



การใช้ยาต้านจุลชีพในเด็ก

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

2.00 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

อาจารย์ เกษักรหญิง โชติรัตน์ นครานุรักษ์

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยเด็กเมื่อเกิดการติดเชื้อจะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง ต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน เนื่องจากเด็กจะมีสรีรวิทยาที่แตกต่างจากผู้ใหญ่จึงส่งผลต่อเภสัชวิทยาของยาชนิดต่างๆที่เด็กได้รับ นอกจากนี้ยังพบปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยาในเด็กมากมาย ยาต้านจุลชีพถือเป็นสิ่งสำคัญในการรักษา เกษักรถือเป็นบุคคลสำคัญที่ทำให้การใช้ยาต้านจุลชีพในเด็กมีความเหมาะสม

คำสำคัญ

เด็ก เภสัชจลนศาสตร์ ยาต้านจุลชีพ

บทนำ

“เด็ก” หมายถึง คนที่มีอายุน้อย และตามพระราชบัญญัติศาลเยาวชนและครอบครัวและวิธีพิจารณาคดีเยาวชนและครอบครัว พ.ศ. 2553 บัญญัติว่า “เด็ก” หมายความว่า บุคคลอายุยังไม่เกิน 15 ปีบริบูรณ์¹ เด็กจะมีสรีรวิทยาที่แตกต่างจากผู้ใหญ่จึงส่งผลต่อเภสัชวิทยาของยาชนิดต่างๆที่เด็กได้รับ ทำให้พบปัญหาการใช้ยาในเด็กมากมาย เช่น ความร่วมมือในการใช้ยาในเด็กลดลง เด็กจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามากขึ้นโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างสามารถป้องกันได้^{2,3} ผู้ป่วยเด็กเมื่อเกิดการติดเชื้อจะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง ต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน ยาต้านจุลชีพถือเป็นสิ่งสำคัญในการรักษา เภสัชกรเป็นบุคลากรสำคัญที่จะมีส่วนช่วยทำให้เกิดกระบวนการใช้ยาด้านจุลชีพในเด็กอย่างเหมาะสม

คำจำกัดความของเด็ก^{4,5}

1. ทารกแรกเกิด (neonates) หมายถึง เด็กตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุน้อยกว่า 28 วัน
2. เด็กทารก (infants) หมายถึง เด็กอายุตั้งแต่ 28 วันจนถึงอายุน้อยกว่า 1 ปี
3. เด็กวัยเตาะแตะ (toddlers) หมายถึง เด็กอายุตั้งแต่ 1 ปีจนถึง 3 ปี
4. เด็กก่อนวัยเรียน (preschoolers) หมายถึง เด็กอายุตั้งแต่ 3 ปีจนถึง 5 ปี
5. เด็กวัยเรียน (school-age Children) หมายถึง เด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีจนถึง 12 ปี
6. เด็กวัยรุ่น (adolescents) หมายถึง เด็กอายุตั้งแต่ 13 ปีจนถึง 17 ปี
7. ทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย (low birth weight) หมายถึง ทารกที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 1500 กรัมแต่ไม่เกิน 2500 กรัม
8. ทารกที่คลอดก่อนกำหนด (premature) หมายถึง ทารกที่คลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ในเด็ก^{6,7,8}

1. การดูดซึมยา

1.1 การให้ยาทางปาก (oral administration)

