

แนวทางการให้ยาปฏิชีวนะในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในเด็ก

Guidance on antibiotic therapy in children with drug-resistant Gram-negative infections

1. **วัตถุประสงค์:** เอกสารนี้จัดทำขึ้นเพื่อเป็นแนวทางในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในเด็ก รวมถึงขนาดยาและการบริหารยาที่เหมาะสม โดยเน้นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาที่พบบ่อยในประเทศไทย ทั้งนี้เพื่อเป็นแนวทางเบื้องต้นสำหรับกุมารแพทย์ทั่วไป

2. คำจำกัดความ

- **Multidrug-Resistant Organisms (MDROs)** หมายถึง

เชื้อก่อโรคโดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป

- **Extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacterales (ESBLs)** หมายถึง

เชื้อกลุ่ม Enterobacterales ที่สามารถสร้างเอนไซม์ extended-spectrum beta-lactamases

โดยเอนไซม์จะทำลายยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillins และ third generation-cephalosporins

แต่ถูกยับยั้งได้ด้วย beta-lactamase inhibitors พิจารณาจากผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ

ส่วนใหญ่พบว่าเชื้อจะดื้อต่อยา ceftriaxone, cefepime แต่ยังคงมีความไวต่อยา ceftazidime, amoxicillin-clavulanic acid, piperacillin-tazobactam, carbapenems

- **Plasmid-mediated AmpC beta-lactamases producing Enterobacterales (AmpC)**

หมายถึง เชื้อกลุ่ม Enterobacterales ที่สามารถสร้างเอนไซม์ AmpC beta-lactamase

โดยเอนไซม์จะทำลายยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillins และ third generation-cephalosporins

และไม่สามารถยับยั้งได้ด้วย beta-lactamase inhibitors พิจารณาจากผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ

ส่วนใหญ่พบว่าเชื้อจะดื้อต่อยา ceftazidime, ceftriaxone, amoxicillin-clavulanic acid, piperacillin-

tazobactam แต่เชื่อยังคงมีความไวต่อยา cefepime และยาในกลุ่ม carbapenems

หมายเหตุ ในแนวทางนี้ จะขอจัดกลุ่ม ESBLs และ AmpC เป็นกลุ่ม third-generation

cephalosporins-resistant Enterobacterales เนื่องจากในทางปฏิบัติ ห้องปฏิบัติการไม่ได้ตรวจการ

สร้างเอนไซม์ดังกล่าว

- **Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE)** หมายถึง เชื้อกลุ่ม Enterobacterales ที่ดื้อต่อ

ยาในกลุ่ม carbapenems อย่างน้อย 1 ชนิด ได้แก่ ertapenem, meropenem, imipenem/cilastatin,

doripenem

- **Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)** หมายถึง เชื้อ *A. baumannii*

ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม carbapenems เช่น meropenem, imipenem/cilastatin, doripenem ยกเว้นยา

ertapenem ซึ่งไม่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ *A. baumannii* CRAB ในที่นี้หมายถึงรวมถึงเชื้อ *Acinetobacter*

สายพันธุ์อื่น ๆ ในกลุ่ม *baumannii* และ *calcoaceticus* complexes

ซึ่งอาจแยกได้ยากทางห้องปฏิบัติการจากเชื้อ *A. baumannii* เชื้อ CRAB คือยา carbapenems ด้วยการสร้างเอนไซม์ carbapenemases และ metallo-beta-lactamases ทำให้ดื้อยาในกลุ่ม beta-lactams เกือบทั้งหมด นอกจากนี้เชื้อ CRAB ส่วนใหญ่ยังมีเอนไซม์ดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย ทำให้การรักษาการติดเชื้อ CRAB เป็นไปอย่างยากลำบาก

- Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ได้แก่

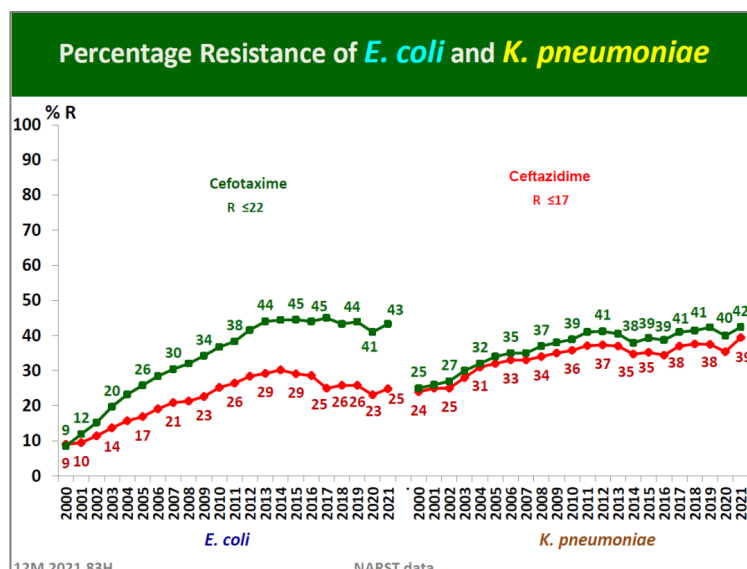
Difficult-to-treat resistance *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-PA) คือ เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ไม่ไวต่อยาทั้งหมดดังต่อไปนี้ ได้แก่ piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatin, ciprofloxacin และ levofloxacin

Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) หมายถึง เชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม carbapenems เช่น meropenem, imipenem/cilastatin, doripenem (ทั้งนี้ ไม่นับรวมยา ertapenem ซึ่งไม่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* อยู่แล้ว)

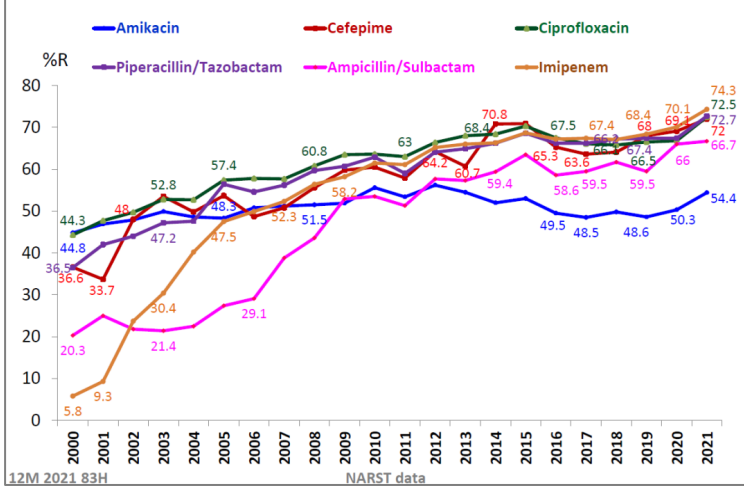
อย่างไรก็ตาม กลไกการดื้อยาของ *P. aeruginosa* มีหลายกลไก หากเชื้อดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ตัวใดตัวหนึ่ง อาจไม่ใช่กลไก Beta-lactamase เชื้อยังอาจจะไวต่อยาในกลุ่ม beta-lactams ชนิดอื่น ๆ ที่ครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* เช่น ceftazidime, piperacillin/tazobactam เป็นต้น

3. สถานการณ์เชื้อดื้อยาในประเทศไทย

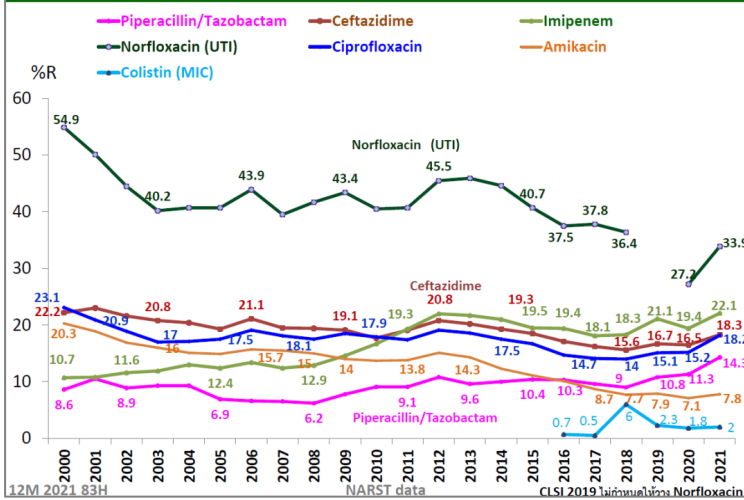
อ้างอิงจาก antibiogram ของ National Antimicrobial Resistant Surveillance Center, Thailand (NARST) พบการดื้อยาของเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ที่สูงขึ้นในแต่ ละปีดังรูป (<http://narst.dmsc.moph.go.th/>)



