

# THỬ NGHIỆM PHỐI HỢP HAI CARBAPENEM TRÊN CÁC CHỦNG *K. PNEUMONIAE* SINH CARBAPENEMASE BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHECKERBOARD

Phạm Hồng Nhung<sup>1</sup>  
Nguyễn Mỹ Linh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Khoa Vi sinh, Bệnh viện Bạch Mai,

<sup>2</sup> Trường Đại học Y Hà Nội

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá khả năng hiệp đồng trong invitro của phối hợp 2 carbapenem trên các chủng *K.pneumoniae* sinh carbapenemase.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Phối hợp ertapenem+meropenem và ertapenem+imipenem bằng phương pháp checkerboard trên 50 chủng *K.pneumoniae* sinh carbapenemase.

**Kết quả:** phối hợp ertapenem+meropenem và phối hợp ertapenem+imipenem có lần lượt 0/50 và 8/50 chủng có xuất hiện hiệp đồng. Tỷ lệ hiệp đồng của các chủng có MIC imipenem bằng 1,2,4,8,16,32,64,128 lần lượt bằng 0/1, 1/1, 3/12, 2/22, 2/9, 0/1, 0/3, 0/1. Tỷ lệ hiệp đồng của các chủng có MIC ertapenem bằng 2,4,8,16,32,64,128 lần lượt bằng 0/1, 2/2, 1/1, 1/3, 0/4, 2/15, 2/24. Tỷ lệ hiệp đồng của các chủng có nhóm carbapenemase là KPC, NDM, OXA-48, phối hợp NDM+OXA-48 tương ứng là 2/14, 1/9, 5/25, 0/2.

**Kết luận:** Phối hợp ertapenem+imipenem cho thấy khả năng hiệp đồng tốt hơn phối hợp ertapenem+meropenem. Khả năng hiệp đồng có xu hướng cao hơn trên các chủng có MIC carbapenem thấp. Tương tác hiệp đồng có thể xuất hiện ở cả ba nhóm carbapenemase KPC, NDM, OXA-48.

**Từ khóa:** Phối hợp hai carbapenem, *K. pneumoniae* sinh carbapenemase, phương pháp checkerboard.

**Tác giả chịu trách nhiệm:**

Nguyễn Mỹ Linh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: linhmy.hmu@gmail.com

**Ngày nhận bài:** 18/12/2020

**Ngày phản biện:** 07/01/2021

**Ngày chấp nhận đăng:** 16/01/2021

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Enterobacteriaceae kháng carbapenem (CRE) là một trong các vi khuẩn dẫn đầu trong danh sách các vi khuẩn kháng thuốc nguy hiểm nhất. Colistin được đồng thuận là lựa chọn ưu tiên trong điều trị CRE. Tuy nhiên, sử dụng colistin cần được cân nhắc thay thế bằng các phác đồ tiết kiệm colistin để hạn chế gia tăng tỷ lệ và mức độ đề kháng colistin của các chủng

CRE do các phác đồ có thể lựa chọn điều trị CRE kháng colistin rất hạn chế.

Phối hợp hai carbapenem (DCT) không chỉ là một trong các phác đồ tiết kiệm colistin đối với CRE mà còn được khuyến cáo sử dụng trong các phác đồ phối hợp ba kháng sinh đối với các chủng CRE kháng colistin. Mặc dù cơ sở của DCT còn chưa được biết rõ, giả thuyết được đặt ra là ertapenem là carbapenem có