ภาวะความเป็นกรด ต่างในกระเพาะอาหารจะแตกต่างกันตามช่วงอายุ ทารกแรกเกิดจะมีความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร (pH 6-8) และจะค่อยๆมีค่า pH ลดลงจนมีความเป็นกรด (1-3) ในช่วง 24-48 ชั่วโมงหลังคลอด จากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงค่า pH ในกระเพาะอาหารจนมีค่าเป็นกลางในระยะเวลา 10 วัน Parietal cell ในเด็กจะทำงานได้มากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น กระเพาะอาหารจะมีความเป็นกรดมากขึ้นโดยจะมีค่าเท่ากับผู้ใหญ่เมื่อเด็กอายุประมาณ 2 ปี ส่งผลกระทบให้ยาที่ไม่ทนต่อกรดถูกดูดซึมได้มากขึ้นในเด็ก เช่น ยา ampicillin, erythromycin การสร้างและหลั่งน้ำดีในทารกแรกเกิดจะลดลง ส่งผลต่อการดูดซึมยาหรือวิตามินที่ละลายในไขมันจะถูกดูดซึมได้ลดลง ระยะเวลาที่ยาจะผ่านจากกระเพาะอาหารไปสู่ลำไส้เล็ก (gastric emptying time) จะนานขึ้นโดยเฉพาะในเด็กทารก อาจทำให้การดูดซึมยาที่บริเวณลำไส้เล็กลดลง

1.2 การฉีดยาเข้าทางกล้ามเนื้อ

(intramuscular administration)

ไม่แนะนำการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อในทารกแรกเกิด เนื่องจากปริมาณการดูดซึมยาไม่คงที่ เด็กทารกจะมีการไหลเวียนเลือดมายังกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเด็กทารกแรกเกิด ส่งผลให้การดูดซึมของยาโดยการฉีดยาเข้าทางกล้ามเนื้อไม่แตกต่างจากเด็กวัยรุ่น

1.3 การให้ยาทางทวารหนัก

(rectal administration)

การให้ยาทางทวารหนักจะมีประโยชน์หากผู้ป่วยไม่สามารถให้ยาทางปากหรือหลอดเลือดดำได้ ทารกแรกเกิดจะมีการแพร่ผ่านของยาทางเยื่อเมือกสูงขึ้น เมื่อให้ยาทางทวารหนักทำให้ผู้ป่วยทารกแรกเกิดมีการดูดซึมยาที่เพิ่มสูงขึ้น

2. การกระจายยา

เด็กเล็กจะมีส่วนประกอบของร่างกายที่เป็นน้ำร้อยละ 80-90 โดยเฉพาะทารกแรกเกิด ส่งผลทำให้เพิ่มปริมาณการกระจายของยาในกลุ่มที่ชอบน้ำเพิ่มขึ้น เช่น gentamicin, vancomycin ทำให้ขนาดยาของ gentamicin ต่อน้ำหนักตัวจะสูงกว่าขนาดยาในผู้ใหญ่ ส่วนประกอบที่เป็นน้ำจะลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น สำหรับความสามารถของโปรตีนในร่างกายที่จะจับกับยา โปรตีนที่สำคัญคือ อัลบูมิน ในทารกแรกเกิดและเด็กทารกจะมีปริมาณอัลบูมินและคุณสมบัติในการจับระหว่างยาและอัลบูมินลดลง ปริมาณของบิลิรูบินโดยเฉพาะในเด็กทารกแรกเกิดจะสูง ซึ่งบิลิรูบินจะแย่งจับกับอัลบูมินแทนยา ส่งผลทำให้ยาอยู่ในรูปอิสระมากขึ้น โดยเฉพาะยาที่ชอบจับกับอัลบูมินมาก เช่น ยา Ceftriaxone รวมทั้งต้องระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในระบบประสาทเนื่องจาก blood-brain-barrier ในเด็กยังมีการพัฒนาไม่สมบูรณ์รวมทั้งเด็กทารกมีปริมาณไขมันในสัดส่วนที่สูงในระบบประสาทส่วนกลางส่งผลให้มีการดูดซึมยามากขึ้น