Antimicrobial Resistance rates of *Acinetobacter* spp. by year
(NARST – 83 hospitals, 12M 2021)



Antimicrobial Resistance rates of *P. aeruginosa* by year
(NARST - 83 hospitals, 12M 2021)



4. แนวทางการให้ยาปฏิชีวนะในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในเด็ก

เชื้อก่อโรค	แนวทางการให้ยาปฏิชีวนะ
Third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales	<ul style="list-style-type: none"> ● แนะนำให้ใช้ carbapenems ในการรักษาการติดเชื้อรุนแรง (serious infection) เช่น bacteremia, sepsis, CNS infection เป็นต้น (โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้าง ESBLs และ AmpC) (น้ำหนักคำแนะนำ “++”) ● ในกรณีการติดเชื้อไม่รุนแรง (non-severe infection) เช่น uncomplicated UTI ที่เชื้อยังไวต่อยา BL/BI เช่น piperacillin-tazobactam สามารถใช้ยากลุ่มนี้รักษาได้ รวมทั้งกรณีที่เริ่มการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม 3rd generation cephalosporin หรือ BL/BI และต่อมาผลเชื้อไม่ไวต่อยาที่เริ่มนั้น แต่อาการดีขึ้น ควรพิจารณาสถานะของผู้ป่วย หากเป็นกลุ่ม high-risk ควรเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะที่เชื้อไวต่อยา แต่หากเป็นกลุ่มผู้ป่วย low-risk อาจพิจารณาให้ยานั้นต่อได้ (น้ำหนักคำแนะนำ “+/-”) ● กรณีเชื้อ <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Klebsiella aerogenes</i>, <i>Citrobacter freundii</i> ที่ไว (susceptible, S) ต่อยา cefepime พิจารณาใช้ยา cefepime ได้ ส่วนกรณีรายงาน susceptible dose-dependent (SDD) ให้ใช้ยา cefepime ได้ในขนาดยาที่สูง (น้ำหนักคำแนะนำ “+”) ● เมื่ออาการดีขึ้น พิจารณาเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน หากมียาที่ไว เช่น trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX), fluoroquinolones (น้ำหนักคำแนะนำ “++”)
CRE	<ul style="list-style-type: none"> ● หากเชื้อไวต่อยา ceftazidime-avibactam ให้ยา ceftazidime-avibactam เดี่ยวในการรักษา (monotherapy)* (น้ำหนักคำแนะนำ “++”) ● หากเชื้อไม่ไวต่อยา ceftazidime-avibactam หรือไม่มียา ceftazidime-avibactam ให้การรักษาด้วย combination therapy ด้วยยาที่เชื้อยังไวอย่างน้อย 2 ชนิด โดยเฉพาะในการรักษาการติดเชื้อรุนแรง ยากลุ่มที่พิจารณาเลือกใช้ หากเชื้อไวต่อยา ได้แก่ fluoroquinolones, aminoglycosides, colistin, tigecycline, fosfomycin**, meropenem ขนาดสูงและ extended infusion (กรณี MIC ≤8 mcg/mL) (น้ำหนักคำแนะนำ “+/-”)
CRAB	<ul style="list-style-type: none"> ● ให้การรักษาด้วย combination therapy ประกอบด้วยยา sulbactam ขนาดสูง (200 mg/kg/day) ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น ๆ ที่มีความไว เช่น colistin, amikacin, TMP/SMX, tigecycline (น้ำหนักคำแนะนำ “+/-”)
CRPA, DTR-PA	<ul style="list-style-type: none"> ● หากเชื้อไวต่อยา ceftolozane-tazobactam หรือ ceftazidime-avibactam ให้ยานั้นเป็นยาเดี่ยวในการรักษา (monotherapy) (น้ำหนักคำแนะนำ “+/-”) ● หากเชื้อไม่ไวต่อยา ceftolozane-tazobactam หรือ ceftazidime-avibactam หรือไม่มียาดังกล่าว ให้การรักษาด้วย combination therapy

	<p>ด้วยยาที่เชื้อยังไวอย่างน้อย 2 ชนิด ยากลุ่มที่พิจารณาเลือกใช้ หากเชื้อไวต่อยา ได้แก่ fluoroquinolones, aminoglycosides, colistin, fosfomycin** (น้ำหนักคำแนะนำ “+/-”)</p>
--	--