ái tính mạnh nhất với carbapenemase; do đó khi phối hợp với meropenem hoặc imipenem, carbapenemase sẽ gắn với ertapenem, tạo điều kiện cho carbapenem còn lại phát huy hiệu quả tiêu diệt vi khuẩn [1]. DCT được nghiên cứu chủ yếu là phối hợp ertapenem với meropenem hoặc Doripenem. Đồng thời các nghiên cứu hiện có về DCT 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 đề kháng và mức độ đề kháng. Do đó, cần tiếp tục thực hiện các nghiên cứu in vitro để làm rõ hơn tương tác giữa ertapenem với meropenem hoặc imipenem đối với các chủng CRE có cơ chế và mức độ đề kháng khác nhau. Chúng tôi cũng lựa chọn *K.pneumoniae* làm chủng vi khuẩn trong nghiên cứu do đặc tính lan truyền và thu nhận gen kháng thuốc mạnh mẽ dẫn tới tỉ lệ và mức độ đề kháng cao cũng như kiểu hình đề kháng đa dạng. Với các lý do nêu trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục đích đánh giá khả năng hiệp đồng trong invitro của phối hợp 2 carbapenem trên các chủng *K.pneumoniae* sinh carbapenemase.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 11/2019 đến tháng 7/2020.

50 chủng CRKp phân lập được từ các bệnh nhân khác nhau tại bệnh viện Bạch Mai từ 2019 đến 2020.

MIC carbapenem được xác định bằng phương pháp vi pha loãng.

Phối hợp ertapenem+meropenem và ertapenem+imipenem được thực hiện đồng thời bằng phương pháp checkerboard. Mỗi chủng được thử nghiệm phối hợp ở các nồng độ kháng sinh carbapenem khác nhau trong dải nồng độ đi từ nồng độ thấp nhất là 1/16MIC tới nồng độ cao nhất là 4MIC (tối đa là 64 ug/ml). Mỗi giếng chứa 50ul dung dịch của mỗi loại

kháng sinh với nồng độ gấp đôi nồng độ mong muốn và được thêm 10ul huyền dịch có nồng độ vi khuẩn xấp xỉ  $5 \times 10^6$  CFU/ml. Thực hiện bảng checkerboard cùng với giếng chứng vi khuẩn, chứng canh thang, MIC đơn cho mỗi kháng sinh, QC (quality control) và cấy đếm kiểm tra số lượng vi khuẩn. Các mức độ tương tác của kháng sinh trong phối hợp được đánh giá dựa trên giá trị FIC (fractional inhibitory concentration). Công thức:  $\Sigma FIC = FIC$  của kháng sinh A +  $FIC$  của kháng sinh B.  $FIC$  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. Phiên giải kết quả là hiệp đồng nếu  $\Sigma FIC \leq 0.5$ , cộng tác dụng nếu  $0.5 < \Sigma FIC \leq 4$ , đối kháng nếu  $\Sigma FIC > 4$ . Với các chủng có MIC lớn hơn giá trị tối đa trong dải nồng độ khảo sát (>64ug/ml) chúng tôi quy ước giá trị MIC=128 ug/ml.

Các thử nghiệm sử dụng bột kháng sinh tự pha (Merck), thực hiện QC với chủng *P.aeruginosa* ATCC 27853 với mỗi lần pha kháng sinh, mỗi thử nghiệm được thực hiện lặp 2 lần.

Kiểu gen đề kháng được xác định bằng phương pháp PCR dựa theo nghiên cứu của Doyle và cộng sự năm 2012 phát hiện được các gen đích là blaKPC, blaNDM, blaOXA-like48.

Sử dụng test kiểm định Fisher's Exact Test trên phần mềm SPSS 20.0.

## 3. KẾT QUẢ

Chúng tôi đã khảo sát MIC của ertapenem, meropenem, imipenem bằng phương pháp vi pha loãng trên 200 chủng đã được xác định đề kháng carbapenem theo kết quả kháng sinh đồ thường quy tại bệnh viện Bạch Mai. Sau đó, chúng tôi chọn ra 50 chủng để thực hiện DCT bằng phương pháp checkerboard với tiêu chuẩn lựa chọn các chủng *K.pneumoniae* có các giá trị MIC carbapenem ở các mức độ đề kháng khác nhau. Với 50 chủng được lựa chọn, MIC 50/90 cho ertapenem, meropenem, imipenem tương ứng là 64/128, 32/64, 8/16 (ug/ml).