3. การเปลี่ยนแปลงยา

ตับเป็นอวัยวะสำคัญในการเปลี่ยนแปลงยา การขจัดยาทางตับจะมีปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การไหลเวียนเลือดมายังตับ การทำงานของเอนไซม์ตับ โดยเด็กจะมีการไหลเวียนเลือดมายังตับและการทำงานของเอนไซม์ตับลดลง เอนไซม์แต่ละชนิดจะมีการพัฒนาเพื่อเป็นเอนไซม์ที่พร้อมสำหรับการเปลี่ยนแปลงยาแตกต่างกัน เช่น CYP2E1 จะทำงานทันทีหลังจากคลอด แต่ CYP3A4 จะเริ่มพบในช่วง 1 เดือนแรก การศึกษาข้อมูลในกระบวนการ Phase II metabolism ค่อนข้างจำกัด อย่างไรก็ตามพบว่าการทำงานของเอนไซม์ Phase II metabolism จะเพิ่มขึ้นตามอายุ

4. การขจัดยา

ไตเป็นอวัยวะสำคัญในการขจัดยาออกจากร่างกาย มีปัจจัยต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการขจัดยา ได้แก่ การไหลเวียนเลือดมายังไต ซึ่งการไหลเวียนเลือดมายังไตนั้นจะเพิ่มขึ้นตามอายุจนมีค่าใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 2 ปี ค่าครีเอติ

นินจะเพิ่มสูงขึ้นตามอายุ อย่างไรก็ตามต้องระวังในช่วงแรกเมื่อเด็กคลอดออกมา ค่าครีเอตินินในเลือดที่วัดได้อาจเป็นค่าครีเอตินินของมารดา ดังนั้นจะไม่สามารถนำค่าครีเอตินินมาใช้ประเมินการทำงานของไตได้

ข้อมูลยาต้านจุลชีพในเด็ก^{6,7}

1. ยากลุ่ม Aminoglycosides

ข้อบ่งชี้การรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียในเด็กด้วยยา aminoglycosides ได้แก่ การติดเชื้อในทารกแรกเกิด, การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ, การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในเลือด การติดเชื้อในช่องท้องและการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็ง เป็นต้น

สำหรับเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กจะแตกต่างจากผู้ใหญ่ ปริมาณการกระจายของยาในกลุ่ม aminoglycosides จะสูงกว่าผู้ใหญ่ โดยเฉลี่ยปริมาณการกระจายยาในเด็กจะอยู่ในช่วง 0.3 - 0.35 ลิตรต่อกิโลกรัม เปรียบเทียบกับปริมาณการกระจายยาในผู้ใหญ่ซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.2 ลิตรต่อกิโลกรัม แต่การทำงานของไตยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ แนะนำให้ขนาดยาที่สูงแต่เพิ่มช่วงเวลาการบริหารยา^{8,9}

2. ยากลุ่ม Beta-Lactams^{6,8}

2.1 Penicillins เป็นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษาการติดเชื้อในเด็กหลายชนิด ยา amoxicillin สามารถใช้รักษาการติดเชื้อได้ทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ อย่างไรก็ตามปัจจุบันพบการดื้อของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบต่อยา amoxicillin มากขึ้น สำหรับ piperacillin สามารถใช้รักษาการติดเชื้อ *pseudomonas aeruginosa* ได้

2.2 Cephalosporins ประกอบด้วยยาหลายชนิด แบ่งออกเป็นกลุ่มย่อย คือ first generation cephalosporins จนถึง fifth generation cephalosporins โดยในแต่ละ generation จะสามารถครอบคลุมเชื้อได้แตกต่างกัน โดยการเลือกใช้ยาชนิดใดจะขึ้นกับเชื้อที่เป็นสาเหตุ

2.3 Carbapenems เป็นกลุ่มยาที่มีการออกฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมการติดเชื้อทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก

แกรมลบ และ แบคทีเรียที่ไม่ต้องการออกซิเจน (anaerobic bacteria) ยา meropenem, imipenem-cilastatin และ ertapenem มีข้อมูลการใช้ในเด็ก สำหรับ doripenem ยังมีข้อมูลการใช้ในเด็กที่จำกัด meropenem เป็นยาชนิดเดียวที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย

3. ยา กลุ่ม Macrolides^{6,8}

ยา กลุ่ม Macrolides เป็นยาต้านจุลชีพที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก ยาที่มีข้อมูลการใช้ในเด็ก ได้แก่ erythromycin, azithromycin และ clarithromycin การศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา กลุ่ม Macrolides ในเด็กค่อนข้างจำกัด

ยา erythromycin estolate พบการดูดซึมยาช้าลงในทารกแรกเกิด ระดับยาสูงสุดของ erythromycin estolate ในเด็กทารกมากกว่าทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย สำหรับ ยา azithromycin พบค่าครึ่งชีวิตของยา azithromycin ในเด็กสั้นกว่าผู้ใหญ่ (31.6 ชั่วโมงในเด็ก และ 60 ถึง 70 ชั่วโมงในผู้ใหญ่) สำหรับยา clarithromycin ไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างเด็กและผู้ใหญ่¹⁰

4. ยา กลุ่ม Quinolones^{6,8}

ยา กลุ่มนี้ไม่นิยมใช้ในผู้ป่วยเด็ก เนื่องจากมีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา กลุ่มนี้มีผลยับยั้งการเจริญของกระดูกอ่อนในข้อ โดยขึ้นกับขนาดยาและระยะเวลาในการให้ยา จากข้อมูลนี้ทำให้มีความตระหนักเรื่องผลข้างเคียงจากยา กลุ่ม quinolones ที่อาจเกิดขึ้นในเด็ก ปัจจุบันมีข้อมูลแสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยของการใช้ยา กลุ่ม quinolones ในผู้ป่วยเด็กมากขึ้น การทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (systematic review) ของ Adefurin และคณะเกี่ยวกับยา Ciprofloxacin ในผู้ป่วยเด็ก พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านระบบกล้ามเนื้อและกระดูก 1 เหตุการณ์ต่อผู้ป่วยเด็ก 62.5 ราย (estimated risk 1.6 95% CI 0.9 ถึง 2.6) อาการปวดข้อเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดและสามารถหายได้จากการหยุดยาด้านจุลชีพ¹¹

ยา กลุ่ม quinolones จึงไม่แนะนำให้เป็ยยาต้านจุลชีพที่เลือกใช้เป็นลำดับแรกในการรักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็ก แต่

อาจแนะนำให้ใช้ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นที่มีความปลอดภัยหรืออยู่ในรูปแบบรับประทานได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กที่แพ้หรือติดเชื้อดื้อยาที่ยังคงไวต่อยาในกลุ่ม quinolones ในการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อนหรือการเกิดกรวยไตอักเสบในผู้ป่วยเด็กที่อายุมากกว่า 1 ปี สำหรับ levofloxacin แนะนำให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่าง การใช้ยา กลุ่ม quinolones ควรพิจารณาถึงข้อดีและข้อเสียจากการใช้ยา พร้อมแนะนำให้ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา¹²

5. ยา กลุ่ม Tetracyclines^{6,8}

ควรระมัดระวังการใช้ยา กลุ่ม tetracyclines ในผู้ป่วยเด็กโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กอายุ ต่ำกว่า 8 ปี สาเหตุจากยา กลุ่มนี้จะไปจับกับสารเคลือบฟันโดยส่งผลต่อการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนสีของฟันเด็ก นอกจากนี้ยา กลุ่ม tetracyclines จะส่งผลต่อการพัฒนากระดูกของเด็ก แนะนำให้ยาด้านจุลชีพกลุ่มอื่นแทนยา กลุ่ม tetracyclines