หมายเหตุ :

- ขนาดยา ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, cefepime, fosfomycin, tigecycline ในเด็ก ควรปรึกษากุมารแพทย์โรคติดเชื้อ

- ยา tigecycline, fosfomycin ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษา (monotherapy) เชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่า รมลบดื้อยา โดยเฉพาะใน severe infection เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาที่จำกัดและมีโอกาสดื้อยาได้ง่าย

*ยา ceftazidime/avibactam เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ(2) อนุมัติการใช้ยาในการรักษา CRE ที่ไวต่อยา ceftazidime-avibactam และใช้ยา colistin แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์

**การใช้ยา fosfomycin ให้พิจารณาผลความไวต่อยา ทั้งนี้ในการรายงานมาตรฐาน (อ้างอิงจาก CLSI) มีค่า breakpoint เฉพาะจากสิ่งส่งตรวจปัสสาวะที่ขึ้นเชื้อ *E. coli* เท่านั้น (ไวต่อยา หาก disk diffusion zone diameter ≥ 16 mm หรือ MIC (agar dilution) ≤ 64 $\mu\text{g/mL}$) ดังนั้นควรปรึกษากุมารแพทย์โรคติดเชื้อ เพื่อช่วยในการแปลผลความไวต่อยาและช่วยพิจารณาการรักษาโดยใช้ยา fosfomycin ร่วมกับยาตัวอื่น

5. ขนาดยาและการบริหารยาในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา (Dosing guideline)

ตารางที่ 1 ขนาดยาและการบริหารยาในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในทารกและเด็กที่ค่าการทำงานของไตปกติ

Antibiotics	Usual dose		Maximum dose	Dose adjustment when
	Neonates	Infant, Children		
Piperacillin/tazobactam (บัญชี่ ง)	<u>Postmenstrual age ≤ 30 weeks:</u> 100 mg of piperacillin/kg/dose q8h <u>Postmenstrual age > 30 weeks:</u> 80 mg of piperacillin/kg/dose q6h	<ul style="list-style-type: none"> ● 100 mg of piperacillin/kg/dose q6-8h ● Extended infusion* over 3-4 hours is preferred 	4 g piperacillin/dose = 4.5 g piperacillin-tazobactam/dose q6h	Adjust for CrCl < 40 ml/min/1.73m ²
Meropenem (บัญชี่ ง)	<u>Gestational age < 32 weeks:</u> - Postnatal age < 14 days: 20 mg/kg/dose IV q12 h - Postnatal age ≥ 14 day: 20 mg/kg/dose IV q8h <u>Gestational age ≥ 32 weeks:</u> - Postnatal age < 14 days: 20 mg/kg/dose IV q8h - Postnatal age ≥ 14 days 30 mg/kg/dose IV q8h	<ul style="list-style-type: none"> ● 20-40 mg/kg/dose q8h ● CNS infection, severe infection or MDR pathogens: 40 mg/kg/dose q8h ● Extended infusion* over 3-4 hours is preferred in severe infection and MDR pathogens 	2g q8h	Adjust for CrCl ≤ 50 ml/min/1.73m ²

	<p><u>กรณี CNS infection, severe infection or MDR pathogens: 40 mg/kg/dose</u> โดยใช้ช่วงห่างของการให้ยาตามช่วงอายุ</p>			
<p>Colistin (บัญชี ๓)</p>	<p>2.5-5 mg CBA/kg/day IV in 2 or 4 divided doses</p>	<p>โดสแรก 4-5 mg CBA/kg/dose (max 300 mg), จากนั้น maintenance dose 2.5 mg CBA/kg/dose q12h <u>หมายเหตุ</u> : ผู้ป่วยที่มีภาวะ SIRS หรือ augmented renal clearance (ARC) เช่น eGFR > 130 mL/min/1.73 m² อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยา maintenance dose เป็น 10 mg CBA/kg/day</p>	<p>300 mg CBA/day <u>หมายเหตุ</u> : ผู้ป่วยที่มีภาวะ SIRS หรือ ARC อาจพิจารณาขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 360 mg CBA/day</p>	<p>Adjust for CrCl < 50 ml/min/1.73m²</p>
<p>Amikacin** (บัญชี ๗)</p>	<p><u>Gestational age <30 weeks:</u> - Postnatal age ≤14 days: 15 mg/kg/dose IV q48h - Postnatal age >14 days 15 mg/kg/dose IV q24h <u>Gestational age 30-34 weeks:</u> - Postnatal age ≤14 days: 15 mg/kg/dose IV q36h - Postnatal age >14 days: 15 mg/kg/dose IV q24h <u>Gestational age ≥35 weeks:</u></p>	<p>15-30 mg/kg/dose IV q24h</p>	<p>30 mg/kg/dose q24h</p>	<p>Adjust for CrCl < 60 ml/min/1.73m²</p>

