIC daptomycin nằm trong khoảng 0,125 - 0,75 µg/ml, trong đó 82,4% chủng *S. aureus* có MIC daptomycin 0,25 - 0,38 µg/ml, tương tự với kết quả của nghiên cứu trước đó.^{11,12} *S. aureus* nhạy cảm với daptomycin khi MIC ≤ 1 µg/ml, do vậy, các chủng *S. aureus* phân lập được tại Bệnh viện Bạch Mai vẫn còn rất nhạy cảm với kháng sinh này.⁶ Daptomycin là kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ, việc đạt tỷ lệ $C_{peak}/MIC > 60$ và $AUC/MIC > 666$ sẽ đạt được mục tiêu điều trị.⁸ Với những chủng có giá trị MIC daptomycin ≤ 0,5 µg/ml, việc sử dụng daptomycin liều tiêu chuẩn (6 mg/kg mỗi 24 giờ) đạt mục tiêu điều trị ở hơn 90% trường hợp.⁸ Trường hợp MIC daptomycin > 0,5 µg/ml, nên tăng liều sử dụng lên 8 - 10 mg/kg mỗi 24 giờ, tùy mức lọc cầu thận của bệnh nhân, để có thể đạt mục tiêu điều trị.⁸ Trong 210 chủng trong nghiên cứu này, có 209/210 chủng có MIC ≤ 0,5 µg/ml, vì vậy sử dụng daptomycin với liều tiêu chuẩn là hợp lý. Tuy nhiên, vẫn có 1 trường hợp có MIC daptomycin > 0,5 µg/ml, trường hợp này cần tăng liều sử dụng. Do đó, việc xác định giá trị MIC daptomycin là cần thiết để điều chỉnh liều cho từng cá thể người bệnh. So sánh với nghiên cứu được thực hiện năm 2022 tại Bệnh viện Bạch Mai, chưa ghi nhận chủng *S. aureus* nào đề kháng với vancomycin cũng như daptomycin.¹ Tuy nhiên, khi so sánh về thời gian kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn giữa 2 loại kháng sinh này, kết quả

thử nghiệm diệt khuẩn theo thời gian cho thấy, daptomycin có tác dụng diệt khuẩn nhanh hơn hẳn vancomycin, kết quả này tương đương với một nghiên cứu được thực hiện năm 2000.¹³ Do vậy, daptomycin có thể là một lựa chọn thích hợp cho các bác sĩ lâm sàng khi điều trị các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng.¹⁴ Mặt khác, thử nghiệm xác định giá trị MIC của daptomycin và vancomycin ở các nồng độ vi khuẩn khác nhau đã cho kết quả bất ngờ. Việc tăng hơn 256 lần giá trị MIC daptomycin và hơn 112 lần giá trị MIC vancomycin ở nồng độ vi khuẩn 10^8 CFU/ml so với nồng độ 10^6 CFU/ml cho thấy, tác dụng của cả daptomycin và vancomycin đều bị ảnh hưởng bởi nồng độ vi khuẩn, tức là hoạt tính diệt khuẩn của 2 loại kháng sinh này đều giảm rõ rệt ở nồng độ vi khuẩn cao. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 11 chủng lâm sàng và 1 chủng MRSA ATCC 33591 đều cho kết quả vậy (bảng 1). Laura Rio-Marques và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu tương tự vào năm 2014 với chủng MRSA ATCC 43300, trong nghiên cứu của họ, giá trị MIC vancomycin chỉ tăng 2 lần, còn với daptomycin, giá trị MIC chỉ tăng 8 lần khi tăng nồng độ vi khuẩn từ trung bình lên nồng độ cao.⁹ Sự khác biệt này có thể do các chủng được nghiên cứu khác nhau. Thứ nhất, chúng tôi sử dụng chủng MRSA ATCC khác với nghiên cứu của Laura. Thứ hai, 11/12 chủng trong thử nghiệm của chúng tôi được phân lập từ lâm sàng nên có thể vi khuẩn đã có sự biến đổi để chống chọi với những liệu pháp điều trị trước đó của những bệnh nhân mang chúng. Hiện tượng kháng sinh thay đổi tác dụng ở các nồng độ vi khuẩn khác nhau đã được Eagle mô tả hơn 60 năm trước khi cho vi khuẩn gram dương tiếp xúc với kháng sinh β -lactam và glycopeptide.¹⁵ Cơ chế của hiện tượng này chưa được hiểu biết đầy đủ, có thể

do có quá nhiều vi khuẩn gây ra tình trạng thiếu dinh dưỡng cho tất cả vi khuẩn phát triển nên một số trong chúng rơi vào trạng thái không tăng trưởng, không phát triển. Do đó, kháng sinh sẽ không có tác dụng với những chủng vi khuẩn không phát triển đó.¹⁵ Vì vậy, trong điều trị lâm sàng, các bệnh nhiễm trùng có mật độ vi khuẩn cao như viêm tủy xương, viêm khớp nên kết hợp các thủ thuật dẫn lưu ổ mủ, chích rạch bên cạnh liệu pháp kháng sinh để có thể đạt mục tiêu điều trị. Mặc dù daptomycin có hoạt tính diệt khuẩn mạnh và có thể lựa chọn để điều trị nhiều bệnh nhiễm trùng do *S. aureus* nhưng chúng không thể điều trị viêm phổi do *S. aureus* vì sự tương tác giữa daptomycin và surfactant dẫn đến ức chế hoạt tính kháng khuẩn của daptomycin, đây là một trong những hạn chế của loại kháng sinh này.⁷

