

5.1.1 Penicillin

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1.	Amoxicillin trihydrate	cap, dry syr	<p>บัญชี ก</p> <p>เงื่อนไข (ไม่ระบุ)</p>
2.	Ampicillin sodium	sterile pwdr	
3.	Cloxacillin sodium	sterile pwdr	
4.	Dicloxacillin sodium	cap, dry syr	
5.	Phenoxymethylpenicillin potassium (Penicillin V)	cap, tab, dry syr	
6.	Benzylpenicillin (Penicillin G)	sterile pwdr (as sodium or potassium)	
7.	Benzathine benzylpenicillin (Penicillin G Benzathine)	sterile pwdr	
8.	Procaine benzylpenicillin (Penicillin G Procaine)	sterile sol, sterile susp	
9.	Amoxicillin trihydrate + Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	tab (เฉพาะ 500/125 mg)	<p>บัญชี ค</p> <p>เงื่อนไข ใช้เป็นยาแทน (alternative drug) ของ oral co-trimoxazole ในการรักษา melioidosis</p>
10.	Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	tab (เฉพาะ 500/125, 875/125mg), dry syr (เฉพาะ 200/28.5mg, 400/57mg)	<p>บัญชี ค</p> <p>เงื่อนไข</p> <ol style="list-style-type: none"> ใช้สำหรับการติดเชื้อที่สงสัยว่าอาจเกิดจาก H. influenzae และ/หรือ M. catarrhalis ที่ดื้อต่อ ampicillin ใช้รักษาโรคติดเชื้อผสมระหว่างแบคทีเรียชนิด aerobes และ anaerobes
11.	Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	sterile pwdr	<p>บัญชี ค</p> <p>เงื่อนไข</p> <ol style="list-style-type: none"> ใช้รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียจำเพาะที่ดื้อต่อ ampicillin โดยเฉพาะที่ผลิตเอนไซม์ beta-

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
			lactamase 2. ใช้รักษาโรคติดเชื้อผสมระหว่างแบคทีเรียชนิด aerobes และ anaerobes
12.	Ampicillin sodium+sulbactam sodium (Sultamicillin)	sterile pwdr	บัญชี ค เงื่อนไข 1. ใช้รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียจำเพาะที่ดื้อต่อ ampicillin โดยเฉพาะที่ผลิตเอนไซม์ beta-lactamase 2. ใช้รักษาโรคติดเชื้อผสมระหว่างแบคทีเรียชนิด aerobes และ anaerobes
13.	Piperacillin sodium+Tazobactam sodium	sterile pwdr	บัญชี ง เงื่อนไข 1. ใช้ในกรณีที่ใช้ยากลุ่ม Thrid generation cephalosporins ไม่ได้ โดยให้พิจารณาเลือกใช้ก่อน ยากลุ่ม carbapenems ทั้งใน empiric และ specific therapy สำหรับ nosocomial infection เช่น pneumonia complicated skin and soft tissue infection, intra-abdominal infection และ febrile neutropenia 2. ใช้ในกรณีพิเศษตามคำแนะนำของแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญโรคติดเชื้อ
14.	Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	tab (เฉพาะ 250/125mg)	คัดออกจากบัญชี เหตุผล มีขนาดยาที่สามารถใช้ในการรักษา melioidosis อยู่แล้ว
15.	Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	dry syr 600/42.9mg	ไม่เลือก เหตุผล มียา Co-amoxiclav รูปแบบ dry syr ความแรง 200/28.5 mg, 400/57mg ที่อยู่ในบัญชีฯ ใช้ได้อยู่แล้ว

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
16.	Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	sustained release tablet (1000/62.5 mg)	ไม่เลือก เหตุผล มียา Co-amoxiclav รูปแบบ tab (875/125 mg) อยู่ในบัญชี่ ฯ ใช้ได้อยู่แล้ว
17.	Ampicillin sodium+sulbactam sodium (Sultamicillin)	tab 375, 750mg	ไม่เลือก เหตุผล ไม่มีหลักฐานวิชาการสนับสนุนเพิ่มเติม นอกจากนั้นยังมีข้อจำกัดด้านการบริหารยา เพราะต้องรับประทานยาพร้อมหรือหลังอาหาร
18.	Ampicillin sodium+sulbactam sodium (Sultamicillin)	dry syr	ไม่เลือก เหตุผล มีรายการยาในบัญชี่เพียงพอ

Original table

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3 rd	2 nd	1 st		51	สรุปเหตุผลการเลือกยา
					Resp	Inf		
1.	Phenoxymethylpenicillin potassium (Penicillin V)	cap, tab, dry syr		ก	-	ก	ก	บ/ช 51 : ก คทง. Inf : คงเดิม เนื่องจากยา มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย คทง. Resp : ไม่พิจารณา คทง.ประสานผลฯ: เห็นชอบตามเสนอ คทง.อนุกรรมการฯ:
2.	Benzylpenicillin (Penicillin G)	sterile pwr (as sodium or potassium)		ก	-	ก	ก	
3.	Benzathine benzylpenicillin (Penicillin G Benzathine)	sterile pwr		ก	-	ก	ก	
4.	Procaine benzylpenicillin (Penicillin G Procaine)	sterile sol, sterile susp		ก	-	ก	ก	
5.	Dicloxacillin sodium	cap, dry syr		ก	-	ก	ก	
6.	Cloxacillin sodium	sterile pwr		ก	-	ก	ก	
7.	Amoxicillin trihydrate	cap, dry syr		ก	-	ก	ก	
8.	Ampicillin sodium	sterile pwr		ก	-	ก	ก	
9.	Ampicillin	sterile pwr		ค	-	ค	ค	

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3 rd	2 nd	1 st		51	สรุปเหตุผลผลการเลือกยา
					Resp	Inf		
	sodium+sulbactam sodium (Sultamicillin)							<p>เงื่อนไข</p> <p>1. ใช้รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียจำเพาะที่ติดต่อ ampicillin โดยเฉพาะที่ผลิตเอนไซม์ beta-lactamase</p> <p>2. ใช้รักษาโรคติดเชื้อผสมระหว่างแบคทีเรียชนิด aerobes และ anaerobes</p> <p>คทง. Inf : คงเดิม</p> <p>คทง. Resp : ไม่พิจารณา</p> <p>คทง.ประสานผลฯ: เห็นชอบตามเสนอ</p> <p>คทง.อนุกรรมการฯ:</p>
10.	Ampicillin sodium+sulbactam sodium (Sultamicillin)	tab 375, 750mg		x	-	x	x	<p>บ/ช 51 : -</p> <p>คทง. Inf : ไม่คัดเลือกยา Ampicillin sodium+sulbactam sodium ชนิดรับประทาน เนื่องจากไม่มีหลักฐานวิชาการสนับสนุนเพิ่มเติม นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดด้านการบริหารยา เพราะต้องรับประทานยาพร้อมหรือหลังอาหาร</p> <p>คทง. Resp : ไม่พิจารณา</p> <p>คทง.ประสานผลฯ: เห็นชอบตามเสนอ</p> <p>คทง.อนุกรรมการฯ:</p>
11.	Ampicillin sodium+sulbactam	dry syr		x	-	x	x	<p>บ/ช 51 : -</p> <p>คทง. Inf : ไม่คัดเลือกยา</p>