	<p>- Postnatal age ≤ 7 days: 15 mg/kg/dose IV q24h</p> <p>- Postnatal age > 7 days: 18 mg/kg/dose IV q24h</p>			
<p>Sulbactam (Sulbactam: ยานอกบัตูซึ, Ampicillin/sulbactam: บัตูซึ ค, Cefoperazone/sulbactam: บัตูซึ ง)</p>	<p>Neonates: 100 mg/kg/day Preterm: divided into q 12 h Term: divided into q 8 h</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 200 mg/kg/day IV in 3-4 divided doses ● Extended infusion* over 4 hours is preferred 	<ul style="list-style-type: none"> ● Sulbactam ไม่เกิน 12 g/day (adult data) ● กรณีที่ใช้ยารูปแบบผสม ต้องไม่เกินขนาดยาสูงสุดของ ampicillin (400 mg/kg/day หรือ ไม่เกิน 12 g/day) หรือ cefoperazone (160 mg/kg/day หรือ ไม่เกิน 8 g/day) 	<p>Adjust for CrCl < 30 mL/min/1.73m²</p>
<p>Ceftazidime/avibactam (2g/0.5g/vial) (บัตูซึ จ2)</p>	<p>Not approve in infant age < 3 months</p>	<p>อายุ 6 เดือนขึ้นไป : 50 mg/kg/dose of ceftazidime IV q8h (infusion over 2 hours)</p> <p>อายุ 3 – < 6 เดือน : 40 mg/kg/ dose of ceftazidime IV q8h (infusion over 2 hours)</p>	<p>2 g/0.5 g q8h</p>	<p>Adjust for CrCl ≤ 50 ml/min/1.73m²</p>
<p>Ceftolozane/tazobactam (1g/0.5g/vial) (ยานอกบัตูซึ)</p>	<p>20 mg/kg/dose of ceftolozane IV q8h</p>	<p>20 mg/kg/dose of ceftolozane IV q8h</p>	<p>1 g/0.5 g q8h</p>	<p>Use is not recommended in patient with CrCl</p>

				≤ 50 ml/min/1.73m ²
Tigecycline [#] (ยานอกบัญชียา)	โดสแรก 1.5-3 mg/kg/dose IV จากนั้น 1-2 mg/kg/dose IV q12h (infusion in 30-60 minutes)	อายุ <8 ปี: โดสแรก 1.5-3 mg/kg/dose จากนั้น 1-2 mg/kg/dose q12h	50 mg per dose	No dosage adjustment (based on adult study)
		อายุ 8-11 ปี: โดสแรก 2 mg/kg/dose จากนั้น 1.2 mg/kg/dose q12h พิจารณาให้ยาขนาดสูงขึ้นในการรักษา HAP/VAP, cUTI, BSI, shock: โดสแรก 3-4 mg/kg/dose จากนั้น 2-3.2 mg/kg/dose IV q12h	Usual dose (susceptible infection): 50 mg per dose High dose (severe or MDR infection) โดสแรก 200 mg โดสถัดไป 100 mg q12h	
		อายุ ≥ 12 ปี: โดสแรก 100 mg จากนั้น 50 mg IV q12h พิจารณาให้ยาขนาดสูงขึ้นในการรักษา HAP/VAP, cUTI, BSI, shock: โดสแรก 200 mg จากนั้น 100 mg IV q12h		
Fosfomycin (บัญชียา)	PMA <40 weeks: 100 mg/kg/day IV in 2 divided doses PMA 40-44 weeks: 200 mg/kg/day IV in 3 divided doses	น้ำหนัก <10 กก.: 200-300 mg/kg/day in 3 divided doses น้ำหนัก 10-40 กก.: 200-400 mg/kg/day in 3-4 divided doses น้ำหนัก >40 กก.: 12-24 g/day in 3-4 divided doses ในกรณีที่เกิดเชื้อ Bacterial meningitis แนะนำ 16-24 g/day	8 g/dose, 24 g/day	Adjust for CrCl ≤ 40 ml/min