**Bảng 1. Hiệu quả phối hợp ertapenem+meropenem và ertapenem+imipenem trên 50 chủng nghiên cứu**

Loại tương tác	Phối hợp ertapenem +meropenem	Phối hợp ertapenem +imipenem
Hiệp đồng	0	8
Cộng tác dụng	48	41
Đối kháng	0	0
Không xác định	2	1

Đối với phối hợp ertapenem+meropenem,

không quan sát thấy tương tác hiệp đồng trên 50 chủng thử nghiệm, có 48/50 (96%) chủng quan sát thấy tương tác cộng tác dụng, 2/50 chủng không xác định được loại tương tác. Với phối hợp ertapenem+imipenem, có 8/50 (16%) chủng xuất hiện khả năng hiệp đồng, 41/50 (82%) chủng có tương tác cộng tác dụng, 1/50 chủng không xác định được loại tương tác.

Trong 8 chủng xuất hiện hiệp đồng, cả 8 chủng tương tác hiệp đồng xuất hiện tại phối hợp 0.25MIC-ertapenem+0.25MIC-imipenem ( $FIC_{min}=0.5$ ), trong đó có 2 chủng tương tác hiệp đồng xuất hiện thêm tại phối hợp 0.125MIC-ertapenem+0.25MIC-imipenem ( $FIC_{min}=0.375$ ). 2 chủng có  $FIC=0.375$  có MIC đơn cho ertapenem-imipenem là 4-2 và 4-4 thấp hơn các chủng có  $FIC=0.5$ .

**Bảng 2. Phân bố 50 chủng nghiên cứu và 8 chủng có hiệp đồng theo MIC ertapenem và MIC imipenem**

MIC ertapenem	MIC imipenem								Tổng
	1	2	4	8	16	32	64	128	
2	0/1								0/1
4		1/1	1/1						2/2
8			1/1						1/1
16			1/1	0/2					1/3
32			0/1	0/2	0/1				0/4
64			0/3	1/7	1/4	0/1			2/15
128			0/5	1/11	1/4		0/3	0/1	2/24
<b>Tổng</b>	0/1	1/1	3/12	2/22	2/9	0/1	0/3	0/1	8/50

(Chú thích a/b: số chủng xuất hiện hiệp đồng/ tổng số chủng)

Theo MIC imipenem, số chủng xuất hiện hiệp đồng trên tổng số chủng tại MIC bằng 1,2,4,8,16,32,64,128 lần lượt là 0/1, 1/1, 3/12, 2/22, 2/9, 0/1, 0/3, 0/1 tương ứng với tỉ lệ 0%, 100%, 25%, 9,1%, 22,2%, 0%, 0%, 0%.

Theo MIC ertapenem, số chủng xuất hiện hiệp đồng trên tổng số chủng tại MIC bằng 2,4,8,16,32,64,128 lần lượt là 0/1, 2/2, 1/1, 1/3, 0/4, 2/15, 2/24 tương ứng với tỉ lệ 0%, 100%, 100%, 33,33%, 0%, 13,33%, 8,3%.

**Bảng 3. Hiệu quả phối hợp ertapenem+imipenem theo nhóm carbapenemase**

Nhóm carbapenemase	Loại tương tác			
	Hiệp đồng	Cộng tác dụng	Không xác định	Tổng
KPC	2	12	0	14
NDM	1	7	1	9
OXA	5	20	0	25
NDM+KPC	0	2	0	2

Trên 50 chủng nghiên cứu, tỉ lệ số chủng có xuất hiện tương tác hiệp đồng trên tổng số chủng mang gen KPC, NDM, OXA-48, phối hợp NDM+OXA48 tương ứng là 2/14, 1/9, 5/25, 0/2 xấp xỉ tỉ lệ 14,3%, 11,1%, 20%, 0%.