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3 rd	2 nd	1 st		51	สรุปเหตุผลผลการเลือกยา
					Resp	Inf		
	sodium (Sultamicillin)							<p>เนื่องจากรายการยาในบัญชี เพียงพอ และพิจารณาจาก ข้อมูล (EV) เพิ่มเติมจากปี 2550 มีน้อย และยังมีเฉพาะยา ต้นแบบ</p> <p>คทง. Resp : ไม่พิจารณา คทง.ประสานผล: เห็นชอบ ตามเสนอ คทง.อนุกรรมการ:</p>
12.	Piperacillin sodium+Tazobactam sodium	sterile pwdr		ง	-	ง	ง	<p>บ/ช 51 : ง เงื่อนไข</p> <p>1. ใช้ในกรณีที่ใช้ยาในกลุ่ม Thrid generation cephalosporins ไม่ได้ โดยให้พิจารณาเลือกใช้ ก่อนยาในกลุ่ม carbapenems ทั้ง ใน empiric และ specific therapy สำหรับ nosocomial infection เช่น pneumonia complicated skin and soft tissue infection, intra- abdominal infection และ febrile neutropenia</p> <p>2. ใช้ในกรณีพิเศษตาม คำแนะนำของแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญโรคติดเชื้อ</p> <p>คทง. Inf : คงเดิม คทง. Resp : ไม่พิจารณา คทง.ประสานผล: เห็นชอบ ตามเสนอ</p>

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3 rd	2 nd	1 st		51	สรุปเหตุผลผลการเลือกยา
					Resp	Inf		
								คทง.อนุกรรมการฯ:
13.	Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	tab (เฉพาะ 500/125, 875/125mg)		ค	-	ค	ค	บ/ช 51 : ค เงื่อนไข 1. ใช้สำหรับการติดเชื้อที่สงสัยว่าอาจเกิดจาก H. influenzae และ/หรือ M. catarrhalis ที่ดื้อต่อ ampicillin 2. ใช้รักษาโรคติดเชื้อผสมระหว่างแบคทีเรียชนิด aerobes และ anaerobes คทง. Inf : คงเดิม คทง. Resp : ไม่พิจารณา คทง.ประสานผลฯ: เห็นชอบตามเสนอ คทง.อนุกรรมการฯ:
14.	Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	dry syr (เฉพาะ 200/28.5mg, 400/57mg)		ค	-	ค	ค	บ/ช 51 : ค เงื่อนไข 1. ใช้สำหรับการติดเชื้อที่สงสัยว่าอาจเกิดจาก H. influenzae และ/หรือ M. catarrhalis ที่ดื้อต่อ ampicillin 2. ใช้รักษาโรคติดเชื้อผสมระหว่างแบคทีเรียชนิด aerobes และ anaerobes คทง. Inf : คงเดิม คทง. Resp : ไม่พิจารณา คทง.ประสานผลฯ: เห็นชอบตามเสนอ คทง.อนุกรรมการฯ:

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3 rd	2 nd	1 st		51	สรุปเหตุผลผลการเลือกยา
					Resp	Inf		
15.	Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	sterile pwdr		ค	-	ค	ค	<p>บ/ช 51 : ค</p> <p>เงื่อนไข</p> <p>1. ใช้รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียจำเพาะที่ดื้อต่อ ampicillin โดยเฉพาะที่ผลิตเอนไซม์ beta-lactamase</p> <p>2. ใช้รักษาโรคติดเชื้อผสมระหว่างแบคทีเรียชนิด aerobes และ anaerobes</p> <p>คทง. Inf : คงเดิม</p> <p>คทง. Resp : ไม่พิจารณา</p> <p>คทง.ประสานผล: เห็นชอบตามเสนอ</p> <p>คทง.อนุกรรมการ:</p>
16.	Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	tab (เฉพาะ 500/125 mg)		ค	-	ค	ค	<p>บ/ช 51 : ค</p> <p>เงื่อนไข :</p> <p>ใช้เป็นยาแทน (alternative drug) ของ oral co-trimoxazole ในการรักษา melioidosis</p> <p>คทง. Inf : คงเดิม</p> <p>คทง. Resp : ไม่พิจารณา</p> <p>คทง.ประสานผล: เห็นชอบตามเสนอ</p> <p>คทง.อนุกรรมการ:</p>
17.	Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	tab (เฉพาะ 250/125mg)		x	-	x	ค	<p>บ/ช 51 : ค</p> <p>เงื่อนไข :</p> <p>ใช้เป็นยาแทน (alternative drug) ของ oral co-trimoxazole ในการรักษา</p>

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3 rd	2 nd	1 st		51	สรุปเหตุผลผลการเลือกยา
					Resp	Inf		
								<p>melioidosis</p> <p>คทง. Inf : ตัดขนาด 250/125 mg ออก เนื่องจากมีขนาดยาที่สามารถใช้ในการรักษา melioidosis อยู่แล้ว</p> <p>คทง. Resp : ไม่พิจารณา</p> <p>คทง. ประสานผลฯ : เห็นชอบตามเสนอ</p> <p>คทง. อนุกรรมการฯ :</p>
<p>ข้อมูลเพิ่มเติม : การใช้ amoxicillin/clavulanate สามารถตัดขนาดยาที่มีสัดส่วน 2:1 สำหรับใช้ใน melioidosis ออกได้ เนื่องจากสามารถใช้ยาขนาดสัดส่วน 4:1 ได้เช่นกัน ซึ่งยาขนาดสัดส่วน 4:1 เป็นรายการยาในบัญชียาหลักๆ อยู่แล้ว ซึ่งการใช้ยา amoxicillin-clavulanate (co-amoxiclav) เป็น second-line agent ในการรักษา melioidosis โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับผู้ป่วยที่แพ้ยา sulfonamide, ไม่ทนต่อการได้รับยา co-trimoxazole, ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ซึ่งมีข้อห้ามใช้ยา cotrimoxazole และในเด็ก และมีข้อห้ามใช้ยา doxycycline จากกรณีดังกล่าวจึงแนะนำให้ใช้ยา amoxicillin/clavulanate ในอัตราส่วน 4:1 (20/5 mg/kg วันละ 3 ครั้ง) และไม่แนะนำให้ยวันละ 2 ครั้ง หรือการใช้ยาในอัตราส่วนที่มากกว่า 4:1 เนื่องจากปริมาณของ clavulanate ไม่เหมาะสม สำหรับในกรณีที่มีการจำหน่ายยา amoxicillin/clavulanate ในอัตราส่วนของยาสูตรรวม 2:1 กล่าวคือให้ยา 500 mg/250 mg และเพิ่มการใช้ยา amoxicillin 500 mg วันละ 3 ครั้ง เพื่อให้อัตราส่วนของการได้รับยาเป็นไปตามอัตราส่วน 4:1 และมีหลักฐานที่บ่งชี้ว่า ยา co-amoxiclav สัมพันธ์กับอัตราการเกิดการกลับเป็นซ้ำสูงเมื่อเทียบกับยา co-trimoxazole (รายละเอียดตามเอกสารหน้า 5-13)</p>								
18.	Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	dry syr 600/42.9mg		x	ก	ค	x	<p>บ/ช 51 : -</p> <p>คทง. Inf : คัดเลือกไว้ในบัญชี ค</p> <p>เงื่อนไข</p> <p>ใช้เป็น empiric therapy กรณี respiratory tract infection ที่อาจเกิดจากเชื้อ DRSP ร่วมกับ H. influenzae หรือ M. catarrhalis ที่ดื้อยา ซึ่งไม่</p>