HAP; hospital-acquired pneumonia, VAP; ventilator-associated pneumonia, cUTI; complicated urinary tract infection, BSI; bloodstream infection, PMA; postmenstrual age

*วิธีการให้ยาแบบ **extended infusion** โดสแรกบริหารยาโดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30-60 นาที จากนั้นโดสถัดไปจึงบริหารยาโดย extended infusion (IV drip ในระยะเวลา 3-4 ชั่วโมง ตามขนาดยาข้างต้น)

**การให้ยา amikacin ในโรงพยาบาลที่สามารถส่งตรวจวัดระดับยาได้ ควรตรวจวัดระดับยา (trough level) เพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากยา โดยเจาะก่อนการให้ยาโดสที่ 2 (10-15 ชั่วโมงหลังจากให้ยาโดสแรกในผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ)

US FDA ไม่อนุมัติการใช้ยา tigecycline ในเด็กอายุ <8 ปี เนื่องจากอาจทำให้เกิดความผิดปกติของการสร้างผิวเคลือบฟัน (enamel hypoplasia) และฟันเปลี่ยนสีถาวร อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาใช้ในกรณีที่ไม่มียาทางเลือกยาชนิดอื่นในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่ร้ายแรงหลายขนาน

ตารางที่ 2. ขนาดยาและการบริหารยาในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในเด็กที่ค่าการทำงานของไตบกพร่อง

หลักทั่วไป : กรณี severe sepsis ในวันแรกพิจารณาให้ยาโดยไม่ต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต

ในวันที่ผู้ป่วยได้รับ hemodialysis แนะนำให้ยาหลังล้างไตและไม่ต้องบริหารยาแบบ extended infusion

Antibiotics	CrCl (mL/min)				Dialysis		
	CrCl >40	CrCl 20-40		CrCl <20	Peritoneal dialysis	Intermittent hemodialysis	CRRT based on eGFR >50 mL/min
Piperacillin/tazobactam Dosing based on piperacillin component and extended infusion method (except in hemodialysis patient)	100 mg/kg/dose q6-8h	70 mg/kg/dose q8h		70 mg/kg/dose q12h	50-100 mg/kg/dose q12h	50-100 mg/kg/dose q12h	100 mg/kg/dose q8h
Meropenem	CrCl >50	CrCl > 25 - ≤50	CrCl 10 - ≤50	CrCl <10	Peritoneal dialysis	Intermittent hemodialysis	CRRT based on eGFR >50 mL/min
Usual dose	20 mg/kg/dose q8h (max: 2 g/dose)	20 mg/kg/dose q12h (max: 2 g/dose)	10 mg/kg/dose q12h (max: 1 g/dose)	10 mg/kg/dose q24h (max: 1 g/dose)	10-20 mg/kg/dose q24h	25 mg/kg/dose q24h or 40 mg/kg/dose q48h (max 2 g/dose) after dialysis	20-40 mg/kg/dose q8h (max: 2 g/dose)
High dose	40 mg/kg/dose q8h (max: 2 g/dose)	40 mg/kg/dose q12h (max: 2 g/dose)	20 mg/kg/dose q12h (max: 1 g/dose)	20 mg/kg/dose q24h (max: 1 g/dose)	(max: 1 g/dose)		
Colistin (adult data)	Maintenance dose 5 mg CBA/kg/day divided q12h	3.5 mg CBA/kg/day divided q12h	2.5 mg CBA/kg/day divided q12h	1.5 mg CBA/kg/day divided q12h		วันที่ไม่ได้ล้างไต 1.5 mg CBA/kg/day divided q12h วันที่ล้างไต	6 mg CBA/kg/day divided q12h