**4. BÀN LUẬN**

Đối với cả 3 loại carbapenem trong nghiên cứu, chúng tôi quy ước giá trị MIC=128 ug/ml cho các chủng có MIC >64 ug/ml (24 chủng), 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, dựa trên kết quả trong nghiên cứu này và các nghiên cứu tương tự, chúng tôi nhận thấy tương tác hiệp đồng xuất hiện tại nồng độ phối hợp thấp nhất là 0.125MIC của mỗi kháng sinh [2]. Do đó, các chủng có MIC >128 ug/ml có khả năng giảm MIC tới ngưỡng 32ug/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>MIC=50%) ở MIC tối đa bằng 8 ug/ml, đây cũng là giới hạn MIC với imipenem ở chế độ liều tối ưu 500mg truyền liên tục trong 3h mỗi 3h [3]

**4.1. So sánh phối hợp ertapenem + meropenem và ertapenem + imipenem**

Phối hợp ertapenem+imipenem cho thấy khả năng hiệp đồng tốt hơn phối hợp ertapenem+meropenem với độ tin cậy 99,9% (p=0.003<0.01). Các nghiên cứu DCT hiện có tập trung nghiên cứu phối hợp giữa ertapenem với

meropenem hoặc doripenem, imipenem rất ít được nghiên cứu trong phối DCT vì đặc tính cấu trúc hóa học kém bền vững gây ra trở ngại với liệu pháp truyền kéo dài [4]. Tuy nhiên chúng tôi tìm thấy một nghiên cứu invitro so sánh các phối hợp carbapenem khác nhau ủng hộ kết luận các phối hợp DCT chứa imipenem là hiệu quả nhất [2]. Chúng tôi cho rằng kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi là hợp lý bởi khi xem xét động học enzyme của carbapenemase, chúng tôi nhận thấy ở cả 3 nhóm enzyme (KPC, NDM, OXA48) đều có ái lực với imipenem kém hơn meropenem [5], [6]. 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.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bất cứ phối hợp ertapenem+meropenem nào thể hiện tương tác hiệp đồng (0/50 chủng). Kết quả này tỏ ra phù hợp với kết quả nghiên cứu của Laurent Poirel thực hiện kĩ thuật tương tự cũng kết luận không có tương tác hiệp đồng nào được quan sát trên 20 chủng CR-Kp thực hiện phối hợp ertapenem+meropenem [2]. Tuy nhiên chúng tôi không kết luận kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi là tỉ lệ mang tính đại diện cao bởi vì sự quy ước MIC=128 ug/ml cho các chủng có MIC>64 ug/ml có thể làm bỏ qua một số chủng có hiệp đồng như đã nhận xét. Thêm vào đó, có 3 chủng có FIC=0.5625 trong phối hợp ertapenem+meropenem, khá gần với FIC=0.5, dường như đã có một tương

tác hiệp đồng yếu trên các chủng này. Dù vậy kết quả này vẫn còn khác biệt so với một nghiên cứu khác của A. Oliva và cộng sự cho thấy 12/39 (30,7%) chủng CR-Kp có hiệp đồng [7]. Với các nghiên cứu đưa ra tỉ lệ hiệp đồng lớn lên tới 11/14 (78%) [8], 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  $0.5 < FIC \leq 1$  được xem xét là có hiệp đồng một phần.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng xuất hiện 3 trường hợp không phiên giải được kết quả ở cả 2 loại phối hợp. Với các trường hợp đó, không có bất kì phối hợp nồng độ nào trong thử nghiệm ức chế được sự phát triển của vi khuẩn. Chúng tôi đã thực hiện tìm MIC chính xác cho các chủng này và xác định được MIC = 256 ug/ml cho cả 3 carbapenem. Do đó, có thể thấy với dải nồng độ thử nghiệm phối hợp tối đa là 64 ug/ml, sẽ không quan sát được các tương tác cộng tác dụng yếu ( $FIC \geq 0.75$ ) với các chủng có MIC=256 ug/ml.