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3 rd	2 nd	1 st		51	สรุปเหตุผลผลการเลือกยา
					Resp	Inf		
								<p>สามารถใช้ Co-amoxiclav ขนาดอื่นได้ เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงมากขึ้นด้วย</p> <p>คทง.Resp : คัดเลือกยาในบัญชีก เนื่องจากมีที่ใช้ในเด็ก</p> <p>คทง.ประสานผลฯ: ไม่คัดเลือก เนื่องจากมียา Co-amoxiclav รูปแบบ dry syr ความแรง 200/28.5 mg, 400/57mg ที่อยู่ในบัญชียา ใช้ได้อยู่แล้ว</p> <p>คทง.อนุกรรมการฯ:</p>
<p>ข้อมูลเพิ่มเติม : การพิจารณาการคัดเลือกยา Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav) dry syr 600/42.9 mg ขอบ่งใช้สำหรับ H. influenza และ M. catarrhalis ขนาดยา 14:1 สามารถใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อ H. influenza และ M. catarrhalis ได้อย่างมีประสิทธิภาพ (American Academy Family Physicians (AAFP) 2006) อย่างไรก็ตาม ขนาดยา 7:1 สามารถใช้ในการรักษาได้เช่นกัน แต่ผู้ป่วยเด็กมีความทนต่อยาน้อยกว่า (Expert opinion) นอกจากนี้ให้ยาขนาด 7:1 และเพิ่ม amoxicillin เพื่อให้มีขนาดรวมเป็น 14:1 มีประสิทธิภาพดีกว่าการให้ยารวมในขนาด 14:1 (Uptodate 2011) (รายละเอียดตามเอกสารหน้า 5-13)</p>								
19.	Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	sustained release tablet (1000/62.5 mg)		x	ก	-	x	<p>บ/ช 51 : -</p> <p>คทง. Inf: ไม่คัดเลือก เนื่องจากขนาดยาที่มีในบัญชียังใช้ได้อยู่</p> <p>คทง.Resp : คัดเลือกยาในบัญชีก เนื่องจากปัจจุบันแนวทางการรักษา CAP ให้ SR tablet 2 g วันละ 2 ครั้ง ในผู้ใหญ่</p> <p>คทง.ประสานผลฯ: ไม่คัดเลือก เนื่องจากมียา Co-amoxiclav รูปแบบ tab (875/125 mg) อยู่ในบัญชียา</p>

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3 rd	2 nd	1 st		51	สรุปเหตุผลการเลือกยา
					Resp	Inf		
								<p>ใช้ได้อยู่แล้ว</p> <p>ข้อมูลเพิ่มเติม :</p> <p>ปัจจุบันไม่มีข้อมูลทะเบียนยา</p> <p>รูปแบบ sustained release tablet 2 g ในประเทศไทย (รายละเอียดตามเอกสารหน้า 5-13)</p> <p>คทง.อนุกรรมการฯ:</p>

หมายเหตุ:

- 51 = บัญชีย่อยของยา ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ปี 2551;
- 1st = บัญชีย่อยของยา ตามข้อสรุปจากคณะทำงานฯ สาขาโรคติดเชื้อและวัคซีน;
- 2nd = บัญชีย่อยของยา ตามข้อสรุปจากคณะทำงานประสานผล;
- 3rd = บัญชีย่อยของยา ตามข้อสรุปจากอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
- คทง.Inf: = คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาโรคติดเชื้อและวัคซีน
- คทง.Resp: = คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาโรคระบบทางเดินหายใจ โรคภูมิแพ้ ไซต ศอ นาสิก และลาริงซ์วิทยา

ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

Penicillin เป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย สำหรับยาในกลุ่ม penicillin ที่มีประเด็นในการพิจารณารอบปี 2553 – 2555 คือ amoxicillin/clavulanate และ ampicillin/sulbactam

Amoxicillin/clavulanate สามารถผสมกันได้ในหลายอัตราส่วน ได้แก่ 2:1, 4:1, 7:1, 14:1 และ 16:1 สัดส่วนความแรงที่ต่างกันอาจไม่สามารถใช้ทดแทนกัน อย่างไรก็ตามสามารถปรับเปลี่ยนโดยเพิ่มขนาดยา amoxicillin เดี่ยวเข้าไปได้ เช่น กรณี melioidosis แนะนำให้ใช้ amoxicillin/clavulanate เมื่อมีข้อห้ามใช้ยาอื่น เช่น doxycycline ขนาดยา amoxicillin/clavulanate ที่แนะนำคืออัตราส่วน 4:1 กรณีที่มียาสัดส่วน 2:1 ใช้ สามารถเพิ่มขนาด amoxicillin เดี่ยวเข้าไปจนเป็น 4:1 ได้ นอกจากนี้ ยังไม่แนะนำให้ใช้ยาในสัดส่วนอื่นๆ และไม่แนะนำให้ใช้ยาเพียงวันละ 2 ครั้ง เพราะขนาดของ clavulanate ไม่เหมาะสม⁽¹⁾ สำหรับโรคอื่นๆ เช่น ปอดอักเสบชุมชน พบว่าการใช้ยาขนาด 7:1 และ 16:1 มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่ต่างกัน⁽²⁾ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคติดเชื้อและวัณโรค พิจารณาแล้วเห็นว่า amoxicillin/clavulanate อัตราส่วน 2:1 ซึ่งระบุเงื่อนไข melioidosis สามารถใช้ยาอัตราส่วน 4:1 ทดแทนได้ จึงคัดเลือก amoxicillin/clavulanate (2:1) ออกจากบัญชี และไม่เลือก amoxicillin/clavulanate (14:1 และ 16:1) เพราะมียาซึ่งใช้ได้อยู่แล้วในบัญชียาหลักแห่งชาติ (amoxicillin/clavulanate 7:1) ซึ่งคณะอนุกรรมการพัฒนายาหลักแห่งชาติให้ความเห็นชอบ

กรณี ampicillin/sulbactam เป็นยาสูตรผสมที่มี beta-lactam และ beta-lactamase inhibitors ในลักษณะเช่นเดียวกับ amoxicillin/clavulanate อย่างไรก็ตาม amoxicillin/clavulanate มีข้อบ่งใช้ที่กว้างขวางกว่า⁽²⁾ เมื่อเปรียบเทียบในด้านประสิทธิภาพแล้วพบว่า ampicillin/sulbactam ไม่ได้เหนือไปกว่า amoxicillin/clavulanate^(3, 4) อย่างไรก็ตาม amoxicillin/clavulanate อาจทำให้ท้องร่วงได้มากกว่า⁽³⁾ ส่วนราคาไม่สามารถเปรียบเทียบได้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลการจัดซื้อ ampicillin/sulbactam⁽⁵⁾ คณะทำงานฯ สาขาโรคติดเชื้อฯ พิจารณาแล้วไม่เลือก ampicillin/sulbactam เนื่องจากมี amoxicillin/clavulanate ที่ใช้ได้เพียงพออยู่แล้วในบัญชี ซึ่งคณะอนุกรรมการฯ ให้ความเห็นชอบ

สำหรับรายการยาอื่นๆ คณะทำงานฯ สาขาโรคติดเชื้อฯ พิจารณาแล้วเห็นควรให้คงไว้ในบัญชีตามเดิม และคณะอนุกรรมการฯ ให้ความเห็นชอบ

ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

การจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณายากลุ่ม penicillin มีประเด็นการพิจารณาดังต่อไปนี้

1) กรณี Co-amoxiclav

- 1.1 การคัดลอก Co-amoxiclav รูปแบบ tab 250/125 mg ออกจากบัญชี เนื่องจากมียาที่ใช้รักษา melioidosis ได้อยู่แล้ว
- 1.2 ไม่เลือก Co-amoxiclav รูปแบบ dry syrup 600/42.9 mg เนื่องจากมี ความแรง 200/28.5 mg และ 400/57 mg ใช้แทนได้

1.3 ไม่เลือก Co-amoxiclav รูปแบบ SR tab 1000/62.5 mg เนื่องจากมี ความแรง 875/125 mg ใช้แทนได้

2) กรณี ampicillin/sulbactam

2.1 ไม่เลือก ampicillin/sulbactam รูปแบบ tab เนื่องจากขาดหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนและข้อจำกัดในการกินยา

2.2 ไม่เลือก ampicillin/sulbactam รูปแบบ dry syrup เนื่องจากมียาอื่นใช้แทนได้

การจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณา ได้จากการสืบค้นฐานข้อมูล ได้แก่ Micromedex 2011, clinical pharmacology 2011, BNF 61st, Uptodate 2011, clinical pharmacology 2011, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene และศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ และระบบงานยา ระบบสำนักงานอัตโนมัติ กระทรวงสาธารณสุข