V. KẾT LUẬN

Trong 210 chủng *Staphylococcus aureus* trong nghiên cứu này, 75,7% chủng là MRSA. Tất cả 210 chủng đều nhạy cảm với daptomycin. Kết quả thử nghiệm theo thời gian cho thấy daptomycin có tác dụng diệt khuẩn nhanh hơn vancomycin, do vậy có thể ưu tiên lựa chọn daptomycin trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Tác dụng kháng khuẩn in vitro của daptomycin và vancomycin đều giảm khi mật độ vi khuẩn cao, vì vậy, với những bệnh nhiễm trùng có mật độ vi khuẩn cao, nên kết hợp dẫn lưu, chích rạch ổ mủ cùng với liệu pháp kháng sinh để có thể đạt mục tiêu điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Thị Trang, Nguyễn Khắc Tiệp, Phạm Hồng Nhung. Nồng độ ức chế tối thiểu và mức độ dai dẳng kháng sinh với vancomycin của các chủng *Staphylococcus aureus*. *Tạp chí Nghiên cứu y học*. 2022; 160(12V2):12-18. doi:10.52852/tcncyh.v160i12V2.1258.

2. Võ Thị Hà, Nguyễn Thanh Huyền, Nguyễn Minh Hà và cộng sự. Khảo sát tình hình đề kháng kháng sinh của chủng vi khuẩn *Staphylococcus* tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương giai đoạn 2019 - 2021. *VMJ*. 2023; 525(1B). doi:10.51298/vmj.v525i1B.5124.

3. F.R. Bruniera, F.M. Ferreira, L.R.M. Savioli, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *European Review*. Published February 27, 2015. Accessed July 20, 2023. <https://www.europeanreview.org/article/8585>.

4. CDC Reminds Clinical Laboratories and Healthcare Infection Preventionists of their Role in the Search and Containment of Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) | HAI | CDC. Published January 11, 2022. Accessed August 1, 2022. https://www.cdc.gov/hai/settings/lab/vrsa_lab_search_containment.html.

5. Claeys KC, Zasowski EJ, Casapao AM, et al. Daptomycin Improves Outcomes Regardless of Vancomycin MIC in a Propensity-Matched Analysis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60(10): 5841-5848. doi:10.1128/AAC.00227-16.

6. Gonzalez-Ruiz A, Seaton RA, Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Drug Resist*. 2016; 9:47-58. doi:10.2147/IDR.S99046.

7. Sauermann R, Rothenburger M, Graninger W, Joukhadar C. Daptomycin: A Review 4 Years after First Approval. *PHA*. 2008; 81(2): 79-91. doi:10.1159/000109868.

8. Yamada T, Soda M, Nishida R, et al. Simplified daptomycin dosing regimen for adult patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections based on

population pharmacokinetic analysis. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2022; 44:100444. doi:10.1016/j.dmpk.2022.100444.

9. Rio-Marques Laura, Hartke Axel, Bizzini Alain. The Effect of Inoculum Size on Selection of In Vitro Resistance to Vancomycin, Daptomycin, and Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbial Drug Resistance*. Published online December 3, 2014. doi:10.1089/mdr.2014.0059.

10. Mishra NN, Lew C, Abdelhady W, et al. Synergy Mechanisms of Daptomycin-Fosfomicin Combinations in Daptomycin-Susceptible and -Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Metrics. *Antimicrob Agents Chemother*. 66(1):e01649-21. doi:10.1128/AAC.01649-21.

11. Shah AA, Abbasi SA, Ali Y, Maqbool A. In vitro efficacy of Daptomycin against clinical isolates of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Pak Med Assoc*. 2021; 71(1(B)):338-340. doi:10.47391/JPMA.145.

12. Afşar I, Güngör S, Sener AG, Demirci M. [In vitro activity of daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

strains isolated from blood cultures]. *Mikrobiyol Bul*. 2011; 45(4):755-757.

13. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. In Vitro Activities of Daptomycin, Vancomycin, Linezolid, and Quinupristin-Dalfopristin against *Staphylococci* and *Enterococci*, Including Vancomycin-Intermediate and -Resistant Strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44(4): 1062-1066.

14. Maraolo AE, Giaccone A, Gentile I, Saracino A, Bavaro DF. Daptomycin versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection with or without Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10(8): 1014. doi:10.3390/antibiotics10081014.

15. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(12): 4665-4672. doi:10.1128/AAC.48.12.4665-4672.2004.

Summary

IN VITRO ACTIVITY OF DAPTOMYCIN AGAINST STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Daptomycin MIC values of 210 *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood specimens in the Microbiology department, Bach Mai Hospital from July 2022 to June 2023 were determined by the broth microdilution method. 11 strains were randomly selected for analysis by the time-kill assay and for investigation of the effect of inoculum size on the activity of daptomycin and vancomycin named as the inoculum effect. 75.7% of strains are MRSA. All *S. aureus* isolates were found susceptible to daptomycin. The MIC values ranged from 0.125 to 0.75 µg/ml. The time-kill assay demonstrated that daptomycin had a bactericidal effect faster than vancomycin. Daptomycin was bactericidal at 8 hours for 9/11 strains (reduced 4.13- \log_{10} CFU/ml, averagely) while vancomycin reduced averagely 2.15- \log_{10} CFU/mL at 8h, compared with growth control tubes (without antibiotics). We calculated the MIC value of daptomycin and vancomycin at low, medium, and high inocula of *S. aureus* to investigate the effect of inoculum size on the activity of daptomycin and vancomycin. There is a significant increase in MIC values of both daptomycin and vancomycin. MIC values of daptomycin were increased over 256 times between the medium and high inocula and MIC values of vancomycin were increased over 112 times between medium and high inocula.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, MIC, daptomycin.