#### **4.2. Đánh giá khả năng hiệp đồng theo MIC carbapenem**

Thuật toán thống kê chỉ ra rằng có mối liên hệ giữa khả năng hiệp đồng của phối hợp ertapenem+imipenem với MIC ertapenem với độ tin cậy 95% ( $p=0.016 < 0.05$ ). Từ kết quả phân loại theo MIC ertapenem, số chủng xuất hiện hiệp đồng trên tổng số chủng có MICertapenem bằng 2,4,8,16,32,64, 128 tương ứng với tỉ lệ 0%, 100%, 100%, 33,33%, 0%, 13,33%, 8,3% gợi ý rằng xu hướng khả năng hiệp đồng tăng lên khi MIC ertapenem thấp. Không có tương tác hiệp đồng nào được quan sát ở các chủng có MIC ertapenem= 32 có thể do số lượng chủng này trong nghiên cứu còn ít (4 chủng).

Trong khi đó, mối liên hệ giữa khả năng hiệp đồng với MIC imipenem không được chứng minh bằng test thống kê ( $p= 0.323 > 0.05$ ). Tuy nhiên phân tích kết quả phân loại

theo MIC imipenem, số chủng xuất hiện hiệp đồng trên tổng số chủng tại MIC imipenem bằng 1,2,4,8,16,32,64,128 lần lượt là 0/1, 1/1, 3/12, 2/22, 2/9, 0/1, 0/3, 0/1 tương ứng với tỉ lệ 0%, 100%, 25%, 9,1%, 22,2%, 0%, 0%, 0%, chúng tôi cũng nhận thấy có thể có một xu hướng tương tự như với MIC ertapenem. Mặc dù kết quả tại MIC imipenem= 8 và  $\geq 32$  ug/ml không tuân theo xu hướng chung nhưng có thể thấy, số lượng chủng nghiên cứu có MIC imipenem  $\geq 32$  (5 chủng) còn thấp. Trong khi đó, với 22 chủng có MIC imipenem=8, có 18/22 chủng có MIC ertapenem  $\geq 64$ , điều này có thể là nguyên nhân dẫn đến chỉ có 2/22 chủng (9,1%) xuất hiện hiệp đồng 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 ertapenem-imipenem thấp so với 6 chủng có MIC ertapenem-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), chúng tôi vẫn nghi ngờ về việc bộc lộ kiểu hình đề kháng carbapenem quá yếu trên chủng này là nguyên nhân dẫn đến không có tương tác hiệp đồng.

#### **4.3. Đánh giá DCT theo nhóm carbapenemase**

Khả năng hiệp đồng của ertapenem+imipenem xuất hiện ở cả 3 nhóm carbapenemase KPC, NDM, OXA-48 với tỉ lệ không có sự khác biệt thống kê (tương ứng tỉ lệ 14,3%, 11,1%, 20%;  $p=1 > 0.05$ ). Tổng quan các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra một kết quả khả quan của DCT tuy nhiên đa số chỉ nghiên cứu trên các chủng sinh KPC [4]. Một trong số ít các nghiên cứu in vitro thực

hiện phương pháp checkerboard tương tự với nghiên cứu của chúng tôi với mẫu là 20 chủng CR-Kp [2], họ đưa ra kết luận ertapenem+imipenem có thể có hiệp đồng trên các chủng CR-Kp sinh ser-beta lactamase (KPC, OXA); tuy nhiên không có chủng sinh NDM nào xuất hiện hiệp đồng. Điều này cũng không mâu thuẫn với nghiên cứu của chúng tôi bởi số chủng CR-Kp sinh NDM trong nghiên cứu này là 4 trong khi tỉ lệ số chủng sinh NDM xuất hiện hiệp đồng trong nghiên cứu của chúng tôi là  $1/9=11,1\%$ . Mặt khác chúng tôi cũng thấy có báo cáo về tương tác hiệp đồng xuất hiện trên chủng CR-Kp sinh NDM trong phối hợp ertapenem+meropenem bằng phương pháp checkerboard [9]. Mặc dù nghiên cứu này không thử nghiệm ertapenem+imipenem, xong kết quả này cũng cho thấy không thể phủ nhận khả năng hiệp đồng có thể xuất hiện trên các chủng CR-Kp sinh NDM.