ส่วนที่ 3 รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1 Co-amoxiclav

3.1.1 ประสิทธิภาพ

1) ข้อมูลจาก *drug monographs*

ตารางที่ 1 แสดงข้อบ่งใช้ยา Amoxicillin trihydrate+Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)

Co-amoxiclav	Indication
Syrup Micromedex 2011 ⁽²⁾	Lower respiratory tract infection FDA Labeled Indication FDA Approval: Adult, yes (immediate-release tablets, suspension only); Pediatric, yes (immediate-release tablets, suspension only) Efficacy: Adult, Effective; Pediatric, Effective Recommendation: Adult, Class IIa; Pediatric, Class IIa Strength of Evidence: Adult, Category B; Pediatric, Category B ***ไม่พบข้อมูลในข้อบ่งใช้ Melioidosis

<p>Tablet Micromedex 2011⁽²⁾</p>	<p>Community acquired pneumonia</p> <p>FDA Approval:</p> <p>Adult, yes (extended-release tablets only);</p> <p>Pediatric, yes (16 yr and older, extended-release tablets only)</p> <p>Efficacy: Adult, Effective;</p> <p>Pediatric, Effective</p> <p>Recommendation: Adult, Class IIb; Pediatric, Class IIb</p> <p>Strength of Evidence: Adult, Category B; Pediatric, Category B</p> <p>Amoxicillin/clavulanate extended-release tablets are indicated for the treatment of community-acquired pneumonia due to beta-lactamase-positive organisms including Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, H parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus, and Streptococcus pneumoniae with penicillin minimum inhibitory concentrations of 2 micrograms/milliliter or less (Prod Info AUGMENTIN XR(R) extended release tablets, 2006).</p> <p>- In a multicenter, double-blind, parallel group, noninferiority study (n=436), twice-daily amoxicillin/clavulanate 2000/125 milligrams (mg) was at least as effective as thrice-daily amoxicillin/clavulanate 875/125 mg for the treatment of community-acquired pneumonia in adults (Siquier et al, 2006).</p> <p>- For the primary efficacy outcome, clinical success rates at test of cure (TOC; day 21 to 28 posttherapy) in the clinical per-protocol population (n=436) were similar between the 2 groups (92.4% and 91.2% for experimental and control groups, respectively; difference, 1.2%; 95% CI, -4.4% to 6.6%)</p>
<p>CP 2011⁽⁶⁾</p>	<p>Indications : melioidosis†, Haemophilus influenzae (beta-lactamase negative), Haemophilus influenzae (beta-lactamase positive), Haemophilus parainfluenzae, lower respiratory tract infections, Moraxella catarrhalis</p> <p>† non-FDA-approved indication</p>
<p>BNF 61⁽⁷⁾</p>	<p>Indications : Infections due to beta-lactamase-producing strains (where amoxicillin alone not appropriate) including respiratory-tract infections, bone and joint infections, genito-urinary and abdominal infections, cellulitis, animal bites, severe dental infection with spreading cellulitis or dental infection not responding to first-line antibacterial</p>
<p>BNF for Children⁽⁸⁾</p>	<p>Indications : Infections due to beta-lactamase-producing strains (where amoxicillin alone not appropriate) including respiratory-tract infections, bone and joint infections, genito-urinary and abdominal infections, cellulitis, animal bites</p>
<p>Uptodate 2011⁽⁹⁾ Amoxicillin and clavulanate potassium: Drug information</p>	<p>Use : Treatment of otitis media, sinusitis, and infections caused by susceptible organisms involving the lower respiratory tract, skin and skin structure, and urinary tract; spectrum same as amoxicillin with additional coverage of beta-lactamase producing B. catarrhalis, H. influenzae, N. gonorrhoeae, and S. aureus (not MRSA). The expanded coverage of this combination makes it a useful alternative when amoxicillin resistance is present and patients cannot tolerate alternative treatments.</p>
<p>Uptodate 2011⁽⁹⁾ Amoxicillin and clavulanate potassium: Pediatric drug information</p>	<p>Use : Infections caused by susceptible organisms involving the lower respiratory tract, otitis media, sinusitis, skin and skin structure, and urinary tract; spectrum same as amoxicillin in addition to beta-lactamase producing M. catarrhalis, H. influenzae, N. gonorrhoeae, and S. aureus (not MRSA)</p>

หมายเหตุ: *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

2) ข้อมูลจาก *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene: Consensus Guidelines for Dosing of Amoxicillin-Clavulanate in Melioidosis ปี 2008*⁽¹⁾

การให้ยา amoxicillin-clavulanate (co-amoxiclav) สำหรับ second-line agent ในการรักษา melioidosis โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับผู้ป่วยที่แพ้ยา sulfonamide, ไม่ทนต่อการได้รับยา cotrimoxazole, ผู้ป่วยตั้งครุภที่มีข้อห้ามใช้ยา cotrimoxazole และในเด็ก ซึ่งมีข้อห้ามใช้ยา doxycycline แนะนำ amoxicillin/clavulanate อัตราส่วน 4:1 ขนาดยา 20/5 mg/kg วันละ 3 ครั้ง โดยผู้มีน้ำหนัก < 60 kg แนะนำขนาด 1000/250 mg วันละ 3 ครั้ง ส่วนผู้มีน้ำหนัก > 60 kg แนะนำขนาดไม่เกิน 1500/375 เป็นระยะเวลา 12-20 สัปดาห์ สำหรับในกรณีที่มีการจำหน่ายยา amoxicillin/clavulanate ในอัตราส่วน 2:1 ซึ่งบริหารขนาด 500 mg/250 mg วันละ 3 ครั้ง กรณีนี้ให้เพิ่ม amoxicillin 500 mg วันละ 3 ครั้ง เพื่อให้อัตราส่วนของการได้รับยาเป็นไปตามอัตราส่วน 4:1 ไม่แนะนำการให้ยาละ 2 ครั้ง และไม่แนะนำให้ใช้ยาในอัตราส่วนที่มากกว่า 4:1 เนื่องจากปริมาณของ clavulanate ไม่เหมาะสม อย่างไรก็ตามมีหลักฐานที่บ่งชี้ว่าการให้ยา coamoxiclav สัมพันธ์กับอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงกว่าการให้ยา cotrimoxazole

Abstract

Melioidosis is an infectious disease endemic to northern Australia and Southeast Asia. In response to clinical confusion regarding the appropriate dose of amoxicillin-clavulanate, we have developed guidelines for the appropriate dosing of this second-line agent. For eradication therapy for melioidosis, we recommend 20/5 mg/kg orally, three times daily.

INTRODUCTION

Melioidosis is an infectious disease caused by *Burkholderia pseudomallei*, endemic to northern Australia and Southeast Asia. *B. pseudomallei* is regarded as a potential bioweapon and imported cases of melioidosis are not infrequently reported in travelers returning from endemic areas. As researchers and clinicians treating substantial numbers of patients with melioidosis in Australia and Thailand, we have been made aware of confusion regarding dosing of amoxicillin-clavulanate used in the management of melioidosis. This is particularly true in light of conflicting pharmacokinetic data and a range of combination formulations containing ratios of amoxicillin:clavulanate (A:C) of between 2:1 and 16:1.

METHODS

We became aware of misquoted dosing recommendations in our own recent reviews of melioidosis,^{1,2} other guidelines that have not provided dosing recommendations³ or provided incorrect dosing recommendations,⁴ and multiple recent case reports where an incorrect dose of amoxicillin-clavulanate was administered for melioidosis.^{5,6} A correspondence was conducted among researchers and clinicians who are active in clinical research and who treat or have treated significant numbers of patients with melioidosis in the endemic areas. Dosing recommendations were reached by consensus and were based on the available pharmacokinetic evidence, clinical trials, and clinical experience with this agent.