6. ยา vancomycin^{6,8}

การศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในเด็ก พบระดับยาสูงสุดของ vancomycin ในเด็กอายุเฉลี่ย 3.9 ปี จากการได้รับยาในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมอยู่ในช่วง 28 ถึง 40.2 มิลลิกรัมต่อลิตร สำหรับเด็กอายุเฉลี่ย 5.6 ปี เมื่อได้รับยาในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมอยู่ในช่วง 23.2 ถึง 32.8 มิลลิกรัมต่อลิตร ปริมาณการกระจายยา vancomycin จะสูงกว่าผู้ใหญ่ (0.54 ถึง 0.96 ลิตรต่อกิโลกรัม) ซึ่งยา vancomycin จะขจัดออกทางไตเป็นหลักโดยค่าครึ่งชีวิตของยาจะมีค่าแปรผกผันกับอายุ¹⁴

ข้อควรคำนึงเมื่อใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเด็ก

1. แนะนำให้ใช้ยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ทันทีในเด็กที่สงสัยภาวะติดเชื้อ โดยเด็กในแต่ละช่วงอายุจะมีความเสี่ยงในการติดเชื้อแบคทีเรียที่แตกต่างกันและต้องอาศัยข้อมูลการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อชนิดต่างๆ (antibiogram) ของ

โรงพยาบาลเพื่อใช้พิจารณาเลือกชนิดของยาต้านจุลชีพแบบ คาคาการณ์

2. ปรับเปลี่ยนชนิดของยาต้านจุลชีพให้เหมาะสม หลังจากทราบผลการเพาะเชื้อและให้ระยะเวลาในการรักษาที่ เพียงพอและเหมาะสมตามชนิดของการติดเชื้อ พร้อมทั้ง ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา^{6,13}

3. เด็กในแต่ละช่วงอายุจะมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิ สรีรวิทยาซึ่งส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา จึงต้องมีการปรับ ขนาดยาให้เหมาะสมกับตามช่วงอายุ ประเมินการทำงานของ ไต จาก อัตราการกำจัดครีเอตินิน โดยใช้สมการ The Schwartz Equation ($CrCl$ (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตาราง เมตร) = $[K \times L]/S_{Cr}$ โดย K = proportionality constant, L = length in centimeters, S_{Cr} = serum creatinine หน่วย มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) โดยสมการนี้สามารถใช้ในเด็กทารกแรก เกิดน้ำหนักน้อยจนถึงผู้ใหญ่อายุ 21 ปี อย่างไรก็ตาม The Schwartz Equation มีข้อจำกัด คือ ผลการประเมินการ ทำงานของไตอาจมีค่าสูงกว่าความเป็นจริงโดยเฉพาะในเด็กที่มีการ ทำงานของไตลดลงปานกลางจนถึงรุนแรง^{4,15,16,17}

4. สามารถปรับวิธีการบริหารยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำเป็นการให้ยาโดยการรับประทานได้ในผู้ป่วยเด็กในยา ที่มีการดูดซึมที่ดี

5. แนะนำการตรวจติดตามระดับยาในเลือดเพื่อ ประเมินประสิทธิภาพในการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยา เช่น vancomycin, aminoglycosides¹⁷

6. ปัญหาที่อาจพบจากการใช้ยาในเด็ก ได้แก่

- ความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กต่ำ

- ไม่มีรูปแบบยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็ก

- ใช้ผลิตภัณฑ์ยานอกเหนือจากข้อบ่งใช้ที่ได้รับการ อนุมัติ (off-label use)

- การเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา เช่น ตัวย่อ ชื่อยา และขนาดยาที่เป็นทศนิยมไม่ถูกต้อง การใช้อุปกรณ์การตรวจยา ไม่เหมาะสม

- ยาต้านจุลชีพบางชนิดอาจมีข้อควรระวังที่แตกต่าง กันในเด็กแต่ละช่วงอายุและโรคประจำตัวบางอย่าง เช่น G-6-PD deficiency ควรระวังการใช้ยา Nitrofurantoin, Chloramphenicol, Sulfamethoxazole / Trimethoprim ยา Ceftriaxone ไม่แนะนำการใช้ในทารกแรกเกิดที่มีระดับบิลิรูบินที่สูง โดยเฉพาะทารกแรกคลอดก่อนกำหนด, Trimethoprim/sulfamethoxazole ไม่แนะนำการใช้ใน ทารกแรกเกิดและทารกที่อายุน้อยกว่า 2 เดือน ฯลฯ