						- 1.5 mg CBA/kg/dose before dialysis - 1.5 mg CBA/kg/dose after dialysis	
Amikacin	CrCl >60	CrCl 40-59	CrCl 20-39	CrCl <20	Peritoneal dialysis	Intermittent hemodialysis	CRRT
<ul style="list-style-type: none"> • ในโรงพยาบาลที่สามารถส่งตรวจวัดระดับยา amikacin ได้ ควรตรวจวัดระดับยา (trough level) โดยเจาะก่อนการให้ยาโดสที่ 2 • อาจพิจารณาเจาะ peak 30-60 min หลังจากหยุดยาเสร็จและเจาะ trough ภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาโดสถัดไป 							
	15-30 mg/kg/dose IV q24h	15-30 mg/kg/dose q36h	15-30 mg/kg/dose q48h	5-7.5 mg/kg/dose then follow up drug levels	5-7.5 mg/kg/dose then follow up drug levels	5 mg/kg/dose post dialysis then follow up drug levels	15 mg/kg/dose IV q24h or 7.5 mg/kg/dose q12h ECMO: 15 mg/kg/dose IV q24h
Sulbactam	CrCl >30	CrCl 15-<30	CrCl <15		Peritoneal dialysis	Intermittent hemodialysis	CRRT
	200 mg/kg/day q6-8h	eGFR 15-29.9 mL/min/1.73 m2	75-100 มก./กก./วัน ของ sulbactam IV วันละครั้ง ให้หยุดเข้าทางหลอดเลือดดำใน 60 นาที/โดส (ไม่จำเป็นต้องให้ยาแบบ extended infusion)				

	ไม่ต้องปรับขนาดยา **ในกรณีที่ใช้ ampicillin/sulbactam ให้ปรับขนาดยาโดยอ้างอิง ampicillin เป็นหลัก**	150 มก./กก./วัน ของ sulbactam IV แบ่งให้ทุก 8-12 ชั่วโมง ให้หยุดเข้าทางหลอดเลือดดำใน 60 นาที/โดส (ไม่จำเป็นต้องให้ยาแบบ extended infusion)	กรณี IHD ให้ยาซ้ำหลังทำ dialysis				
Fosfomycin	CrCl >40	CrCl 31-40	CrCl 21-30	CrCl 11-20	CrCl ≤ 10	Hemodialysis, intermittent	CVVH (post dilution)
	ไม่ต้องปรับขนาดยา	โดสแรก ให้ขนาดยาสองเท่าของ maintenance dose (ไม่เกิน 8 g) first dose should be doubled but should not exceed 8 g				Usual dose at the end of dialysis	No dosage adjustment necessary
		70% of daily dose in 2-3 divided doses	60% of daily dose in 2-3 divided doses	40% of daily dose in 2-3 divided doses	20% of daily dose in 1-2 divided doses		

สามารถติดตามข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ยาปฏิชีวนะในเด็กได้ที่ เว็บไซต์สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย (<https://pidst.or.th>) และเว็บไซต์สาขาวิชาโรคติดเชื้อ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (<http://pedid.md.chula.ac.th/th/content/topic/1/antimicrobials>)

References

1. Antibiograms. National Antimicrobial Resistant Surveillance Center, Thailand (NARST) [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 11 สิงหาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก: <http://narst.dmsc.moph.go.th/>
2. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). Clin Infect Dis 2022;75:187-212.
3. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli. Clin Microbiol Infect 2022;28:521-547.
4. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis 2023 Jul 18:ciad428. doi: 10.1093/cid/ciad428.
5. Chongcharoenyanon T, Wacharachaisurapol N, Anugulruengkitt S, et al. Comparison of piperacillin plasma concentrations in a prospective randomised trial of extended infusion versus intermittent bolus of piperacillin/tazobactam in paediatric patients. Int J Infect Dis. 2021;108:102-8.
6. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy 2019;39:10-39.
7. Sutton AM, Turner TL, Cockburn F, McAllister TA. Pharmacokinetic study of sulbactam and ampicillin administered concomitantly by intraarterial or intravenous infusion in the newborn. Rev Infect Dis 1986;8 Suppl 5:S518-22.
8. Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs online 2023 (data retrieved on Aug, 2023)
9. Drug monograph. IBM Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. Accessed August 24, 2023. <http://www.micromedexsolutions.com>.
10. Johns Hopkins Hospital, Camille C. Anderson, MD, Sunaina Kapoor. The Harriet Lane Handbook, 23rd Edition, 2023. Elsevier. 1312 pages.
11. แนวทางการกำกับการใช้ยา ceftazidime/avibactam โดยคณะกรรมการพัฒนายาบัญชียาหลักแห่งชาติ วันที่ 29 มีนาคม 2565

12. Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Saavedra-Lozano J, et al. Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Children. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e02183-19.
13. Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, Tamma PD. Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:56-66.