RESULTS

First-line treatment recommendations suggest an intravenous intensive course of ceftazidime or a carbapenem followed by a prolonged oral eradication course of cotrimoxazole (commonly used in Australia) or cotrimoxazole with doxycycline (commonly used in Thailand).⁷ However, amoxicillin-clavulanate is still used as a second-line agent in eradication treatment of melioidosis, particularly for patients with sulfonamide allergy, those who are intolerant of cotrimoxazole (particularly with neutropenia or gastrointestinal intolerance), in pregnant patients (where cotrimoxazole is relatively contraindicated) and in children (where doxycycline is contraindicated).

For intravenous intensive phase therapy, amoxicillin-clavulanate at a dose of 20/5 mg/kg 4-hourly is an alternative to ceftazidime or carbapenems for less severe cases where this agent is available.^{8,9} However intravenous amoxicillin-clavulanate is associated with higher rates of treatment failure,⁸ and there are few indications for this agent if first-line agents are available.

For eradication treatment of melioidosis, we recommend that oral amoxicillin-clavulanate (coamoxiclav) should be used at a dose of 20/5 mg/kg three times a day. For adult patients < 60 kg, a dose of 1000/250 mg three times daily is suggested. In regions where coamoxiclav is only available in fixed 2:1 combinations, we use 500 mg/250 mg three times daily with additional amoxicillin (500 mg three times daily). For patients > 60 kg, we use a maximum dose of 1500/375 mg three times daily. We do not recommend twice daily regimens or formulations containing A:C ratios of > 4:1 (such as “Duo Forte” or “XR” formulations) because of inadequate clavulanate.¹⁰ Oral eradication treatment should be continued for 12–20 weeks.

CONCLUSION

These recommendations are based on our extensive clinical experience with this agent, but there is also substantial evidence suggesting that coamoxiclav is associated with higher relapse rates when compared with cotrimoxazole-based regimens for oral eradication-phase treatment.^{11,12} These studies also reinforce the need to monitor patients carefully for gastrointestinal intolerance to ensure compliance. Checkerboard susceptibility testing suggests that clavulanate is key to the antimicrobial action of the combination, leading to the suggestion that more frequent oral dosing (6- or 4-hourly) may provide more optimal serum concentrations.¹⁰ However, the efficacy and tolerability of such regimens are as yet unknown. Ongoing research is examining the efficacy of simpler primary eradication regimens such as cotrimoxazole alone. Work is required in defining the optimal PK/PD relationships for antibiotics used to manage melioidosis.

3) ข้อมูลจาก *Clinical Pharmacology 2011*⁽⁶⁾

การใช้ยา amoxicillin-clavulanate (co-amoxiclav) ในข้อบ่งใช้สำหรับ melioidosis ไม่ได้รับการอนุมัติใน US FDA ซึ่งขนาดการใช้ที่แนะนำใน CP ไม่ได้ระบุอัตราส่วนระหว่าง amoxicillin/clavulanate ที่ชัดเจนและเป็นเพียง second-line agent ในผู้ใหญ่ และเป็นยามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์และเด็ก

For use as oral maintenance therapy in the treatment of melioidosis† due to *Burkholderia pseudomallei*†: Oral dosage: *Adults, Adolescents, Children:* Following initial parenteral treatment for melioidosis, oral maintenance therapy with amoxicillin; clavulanic acid 30 mg/kg/day divided into three doses for 3–6 months is given as a second-line agent in adults and as a first-line agent in children and pregnant women.

4) ข้อมูลจาก *Uptodate 2011* สืบค้น ณ วันที่ 1 กันยายน 2554⁽⁹⁾

การใช้ยา Co-amoxiclav 600 mg/5 mL ไม่เทียบเท่ากับหรือไม่สามารถเปลี่ยนมาใช้ยา Co-amoxiclav 200 mg/5 mL หรือ 400 mg/5 mL แทนได้ เนื่องจากความแตกต่างของปริมาณ clavulanic acid

Augmentin® Product-Specific Considerations		
Legend: CT = chewable tablet, S = suspension, T = tablet, XR = extended release.		
Strength	Form	Consideration

Augmentin® Product-Specific Considerations		
Legend: CT = chewable tablet, S = suspension, T = tablet, XR = extended release.		
Strength	Form	Consideration
400 mg	CT, S	q12h dosing
	CT	Contains phenylalanine
	S	For adults having difficulty swallowing tablets, 400 mg/5 mL suspension may be substituted for 875 mg tablet.
600 mg	S	q12h dosing
		Not for use in adults or children ≥ 40 kg
		<i>600 mg/5 mL suspension is not equivalent to or interchangeable with 200 mg/5 mL or 400 mg/5 mL due to differences in clavulanic acid.</i>

- Otitis media (Augmentin ES-600®): Children ≥ 3 months and < 40 kg : Oral: 90 mg/kg/day divided every 12 hours for 10 days in children with severe illness and when coverage for β -lactamase positive H. influenzae and M. catarrhalis is needed.

5) ข้อมูลจาก CP 2011⁽⁶⁾: ยา Co-amoxiclav (Augmentin ES-600) ได้รับการแนะนำการใช้ในแนวทางการรักษาหูชั้นกลางอักเสบ ชนิดเฉียบพลันของ American Academy of Pediatrics Subcommittee ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 2 เดือน-12 ปี

- For children with severe AOM (moderate to severe otalgia or fever ≥ 39 C)† or for children with recurrent or persistent acute otitis media due to *Streptococcus pneumoniae* (penicillin MIC ≤ 2 mcg/ml), *Haemophilus influenzae* (including beta-lactamase-producing strains), or *Moraxella catarrhalis* (including beta-lactamase-producing strains) characterized by risk factors (antibiotic exposure for acute otitis media within the preceding 3 months and either age ≤ 2 years or daycare attendance):

- Oral dosage (Augmentin ES-600 oral suspension): *Infants 2 months†*: Although the manufacturer recommends a maximum of 30 mg/kg/day amoxicillin component PO using only the 125 mg/5 ml formulation for infants < 3 months of age, clinical practice guidelines recommend 90 mg/kg/day amoxicillin component (Augmentin ES-600) PO divided every 12 hours for 10 days for patients ages 2 months to 12 years. ⁽¹⁰⁾

6) ข้อมูลจาก American Academy Family Physicians (AAFP) 2006⁽¹¹⁾: Clinical Practice Guidelines Compendium: Children with URI: กรณีที่มีอาการรุนแรงจะใช้ high-dosage amoxicillin/clavulanate (Augmentin; 80 to 90 mg per kg per day of amoxicillin component) เป็นยาหลักในการรักษา Otitis media (*Streptococcus pneumoniae*, nontypeable *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*)

ตารางที่ 2 ข้อมูลจาก American Academy Family Physicians ในการรักษา upper respiratory tract infection

Illness/pathogen	Indications for antibiotic treatment	Treatment	Antibiotic
------------------	--------------------------------------	-----------	------------