## 5. KẾT LUẬN

Phối hợp ertapenem+imipenem cho thấy khả năng hiệp đồng tốt hơn phối hợp ertapenem+meropenem. Khả năng hiệp đồng có xu hướng cao hơn trên các chủng có MIC carbapenem thấp. Tương tác hiệp đồng có thể xuất hiện ở cả ba nhóm carbapenemase KPC, NDM, OXA-48.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bulik C.C, Nicolau D.P. Double-Carbapenem Therapy for Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimipenemcrob Agents Chemother*, 2011; 55(6):3002–3004.
2. Poirel L., Kieffer N., and Nordmann P. In vitro evaluation of dual carbapenem combinations against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimipenemcrob Chemother*, 2016; 71(1):156–161.
3. Daikos G.L. Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems?. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011; 17(8):1135–1141.
4. 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.
5. Walther-Rasmussen J. Høiby N. Class A carbapenemases. *J Antimipenemcrob Chemother*, 2007; 60(3): 470–482.
6. 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. *Chemistry & Biology*, 2009; 16(5):540–547.
7. Oliva A., Scorzolini L., Cipolla A., et al. In vitro evaluation of different antimipenemcrobial combinations against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: the activity of the double-carbapenem regimen is related to meropenem MIC value. *J Antimipenemcrob Chemother*, 2017; 72(7):1981–1984.
8. Oliva A., Gizzi F., Mascellino M.T., et al. Bactericidal and synergistic activity of double-carbapenem regimen for infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*, 2016; 22(2):147–153.
9. Erdem F., Abulaila A., Aktas Z., et al. In vitro evaluation of double carbapenem and colistin combinations against OXA-48, NDM carbapenemase-producing colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains. *Antimipenemcrob Resist Infect Control*, 2020; 9(1):70.

## ABSTRACT

**EXPERIMENTAL OF DOUBLE CARBAPENEM COMBINATION AGAINST CARBAPENEMASE PRODUCING *K. PNEUMONIAE* USING CHECKERBOARD**

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the synergy activity in vitro of double carbapenem combinations against carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates.

**Material and Methods:** We evaluated the synergy activity in vitro of double-carbapenem combinations (ertapenem+meropenem và ertapenem+imipenem) against 50 carbapenem-producing *Klebsiella pneumoniae* strains using checkerboard.

**Results:** Combination of ertapenem+meropenem and ertapenem+imipenem were synergic in 0/50 and 8/50 of the strains, respectively. At MIC of imipenem being 1,2,4,8,16,32,64,128; the synergy activities were observed in 0/1, 1/1, 3/12, 2/22, 2/9, 0/1, 0/3, 0/1, respectively. At MIC of ertapenem being 2,4,8,16,32,64,128; the synergy activities were observed 0/1, 2/2, 1/1, 1/3, 0/4, 2/15, 2/24, respectively. Synergy were observed in 2/14, 1/9, 5/25, 0/2 of strains producing KPC, NDM, OXA-48, NDM+OXA-48 combination, respectively.

**Conclusions:** Ertapenem+imipenem combination was more synergic than ertapenem+meropenem. Synergy tended to be in strains with low MIC of carbapenem. Synergy was observed at all three types of carbapenemase KPC, NDM, OXA-48.

**Keyword:** *Double carbapenem therapy, carbapenemase producing K. pneumonia, checkerboard.*