บทสรุป

เด็กจะมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างจากผู้ใหญ่ ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ผู้ป่วย เด็กได้รับ และเภสัชจลนศาสตร์ของยาในเด็กแต่ละช่วงอายุมีความแตกต่างกัน การปรับขนาดยาในผู้ป่วยเด็กแต่ละ ช่วงอายุจึงมีความสำคัญ ยาต้านจุลชีพเป็นกลุ่มยาที่ถูกสั่งจ่ายมากที่สุด บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความสำคัญ ในการใช้ยาต้านจุลชีพให้มีความเหมาะสมที่สุดเพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและอัตราการ เสียชีวิตในผู้ป่วยเด็ก

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานคณะกรรมการกฤษฎีกา. พระราชบัญญัติศาลเยาวชนและครอบครัวและวิธีพิจารณาคดีเยาวชนและครอบครัว พ.ศ. 2553. [Internet]. 2553 [เข้าถึงเมื่อ 20 สิงหาคม 2560] เข้าถึงได้จาก: web.krisdika.go.th/data/law/law2/»03/»03-20-2553-a0001.pdf
2. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J et al. Adverse Drug Reactions in Children—A Systematic Review. *PLoS One*. 2012; 7(3):24061.
3. Al-Jeraisy MI, Alanazi MQ, Abolfotouh MA. Medication prescribing errors in a pediatric inpatient tertiary care setting in Saudi Arabia. *BMC Res Notes*. 2011;14;4:294.
4. Phan H, Nahata MC. Introduction to Pediatrics: Benavides S, Nahata MC. *Pediatric pharmacotherapy*. 1st ed. United States of America: American College of Clinical Pharmacy; 2013. p. 3-17.
5. Pagliaro AM. Administration Drugs to Infants, Children, and Adolescents.: Pagliaro LA, Pagliaro AM. *Problems in Pediatric Drug*. 4th ed. Washington DC: The American Pharmaceutical Association; 2002. p. 2-6.
6. Lowry JA, Jones BL, Sandritter TL, Kearns GL. Principles of Drug Therapy. Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Canada: Elsevier, Inc; 2016. p. 404-415
7. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(3):395–404.
8. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/ pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(3):223-30.
9. Mohamed AF, Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. Pharmacokinetic–pharmacodynamic model for gentamicin and its adaptive resistance with predictions of dosing schedules in newborn infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56:179–88.
10. Cuzzolin L, Fanos V. Use of Macrolides in Children: A Review of the Literature. *Infect Med*. 2002;19(6)
11. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2011;96:874-80.
12. AAP report details use of fluoroquinolones in children [Internet]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 2560 กันยายน 4] เข้าถึงได้จาก: <http://www.aappublications.org/news/aapnewsmag/2016/10/31/Fluoroquinolones103116.full.pdf>
13. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS,. *Red book 30 th ed*. United States of America: American Academy of Pediatrics; 2015
14. Butler DR, Kuhn RJ, Chandler MH. Pharmacokinetics of anti-infective agents in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet*. 1994;26(5):374-95.
15. Le Doare K, Barker CI, Irwin A, Sharland M. Improving antibiotic prescribing for children in the resource-poor setting. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):446-55.
16. Walson PD, Getschman S, Koren G. Principles of drug prescribing in infants and children. A practical guide. *Drugs*. 1993;46(2):281-8.
17. Bradley JS. *Nelson’s Pediatric Antimicrobial Therapy*. 21 st ed. United States of America: American Academy of Pediatrics; 2015.
18. Yewale YN, Dharmapalan D. Promoting Appropriate Use of Drugs in Children. *Int J Pediatr*. 2012;2012:1-5.