Illness/pathogen	Indications for antibiotic treatment	Treatment	Antibiotic
Otitis media Streptococcus pneumoniae, nontypeable Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis	When to treat with an antibiotic: recent, usually abrupt onset of signs and symptoms of middle ear inflammation and effusion and Presence of middle ear effusion that is indicated by any of the following: bulging of the tympanic membrane, limited or absent mobility of tympanic membrane, air fluid level behind the tympanic membrane, otorrhea and Signs or symptoms of middle ear inflammation as indicated by distinct erythema of the tympanic membrane or Distinct otalgia (discomfort clearly referable to the ear[s] that interferes with or precludes normal activity or sleep) When not to treat with an antibiotic: otitis media with effusion	Age group Younger than six months: antibiotics Six months to two years: antibiotics if diagnosis certain; antibiotics if diagnosis uncertain and severe illness Older than two years: antibiotics if diagnosis certain and severe illness Analgesics and antipyretics Always assess pain. If pain is present, treatment to reduce pain Oral: ibuprofen or acetaminophen (may use acetaminophen with codeine for moderate-severe pain) Topical: benzocaine	First-line therapy High-dosage amoxicillin (80 to 90 mg per kg per day) <i>If severe illness or additional coverage desired: high-dosage amoxicillin/clavulanate (Augmentin: 80 to 90 mg per kg per day of amoxicillin component)</i> Alternative therapy Nonanaphylactic penicillin-allergic: cefdinir (Omnicef), cefpodoxime (Vantin), or cefuroxime (Ceftin) Severe penicillin allergy: azithromycin (Zithromax) or clarithromycin (Biaxin) Unable to tolerate oral antibiotic: ceftriaxone (Rocephin)

- 7) ข้อมูลจาก *The Journal Of Family Practice* , APRIL 2005⁽¹²⁾: แนะนำ Amoxicillin/clavulanate, mostly “ES” 80–90 mg/kg/d เป็นยาทางเลือกในการรักษา acute otitis media

ตารางที่ 3 Consistency of guidelines for acute otitis media

All recommend as first-line	Amoxicillin, mostly at 80–90 mg/kg/d	
All recommend as second-line	<i>Amoxicillin/clavulanate, mostly “ES” 80–90 mg/kg/d</i>	
Some recommend as second-line	Cefdinir 14 mg/kg/d Cefprozil 30 mg/kg/d Cefuroxime axetil 30 mg/kg/d	Cefpodoxime 10 mg/kg/d Ceftriaxone 50 mg/kg/d
Not recommended by any guideline Unless pathogen known to be sensitive; patient had severe allergic reaction to penicillin or amoxicillin; or combined with another antibiotic that is effective against additional organisms	Azithromycin Clarithromycin Trimethoprim/sulfamethoxazole Erythromycin/sulfisoxazole Cefaclor Loracarbef Cefixime Ceftibuten Clindamycin	

- 8) ข้อมูลจาก *CCIS*⁽²⁾: Amoxicillin/clavulanate 2000/125 mg (1000/62.5 mg 2 tablet) และ Amoxicillin/clavulanate 875/125 mg มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเท่ากันในการรักษา community-acquired pneumonia ซึ่งผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีทั้ง 2 ขนาด โดยให้ Amoxicillin/clavulanate 2000/125 mg (1000/62.5 mg 2 tablet) วันละ 2 ครั้ง และให้ Amoxicillin/clavulanate 875/125 mg วันละ 3 ครั้ง

1. J Antimicrob Chemother. 2006 Mar;57(3):536-45. Epub 2006 Jan 30.

Efficacy and safety of twice-daily pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in the treatment of adults with community-acquired pneumonia in a country with a high prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*.

Siquier B, Sánchez-Alvarez J, García-Mendez E, Sabriá M, Santos J, Pallarés R, Twynholm M, Dal-Ré R; 620 Clinical Study Group.

Emergency Room, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain.

OBJECTIVES: This randomized, double-blind, non-inferiority trial evaluated the efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate 2000/125 mg twice daily versus amoxicillin/clavulanate 875/125 mg three times daily, both given orally for 7 or 10 days, in the treatment of adults with community-acquired pneumonia in Spain, a country with a high prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*.

PATIENTS AND METHODS: Following 2:1 randomization, 566 patients (intent-to-treat population) received either amoxicillin/clavulanate 2000/125 mg (n = 374) or amoxicillin/clavulanate 875/125 mg (n = 192).

RESULTS: Among the patients who did not deviate from the protocol (clinical per-protocol population), clinical success at day 21-28 post-therapy (test of cure; primary efficacy endpoint) was 92.4% (266/288) for amoxicillin/clavulanate 2000/125 mg and 91.2% (135/148) for amoxicillin/clavulanate 875/125 mg (treatment difference, 1.1; 95% confidence interval, -4.4, 6.6). Bacteriological success at test of cure in the bacteriology per-protocol population was 90.8% (79/87) with amoxicillin/clavulanate 2000/125 mg and 86.0% (43/50) with amoxicillin/clavulanate 875/125 mg (treatment difference 4.8; 95% confidence interval, -6.6, 16.2). At test of cure, amoxicillin/clavulanate 2000/125 mg was clinically and bacteriologically effective against 7/7 penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (MIC > or = 2 mg/L) isolates (including three amoxicillin non-susceptible strains) and amoxicillin/clavulanate 875/125 mg against 5/5 isolates (including one amoxicillin non-susceptible strain).

CONCLUSIONS: Both treatment regimens were well tolerated. Amoxicillin/clavulanate 2000/125 mg was at least as effective clinically and as safe as amoxicillin/clavulanate 875/125 mg in the treatment of community-acquired pneumonia in adults in a country with a high prevalence of penicillin-resistant *S. pneumoniae* and has a more convenient twice daily posology.

PMID: 16446376 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Sep;48(9):3323-31.

Double-blind, randomized study of the efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2,000/125 milligrams) versus those of amoxicillin-clavulanate (875/125 milligrams), both given twice daily for 7 days, in treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults.

File TM Jr, Lode H, Kurz H, Kozak R, Xie H, Berkowitz E; 600 Study Group.

Summa Health System, Akron, OH 44304, USA. filet@summa-health.org

This randomized, double-blind, noninferiority trial was designed to demonstrate that pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2,000/125 mg) was at least as effective clinically as amoxicillin-clavulanate 875/125 mg, both given twice daily for 7 days, in the treatment of community-acquired pneumonia in adults. In total, 633 clinically and radiologically confirmed community-acquired pneumonia patients (intent-to-treat population) were randomized to receive either oral amoxicillin-clavulanate 2,000/125 mg (n = 322) or oral amoxicillin-clavulanate 875/125 mg (n = 311). At screening, 160 of 633 (25.3%) patients had at least one typical pathogen isolated from expectorated or invasive sputum samples or blood culture (bacteriology intent-to-treat population). *Streptococcus pneumoniae* (58 of 160, 36.3%), methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (34 of 160, 21.3%), and *Haemophilus*

influenzae (33 of 160, 20.6%) were the most common typical causative pathogens isolated in both groups in the bacteriology intent-to-treat population. Clinical success in the clinical per protocol population at test of cure (days 16 to 37), the primary efficacy

endpoint, was 90.3% (223 of 247) for amoxicillin-clavulanate 2,000/125 mg and 87.6% (198 of 226) for amoxicillin-clavulanate 875/125 mg (treatment difference, 2.7; 95% confidence interval, -3.0, 8.3). Bacteriological success at test of cure in the bacteriology per protocol population was 86.6% (58 of 67) for

amoxicillin-clavulanate 2,000/125 mg and 78.4% (40 of 51) for amoxicillin-clavulanate 875/125 mg (treatment difference, 8.1%; 95% confidence interval, -5.8, 22.1). Both therapies were well tolerated.

Amoxicillin-clavulanate 2,000/125 mg twice daily was shown to be as clinically effective as amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days in the treatment of adult patients with community-acquired pneumonia, without a noted increase in the reported rate of adverse events.

PMCID: PMC514768

PMID: 15328092 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3. J Antimicrob Chemother. 2003 Nov;52(5):826-36. Epub 2003 Oct 16.

Oral pharmacokinetically enhanced co-amoxiclav 2000/125 mg, twice daily, compared with co-amoxiclav 875/125 mg, three times daily, in the treatment of community-acquired pneumonia in European adults.

Garau J, Twynholm M, Garcia-Mendez E, Siquier B, Rivero A; 557 Clinical Study Group.

Department of Medicine, Hospital Mutua de Terrassa, Barcelona, Spain.

jagarau@terra.es

OBJECTIVES: Pharmacokinetically enhanced co-amoxiclav 2000/125 mg was designed to achieve high serum concentrations of amoxicillin over the 12 h dosing interval to eradicate *Streptococcus pneumoniae* with amoxicillin MICs of at least 4 mg/L.

METHODS: This randomized, double-blind, double-dummy, multicentre study compared the efficacy and safety of oral co-amoxiclav 2000/125 mg twice daily versus co-amoxiclav 875/125 mg three times daily, for 7 or 10 days, in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP).

RESULTS: The per-protocol (PP) population at follow-up (Days 18-39) comprised 114 patients receiving co-amoxiclav 2000/125 mg and 116 receiving co-amoxiclav 875/125 mg. Clinical success at follow-up (primary efficacy endpoint) in the clinical PP population was 94.7% (108/114) for co-amoxiclav 2000/125 mg versus

88.8% (103/116) for co-amoxiclav 875/125 mg [treatment difference (TD) = 5.9%, 95% CI: 1.1, 13.0]. Bacteriological success in the bacteriology PP population at follow-up was 85.0% (17/20) for co-amoxiclav 2000/125 mg versus 77.3%

(17/22) for co-amoxiclav 875/125 mg (TD = 7.7%, 95% CI: 15.8, 31.2). Penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) were isolated in three patients (including two with bacteraemia) in the co-amoxiclav 2000/125 mg group (amoxicillin MICs 8 mg/L, penicillin MICs 4 mg/L) and one in the comparator group; all were clinical and bacteriological successes. Co-

amoxiclav 2000/125 mg and co-amoxiclav 875/125 mg were associated with adverse events leading to withdrawal in 6.3% and 6.2% of

patients, respectively.

CONCLUSIONS: Co-amoxiclav 2000/125 mg twice daily was at least as effective clinically as co-amoxiclav 875/125 mg three times daily in the treatment of CAP. Although few patients in this study had PRSP infection, 3/3 were successfully treated with co-amoxiclav 2000/125 mg.

3.1.2 ความปลอดภัย

ข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ปรากฏในฐานข้อมูลต่าง ๆ (MM 2011, Uptodate 2011 และ FDA) กล่าวถึงเพียงการได้รับยา Amoxicillin/clavulanic acid ว่ามีอุบัติการณ์การเกิด diarrhea มากกว่าการได้รับยา amoxicillin เดี่ยว และเกิด diarrhea มากขึ้นเมื่อขนาดการใช้ยาสูงขึ้น (MM 2011) แต่ไม่มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างกันในแต่ละอัตราส่วนระหว่างยา Amoxicillin/clavulanic acid ที่ชัดเจนเพียงพอในการสนับสนุนการใช้ยา co-amoxiclav รูปแบบ dry syp 600/42.9 mg

ข้อมูลจาก Uptodate 2011⁽⁹⁾ กล่าวถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ท้องร่วง (3% ถึง 34%) ซึ่งอุบัติการณ์แตกต่างกันไปตามปริมาณและ regimen ที่ใช้ แต่อย่างไรก็ตามอาการท้องร่วงจะหายภายหลังจากการหยุดยาปฏิชีวนะ (FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)) จากการสืบค้นไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างปริมาณ clavulanic acid กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา พบเพียงการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาปฏิชีวนะที่แตกต่างกันว่าการใช้ยา co-amoxiclav เกิดท้องร่วงมากกว่ายาปฏิชีวนะตัวอื่นเท่านั้น

1) ข้อมูลจาก Micromedex 2011⁽²⁾

Common ADR
<ul style="list-style-type: none"> ■ Dermatologic: Diaper rash (3.5%), Rash (1.1% to 3%) ■ Gastrointestinal: Diarrhea (2.9% to 14.5%), Loose stool (1.6%), Nausea (2.1% to 3%), Vomiting (1% to 2.2%) ■ Reproductive: Mycosis (3.3%), Vaginitis (1%) ■ Other: Candidiasis (1.4%)
Serious ADR
<ul style="list-style-type: none"> ■ Dermatologic: Stevens-Johnson syndrome (rare) ■ Hepatic: Cholestasis, Hepatotoxicity (infrequent) ■ Immunologic: Anaphylaxis
ADVERSE REACTIONS
GASTROINTESTINAL : Diarrhea
1) Incidence: 2.9% to 14.5% (Prod Info Amoxicillin/Clavulanate Potassium oral tablets, 2008; Prod Info AUGMENTIN XR(R) extended release tablets, 2006; Prod Info AUGMENTIN(R) powder for oral suspension , chewable tablets, 2009)
2) In clinical trials, diarrhea was reported in 2.9% to 14.5% of patients treated with amoxicillin/clavulanate potassium therapy. Side effects increased with higher doses (Prod Info Amoxicillin/Clavulanate Potassium oral tablets, 2008; Prod Info AUGMENTIN XR(R) extended release tablets, 2006; Prod Info AUGMENTIN(R) powder for oral suspension , chewable tablets, 2009).

2) ข้อมูลจาก Uptodate 2011 สืบค้น ณ วันที่ 1 กันยายน 2554⁽⁹⁾

Adverse Reactions Significant : Drug information
>10%: Gastrointestinal: Diarrhea (3% to 34%; incidence varies upon dose and regimen used)
1% to 10%:
<ul style="list-style-type: none"> ■ Dermatologic: Diaper rash, skin rash, urticaria ■ Gastrointestinal: Abdominal discomfort, loose stools, nausea, vomiting

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Genitourinary: Vaginitis, vaginal mycosis ▪ Miscellaneous: Moniliasis
<1% (Limited to important or life-threatening): Alkaline phosphatase increased, cholestatic jaundice, flatulence, headache, hepatic dysfunction, hepatitis, liver function tests increased, prothrombin time increased, thrombocytosis, vasculitis (hypersensitivity)
Adverse Reactions Significant : Pediatric drug information
Gastrointestinal: Nausea, vomiting, abdominal pain, pseudomembranous colitis; incidence of diarrhea (9%) is higher than with amoxicillin alone

3) ข้อมูลจาก FDA : Augmentin (amoxicillin/clavulanate potassium) Tablets : Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2008⁽¹³⁾

<p>Precaution Information for Patients :</p> <p>Diarrhea is a common problem caused by antibiotics which usually ends when the antibiotic is discontinued.</p>

3.1.3 ราคายา

ตารางที่ 4 ราคายา amoxicillin/clavulanate

Generic name	รูปแบบ/ความแรง	ราคาที่ รพ.สต. จัดซื้อ ปี 2553	
		Original	Generic
Amoxicillin trihydrate + Potassium clavulanate	dry syrup 125+31.25 mg (60 ml)	132.96	71.64
	dry syrup 125+31.25 mg (70 ml)	-	42.00
	dry syrup 200+28 mg (70 ml)	308.16	100.01
	dry syrup 250+62.5 mg (60 ml)	-	140.00
	dry syrup 400+57 mg (35 ml)	293.79	181.90
	dry syrup 400+57 mg (50 ml)	-	146.30
	dry syrup 400+57 mg (70 ml)	577.87	189.12
	dry syrup 600+42.9 mg (50 ml)	551.05	-
	dry syrup 600+42.9 mg (70 ml)	-	342.4
	film coated tablet 250+125 mg	12.98	6.74
	film coated tablet 500+125 mg	36.38	8.22
	film coated tablet 875+125 mg	48.60	9.95
	SR tablet 1000+62.5 mg	23.41	-

หมายเหตุ :

- Amoxicillin trihydrate + Potassium clavulanate dry syrup 600+42.9 mg (50 ml) ราคา price list (รวม VAT) เท่ากับ 577.88 บาท (ราคาเสนอเข้าบัญชี (รวม VAT) เท่ากับ 502.90 บาท)
- Amoxicillin trihydrate + Potassium clavulanate dry syrup 600+42.9 mg (100 ml) ราคา price list (รวม VAT) เท่ากับ 1,070.00 บาท (ราคาเสนอเข้าบัญชี (รวม VAT) เท่ากับ 930.90 บาท)

3.2 ampicillin/sulbactam

3.2.1 การบริหารยา⁽²⁾

Amoxicillin / clavulanate:

- B) Effects of Food
 - 1) Amoxicillin: no effect; potassium clavulanate: enhanced absorption (Prod Info Amoxicillin/Clavulanate Potassium oral tablets, 2008)
 - a) Administration with food does not alter the absorption of amoxicillin, however absorption of potassium clavulanate may be enhanced. In 1 study, dosing immediate-release amoxicillin/potassium clavulanate 30 and 150 minutes after the start of a high-fat meal reduced the relative bioavailability of clavulanate. Clinical studies to demonstrate the efficacy and safety of amoxicillin/potassium clavulanate were performed without regard to meals (Prod Info Amoxicillin/Clavulanate Potassium oral tablets, 2008).

Ampicillin / subactam: ไม่พบข้อมูล

Ampicillin:

- B) Effects of Food
 - 1) Food delays or reduces oral absorption (Sabto et al, 1973a).

3.2.2 ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย

1) การประเมินยาโดย Micromedex

ตารางที่ 5 การประเมินยาโดย Micromedex⁽²⁾

Indications	Evaluation	Amoxicillin/clavulanate		Ampicillin/sulbactam	
		Adult	Pediatric	Adult	Pediatric
Acute otitis media	US FDA Approval	Yes	Yes	-	-
	Efficacy	E	E	-	-
	Recommendation	IIa	IIa	-	-
	Strength of evidence	B	B	-	-
Community acquired pneumonia	US FDA Approval	Yes	Yes	No	No
	Efficacy	E	E	-	F
	Recommendation	IIb	IIb	-	IIa
	Strength of evidence	B	B	-	B
Infection of skin AND/OR subcutaneous tissue	US FDA Approval	Yes	Yes	Yes	Yes
	Efficacy	E	E	E	E
	Recommendation	IIa	IIa	IIa	IIa
	Strength of evidence	B	B	B	B
Infectious disease of abdomen	US FDA Approval	-	-	Yes	No
	Efficacy	-	-	F	-
	Recommendation	-	-	IIa	-
	Strength of evidence	-	-	B	-
Lower respiratory tract infection	US FDA Approval	Yes	Yes	-	-
	Efficacy	E	E	-	-
	Recommendation	IIa	IIa	-	-
	Strength of evidence	B	B	-	-
Pelvic inflammatory disease	US FDA Approval	-	-	Yes	No
	Efficacy	-	-	E	-

	Recommendation	-	-	Ila	-
	Strength of evidence	-	-	B	-
Sinusitis	US FDA Approval	Yes	Yes	-	-
	Efficacy	E	E	-	-
	Recommendation	Ila	Ila	-	-
	Strength of evidence	B	B	-	-
Urinary tract infectious disease	US FDA Approval	Yes	Yes	No	No
	Efficacy	F	F	I	I
	Recommendation	IIb	IIb	III	III
	Strength of evidence	B	B	B	B

หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, Ila, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, Ila = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

2) ข้อมูลจาก Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed วันที่ 28 มกราคม 2556 ด้วยคำสำคัญ ("Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh]) AND "sultamicillin" [Supplementary Concept]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] พบทั้งหมด 4 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องเหลือ 2 ผลลัพธ์ พบว่า ประสิทธิภาพของยา amoxicillin/clavulanate และ ampicillin/sulbactam ไม่แตกต่างกัน แต่ amoxicillin/clavulanate อาจทำให้ท้องร่วงได้มากกว่า

ตารางที่ 6 สรุปผลการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบระหว่าง amoxicillin / clavulanate และ ampicillin / sulbactam

No.	Authors, year	Patients	Intervention	N	Results	Conclusion
1	Schütz 1990 ⁽⁴⁾	uncomplicated urinary tract infections	Amox/clav 625 mg t.i.d. Amp/sulb 750 mg b.i.d.	66 66	Efficacy: Both were cured equally, 56 vs 61 (90.3% vs 95.3%) Safety: Both were well tolerated, no serious adverse effect reported	Amox/clav = Amp/sulb
2	Ferreira 2006 ⁽³⁾	upper respiratory tract infections	Amox/clav 500 mg t.i.d. Amp/sulb 375 mg b.i.d.	49 48	Efficacy: Both were cured equally 97.4% vs 93.2% Safety: Both were same, except diarrhea was more in amox/clav (70.6%) than amp/sulb (29.4%), P = .0164	Amox/clav = Amp/sulb, but amox/clav caused more diarrhea

3	Lipsky 2004 ⁽¹⁴⁾	Excluded	Amp/sulb was intravenous preparation
4	Rush 2007 ⁽¹⁵⁾	Excluded	Amox/clav was in both interventions

Amox/clav = Amoxicillin / clavulanate

Amp/sulb = Ampicillin / sulbactam

3.2.3 ราคายา

จากการสืบค้นฐานข้อมูล ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ และระบบงานยา ระบบสำนักงานอัตโนมัติ กระทรวงสาธารณสุข ด้วยคำสำคัญ ampicillin เมื่อวันที่ 28 มกราคม 2556 ไม่พบข้อมูลการจัดซื้อยา ampicillin / sulbactam⁽⁵⁾ จึงไม่สามารถเปรียบเทียบทางด้านราคาได้

References:

1. Cheng AC, Chierakul W, Chaowagul W, Chetchotisakd P, Limmathurotsakul D, Dance DAB, et al. Consensus guidelines for dosing of amoxicillin-clavulanate in melioidosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):208-9.
2. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 1]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
3. Ferreira JB, Rapoport PB, Sakano E, Kós AO, Piltcher OB, Pignatari SS, et al. Efficacy and safety of Sultamicillin (Ampicillin/Sulbactan) and Amoxicillin/Clavulanic acid in the treatment of upper respiratory tract infections in adults--an open-label, multicentric, randomized trial. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(1):104-11.
4. Schütz W. [Treatment of uncomplicated urinary tract infections. Effectiveness and tolerance of sultamicillin compared with amoxicillin/clavulanic acid] [Article in German]. *Fortschr Med.* 1990;108(18):365-8.
5. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ราคายาและเวชภัณฑ์ [online]. นนทบุรี: ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข; 2013 [updated 2013; cited 2013 Jan 28]; Available from: http://dmsic.moph.go.th/price/price1_1.php?method=drug.
6. Clinical Pharmacology [database on CD-ROM]. Version 3.09. [cited 1 Sep 2011]. Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2011.
7. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 61 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 1]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
8. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. BNF for children 2011-2012 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 1]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
9. UpToDate Inc. Uptodate [online]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 1]; Available from: <http://www.uptodate.com/home>.
10. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2004;113:1451-65.
11. Wong DM, Blumberg DA, Lowe LG. Guidelines for the use of antibiotics in acute upper respiratory tract infections. *Am Fam Physician.* 2006;74(6):956-66.

12. Pichichero ME, Casey JR. Acute otitis media: Making sense of recent guidelines on antimicrobial treatment. *J Fam Pract.* 2005;54(4):313-22.
13. U.S. Food and Drug Administration. Augmentin (amoxicillin/clavulanate potassium) tablets April 2008 [online]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2008 [updated 2008 Apr; cited 2011 Sep 1]; Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm125057.htm>.
14. Lipsky BA, Itani K, Norden C, Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis.* 2004;38(1):17-24.
15. Rush DE, Abdel-Haq N, Zhu JF, Aamar B, Malian M. Clindamycin versus Unasyn in the treatment of facial cellulitis of odontogenic origin in children. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46(2):154-9.